

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 8
2023



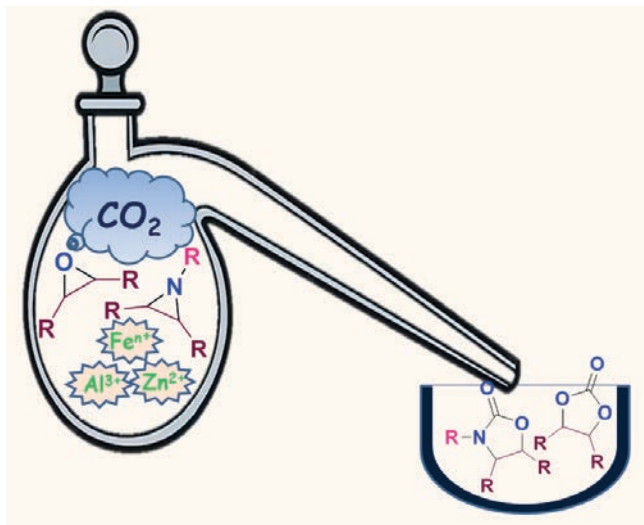
СОДЕРЖАНИЕ

Том 59, номер 8, 2023

Применение CO_2 как C_1 -синтона в органической химии: II. Каталитическое получение циклических карбонатов (карбаматов) из CO_2 и эпоксидов (азиридинов)

Кузнецов Н.Ю., Белецкая И.П.

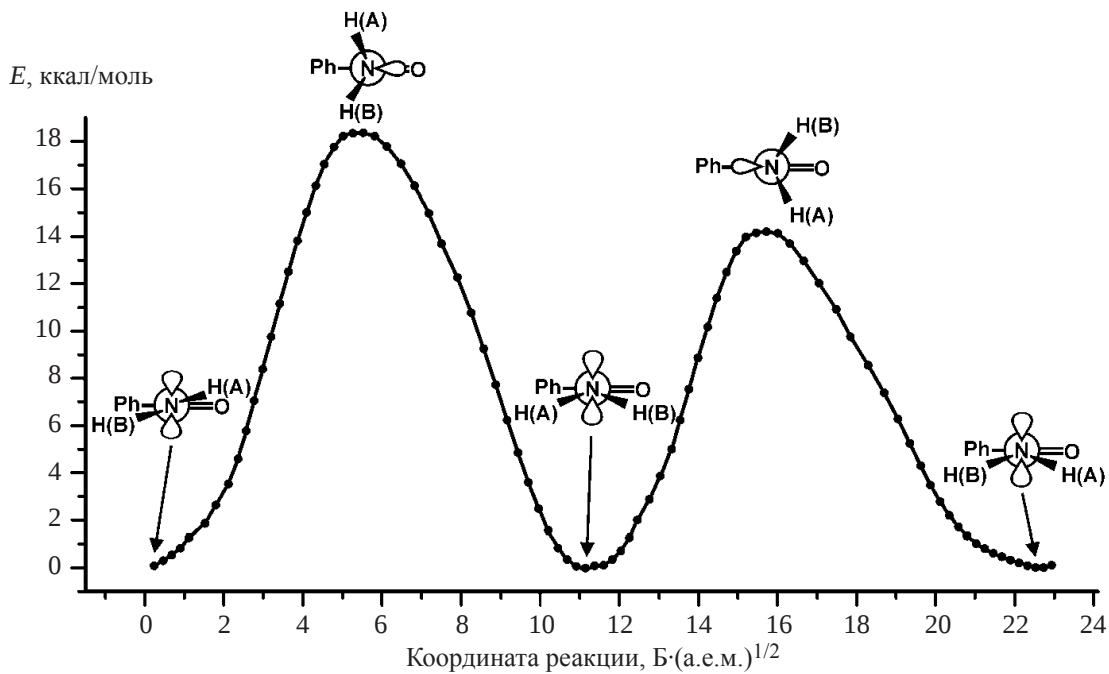
973

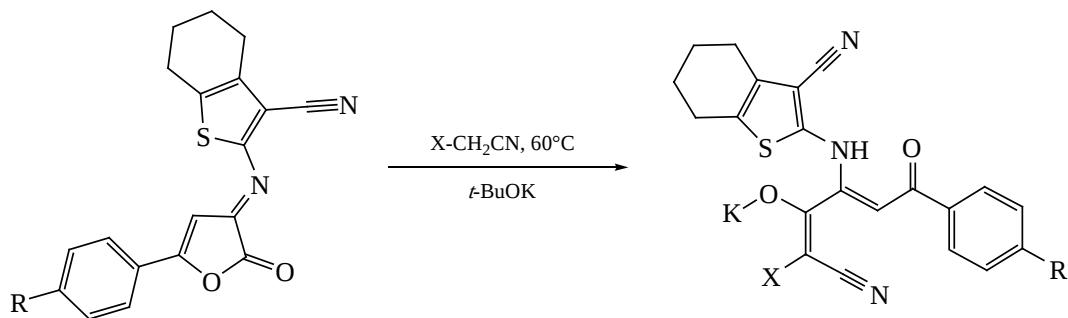
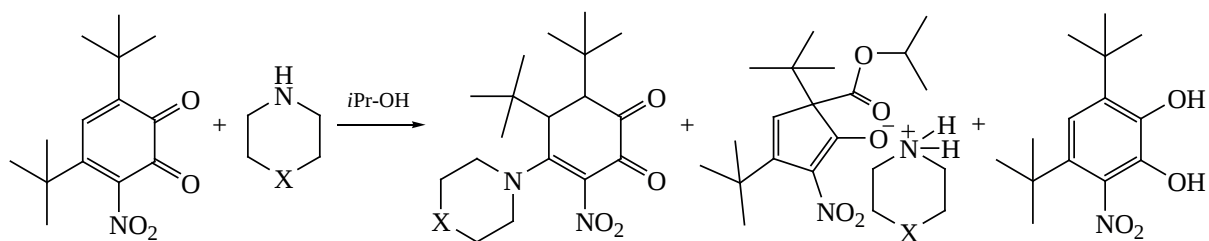
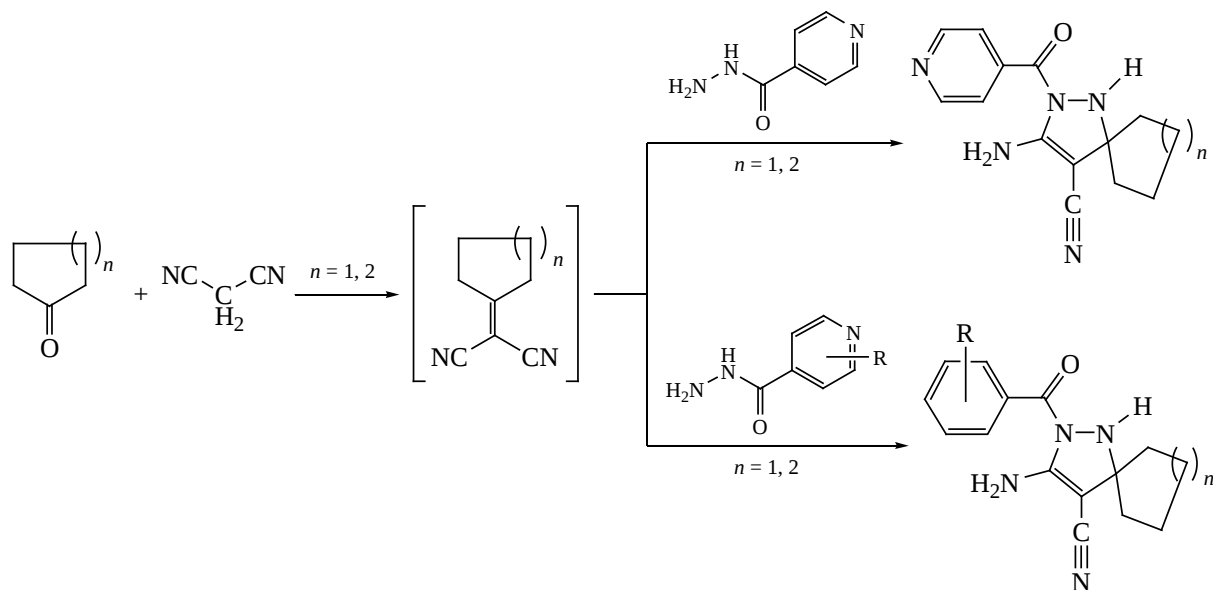


Динамическая структура молекул в растворе по данным спектроскопии ЯМР и квантово-химических расчетов: IV. Бензамид

Станишевский В.В., Шестакова А.К., Чертков В.А.

1012

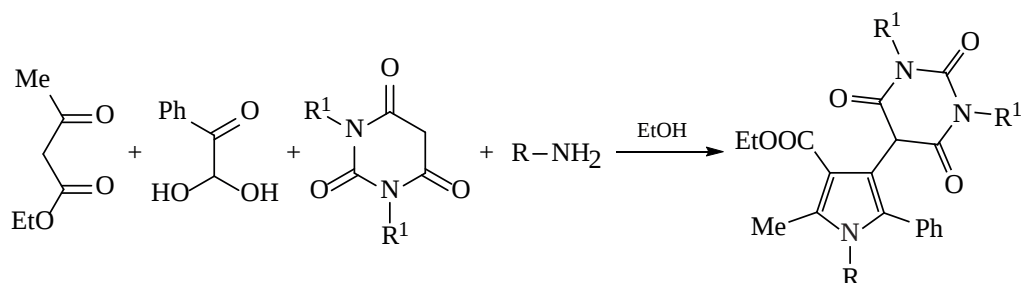




Четырехкомпонентная конденсация ацетоуксусного эфира, гидрата фенилглиоксаля, барбитуровой кислоты и первичных аминов

Андин А.Н., Кухарев А.В.

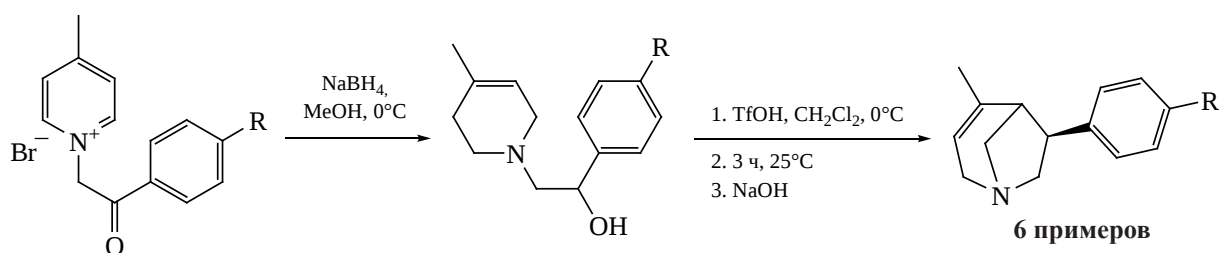
1050



Синтез 4-метил-6-(4-R-фенил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-енов

Шадрикова В.А., Шумкова А.А., Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н.

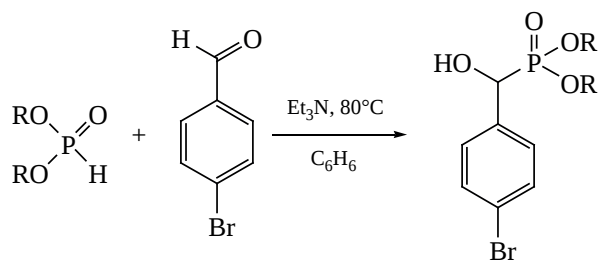
1057



Синтез, кристаллическая структура и биологическая активность α-гидроксифосфонатов

Седов А.Н., Давлетишин Р.Р., Давлетишина Н.В., Ивишин К.А., Федонин А.П., Осогосток А.Р., Шулаева М.П.

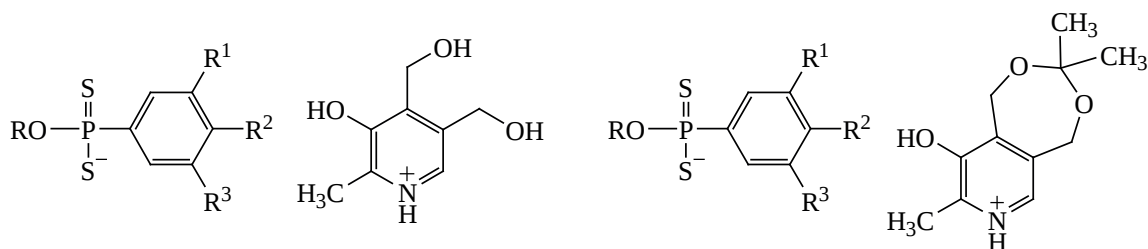
1065

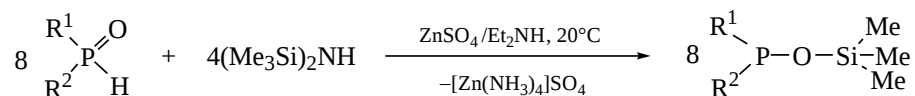


Пиридоксиниевые соли О-монотерпениларилдитиофосфоновых кислот

Низамов И.С., Яковлев А.А., Низамов И.Д., Мавров Е.А., Батыева Э.С., Черкасов Р.А.

1072

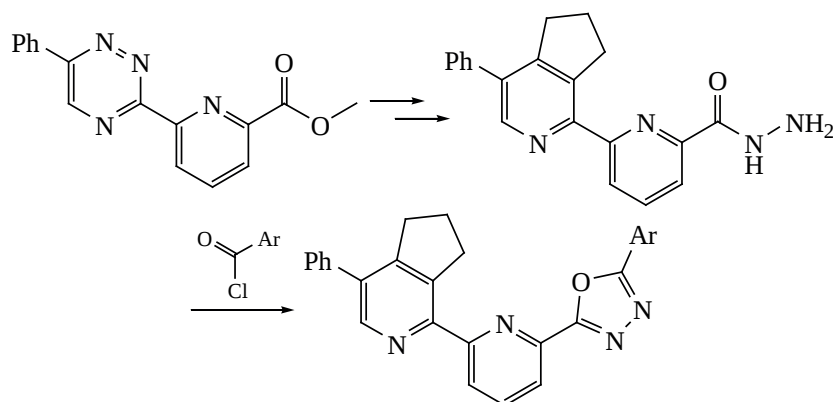




КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

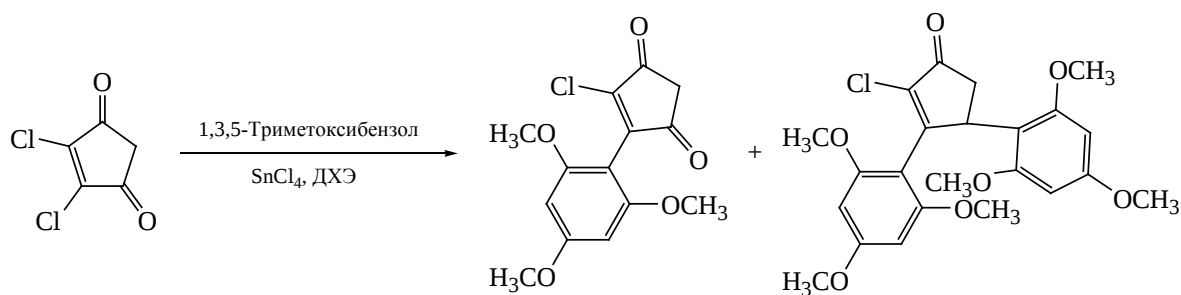
Эффективный подход к синтезу 2-([5'-арил-2,2'-бипиридин]-6-ил)-5-арил-1,3,4-оксадиазолов
 Валиева М.И., Старновская Е.С., Копчук Д.С., Шарафиева Э.Р., Словеснова Н.В.,
 Ковалев И.С., Носова Э.В., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н.

1091



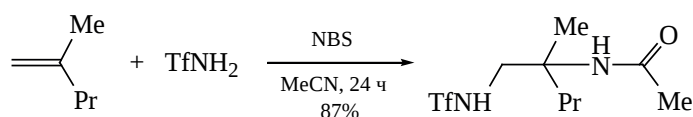
Продукт двойного ацилирования в промотируемой SnCl_4 реакции 4,5-дихлорциклопент-2-ен-1,3-диона с 1,3,5-триметоксибензолом
 Егоров В.А., Хасанова Л.С., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С.

1096



NBS-индуцируемое трифламинирование 2-метил-1-пентена
 Астахова В.В., Москалик М.Ю.

1100



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Андин А.Н.	1050	Кухарев А.В.	1050	Старкова А.В.	1041
Астахова В.В.	1100	Липин Д.В.	1041	Старновская Е.С.	1091
Батыева Э.С.	1072	Мавров Е.А.	1072	Стрелкова Т.В.	1084
Белецкая И.П.	973	Малай В.И.	1032	Таказова Р.У.	1084
Брель В.К.	1084	Мещерякова А.А.	1025	Федонин А.П.	1065
Буяновская А.Г.	1084	Минкин В.И.	1032	Хасанова Л.С.	1096
Валиева М.И.	1091	Мифтахов М.С.	1096	Черкасов Р.А.	1072
Гималова Ф.А.	1096	Моргалюк В.П.	1084	Чертков В.А.	1012
Давлетшин Р.Р.	1065	Москалик М.Ю.	1100	Чупахин О.Н.	1091
Давлетшина Н.В.	1065	Неумоина К.С.	1025	Шадрикова В.А.	1057
Демидов О.П.	1032	Низамов И.Д.	1072	Шадрин В.М.	1041
Егоров В.А.	1096	Низамов И.С.	1072	Шарафиева Э.Р.	1091
Зырянов Г.В.	1091	Носова Э.В.	1091	Шестакова А.К.	1012
Ивахненко Е.П.	1032	Осогосток А.Р.	1065	Шипиловских Д.А.	1041
Ившин К.А.	1065	Пархома К.Ю.	1041	Шипиловских С.А.	1041
Климочкин Ю.Н.	1057	Пулина Н.А.	1041	Ширяев В.А.	1057
Ковалев И.С.	1091	Седов А.Н.	1065	Шулаева М.П.	1065
Козлов Д.А.	1041	Словеснова Н.В.	1091	Шумкова А.А.	1057
Копчук Д.С.	1091	Сорокин В.В.	1025	Яковлев А.А.	1072
Кузнецов Н.Ю.	973	Станишевский В.В.	1012		

УДК 547.291; 542.941.7

ПРИМЕНЕНИЕ CO₂ КАК C₁-СИНТОНА В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ: II.¹ КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНАТОВ (КАРБАМАТОВ) ИЗ CO₂ И ЭПОКСИДОВ (АЗИРИДИНОВ)

© 2023 г. Н. Ю. Кузнецов^{a, b}, И. П. Белецкая^{c, *}

^a ФГБУН «Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН»,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 29

^b ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН» (ИНЭОС РАН),
Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28

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

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

Поступила в редакцию 30.04.2023 г.

После доработки 11.05.2023 г.

Принята к публикации 12.05.2023 г.

CO₂ является дешевым, доступным и практически неисчерпаемым источником синтетического углерода (C₁-синтон). Среди разнообразных превращений углекислого газа, синтез циклических органических карбонатов из эпоксидов и карбаматов из азиридинов можно отнести к приоритетным направлениям развития современного химического синтеза и катализа. Циклические карбонаты находят широкое применение в современной промышленности (электролиты, растворители, реагенты, полимерные материалы) и их использование и производство будет увеличиваться. На передний край исследований выходит разработка эффективных каталитических процессов, позволяющих осуществлять синтез карбонатов в мягких условиях (атмосферное давление CO₂ или ниже, температура синтеза – 25°C) с низкими нагрузками катализатора, который не теряет своей активности в течение длительного времени и является доступным. В настоящем обзоре проведен анализ существующих направлений и каталитических систем на основе солей дешевых и распространенных металлов Al³⁺, Fe²⁺⁽³⁺⁾ и Zn²⁺ для получения циклических карбонатов из эпоксидов и карбаматов из азиридинов.

Ключевые слова: углекислый газ, CO₂, C₁-синтон, эпоксиды, азиридины, циклические карбонаты, 1,3-оксазолидин-2-оны, катализ

DOI: 10.31857/S0514749223080013, **EDN:** JOQZXP

ВВЕДЕНИЕ

1. КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ АЛЮМИНИЯ
2. КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ЖЕЛЕЗА
3. КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ЦИНКА

¹ Сообщение I см. [1].

4. КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ

5. ЦИКЛОКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ АЗИРИДИНОВ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия исследования по изучению превращений углекислого газа в ценные соединения и материалы – тема повышенного интереса, обусловленного необходимостью поиска эффективных путей снижения эмиссии углекислого газа в атмосферу [2, 3]. Кроме того, переход традиционного технологического уклада промышленного производства на возобновляемые ресурсы с низким «углеродным следом» во всем цикле производства и утилизации продукции, требует новых процессов и технологий, где использование CO_2 в качестве C_1 -синтона играет ключевую роль [1]. Среди разнообразных трансформаций CO_2 получение циклических или полимерных карбонатов из эпоксидов (карбаматов из азиридинов) – одно из важнейших направлений химической науки. Карбонаты (карбаматы, мочевины) имеют фундаментальное энергетическое преимущество относительно других продуктов из CO_2 , поскольку в них не происходит изменения степени окисления углерода и, следовательно, на это нет дополнительных затрат энергии [3]. Органические карбонаты также относятся к промышленно важным соединениям [4], которые, помимо низкой токсичности и биodeградируемости, находят широкое применение в органическом синтезе [5–8], производстве высокочистых электролитов для литий-ионных батарей [8–11], растворителей [12–16], полимерных материалов и различных соединений [17–22].

Задача текущих исследований, направленных на получение циклических карбонатов из эпоксидов, заключается в создании устойчивого и дешевого высокоэффективного катализатора, который позволял бы осуществлять превращение в мягких условиях – атмосферное давление CO_2 и температура 25°C . Такой подход имеет большое значение, поскольку позволяет перейти от крупнотоннажной индустриальной химии к малотоннажным мелким производствам, которые могут быть локализованы непосредственно на источниках CO_2 – тепловых электростанциях, отопительных системах и произ-

водствах, связанных с повышенными выбросами углекислого газа. Это позволит не только снизить затраты, но и увеличить эффективность «зеленой» химии.

В настоящем обзоре представлены существующие направления в синтезе циклических карбонатов и карбаматов из эпоксидов и азиридинов на основе распространенных и дешевых металл-содержащих и безметалльных (ионные жидкости, органические молекулы) каталитических системах.

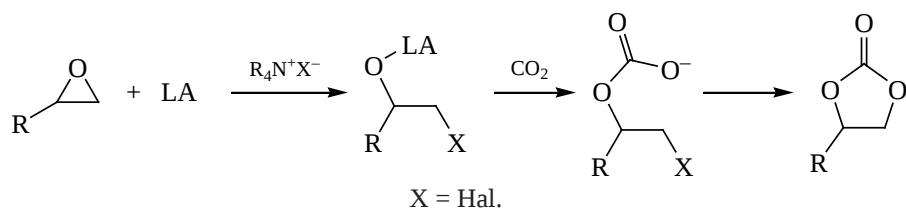
Особое место среди катализаторов этой реакции занимают металлокомплексы доступных и широко распространенных металлов – алюминия, железа, цинка и некоторых других [23, 24]. Эти металлы используются как в гомогенном, так и в гетерогенном катализе [25]. При этом их активность существенно зависит от природы лиганда в первом случае или от природы подложки – во втором. В лигандном окружении металлов широко используются каркасы салена [26–28], салфена [29], порфирина [30, 31], фенолятов [32], амидинатов [33] и др. [34, 35], а в качестве подложки – полимеры [36] или металлоорганические координационные полимеры (MOFs) [37].

1. КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ АЛЮМИНИЯ

Алюминий является третьим по распространенности химическим элементом после кислорода и кремния (O, 47%; Si, 29.5%; Al, 8.1%) и самым распространенным металлом в земной коре [38]. Наряду с доступностью и дешевизной, именно алюминий обладает необходимой Льюисовой кислотностью, определившей его широкое использование в каталитическом циклоприсоединении CO_2 к эпоксидам. На комплексах алюминия впервые удалось осуществить эту реакцию при комнатной (или «ambient») температуре и атмосферном давлении.

Общий механизм реакции образования циклических карбонатов включает раскрытие эпоксидного цикла при действии кислоты Льюиса (LA – Lewis acid) и нуклеофильной атаки галогенида четвертичной аммониевой соли с последующим

Схема 1



внедрением CO₂ по связи O-LA и внутримолекулярного нуклеофильного замещения галогенида на завершающей стадии (схема 1).

Всестороннее исследование этой реакции было проведено на комплексах алюминия с salen-овыми лигандами. Не с сотр. показали [39], что в присутствии простейшего salenового комплекса Al(salen)Cl происходит образование этиленкарбоната в ск. CO₂ (схема 2). Эффективность катализа значительно увеличивается при использовании со-катализаторов (1:1 с катализатором) – галогенидов тетрабутиламмония. Скорость катализа при 110°C была практически одинакова для Cl, Br и I-анионов, а селективность по этиленкарбонату при температуре 30°C составила 100% [40]. North с сотр. существенно улучшили каталитические системы на Al с salenовыми лигандами за счет применения биядерных комплексов [(salen)Al]₂O (схема 2) [26]. Давление CO₂ удалось снизить до 1 бар, а температуру до 25°C, при этом

salenовый комплекс с 1,2-циклогенсандиамином и 3,5-ди-*трет*-бутил-замещенной ароматической системой обеспечивает выход соответствующих алкилкарбонатов близкий к количественному.

При детальном изучении механизма реакции выяснилось, что роль *n*-Bu₄NBr не сводится только к атаке Br⁻ на электрофильный центр. Оказалось, что в ходе реакции аммонийная соль, частично разлагаясь, генерирует *n*-Bu₃N, который активирует CO₂ [41]. Исключительная эффективность биядерного катализатора позволила расширить синтез циклических карбонатов из ароматических и альфа-оксипоксидов [42]. Примечательны эксперименты, доказывающие высокую устойчивость алюминиевых комплексов, когда биядерный катализатор без потери активности был использован в 60 циклах. Единственное, при снижении скорости реакции периодически требовалась добавка со-катализатора *n*-Bu₄NBr, который, как известно, частично разлагается.

Схема 2

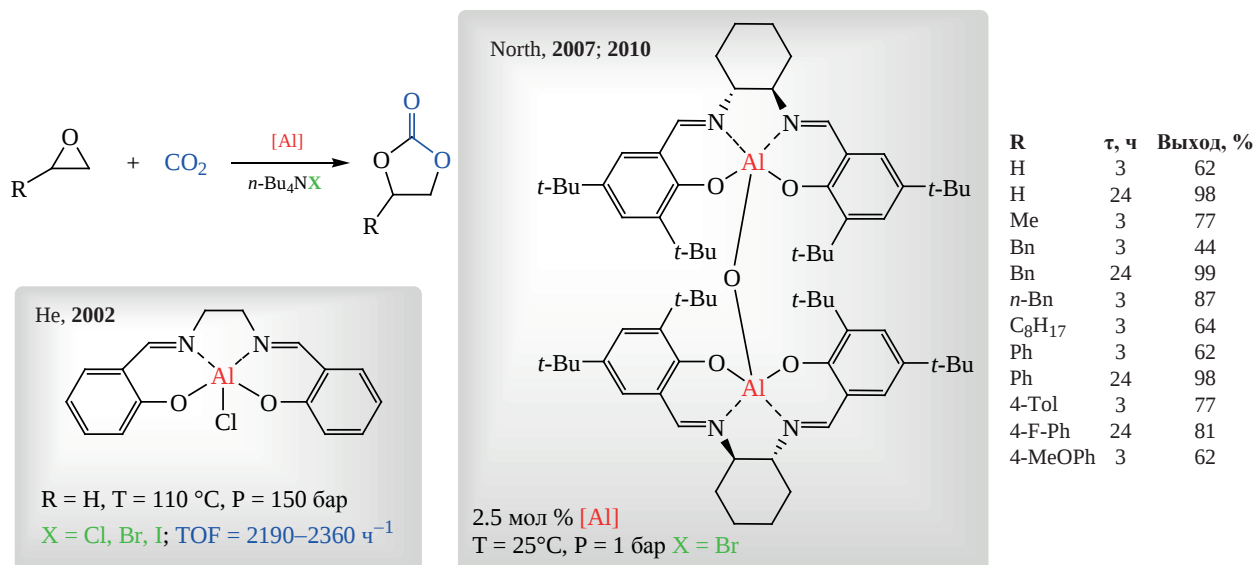
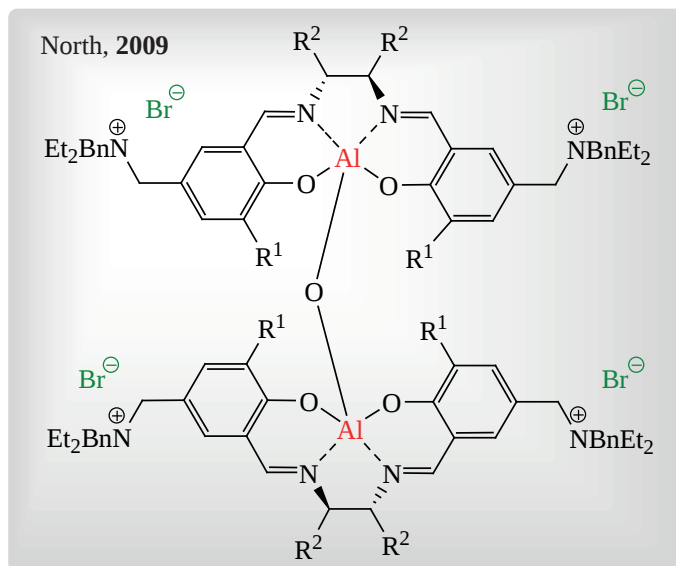


Схема 3



В то же время, возникла идея сконструировать однокомпонентный катализатор, объединяющий как центр Льюисовой кислотности, так и нуклеофильный со-катализатор. Это было реализовано на примере биядерного комплекса, в котором фрагменты салицилового альдегида включали бензиламмонийную соль бромид (схема 3) [43]. На одну молекулу комплекса приходилось четыре бромидные группы. Раскрытие эпоксидов в присутствии такого комплекса протекало достаточно эффективно и, в случае арил-замещенных эпоксидов, не уступало двухкомпонентной каталитической системе с со-катализатором, хотя с алкил-замещенными эпоксидами эффективность реакции была ниже.

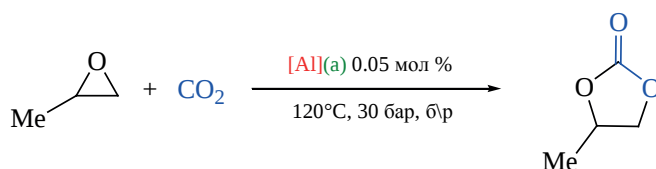
Модификация лиганда с заменой аммониевой соли на фосфониевую в реакции, катализируемой биядерным комплексом, оказалось также менее эффективной [44]. Это вполне согласуется с данными об образовании из тетраалкиламмониевой соли некоторого количества третичного амина в результате элиминирования по Зайцеву или Гоффману, а также ретрореакции Меньшуткина [45]. Поэтому в дальнейших исследованиях были получены комплексы с лигандами, изначально содержащими третичные аминогруппы [46, 47], либо с триалкиларилламмониевой группой [27], которая обладает большей термической устойчивостью. Liu и Darensbourg с сотр. [46] синтезировали серию новых Al-salen комплексов, содержащих в

качестве заместителей в бензольном кольце четвертичные пиридиниевые и имидазолиевые соли (схема 4).

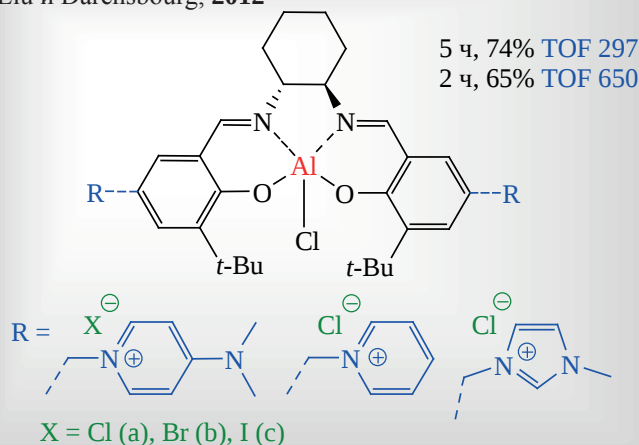
Оптимальную эффективность в синтезе циклического метилкарбоната продемонстрировал комплекс [Al](a) с *N,N*-диметиламинопиридиниевыми фрагментами с хлорид-анионами. Комплекс [Al](b) показал практически идентичные значения за 2 ч тестовой реакции. В условиях проведения реакции без растворителя, дистилляция карбоната до сухого остатка позволяет выделить катализатор после реакции {выход метилкарбоната > 80%, 1 ч, 0.2 мол % [Al](a)}. Его активность не снижается при повторном использовании (до четырех циклов). Белоконь и North с сотр. [27] синтезировали комплексы алюминия с родственными ариламмонийными группами непосредственно связанными с ароматической частью саленовой системы (схема 5).

Такая каталитическая система демонстрировала высокую активность при 25°C и 1 бар CO₂ на целом ряде замещенных эпоксидов. Авторы показали активирующий эффект добавки эквивалентного количества воды с триэтиламином к комплексу [Al-Cl], предполагая образование более активного димера. Оптимальными же условиями для 100% конверсии подавляющего большинства субстратов были 10 бар CO₂ и 35°C за 24 ч и 2.5 мол % [Al-Cl]. Катализатор практически не

Схема 4



Liu и Darensbourg, 2012



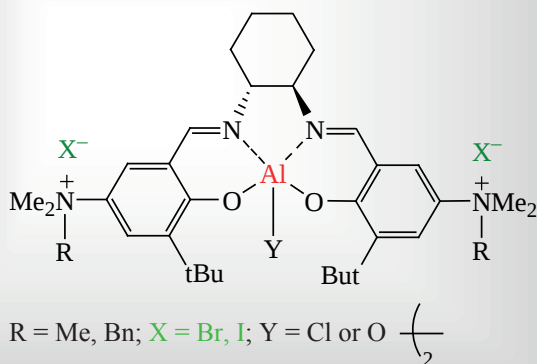
теряет активности за три цикла реакции с окисью стирола. Интересной особенностью данного комплекса является получение поликарбоната, в реакции с циклогексеноксидом.

С идеей упростить синтез и снизить стоимость лиганда North с сотр. [47] исследовали каталитиче-

скую активность димерного комплекса Salphen[Al] (схема 5). Салфеновый лиганд (Salphen) получают из коммерчески доступного 4-(диэтиламино)-салицилового альдегида и *o*-фенилендиамина, затем синтезируют Al-комплекс взаимодействием с Al(OEt)₃. Мономерный комплекс подвергают водной обработке и выделяют целевой димер

Схема 5

Belokon' и North, 2015



North, 2016

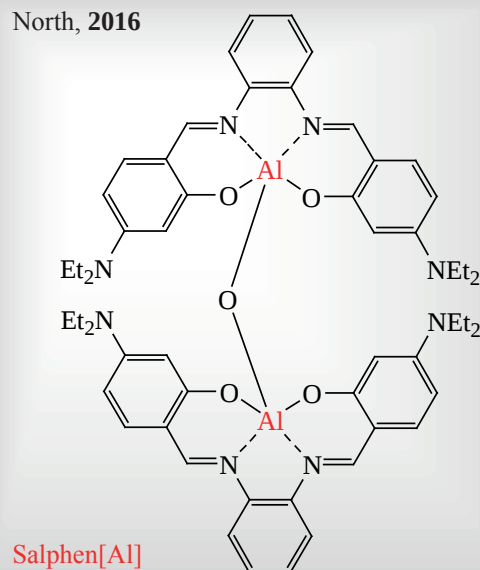
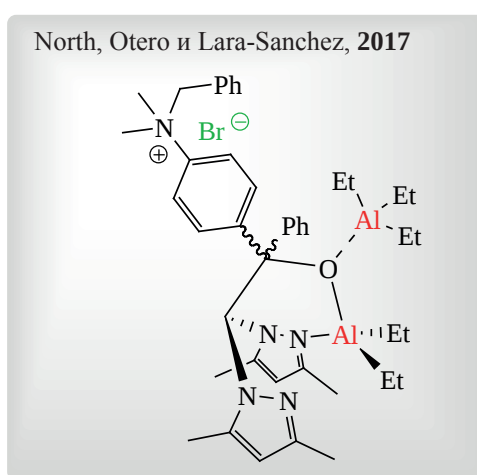
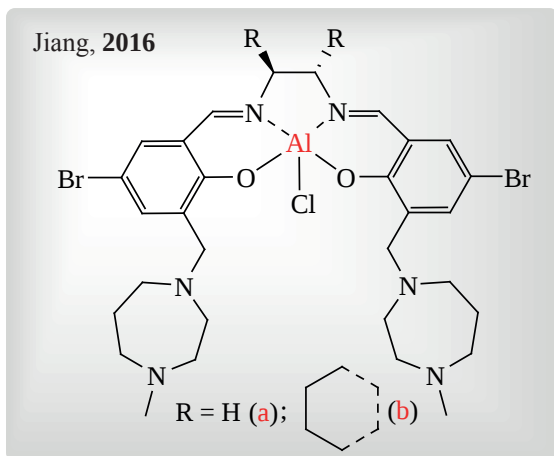
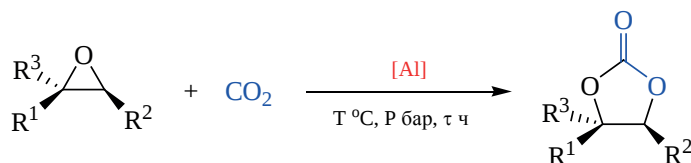


Схема 6



R ¹	R ²	R ³	Выход, %
Me	H	H	96 (a) 95 (b)
Et	H	H	95 (a) 94 (b)
MeOCH ₂	H	H	92 (a) 95 (b)
ClCH ₂	H	H	99 (a) 99 (b) [1 ч]
Ph	H	H	90 (a) 92 (b)
(CH ₂) ₄	H	H	45 (a) 42 (b) [12 ч]

100°C; 20 бар, 4 ч, [Al] (a) или (b) 1.0 мол %

R ¹	R ²	R ³	[Al], мол %	Конв., %	Выход, %
Ph	H	H	0.5	100	90
<i>n</i> -Oct	H	H	1.0	97	93
HOCH ₂	H	H	0.5	100	88
ClCH ₂	H	H	0.5	100	83
(CH ₂) ₄	H	H	1.5	79	75
(CH ₂) ₃	H	H	1.5	88	82
CH ₃	CH ₃	H	1.5	63	50
CH ₃	H	CH ₃	1.5	73	64
H	Ph	Ph	5.0	100	88 ^a
H	CH ₃	Ph	2.5	95	89

80°C; R^{2,3} = H – 10 бар, R^{2,3} ≠ H – 20 бар, 24 ч
^a 90°C

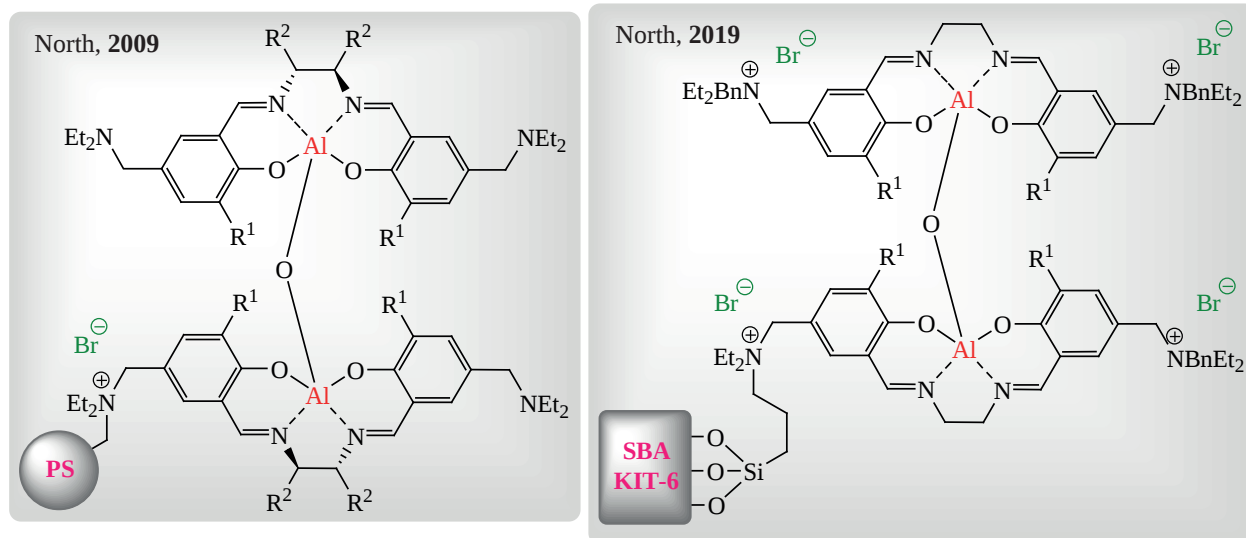
Salphen[Al] (схема 5). В тестовой реакции с окисью стирола использовали по 1.5 мол % Salphen[Al] и со-катализатора ТВАВ при 25°C и 1 бар CO₂. Активность салфенового комплекса оказалась значительно выше синтезированного ранее [27], за 3 ч конверсия оксида стирола достигала 50%, за 6 ч – 75% и за 24 ч – 100% и выходом карбоната 83%. Высокие значения конверсии были достигнуты и на других эпоксидах, наряду с высокими выходами соответствующих карбонатов. Менее активные субстраты, такие как циклогексен- и циклопентен-оксиды дают карбонаты с выходами 60 и 73% при 50°C и 10 бар CO₂. Основной причиной более высокой активности Salphen[Al] авторы считают

более высокую Льюисову кислотность алюминия в салфеновой системе.

Принцип объединения катализатора и со-катализатора в одной молекуле был использован и при применении других лигандов – нейтрального и цвиттерионного хирального лигандов в биядерном комплексе алюминия. Биядерные катализаторы с NNO-донорными гетероскорпионатными лигандами были разработаны North, Otero и Lara-Sanchez [48] (схема 6).

Для серии циклических карбонатов получены высокие выходы при малых концентрациях катализаторов (0.5–1.0 мол %), но, главное – дизаме-

Схема 7



ценные эпоксиды (1.5–5.0 мол % катализатора) также успешно реагировали с CO₂, хотя выходы часто были меньше конверсии.

В работе Jiang с сотр. [49] комплексы алюминия (схема 6) при карбоксилировании моно-замещенных эпоксидов при 100°C и давлении CO₂ 20 бар за 4 ч приводили к стабильно высоким выходам (90–99%), однако в случае окиси циклогексена выходы за 12 ч составили только 42–45%.

Саленовые комплексы алюминия доказали свою эффективность не только в гомогенном, но и гетерогенном варианте каталитического карбоксилирования эпоксидов. Циклизация осуществля-

ется в достаточно мягких условиях, а катализатор легко извлекается для повторного использования, но при этом происходит уменьшение его активности (схема 7).

Иммобилизация биметаллического Al(salen) комплекса на мезопористую подложку силикагеля (SBA-KIT-6) также содействует увеличению выхода циклического карбоната, позволяя многократно рециклизовать катализатор (схема 7), что было показано North с сотр. [50].

García с сотр. получили Al(salen) комплексы, иммобилизованные на нескольких типах полимерных носителей – сверхсшитом сополимере сти-

Схема 8

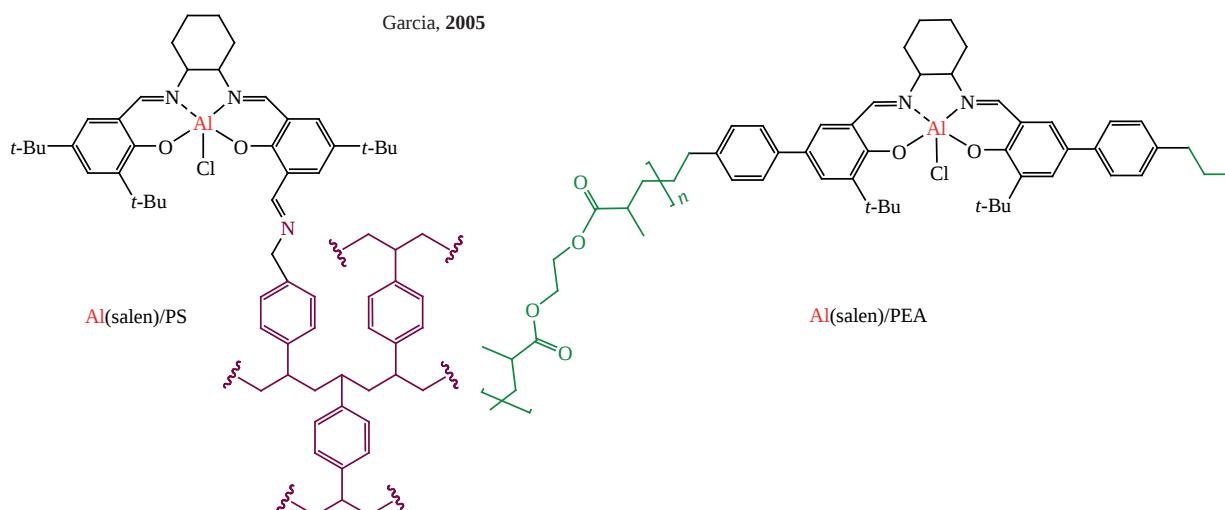
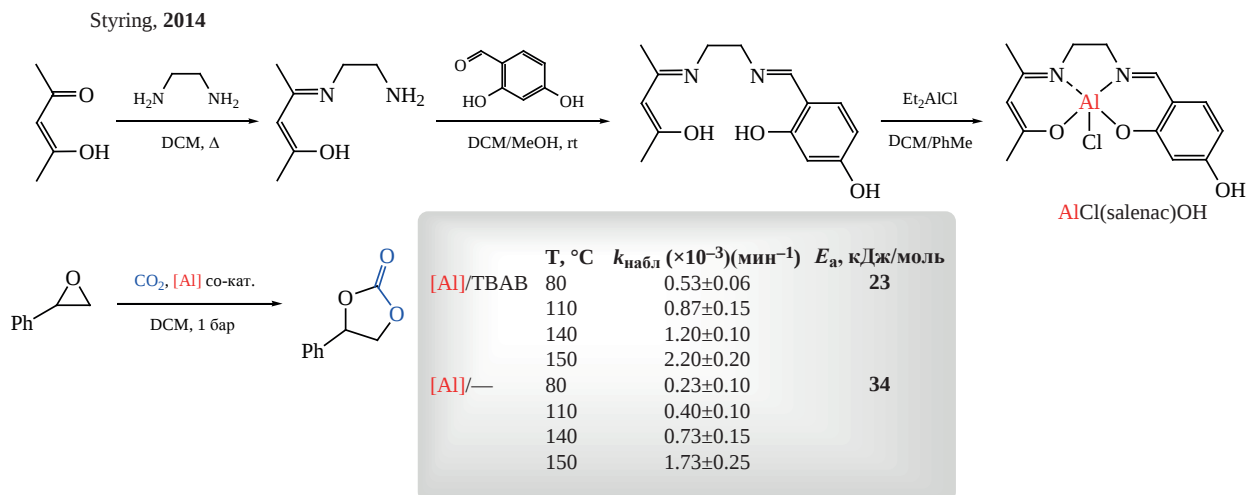


Схема 9



рола с дивинилбензолом Al(salen)PS и дивинилзамещенного саленового комплекса с поли(этиленгликоль-бис-метакрилатом) Al(salen)PEA и изучили их каталитическую активность (схема 8) [51].

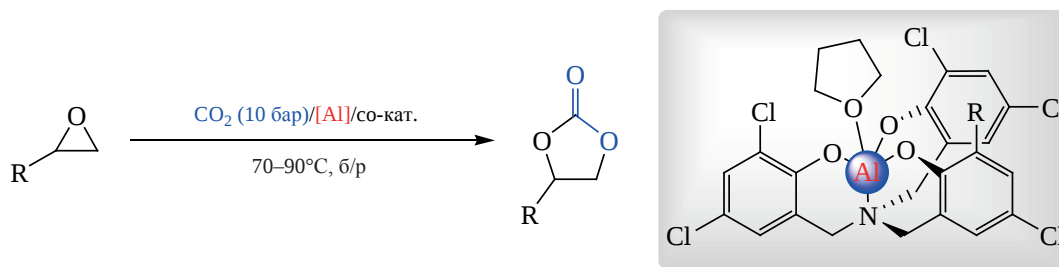
При достаточно жестких условиях (80°C, 100 бар, 6 ч) реакция оксида стирола с CO_2 давала низкую конверсию и невысокую селективность.

Supasitmongkol и Styring показали, что реакция эпоксидов с CO_2 может проходить без участия галогенид-иона (с участием Cl-Al), но в значительно более жестких условиях. Изучение кинетических параметров катализаторов с несимметричным

саленовым лигандом AlCl(salenac)OH показало, что энергия активации образования карбоната без со-катализатора выше на 11 кДж/моль (2.63 ккал/моль) (схема 9). В свою очередь ТВАВ (1 мол %) также может катализировать реакцию с конверсией 70% для окиси стирола при высокой температуре (110°C) [52].

Новые лиганды для алюминиевых комплексов предложил Kleij с сотр. [32]. Среди серии аминотрисфенолов, наибольшую активность показал лиганд с 2,4-дихлор-замещенным ароматическим кольцом. Катализатор этого типа позволяет получать циклические карбонаты с различными заместителями с высоким выходом и селективно-

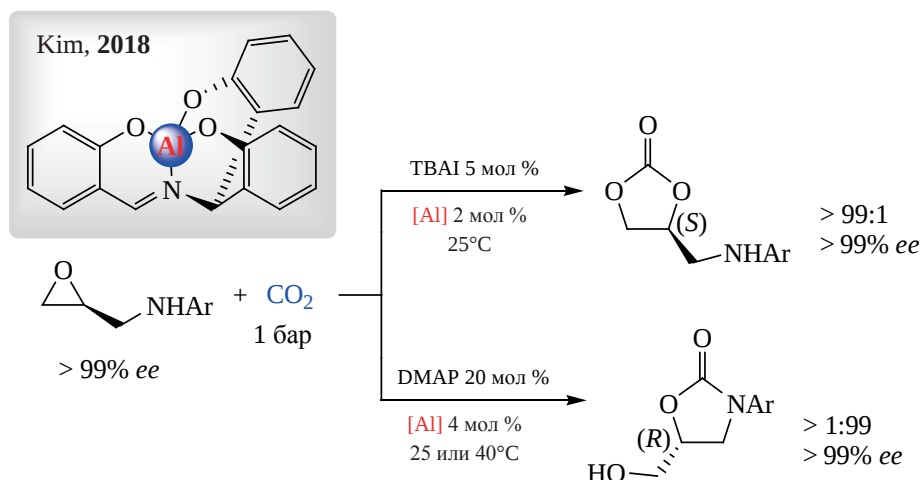
Схема 10



R =	T, °C	τ , ч	Конв., %	[Al], мол %	со-кат., мол %	TOF, ч ⁻¹
n-Bu	90	2	96	0.05	TBAI, 0.25	960
n-Bu	90	6	38	0.0005	TBAI, 0.25	12666
n-Bu	90	2	29	0.0005	PPNI, 0.05	29000
n-Bu	90	2	36	0.0005	PPNBr, 0.05	36000
CH ₂ OMe	70	18	99	0.05	TBAI, 0.25	—
4-FPh	70	18	99	0.05	TBAI, 0.25	—
CH ₂ Cl	70	18	99	0.05	TBAI, 0.25	—

TOF до 36000 ч⁻¹
TON до 100000

Схема 11



стью (> 99%), высокими значениями TON и TOF (схема 10).

Расчеты, проведенные для реакции внедрения CO₂ в эпоксид (R = Me), показали, что энергетический барьер внедрения CO₂ после раскрытия эпоксидного цикла составляет 356 ккал/моль, а циклизации – 316 ккал/моль.

Воспользовавшись достижениями Kleij с соотр. по дивергентному раскрытию α-гидрокси- и α-ариламиноэпоксидов [53], Kim и соотр. разработали метод энантиоселективного получения карбонатов и оксазолидинонов с трис(фенолят)бензилиминным комплексом алюминия [54]. Используя энантиомерно чистый N-ариламиноэпоксид (> 99% ee) они провели в мягких условиях (25–40°C, 1 бар CO₂) реакцию циклоприсоединения CO₂ в присутствии нуклеофилов как со-катализаторов. В зависимости от типа нуклеофила образуется либо циклический карбонат (TBAI) с сохранением конфигурации, либо оксазолидинон (DMAP) с инверсией конфигурации хирального центра (схема 11). Такое дивергентное поведение обусловлено изменением механизма реакции: межмолекулярной реакцией при использовании TBAI и внутримолекулярной в случае DMAP.

Реакция была использована для стереоселективного синтеза высокоэффективного антибиотика линезолида (Linezolid) [55] (gram-scale с выходом 81%).

Наряду с саленовыми комплексами алюминия проводились исследования каталитического действия его порфириновых комплексов. Люо и Ji с соотр. синтезировали из коммерчески доступного тетрафенилпорфирина (TPP) алюминиевый комплекс (Al-TPP) и формальдегидной сшивкой превратили его в мезо- и микропористую систему (Al-HCP, hyper-crosslinked polymer), которая продемонстрировала очень хорошую активность (схема 13). Одним из факторов большей активности, стало увеличение абсорбционной способности Al-HCP (9.33% CO₂ по весу), относительно исходного комплекса Al-TPP (0.73%). Сверхсшитый порфириновый катализатор Al-HCP можно рециклизовать (10 циклов без заметной потери ак-

Схема 12

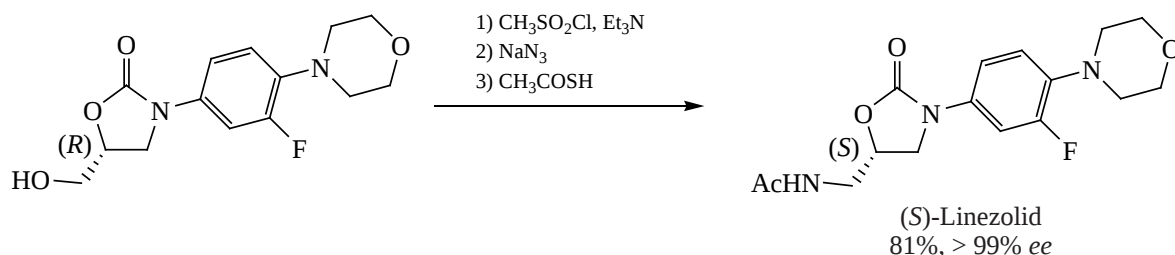
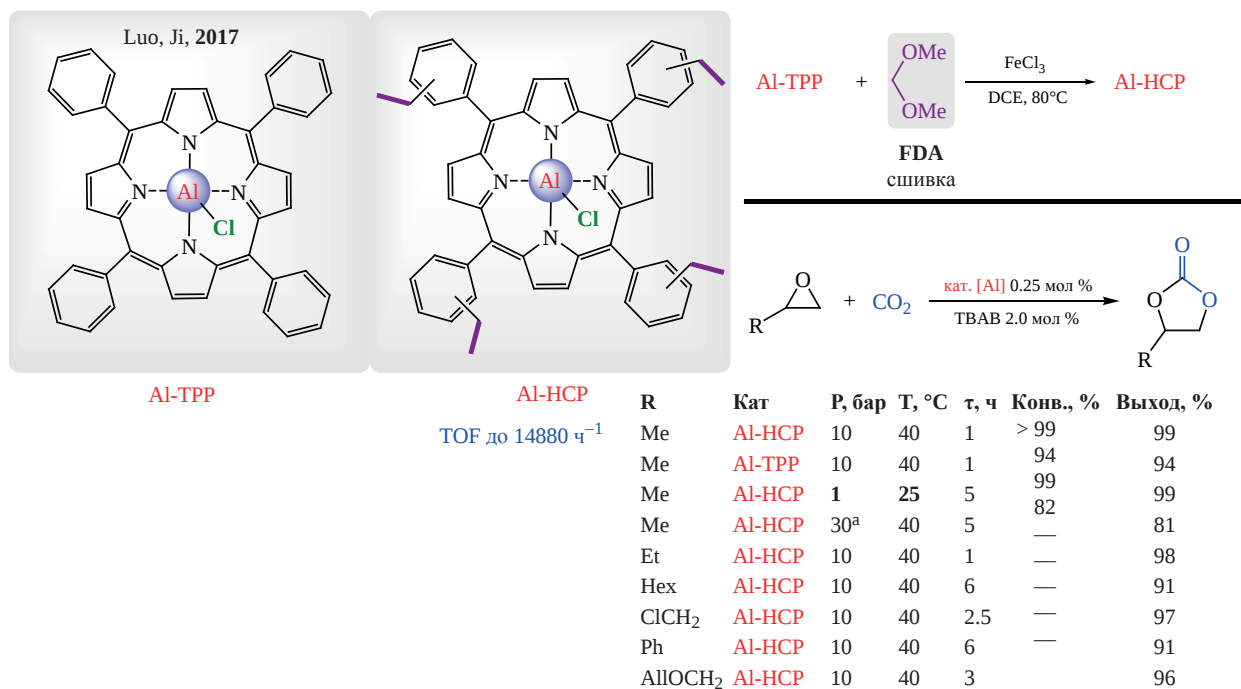


Схема 13

^a Разбавл. CO₂ (15%)/N₂ (85%)

тивности), а проведение циклокарбоксиирования с пропиленоксидом протекает с выходами до 99% в обычных условиях (атмосферное давление и температура 25°C). При увеличении температуры до 100°C и давления до 30 бар можно достигнуть значения TOF 14880 ч⁻¹ [56].

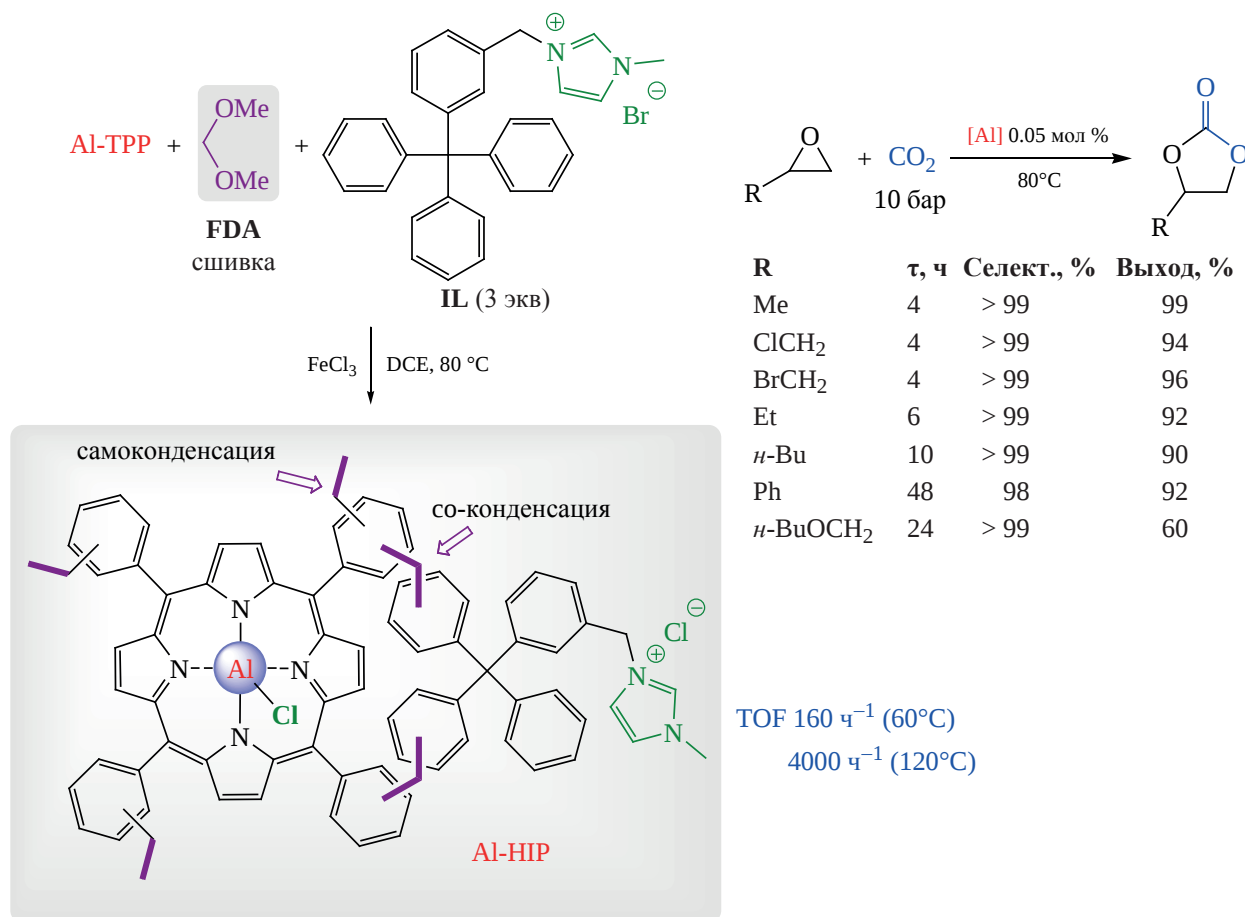
Проведение реакции с разбавленным CO₂ (15%), моделирующим дымовые газы также протекало достаточно эффективно с выходом пропиленкарбоната 81%. Кроме пропиленоксида в реакцию успешно вступают и другие алкил-, фенил- и алкоксил-замещенные эпоксины. В работе Luo с сотр. [57] в развитие исследований со сверхсшитым порфирином получили ионный полимер **Al-HCP** (hyper-crosslinked ionic polymer). Исходный комплекс **Al-TPP** сшивали по аналогичной методике с тетрафенилметилимидазолиевой солью (**II**) (схема 14). Образующийся материал стабилен и труднорастворим в типичных органических растворителях из-за структурной сшивки. Другими интересными особенностями являются: полная замена исходного броманиона в **II** на хлорид-анион в продукте **Al-HCP**, что подтверждается спектрами рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (XPS) и ионной хроматографии; кроме

того, имея невысокую площадь поверхности (BET 51 м²/г) и небольшое число микропор, **Al-HCP** хорошо адсорбирует CO₂ с высокой энтальпией сорбции. Кроме того, **Al-HCP** можно рециклизовать без потери активности (не менее 5 циклов) (**Al-HCP** 0.05 мол %, 80°C, 10 бар, 4 ч с эпихлоргидрином). Катализатор требует достаточно жестких условий для хороших выходов, однако, селективность также остается высокой. Значения TOF достигают 4000 ч⁻¹ при 120°C с эпихлоргидрином, как модельным субстратом.

Высокой конверсии пропиленоксида удается достичь с использованием 2,4-дихлортетрафенилпорфиринового комплекса алюминия при замене TBAB на PPNCl. Хотя условия реакции были достаточно жесткими (120°C, 30 бар) реакция проходила быстро и величина TOF 185000 достигла рекордного значения при 100% конверсии [58].

При высокой температуре (140°C) хорошие результаты получены с фталоцианиновыми комплексами алюминия, [59] в том числе, с комплексом, нанесенном на мезопористый силикагель MCM-41, который позволил получить 10 последовательных циклов без существенной потери каталитической активности [60].

Схема 14



2. КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ЖЕЛЕЗА

Вторым по распространенности в земной коре после алюминия является железо, поэтому вовлечение его комплексов в катализ и синтез [61–63] является закономерным. Хотя интерес к железу в таком качестве возник только в XXI веке, но исследования в этой области ведутся достаточно интенсивно и, естественно, охватили проблему синтеза циклических карбонатов с использованием CO₂ [64].

Kleij с сотр. получили комплексы Fe(III) с аминотрисфенолятным лигандом (схема 15), который совместно с со-катализатором TBAI в мягких условиях (25 °C, 2 бар, 18 ч) дал высокий выход (96%) бутил-, бутен-3-ил- и бензилоксиметил-замещенных циклических карбонатов [65].

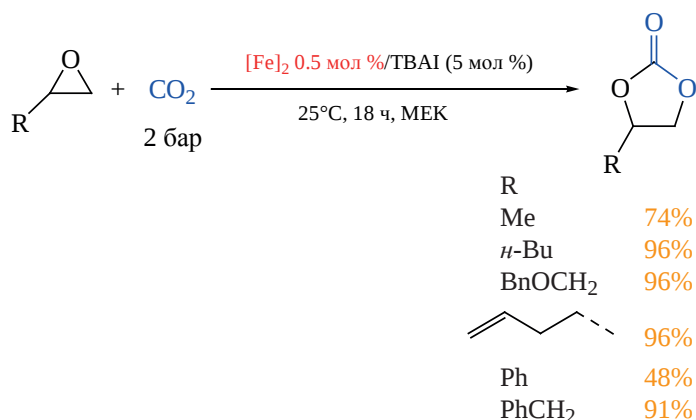
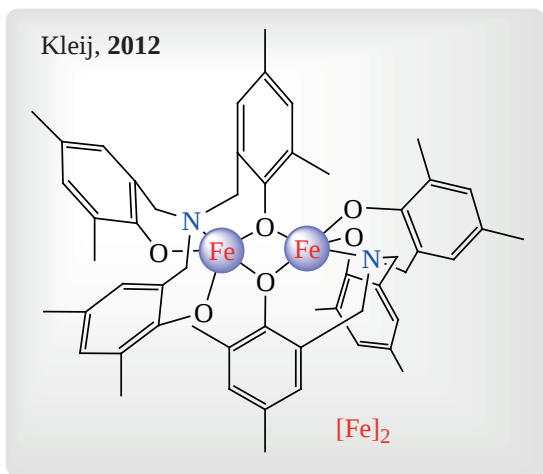
В случае дизамещенного циклогексеноксида катализ [Fe]₂ был неэффективен и неселективен – с образованием смеси циклического и по-

ликарбоната, наряду с полиэфиром (общий выход 32% при 85 °C).

Аналогичные мооядерные аминотрисфенолятные комплексы [Fe] (R = Me или *t*-Bu) проявляют высокую хемоселективность при карбоксилировании циклогексеноксида, приводя или к циклическому карбонату, или к поликарбонату (схема 16) [66]. Управление селективностью достигается путем изменением количества и типа со-катализатора (наиболее активны TBAB, PPNCl). При 10 кратном избытке со-катализатора, практически целиком образуется циклогексенкарбонат (93–96%) с примесью 4–7% карбоната полиэфирного типа.

Эквивалентные же количества со-катализатора приводят, в случае PPNCl, исключительно в поликарбонату. Активность катализаторов с R = Me или *t*-Bu практически идентична, т.е. не зависит от объема заместителя в цикле, кроме того, селек-

Схема 15



тивность остается высокой даже при 20-кратном снижении загрузки катализатора до 0.025 мол %. В этих условиях достигаются TON и TOF 560 и 187 ч⁻¹.

Maya и Iglesias с сотр. представили каталитическую систему на основе комплекса железа с полииминопиридином **PIPy-4MwFe** (схема 17) [67]. Гетероциклический остов комплекса синтезировали конденсацией тетра(4-аминофенил)метана с 2,6-пиридиндикарбальдегидом при микроволновом облучении за 30 мин (**PIPy-4Mw**) или стандартным нагреванием в DMSO при 180°C за 2 дня (**PIPy-4**). Образующиеся продукты отличаются как площадью поверхности (BET **PIPy-4Mw** = 326 м²/г; **PIPy-4** = 145 м²/г), так и размерами ми-

кропор (**PIPy-4Mw** – 3.86 нм; **PIPy-4** – 10.9 нм) т.е. после воздействия микроволн размеры микропор полимера сократились в 2.8 раза. Введением 1/3 экв Fe²⁺ получается комплекс **PIPy-4MwFe**, который совместно с со-катализатором DMAP образует активную каталитическую систему для циклокарбоксилирования. Используя **PIPy-4MwFe**/DMAP 0.056/2.2 мол % или 0.011/0.44 мол % соответственно со 100% выходом был получен карбонат стирола (100°C, 7 бар) за 20/24 ч. и TON 1836/8816 соответственно. Полученный катализатор **PIPy-4MwFe** совершенно не теряет своей активности после 5 циклов использования.

Сарасччионе с сотр. разработали сера-содержащий лиганд для получения биядерного комплекса

Схема 16

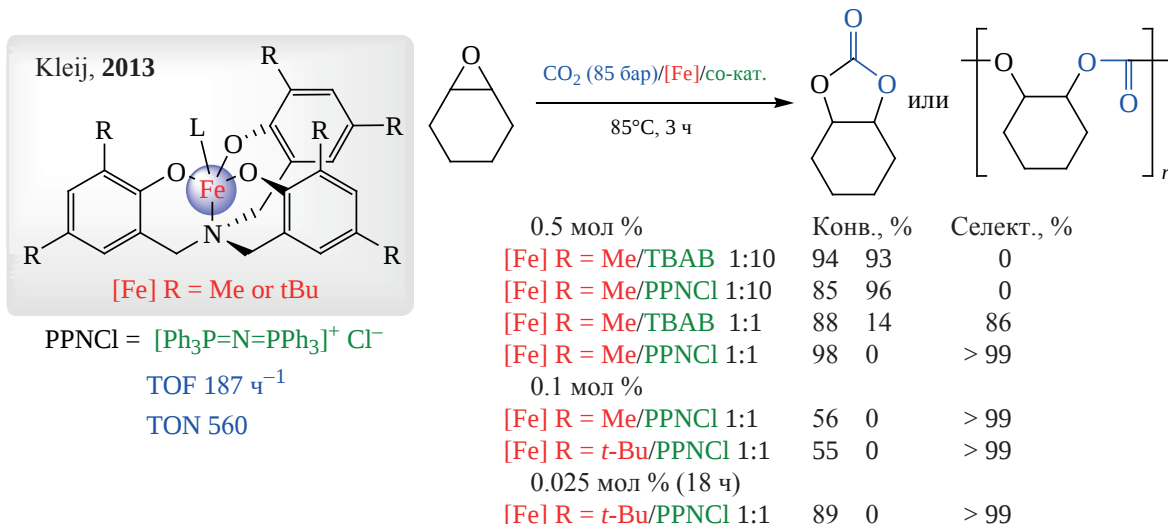
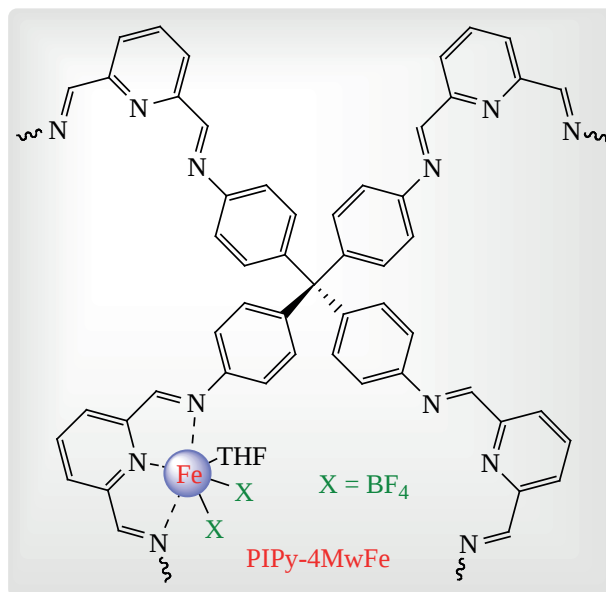
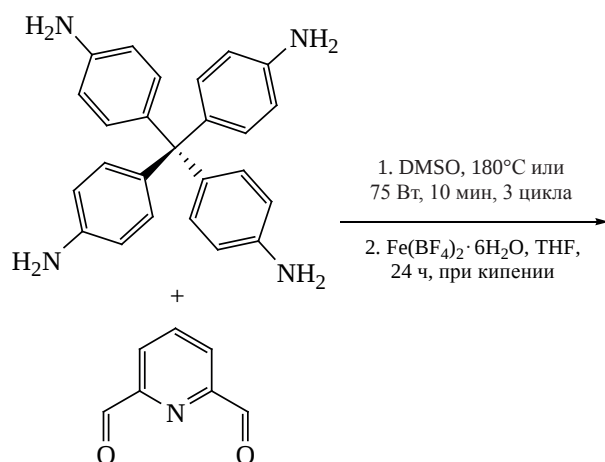


Схема 17

Maya, Iglesias, 2017



TON до 8816

5 рециклов без потери активности

железа(III) ([OSOSO]-Fe)₂, который продемонстрировал хорошую стабильность в присутствии пиридина и эпихлоргидрина [68]. Данный комплекс в относительно мягких условиях (60–80°C, 20 бар, ([OSOSO]-Fe)₂ 0.25–0.025 мол %/ТВАВ 0.5–0.05 мол %) катализировал циклокарбоксилирование пропиленоксида и других эпоксидов с высоким выходом и селективностью (> 99%).

В дальнейшем был получен ряд аналогичных биядерных комплексов с разными заместителями в ароматическом кольце, обладающих близкой активностью. Изучая методом DFT механизм карбоксилирования эпоксидов и участие атомов металла в этом процессе, было найдено, что биядерная структура катализатора не является необходимой, поскольку только один атом железа вовлекается в процесс трансформации эпоксида [69]. Кроме того, подтвердилась важность слабых связей S-Fe(III), играющих важную роль в промо-тировании реакции с этим биядерным комплексом.

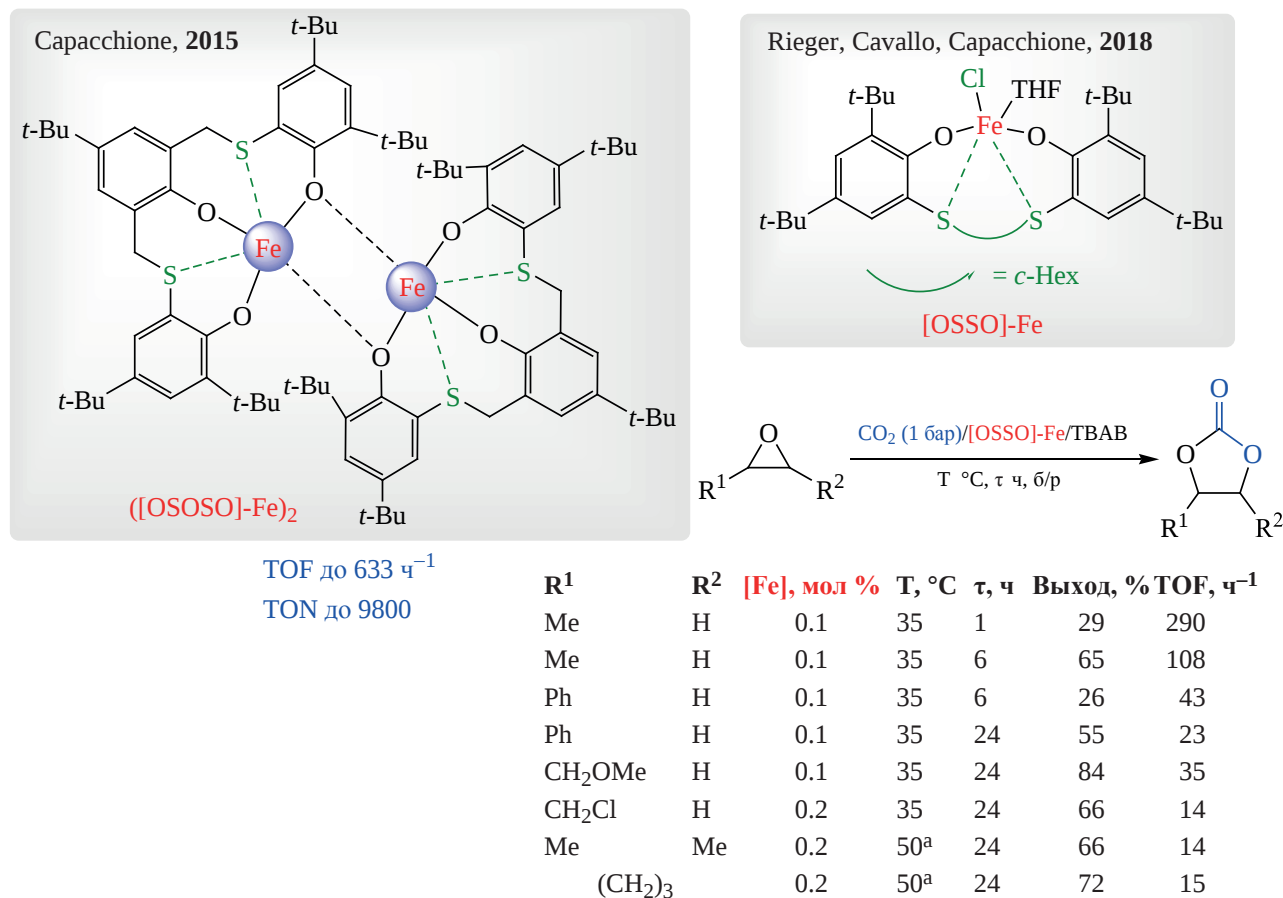
Таким образом, новый моноядерный комплекс [OSSO]-Fe, также содержащий связи S-Fe(III), позволяет провести циклокарбоксилирование в гораздо более мягких условиях – 35°C и 1 бар (схема 18) [70]. Кроме того, удается ввести в ре-

акцию дизамещенные эпоксиды, но при 10 бар и 50°C.

Zevaco и Döring с сотр. получили несколько комплексов железа(II) (Fe-1, Fe-2) и (III) (Fe-3) [71]. Самый активный комплекс Fe-3, обладая ионной структурой, включает иодид-анион, выступающий со-катализатором (схема 19). Хотя реакция типично проводится при 80°C и 50 бар, на примере пропиленкарбоната было показано, что и 2 бара достаточно, но выход за 20 ч составляет 36%. Также Fe-3 можно 5 раз рециклизовать, однако после 1-го цикла выход падает на 21%. Наряду с пропиленоксидом успешно реагируют и другие алкенил- и стиролоксиды.

Liu, Dai и Chen получили пинцетный комплекс Fe(II)-bis-CNN, который демонстрирует хорошую активность в синтезе карбонатов (схема 20) [72]. Особенно эффективен данный катализатор в конверсии стерически затрудненных внутренних эпоксидов и оксетанов. В оптимизированных условиях пропиленоксид реагирует с CO₂ (5 бар, 25°C, 24 ч) в присутствии Fe(II)-bis-CNN (0.3 мол %) и ТВАВ (3.0 мол %), давая пропиленкарбонат с 92% (96% по ГХ) выходом. В тех же условиях эффективно реагируют и других монозамещенные эпоксиды. В случае циклогексеноксида

Схема 18

^a P = 10 бар

температура и давление выше (10 бар, 80°C , 24 ч), но выход *цис*-карбоната 94%. Высокая температура стимулирует работу внутреннего нуклеофила (иодид-иона), поэтому со-катализатора не требуется. На примере синтеза пропиленкарбоната при 120°C на катализаторе **Fe(II)-bis-CNN** (0.01 мол %) значение TOF достигает 7900 ч^{-1} . Комплекс **Fe(II)-bis-CNN** стабилен к воздействию кислорода воздуха и влаги (не менее 7 дней) и может быть рециклизован 6 раз без потери активности.

Rieger с сотр. получили тетрааминовый комплекс железа(II) с *N*-лигандами и использовали его в качестве катализатора при получении пропиленкарбоната в присутствии TBAB (схема 21) [73]. При 100°C и 15 бар за 2 ч реакция прошла со 100% конверсией.

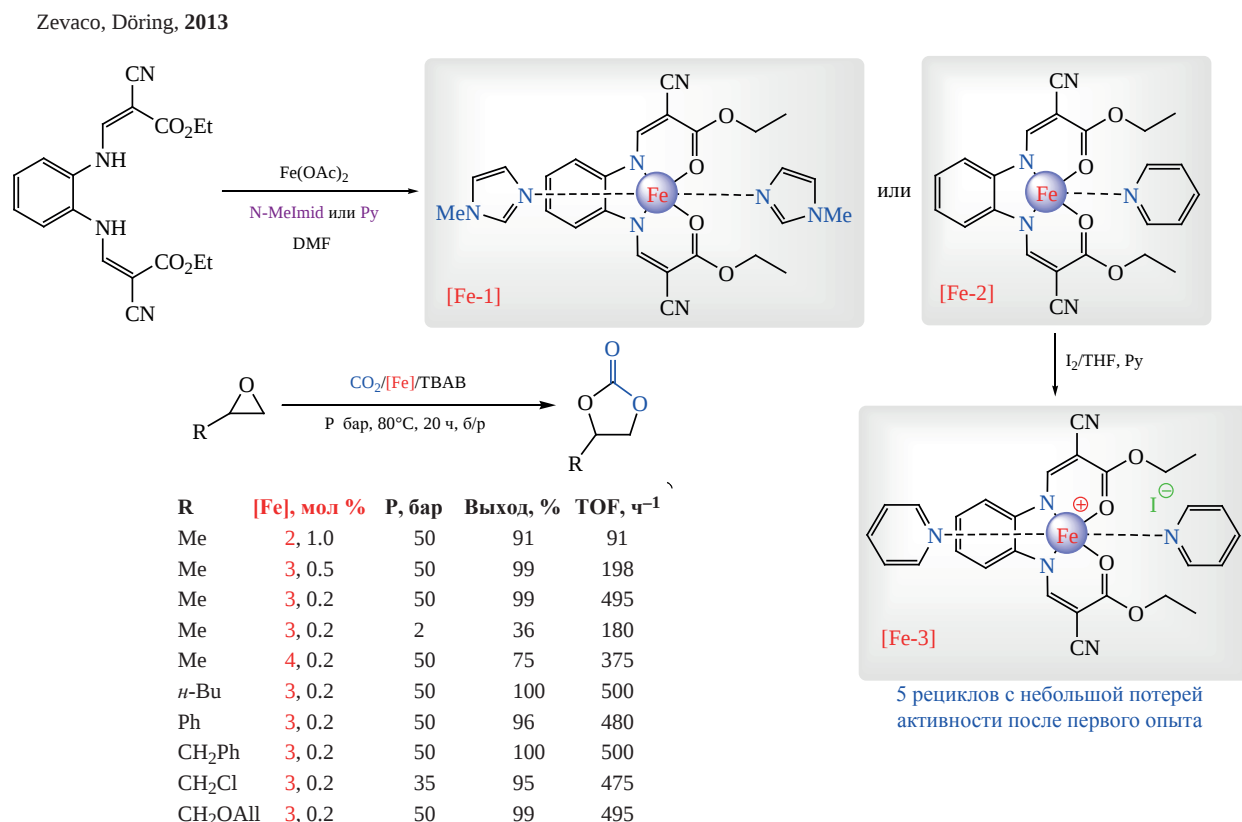
Серию родственных salen, salan и salalen комплексов железа(III) получили Lamberti с сотр.

(схема 22) [74]. Циклокарбоксилирование эпокси-дов эффективно протекает за 16 ч (20 бар, 100°C) в присутствии со-катализатора TBAB (2–4 экв), где самыми активными были комплексы **SalanFeCl** и **Salen[C3]FeCl**. В одинаковых условиях с 2 экв TBAB их TOF = $193\text{--}195 \text{ ч}^{-1}$ (0.025 мол % $[\text{Fe}]$) при синтезе пропиленкарбоната (77–78%).

Jones с сотр. показали, что salalen комплексы железа(III) катализируют раскрытие циклогексеноксида в соответствующий циклический карбонат с конверсией ~50% и селективностью > 99% [75]. В то же время тио-аналог **ThiolenFeCl** (схема 22) оказался более активным, превращая циклогексеноксид в карбонат с 60% конверсией и TOF 156 ч^{-1} . В случае пропиленоксида в оптимизированных условиях (10 бар, 80°C , 24 ч) конверсия составила 81% (> 99% селект.).

Комплексы железа на основе салицилальди-миновых (или имин-восстановленных) лигандов,

Схема 19

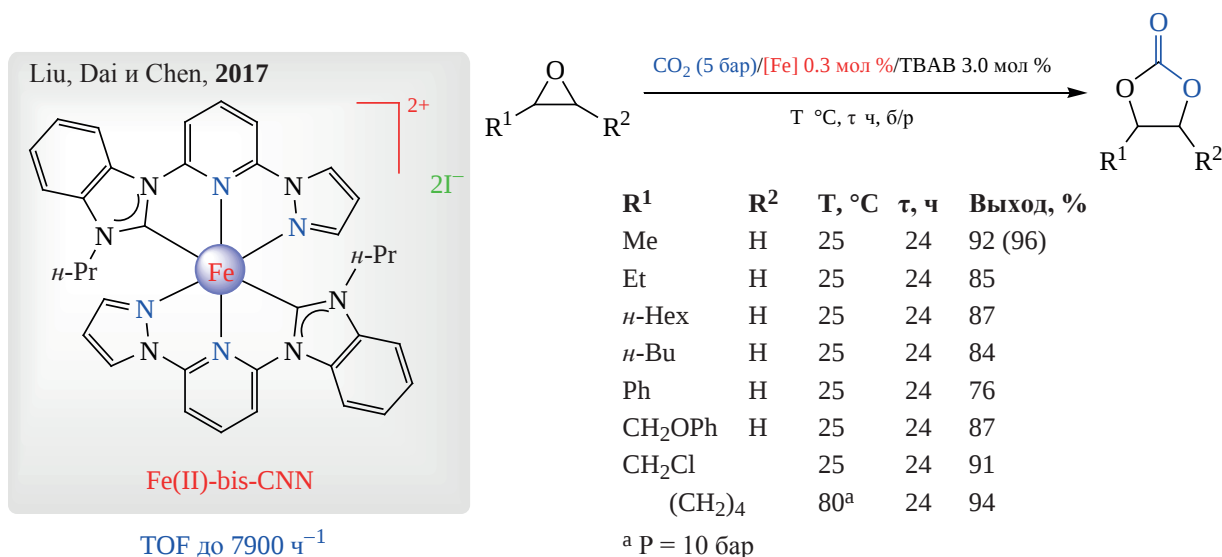


безусловно, являются наиболее многочисленными катализаторами циклокарбоксилирования эпокси́дов. Помимо уже рассмотренных систем, следует отметить комплексы железа с пиридоксалем $[\text{Fe}(\text{pyr}_2\text{enH})\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ [76], катионный комплекс с ди-*трет*-бутил- $[\text{Fe}(\text{SalEtPyr})_2]^+\text{ClO}_4^-$ [77] и 3-диэтиламино-салицилальдимино $[(\text{PD-Salen-NEt}_2)\text{FeCl}]$ (схема 23) [78]. Каталитическая активность салицилальдиминовых комплексов $[\text{Fe}(\text{PhOCH}(\text{Me})\text{NR})_2\text{Cl}]$, где R = 4ClPh-; Bn- или 3PhPr- не зависит от заместителя [79]. На примере $[\text{Fe}(\text{PhOCMeN}(3\text{-PhPr}))_2\text{Cl}]$ показано, что с этими системами для пропиленокси́да наибольшие показатели TON и TOF составляют 1029 и 343 ч⁻¹ (схема 23).

Kerton и Kozak с сотр. [80] провели обширный скрининг ранее разработанных [81, 82] и новых амино-бис(фенолятных) комплексов железа(III) (всего 17 комплексов), проанализировав взаимосвязь строения катализаторов, их активность и селективность в реакции образования карбонатов и поликарбонатов из эпокси́дов. Селективность по отношению к поликарбонату из циклогексенок-

си́да наблюдается для комплексов железа(III) со строением тригональной бипирамиды, имеющих электроно-донорные фенолятные фрагменты и стерически незатрудненные аминные фрагменты. Тогда как комплексы квадратно-пирамидальной геометрии, имеющие объемные заместители при третичной амино-группе, катализируют циклокарбоксилирование, не демонстрируя какую-либо активность в образовании поликарбонатов. Наиболее активный комплекс в синтезе циклических карбонатов с электроно-акцепторными фенильными фрагментами $[\text{3,5-diClPhOFeCl}]$ имеет квадратно-пирамидальное строение (схема 24), за счет лишней молекулы воды (не указана на схеме) или другого подходящего лиганда. Эта способность к координации возникает из-за высокой Льюисовой кислотности иона железа с более акцепторными заместителями. В данной работе с помощью *in situ* ИК-спектроскопии были определены значения начальных скоростей реакций карбоксилирования эпокси́дов. Согласно этим данным пропиленокси́д и эпихлоргидрин имеют общий порядок активности, тогда как стиролок-

Схема 20



сид и глицидиловые производные гораздо менее активны.

Ближние условия (15 бар, 100°C, 8 ч) необходимы для эффективной работы пиридинового комплекса железа(III) – **Fe-PYPA**, синтезированного Liu и Zhao с сотр. (схема 25) [83]. Интересно, что добавка со-катализатора (аммонийной соли) не требуется в этих условиях. Циклокарбоксилирование протекает как с моно-, так и дизамещенными эпоксидами с высокой конверсией (80.5–95.7%) и селективностью (88.2–99%).

Также возможна рециклизация **Fe-PYPA**, при этом активность за 6 циклов снижается незначительно с 95 до 90%.

Williams с сотр. [84] разработали биядерный комплекс железа(III) на основе циклического бис-

(диаминофенола) [**LFe₂Cl₄**], который катализирует как циклоприсоединение CO₂ к эпоксидам (с добавкой 2 экв со-катализатора PPNCl), так полимеризацию циклогексенкарбоната (без со-катализатора) в мягких условиях (1 бар, 25–80°C) (схема 26). Недавно Gazit с сотр. предложили иммобилизовать этот эффективный катализатор на силикагель [85]. Для активации комплекса к иммобилизации его вначале переводили в катионную форму, получая хлорат [**LFe₂Cl₃**]⁺.

Затем катионный комплекс иммобилизовывали на непористую поверхность силикагеля тремя способами: а) одной связью через закрепленный пропиламин – [**LFe₂-NH/SiO₂**] – гибкий комплекс; б) двумя связями через поверхностную связь Si–O и координационную с пропиламином

Схема 21

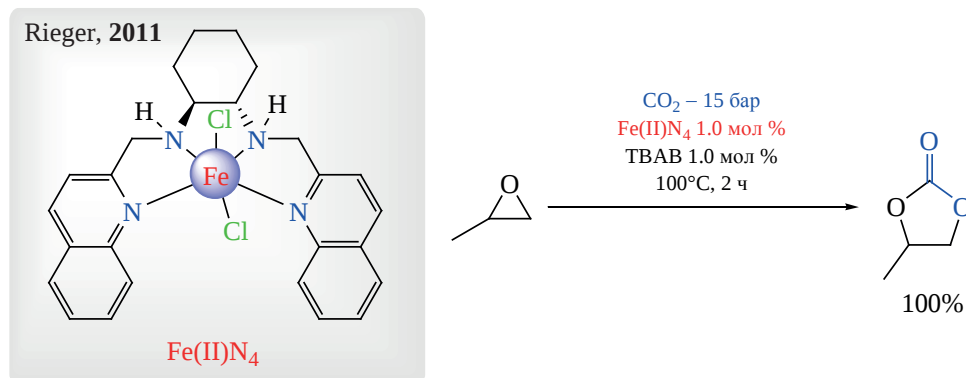
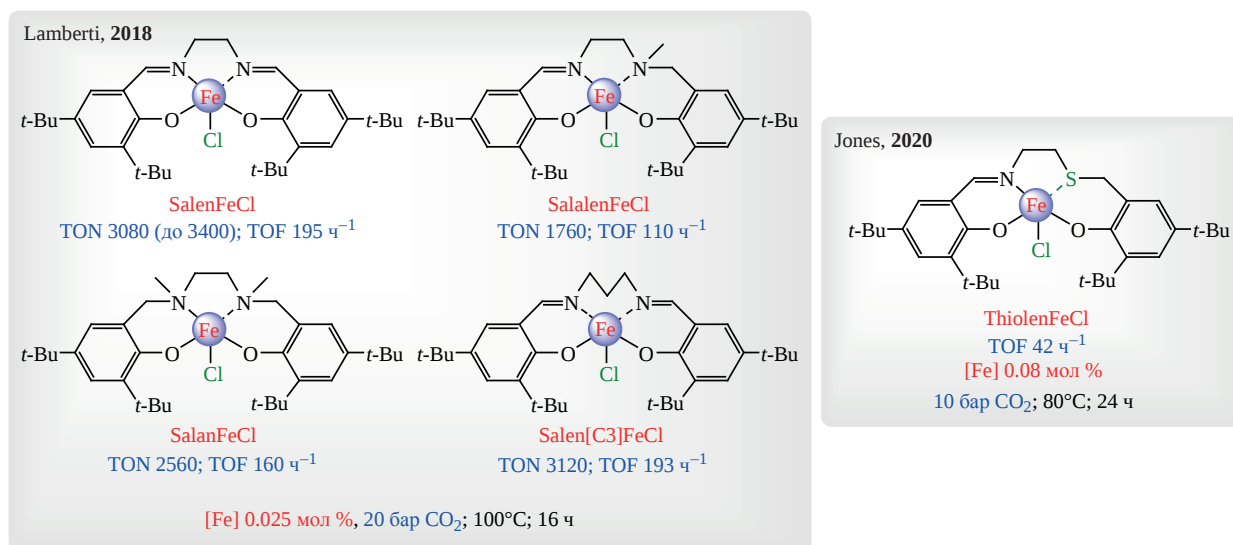


Схема 22



[LFe₂-O-NH₂/SiO₂] – полужесткий комплекс; с) двумя связями Si–O, связывая каждый из металлов с поверхностью – [LFe₂-O/SiO₂] – жесткий комплекс. Полученные комплексы характеризовали и изучали их каталитическую активность в синтезе циклогексенкарбоната. Гибкий комплекс [LFe₂-NH/SiO₂] оказался наименее эффективным, тогда как и катализатор Williams [LFe₂Cl₄], и катионный [LFe₂Cl₃]⁺, и жесткий [LFe₂-O/SiO₂] иммобилизованный комплекс имели близкие показатели эффективности. Однако самым активным стал полужесткий комплекс [LFe₂-O-NH₂/SiO₂] коорди-

национно-связанный с пропиламином, значение TOF которого было максимальным. Этот комплекс катализировал циклокарбоксилирование и с другими эпоксидами, особенно эффективно с пропиленоксидом, где реакция протекала при 30°C с TOF 18.6 ч⁻¹. Другие эпоксиды требовали 80°C, с соответствующими более высокими значениями TOF (схема 26).

3. КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ЦИНКА

Стабильные и нетоксичные комплексы цинка в качестве ЛА занимают особое место в катализе,

Схема 23

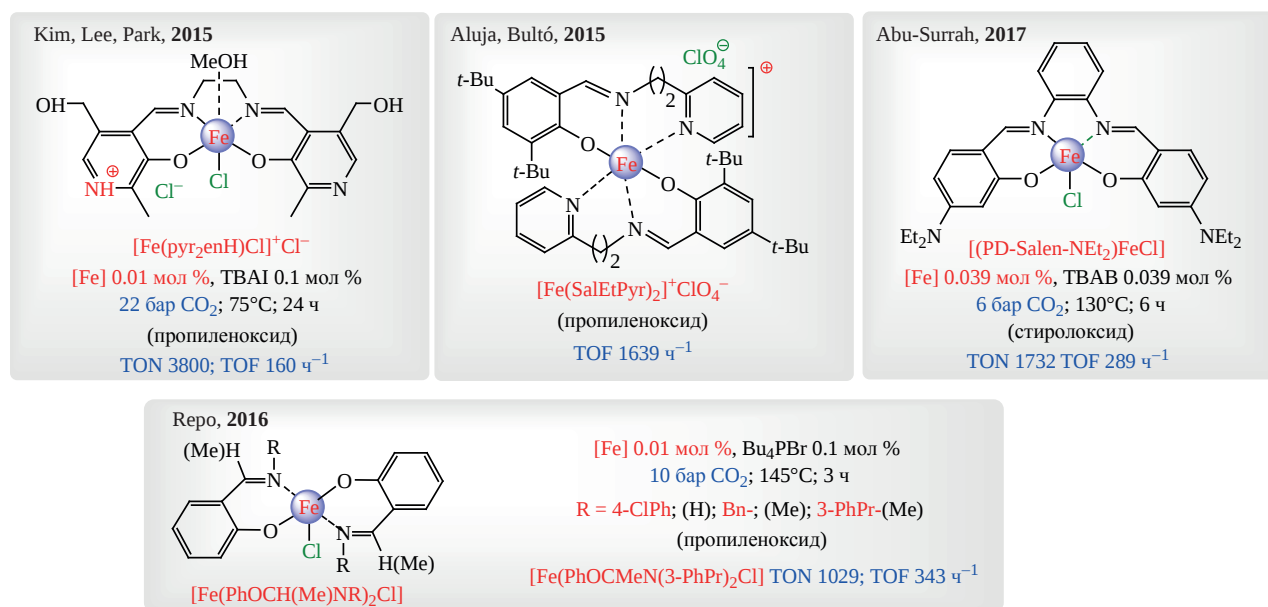
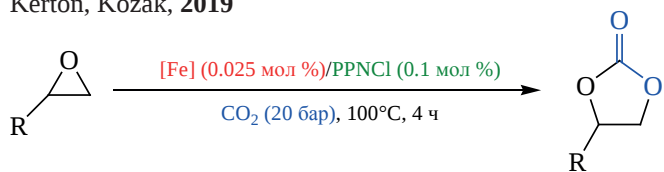
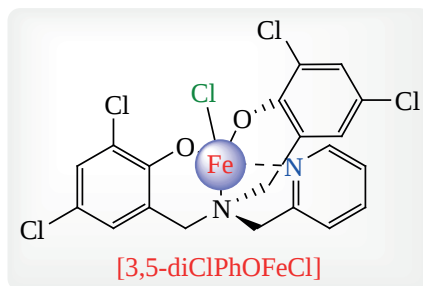


Схема 24

Kerton, Kozak, 2019



R	Конв., %	TON	TOF, ч ⁻¹	$r_{\text{набл}} (\times 10^{-2} \text{ мин}^{-1})$
Me	92	3665	916	24.5±1.9
ClCH_2	99	3972	993	44.2±7.8
AlOCH_2	45	1860	465	4.29±0.11
PhOCH_2	62	2508	627	3.38±0.14
Ph	42	1688	422	4.53±0.10



$\text{PPNCI} = [\text{Ph}_3\text{P}=\text{N}=\text{PPh}_3]^+ \text{Cl}^-$
(пропиленоксид)

TON до 3960; TOF до 1240 ч⁻¹

в том числе и в превращении CO_2 в циклические карбонаты [86]. Однако многочисленные публикации, в которых используются комплексы цинка с разнообразными лигандами, полученными в различных условиях (не только различные лиганды, но разные температура, давление, со-катализаторы) не позволяют провести сравнение результатов и явно не претендуют на использование в промышленности. Однако многие цинковые комплексы обладают высокой активностью в реакциях циклокарбонилирования.

Claver и Godard с сотр. получили комплексы Zn с пиридилпирролидиновыми лигандами $[\text{PyZnCl}_2]$ и $[\text{Py}_2\text{ZnCl}_2]$, имеющие близкую активность, которые при 80°C и 30 бар с ТВАІ позволяет получать

монозамещенные циклические карбонаты с высоким и даже количественным выходом (схема 27) [87].

В экспериментах с рециклизацией $[\text{PyZnCl}_2]$ на примере пропиленоксида за 5 циклов происходит падение выхода карбоната с 98 до 88%.

Muralidharan с сотр. на пирролилиминовом комплексе $[\text{PyrZnCl}_2]$ получили высокие выходы циклических карбонатов 67–84%, учитывая, что реакции проводятся при атмосферном давлении CO_2 и низких температурах, вплоть до 10°C (схема 28) [88].

Не с сотр. показали, что комплекс Zn с 1-гидрокси-2-пиридоновым лигандом $\text{Zn}(\text{OPO})_2$ ка-

Схема 25

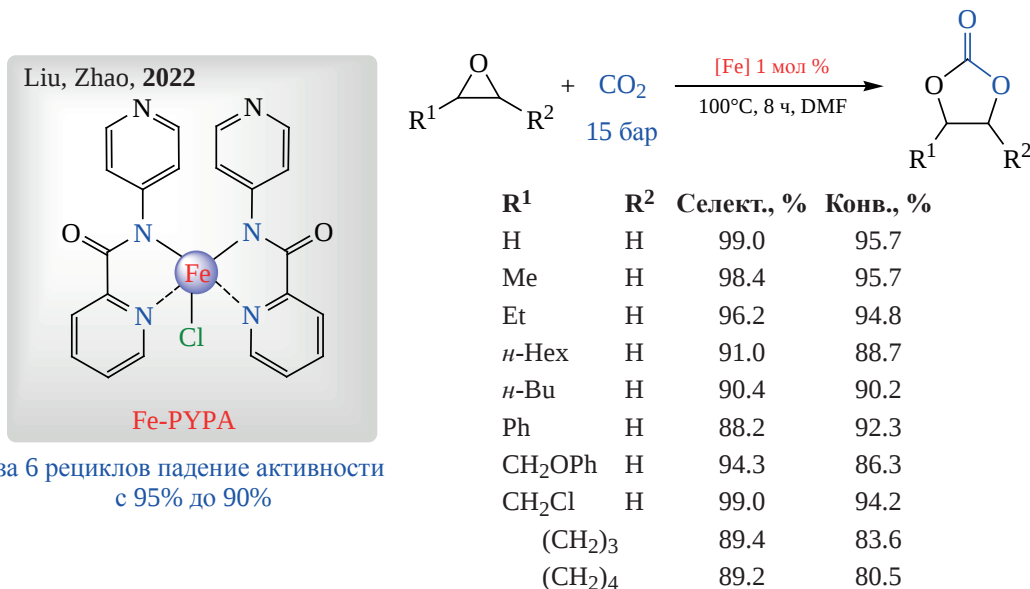
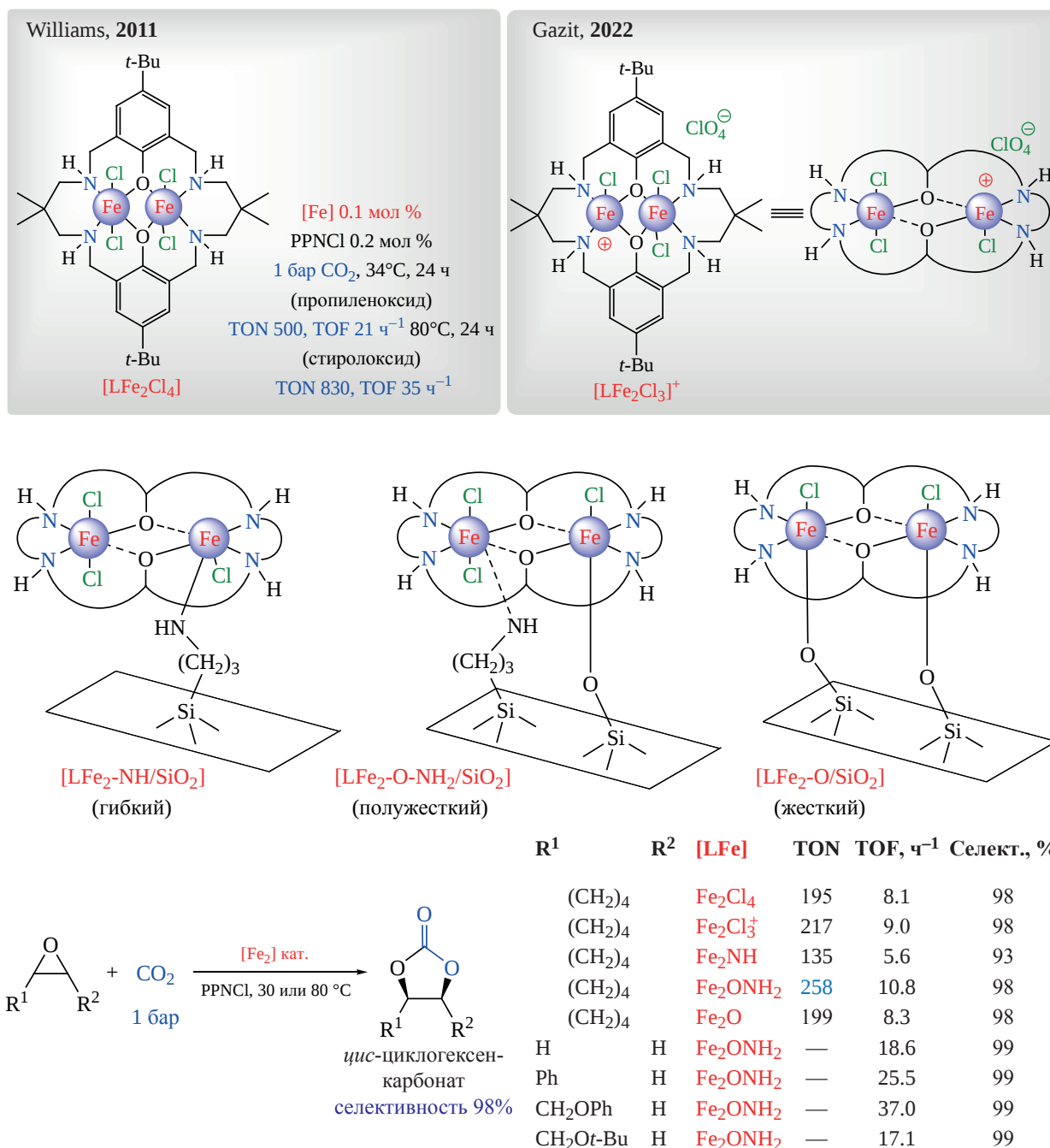


Схема 26



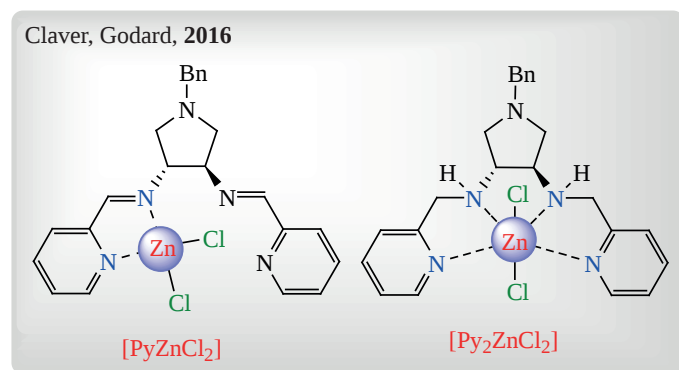
тализует реакцию циклокарбоксилирования в относительно мягких условиях с выходом 99% (80°C, 1 бар, 16 ч, в присутствии ТВАИ) (схема 29). При температуре 120°C достигается максимальный TOF 22000 ч⁻¹. Катализатор Zn(OPO)₂ удается успешно рециклизовать пять раз [89].

Chan с сотр. синтезировали серию salphen би-ядерных Zn-катализаторов конвергентным ме-
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 8 2023

тодом из салицилового альдегида. Лучшую активность продемонстрировал комплекс [Zn-di-t-BuSalphen]₂, который катализировал получение карбонатов при давлении 1 бар и 45°C. За 8 ч конверсия эпоксида достигала 87% (схема 30) [90].

Полученный Kleij с сотр. однокомпонентный Zn-катализатор на основе salrug лиганда также

Схема 27

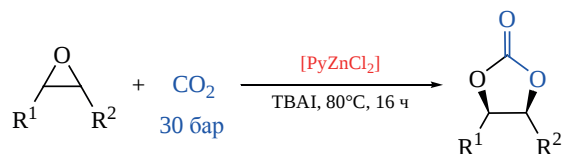


[Zn] 0.025 мол %, TBAI 0.05 мол %, 30 бар CO₂, 80°C
(1,2-эпоксигексан) **[PyZnCl₂]** TON 2359 TOF 147 ч⁻¹
(пропиленоксид)

5 рециклов **[PyZnCl₂]** с падением выхода с 98 до 88%

успешно катализирует циклокарбоксилирование эпоксидов при 10 бар и 80°C (схема 31) [91]. Интересно, что эпихлоргидрин и глицидол имеют существенно меньшую активность.

Karamé с сотр. разработали Zn-комплексы на основе модифицированных N₄-лигандов саленового типа [92]. Образование amino-групп проводили селективным гидрированием *o*-нитро-групп в присутствии имино-функций на Pd/C при 0°C.



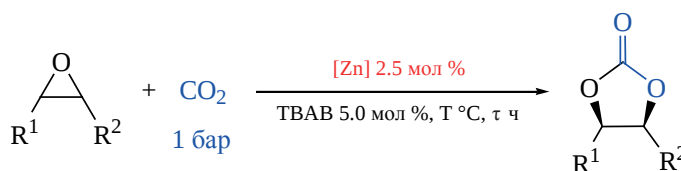
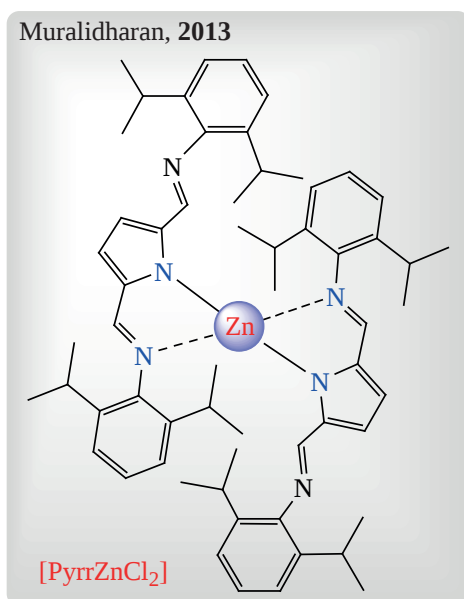
R ¹	R ²	[Zn], мол %	Выход, %
Me	H	0.05	89
<i>n</i> -Bu	H	0.05 (0.2)	80 (>99)
Ph	H	0.05	78
CH ₂ OH	H	0.05	61
CH ₂ Cl	H	0.1	72
(CH ₂) ₄		0.3	66 (TBAB)
Me	Me	0.5	72 (TBAB)

Хорошие результаты были получены на комплексах с *N*-Ts- и *N*-Tf-производными (схема 32).

Среди эпоксидов карбоксилирование окиси стирола или глицидола (также его эфира), более предпочтительное и идет с количественным выходом, тогда как алкил-производные реагируют значительно хуже (10–16%).

В работе Su с сотр. Salen комплекс цинка был включен в полимерную мезопористую структуру,

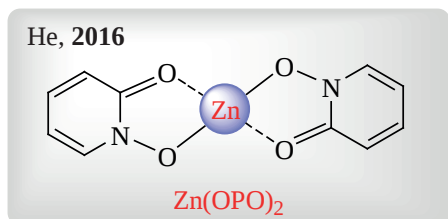
Схема 28



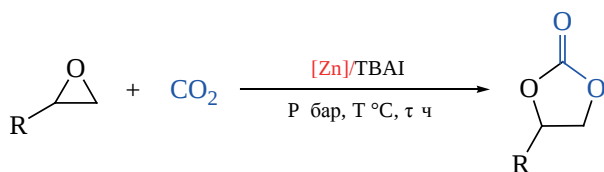
R ¹	R ²	T, °C	τ, ч	Выход, %
Ph	H	60	10	80
CH ₂ OPh	H	105	2	76
Me	H	10	10	67
Et	H	25	20	84
<i>n</i> -Bu	H	25	18	79
(CH ₂) ₄		105	20	73

[Zn] 2.5 мол %, TBAB 5.0 мол %, 1 бар CO₂, 25°C, 20 ч
(1,2-эпоксигексан) **[PyrZnCl₂]** TON 33.6 TOF 1.68 ч⁻¹

Схема 29



[Zn] 0.0025 мол % TBAI
0.9 мол %
30 бар CO₂, 120°C 1 ч
(пропиленоксид) TOF
22000 ч⁻¹



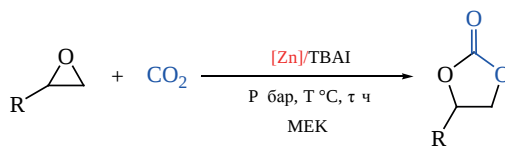
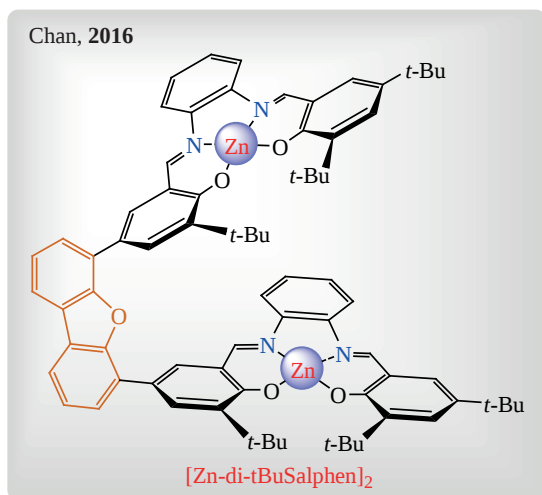
R ¹	R ²	[Zn], мол %	TBAI, мол %	T, °C	τ, ч	P, бар	Выход, %
H	H	0.15	0.5	80	6	10	99
Me	H	0.15	0.5	80	6	10	99
Ph	H	0.15	0.5	80	6	10	97
CH ₂ OPh	H	0.15	0.5	80	6	10	99
n-Bu	H	1.5	1.5	80	16	1	99

содержащую порфириновые кольца (**CMP-Salen-Zn**) (**CMP** – сопряженный мезопористый полимер) (схема 33) [93].

Полученный стабильный гетерогенный катализатор оказался активным в реакции эпосидов с CO₂ и реакция Кневенагеля. При малых нагрузках **CMP-Salen-Zn**, давлении CO₂ 1 бар и 120°C за 12 ч в присутствии ТВАВ реагируют не только монозамещенные эпосиды, но и более проблемные оксид стирола и циклогексена, которые дали очень высокие выходы продуктов и селективности. Реакция возможна и при более низких температурах (40 и 80°C), но с увеличением температуры выход повышается. На примере оксида стирола продемонстрирована возможность рециклизации катализатора простой фильтрацией с сохранением активности в 8 циклах.

Ета и др. в серии работ синтезировали крайне эффективные бифункциональные моно-, би- и трехъядерные Zn-порфирилаты, несущие внутренний нуклеофил (аммонийную соль или DMAP) как со-катализатор [94–96], которые, хотя и требуют большее давление (120°C, 17 бар), дают хорошие выходы продукта и высокие значения TON и TOF. Среди монопорфирилатов (Mg, Co, Ni, Cu, Zn) Zn-**(Zn1)** (80%) и Mg-комплексы (88%) – самые активные [94]. Позже, развивая катализ на порфиринах, были синтезированы уже три типа комплексов **Zn1–3** (схема 34) [95]. Тример **Zn3** (0.0003 мол %) показал более высокую реакционную способность по сравнению с мономером **Zn1** и димером **Zn2**, причем выход с **Zn3** (47% за 24 ч) оказался таким же, как у аналогичного Mg-комплекса, а термическая стабильность и продолжительность работы **Zn3** была выше. За 5 дней непрерывного катализа

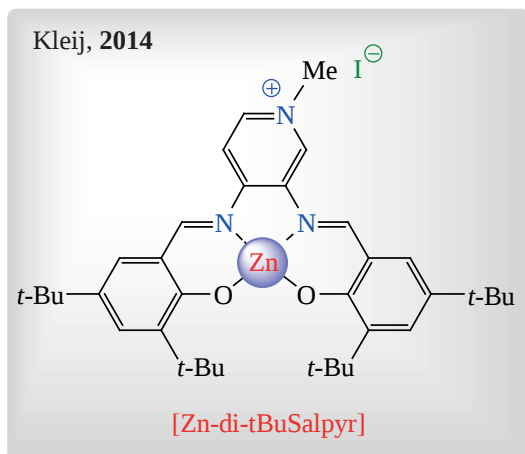
Схема 30



R ¹	R ²	[Zn], мол %	TBAI, мол %	T, °C	τ, ч	P, бар	Конв., %
n-Bu	H	2.0	2.7	45	4	10	95
n-Bu	H	2.0	2.7	45	8	1	87
n-Bu	H	0.01	0.5	95	2	10	89
n-Bu	H	0.0025	0.125	95	2	10	37
Me	H	0.01	0.5	85	2	10	86
Et	H	0.01	0.5	95	2	10	99

TOF 7400 ч⁻¹

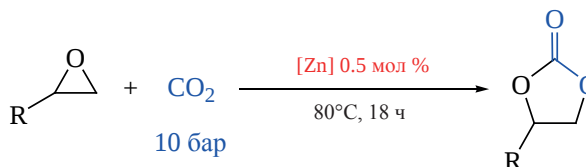
Схема 31



с **Zn3** ($R' = n\text{-Bu}$) значение TON достигло 310000, TOF 2580 ч^{-1} , но при уменьшении выхода и времени реакции может достигать рекордных величин 40000 ч^{-1} .

Скрининг субстратов показывает общность высокой эффективности **Zn3** для разных эпоксидов, кроме того, понижение давления до 1 бар можно компенсировать большей загрузкой катализатора. В работе [96] модифицированный моноядерный порфирилат Zn успешно катализировал образование и дизамещенных циклических карбонатов, однако загрузки катализатора были увеличены до 0.05–0.5 мол %.

В последние годы предложен ряд новых цинковых комплексов с тридентатными пиридилпирольными [97], NNO-scorpionate [98] и salen [99]

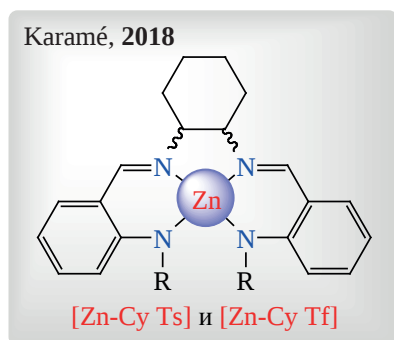


R ¹	R ²	Конв., %	Выход, %
<i>n</i> -Bu	H	> 99	89
All	H	> 99	87
Ph	H	91	88
CH ₂ Cl	H	49	38
CH ₂ OH- <i>n</i> -Bu	H	> 99	89
CH ₂ OH	H	78	47

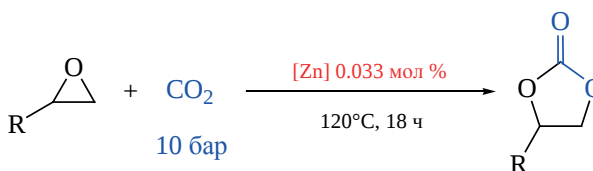
лигандами, а также биметаллические комплексы цинка с новыми бис(альдимин-тиоэфир-фенолятными) [100] и бинафтил-бипиридиновыми лигандами [101], успешно работающими в присутствии со-катализатора, однако перспективы практического применения столь сложных систем пока неоднозначны.

В работе Mashima с сотр. показан катализ карбоксилатными производными Zn – обычными ацетатом и трифторацетатом, а также соответствующими -оксо-тетраядерными цинковыми кластерами **Zn₄(RCOO)₆O** (схема 35) [102]. Оптимальная активность наблюдается для трифторацетата **Zn₄(CF₃COO)₆O**, который катализирует циклокарбоксилирование пропиленоксида в мягких условиях (1 мол % комплекса, считая на один атом металла, т.е. 0.25 мол % кластера), 2 мол % TBAI,

Схема 32

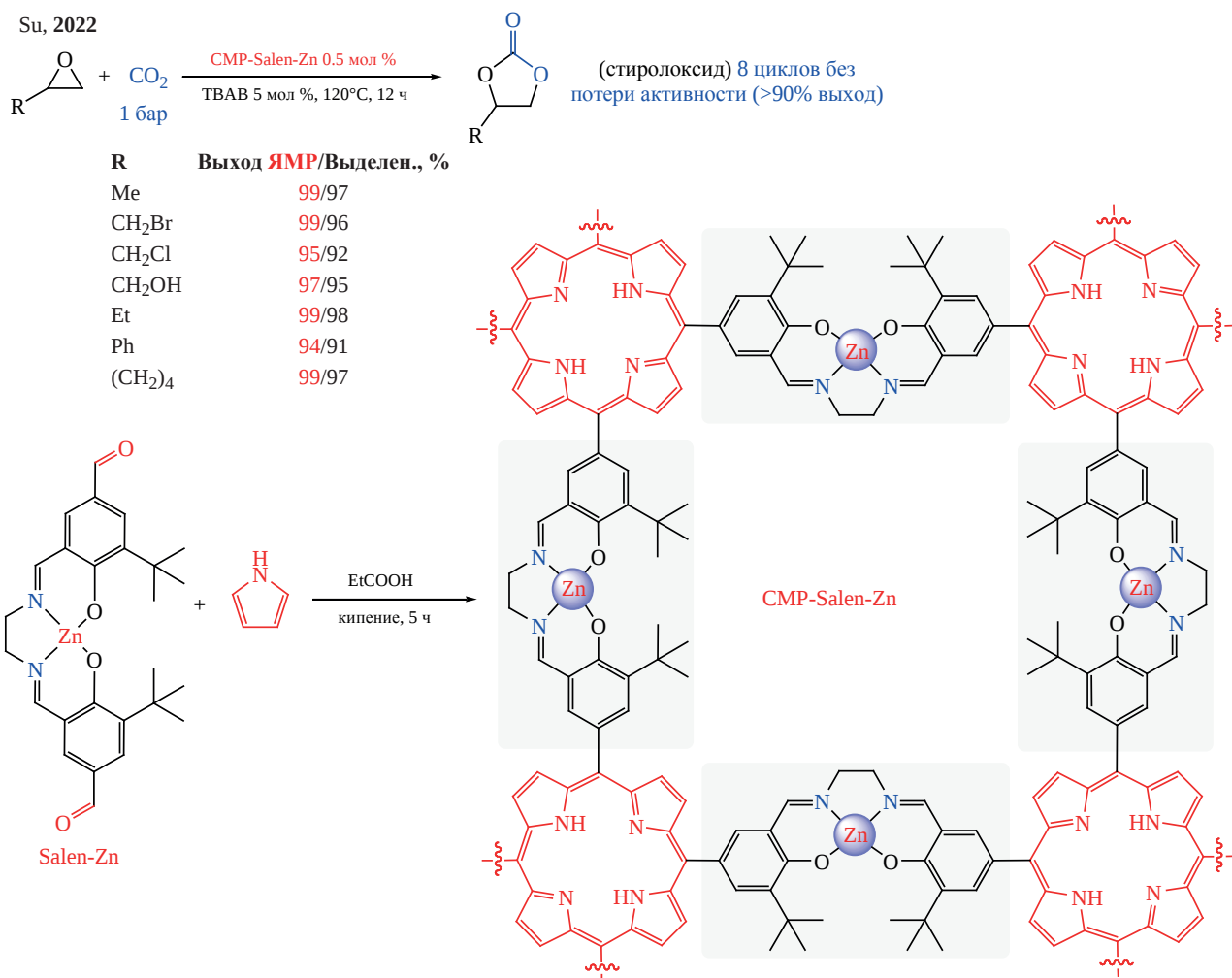


[Zn-Cy Ts]/TBAI (1:1) 0.033 мол %
10 бар CO₂, 120°C 6 ч
(пропиленоксид) TOF 333 ч^{-1}



R ¹	Селект., %	Выход, %	TON
<i>n</i> -Bu	> 99	10	303
Ph	> 99	100	3027
CH ₂ Cl	> 99	16	515
CH ₂ OPh	> 99	100	3027
CH ₂ OH	> 99	100	3027

Схема 33



25°C, 1 бар, 6 ч) с выходом пропиленкарбоната 83%.

В тоже время, для достижения высокой конверсии различных эпоксидов количество катализатора увеличивают до 2 мол % (считая на один атом Zn), при этом выходы карбонатов в этих условиях выше 90%.

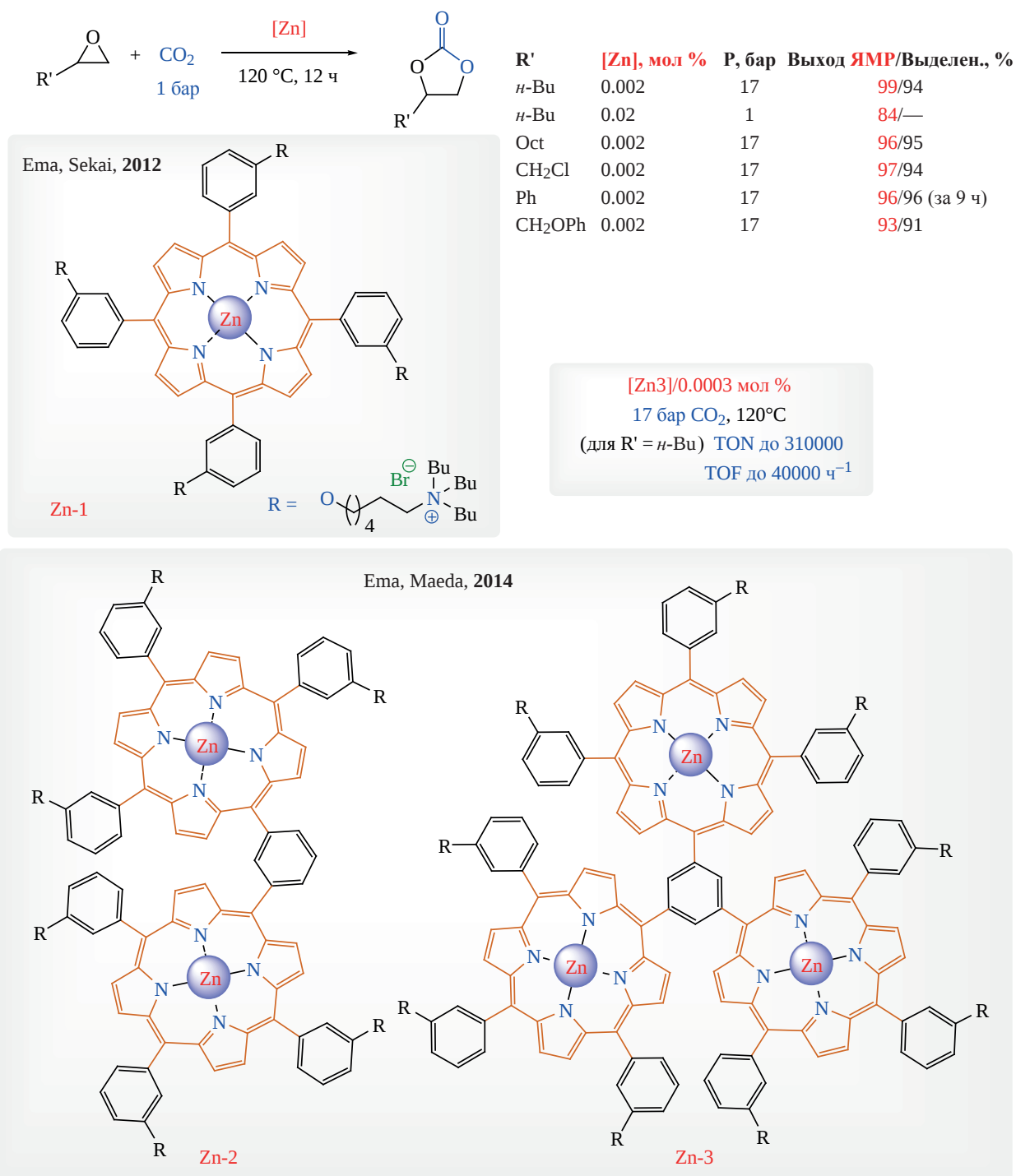
Нужно отметить, что свойства кооперативного катализа в тетраядерном цинковом кластере сохраняются и с другими лигандами, в частности, в работе Sahoo и Nanda с соотр. [103] оксалиамид аминобензотиазола образует аналогичный кластер Zn₄, с которым (0.01 мол % Zn₄, 2.0 мол % ТВАВ, 80°C, 1 бар, 4 ч) выходы циклических карбонатов составляют 70–81% и TOF 1754–2023 ч⁻¹.

Необычную каталитическую систему предложили Martinez, Dufaud и Vousquet, синтезировав

C₃-симметричный азатрановый комплекс цинка на основе трис(2-аминоэтил)амин (tren) лиганда (схема 36) [104]. Добавка ТВАИ к комплексу Zn(tren) образует каталитически активную систему, которая работает в относительно жестких условиях ([Zn] 0.005–0.25 мол %, 10 бар CO₂, 110°C, 3–24 ч), образуя карбонаты с различными заместителями, включая циклопентилкарбонат (67%) и циклогексилкарбонат (23%). С бутильным заместителем в эпоксиде были достигнуты достаточно высокие значения TON 11200 и TOF 467 ч⁻¹, однако при 3-х-кратной рециклизации катализатор теряет 10% активности.

Логическое развитие данная система получила в работе Kim и Cho с соотр., где была получена уже серия азатрановых комплексов и наиболее активным оказался однокомпонентный Zn(tren)I₂

Схема 34



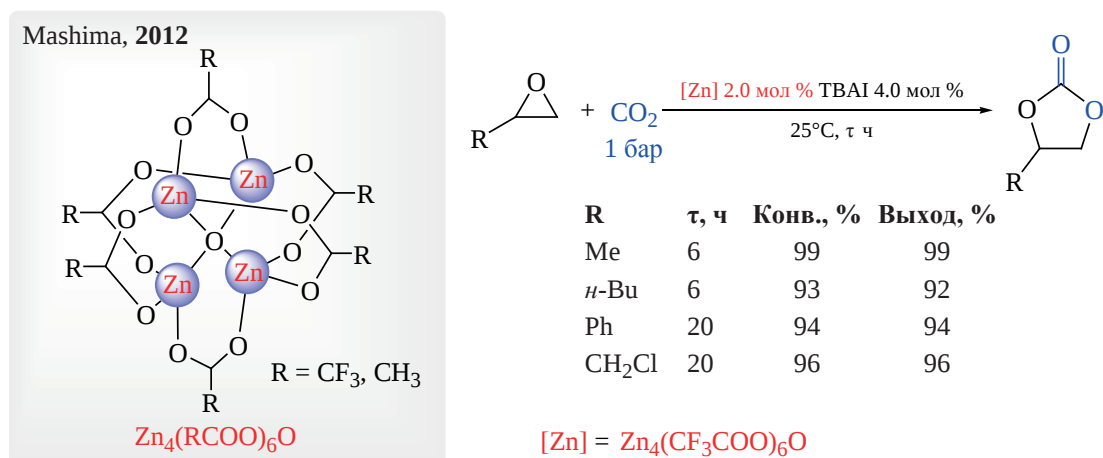
с *N,N*-диметильными заместителями (схема 36) [105]. Поскольку **Zn(tren)I₂** несет одновременно Льюисовский центр и нуклеофильный галоген, то он оказался прекрасным гомогенным бифункциональным катализатором, активным и селективным

в реакции получения монозамещенных циклических карбонатов.

Данный катализатор оперирует как при обычном давлении (1 бар, 80°C), так и при повышенном (5–10 бар, 110–120°C). В первом случае эф-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 8 2023

Схема 35



фетивно циклокарбоксилируются окись стирола, эпихлоргидрин и глицидиловые эфиры, тогда как более жесткие условия требуются для алкилэпоксидов, а дизамещенный циклогексенонксид [как и с **Zn(tren)**] дает карбонат с 22% выходом. Также в ходе работы был синтезирован ряд бифункциональных карбонатов глицидилового типа пригод-

ных в качестве сшивающих реагентов при полимеризации. Показано, что при добавлении к реакционной смеси Et₂O катализатор выпадает в осадок и может быть рециклизован, при этом за 5 циклов активность **Zn(tren)I₂** не падает (хотя происходит частичное вымывание катализатора при обработке).

Схема 36

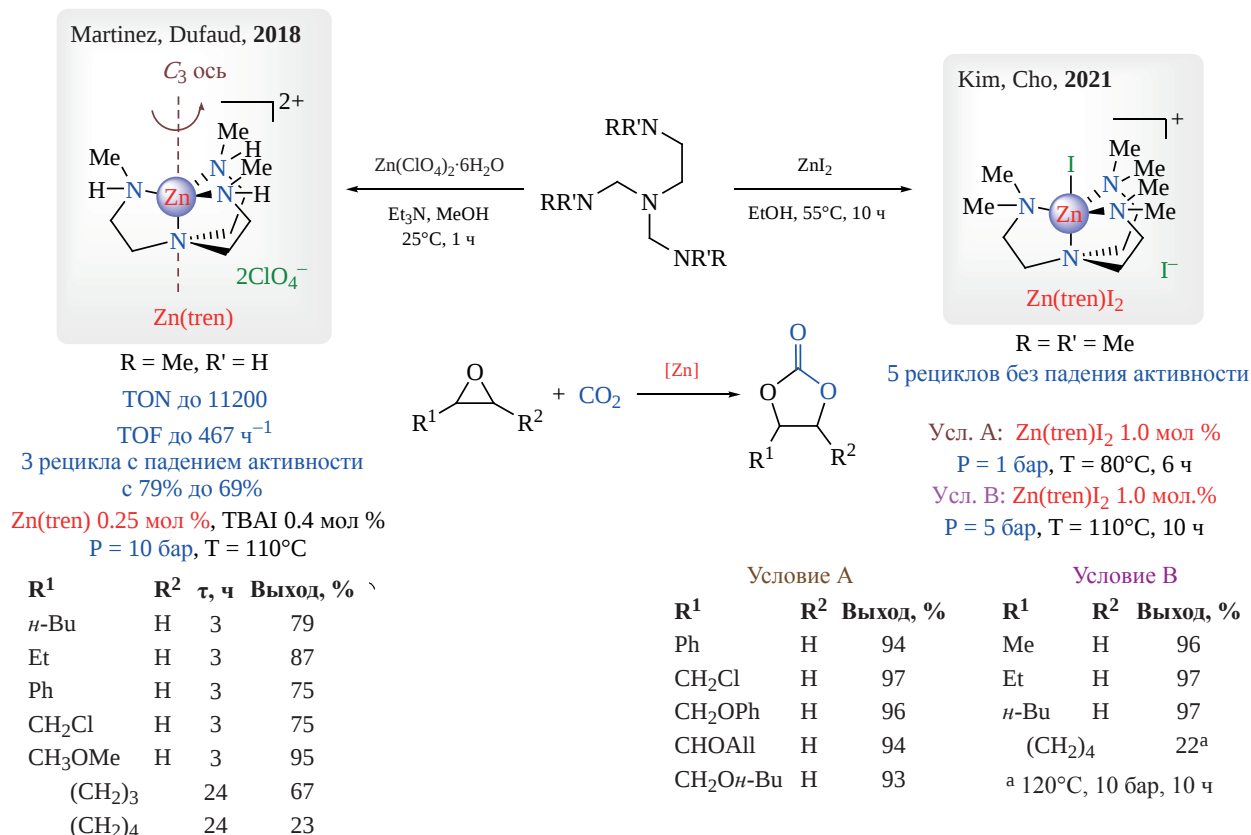
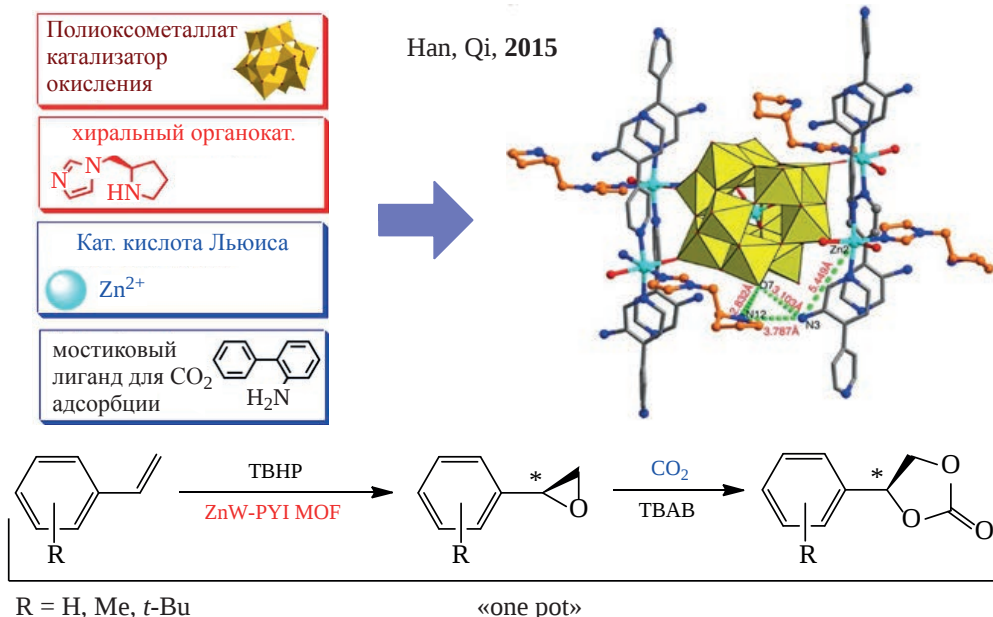


Схема 37



Выход и *ee* эпоксидов со стадией выделения R = H 94% (76%); Me 88% (74%); *t*-Bu 79% (76%)

Выход и *ee* эпоксидов без выделения R = H 90% (77%); Me 85% (73%); *t*-Bu 70% (59%)

[Zn] 0.1 мол %, CO₂ 5 бар, 50°C, 48 или 96 ч

Во многих работах все еще применяют жесткие условия: 120°C, 10–30 бар [106–108], получая высокие выходы продукта, хотя они редко бывают количественными.

В химии CO₂ структуры типа MOF, в том числе Zn-MOF, играют большую роль как в его адсорбции [109, 110], так и в превращениях [111], особенно при восстановлении [112], в частности, реакции в MOF позволяют получать из монозамещенных эпоксидов циклические карбонаты с высоким выходом при комнатной температуре и атмосферном давлении.

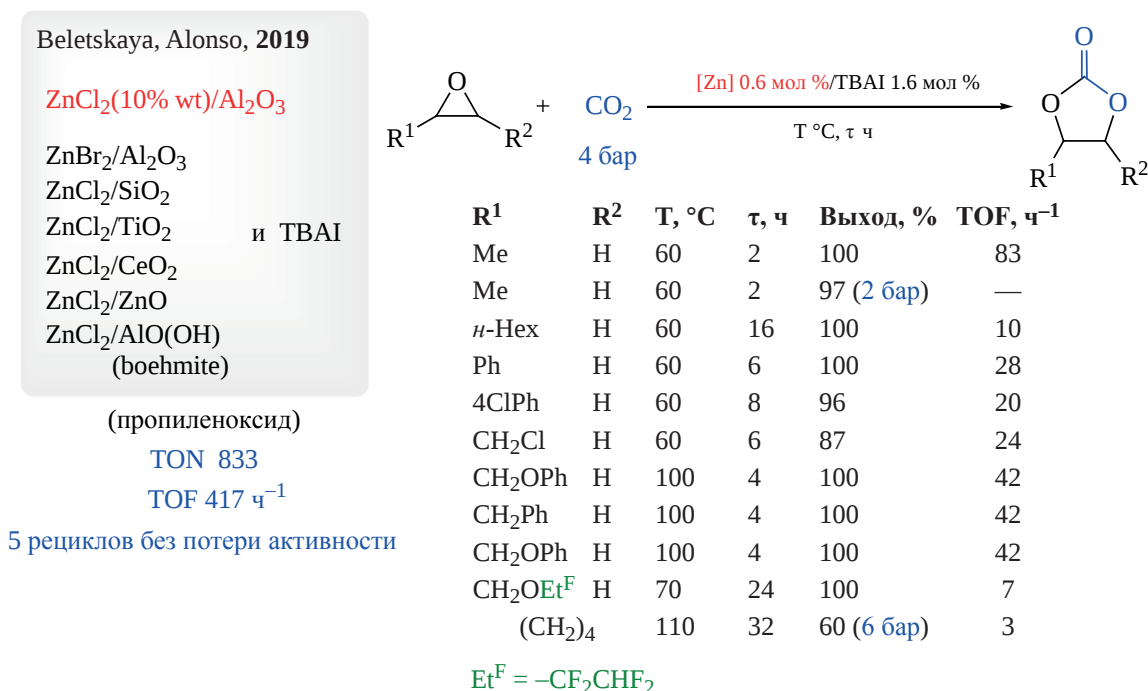
Han и Qi с соотр. представили синтез перспективного гомохирального MOF, который явился результатом объединения хирального органокатализатора, катализатора с Льюисовой кислотностью и катализатора окисления, в единую гетерогенную систему (схема 37) [113]. Сборку осуществляли на основе полиоксометаллат-аниона типа Keggin [ZnW₁₂O₄₀]⁶⁻, хирального (*R*)- или (*S*)-пирролидинимидазола и 2-амино-4,4'-бипиридина, обеспечивающего мостиковые группы в MOF. В такой системе молекулы стиролов подвергаются последовательному асимметрическому окислению в эпоксиды с умеренной стереоселективностью, а затем циклокарбоксилированию в

карбонаты без потери энантиомерной чистоты. За исключением *t*-Bu-производного, которое демонстрирует более низкие значения *ee* в карбонате при «one pot» процедуре.

Несмотря на существующие недостатки (низкое *ee*, высокая загрузка и низкая скорость циклокарбоксилирования, давление) создание такой поликаталитической системы является мощным стимулом для разработки тандемных каталитических процессов превращений алкенов в хиральные циклические карбонаты.

Большое преимущество имеют дешевые гетерогенные катализаторы простого строения, более перспективные для практического применения. Beletskaya и Alonso с соотр. разработали доступную и эффективную систему на основе нанесенного на твердый носитель (SiO₂, Al₂O₃, TiO₂, CeO₂, ZnO) хлорида цинка и со-катализатора TBAI [114]. На примере оксида стирола показана высокая активность таких гетерогенных систем, где в оптимизированных условиях для системы ZnCl₂(10%)/Al₂O₃ – 0.6 мол % (TBAI 1.6 мол %, 4 бар CO₂, 60°C, 6 ч) выход карбоната стирола достигает 100%. При повышении давления и температуры эффективность катализа плавно увеличивается.

Схема 38



Катализатор хорошо работает с разными типами эпoxидов – моноалкил-, арил-замещенные, глицидиловые производные (схема 38), однако с дизамещенными эпoxидами – эффективность падает.

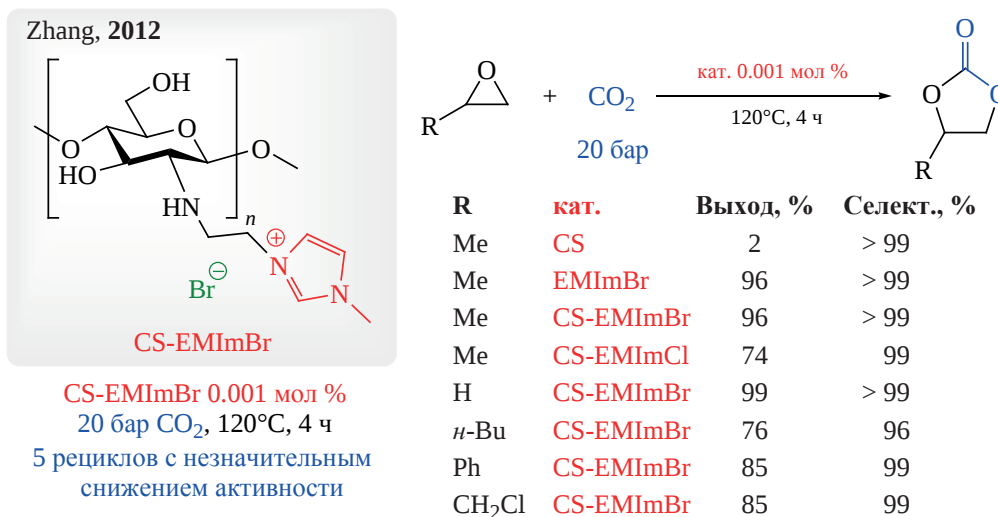
В последующей работе Белецкая и Ганина с сотр. нашли решение для преодоления низкой реакционной способности дизамещенных эпoxидов [115]. Нанесение Zn-ионов (2 мол %) на микропористый MOF NiIC-10-Pr (0.17 мол %) (NiIC – это сокращение от Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry) на основе 2,5-тиофендикарбоксилата (tbc²⁻), DABCO и полиольных лигандов дает [Zn₁₂(tdc)₆(glycol)₆(dabco)₃], который в присутствии ТВАВ (1.5 мол %) образует эффективную каталитическую систему. В относительно жестких условиях (8–10 бар CO₂, 75–110°C, 24 ч) дизамещенные эпoxиды (циклогексен-, циклопентен- и 2-бутенкарбонат) превращаются в циклические карбонаты с высокими выходами (84–87%). При 5-кратной рециклизации катализатор практически не меняет своей активности.

4. КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ

Поскольку успех реакции циклоприсоединения CO₂ к эпoxиду определяется совместным дей-

ствием пары Льюисовой кислоты и нуклеофила (обычно галогенида), можно представить, что и сами ионные пары в определенных условиях также смогут катализировать реакцию. Следуя этой концепции, было показано, что соли щелочных и щелочноземельных металлов, в частности, кальция эффективно катализируют синтез карбонатов, хотя и в жестких условиях [116]. Werner с сотр. разработали получение карбонатов при катализе иодидом кальция активированном 18-краун-6 [117]. Такая система обладает широкой субстратной эффективностью, включая разнообразные дизамещенные эпoxиды. Стандартные глицидиловые эфиры, алкил- и стиролокисды реагируют при обычных условиях (1 бар CO₂, 23°C, 5 мол % CaI₂-18C6) с выходами 82–99%. Другой пример – реакции без металла, катализируемые только ТВАВ, где карбонаты образуются с выходами 75–98%, но в более жестких условиях (100°C, 21 бар) и в среде диметилкарбоната (DMC) [118]. North с сотр. обнаружили, что даже без присутствия галогенид-аниона или металла Salphen лиганд самостоятельно катализирует циклокарбоксилирование эпoxидов, посредством внутримолекулярной активации водородными связями фенольного фрагмента, выступающего нуклеофилом [119]. Реакция, в этом случае, протекает при 120°C, 1–10 бар CO₂ и 1–

Схема 39



5 мол % salphen. Поэтому не удивительно, что большие успехи принесло использование в реакциях с участием CO₂ ионных жидкостей (ИЖ) [120, 121]. Особенно хорошо проявили себя ИЖ, иммобилизованные на подложках, таких как хитозан (CS) (схема 39) [122]. При этом каталитическая активность ИЖ 1-этил-3-метилимидазолий бромида (EMImBr) полностью сохранялась после иммобилизации на хитозане.

В реакцию вступают различные монозамещенные эпоксиды, давая карбонаты с высоким выходом и селективностью. Кроме того, катализатор рециклируется 5 раз практически без потери активности. Естественно, что характер ИЖ, природа ее противоиона имеют большое влияние на конверсию и выход продукта. Seo с сотр. провели синтез иммобилизованной на полимер ИЖ и изучили влияние различных противоанионов на каталитическую активность (схема 40) [123].

На примере окиси стирола показано, что все PSIL_X катализируют присоединение CO₂, однако, порядок активности анионов достаточно удивителен, если рассматривать роль со-катализатора как нуклеофила, и выглядит следующим образом: Cl⁻ < Br⁻ < BF₄⁻ < PF₆⁻ < NTf₂⁻. Таким образом, наиболее слабые нуклеофилы с низкой степенью ассоциации с катионом оказываются более активными. Хотя представленный авторами механизм с промежуточным образованием связи C–X выглядит достаточно сомнительным, но реальные результаты впечатляющие. В присутствии 0.1 мол %

PSIL_NTf₂ как моно-, так и дизамещенные эпоксиды циклокарбоксилируются в достаточно мягких условиях с выходами 78–91%. Катализатор можно рециклизовать до 8 раз, при этом в течение 5 циклов его активность падает незначительно.

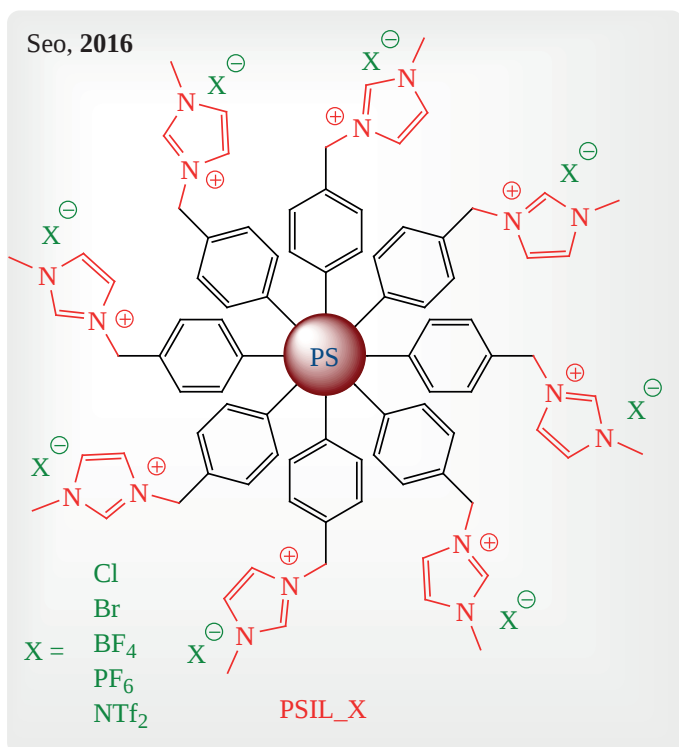
Известно, что ИЖ могут адсорбировать молекулы CO₂ и что эта адсорбционная способность увеличивается при добавлении к таким ИЖ твердых порошков MOF, образующих с ними стабильные суспензии (так называемые *porous ionic liquids* – PoILs) [124]. Такие суспензии адсорбируют иногда на 60% больше CO₂, чем просто ИЖ [125–127].

Применение такой ИЖ (PoILs) в реакции эпоксидов с CO₂ в качестве органического катализатора, резервуара и реакционной среды оказалось очень эффективным. Использование пористых материалов и фосфониевых ИЖ ZIF-8 в [P_{6,6,6,14}]Cl позволило осуществить реакцию оксида стирола с CO₂ при атмосферном давлении и 80°C с полной конверсией и селективностью при малой загрузке ZIF-8 (схема 41) [124].

5. ЦИКЛОКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ АЗИРИДИНОВ

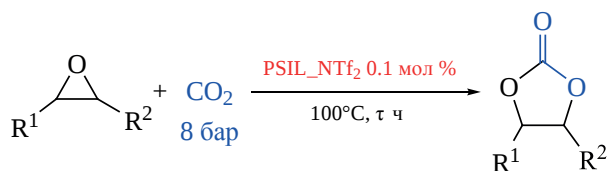
Структурными аналогами эпоксидов с близкими химическими свойствами являются азиридины. Они очень реакционноспособны и находят разнообразное применение в конструировании органических соединений с амино-функцией, а также входят в структуру биологически активных молекул, включая антиканцерогенные соединения [128]. По

Схема 40



5 рециклов с ~ 7% потерей активности

аналогии с циклоприсоединением CO₂ к эпоксидам, реакция азиридинов с CO₂ ведет к образованию соответствующих циклических карбаматов (или 1,3-оксазолодин-2-онов). Оксазолодиноны также относятся к важным гетероциклам, которые широко применяются в качестве вспомогательных хиральных групп (группа Эванса) [129] и входят в структуры фармацевтически значимых молекул, включая такие лекарственные антибиотики, как Линезолид (схема 12), Тебизолид, Радезолид и Эперезолид.



R ¹	R ²	τ, ч	Выход, %	Конв., %
<i>n</i> -Bu	H	6	82	100
Ph	H	8	88	100
4MePh	H	8	85	100
CH ₂ Cl	H	6	91	100
CH ₂ OH	H	7	91	100
Me	Me	8	78	100
(CH ₂) ₃		2	78	100
(CH ₂) ₄		10	82	100

Первым исследованием, где в мягких условиях (1 бар CO₂, комнатная температура) в присутствии галогенидов металлов или тетрабутиламмония было проведено каталитическое циклокарбоксилирование азиридинов, стала работа Endo с сотр. [130]. В отличие от эпоксидов в азиридинах возникает двойственная реакционная способность, связанная с тем, что разрыв связи C–N в процессе внедрения CO₂ может протекать на обоих атомах углерода азиридина в зависимости от строения (схема 42) [131]. Как правило, арилзамещенные

Схема 41

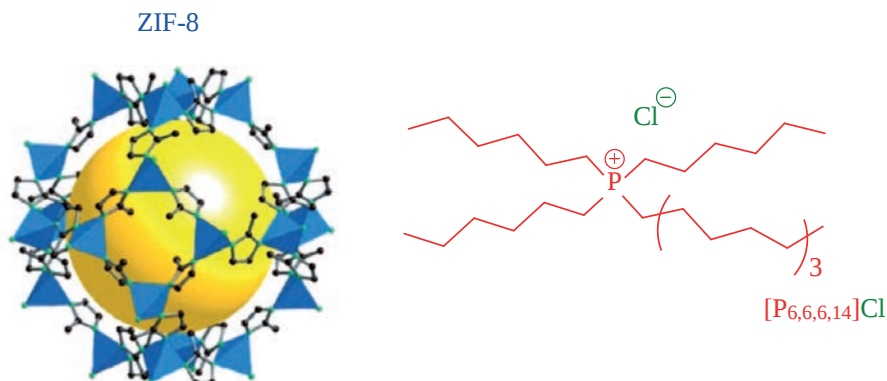
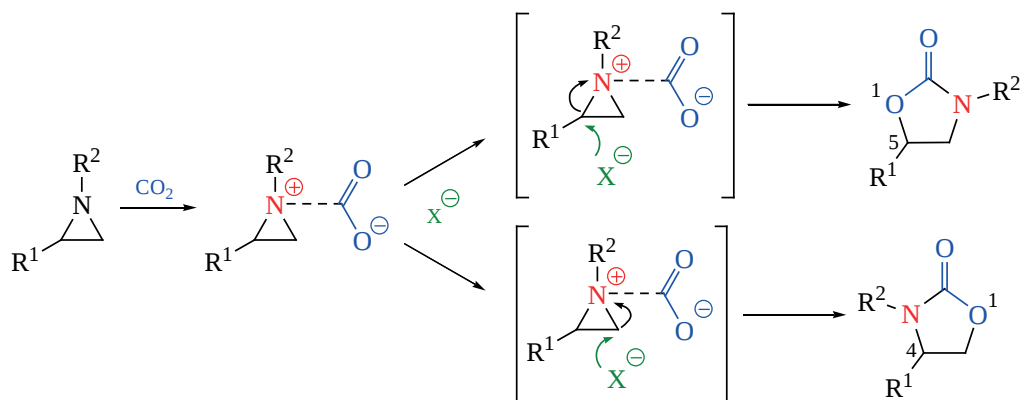


Схема 42



азиридины карбоксилируются в максимальной селективностью, за счет более слабой связи C–N бензильного типа.

Альтернативный механизм с участием кислот Льюиса (LA) предполагает первоначальную координацию LA с атомом азота азиридина, затем раскрытие нуклеофилом и внедрение CO₂ по связи N–LA с последующим замыканием цикла в оксазолидинон.

Zhi-qiang, Xue-hong и Bian-ling представили свежий обзор по синтезу оксазолидинонов из CO₂, в котором помимо азиридинов рассмотрены и другие пути их получения – из β-аминоспиртов, эпоксидов и аминов, пропаргиламинов, вицинальных дигалогенидов с аминами [132].

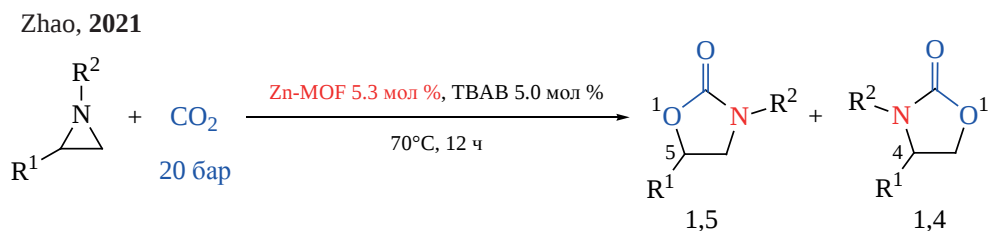
Zhao с сотр. показали, что арилазиридины под действием CO₂ превращаются в оксазолидиноны с высокой региоселективностью и выходом при катализе Zn-кластерным MOF

{[K_{1.2}Na_{2.8}Zn₈(HL)₁₂]·4H₂O}_n (HL = моноанион тетразола с необычной мультицентровой связью Zn^I–Zn^I) (схема 43) [133]. Как видно из таблицы результатов циклокарбоксилирование протекает с высокой селективностью и выходами, однако заместители в фенильном кольце снижают селективность.

Предполагают, что высокая активность этой гетерогенной системы связана со стерической загруженностью 3D решетки, которая мешает тесной координации между Zn²⁺ и Br[–], делая анион брома более нуклеофильным. Кроме того, пористая решетка MOF может абсорбировать CO₂ и азиридины, действуя как концентратор. Следует отметить, что данный катализатор обладает активностью и в реакции с эпоксидами и может быть рециклизован, по меньшей мере, 5 раз.

Rampaloni с сотр. исследовали серию карбаматных комплексов (в том числе кластерного типа) не

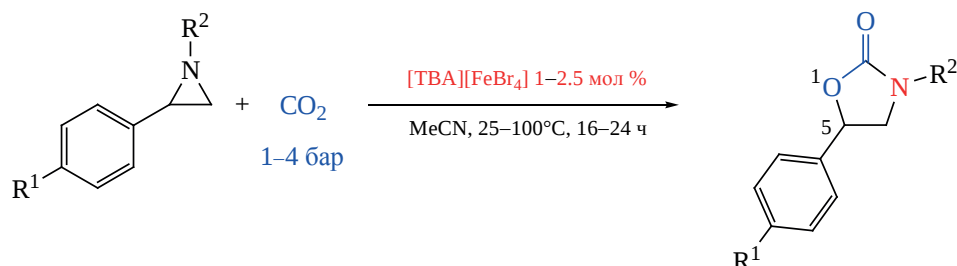
Схема 43



R ¹	R ²	Конв., %	Выход, %	Селект. 1.5/1.4
Ph	Et	> 99	> 99	98:2
Ph	<i>n</i> -Pr	> 99	98	98:2
Ph	<i>n</i> -Bu	> 99	87	98:2
4-ClPh	Et	> 99	90	92:8
4-MePh	Et	> 99	92	92:8

Схема 44

Caselli, 2022



R ¹	R ²	[кат.], мол %	T, °C	τ, ч	P, бар	Конв., %	Селект., %
H	<i>n</i> -Bu	1.0	25	16	1.0	92	98
H	<i>n</i> -Bu	1.0	25	24	4.0	>99	98
Me	<i>n</i> -Bu	1.0	25	16	1.0	94	85
F	<i>n</i> -Bu	1.0	25	24	4.0	>99	>99
Cl	<i>n</i> -Bu	1.0	25	24	4.0	>99	>99
OMe	<i>n</i> -Bu	1.0	25	16	1.0	95	48
H	Me	2.5	25	16	1.0	>99	84
H	H	2.5	25	16	1.0	>99	90
H	All	2.5	25	16	1.0	>99	>99
H	Bn	2.5	25	16	1.0	>99	96
H	<i>i</i> -Pr	2.5	100	16	16.0	>99	30
H	Ts	2.5	100	16	16.0	45	40

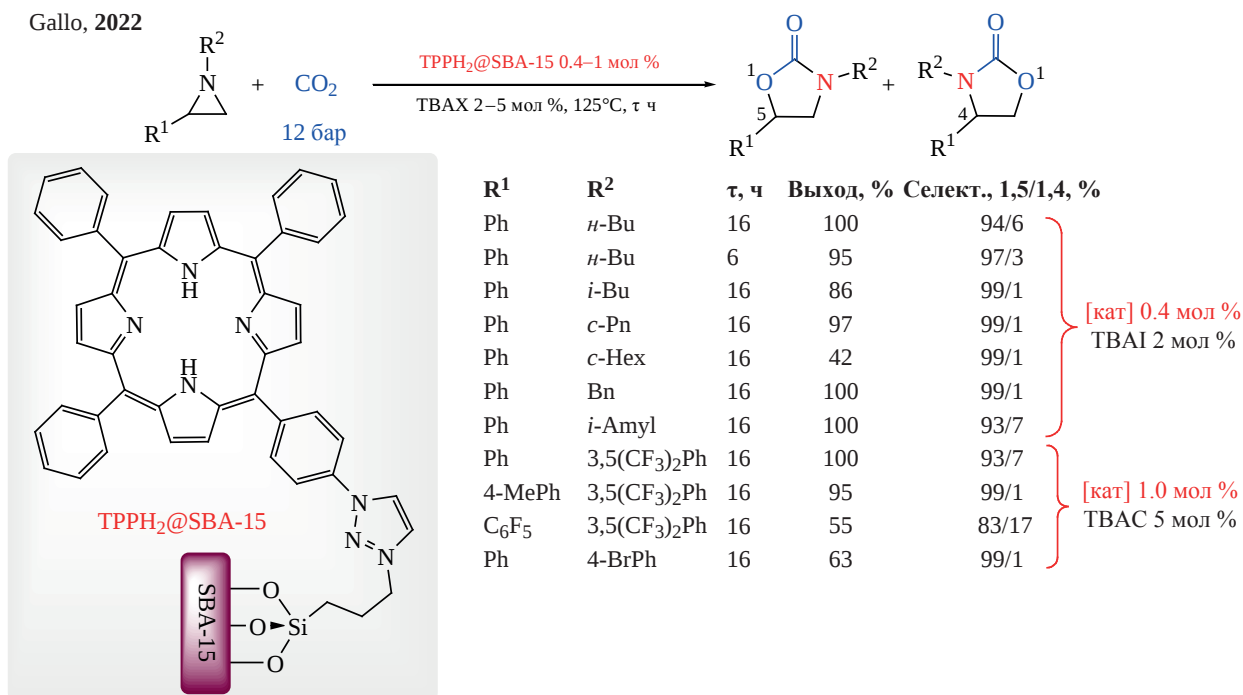
драгоценных металлов (Ti, Zr, Hf, Nb, Ta, W, Fe, Co, Al, Cu, Ag) в карбоксилировании азиридинов [134]. Среди всех соединений более высокой активностью выделялись карбаматные комплексы тантала и ниобия в тестовой реакции с *N*-метилстирилазиридином, где выходы циклических карбаматов достигали 61–66%. Добавка со-катализатора выявила более перспективную систему [NbCl₃(O₂CNEt₂)₂] (1 мол %)/ТВАІ (5 мол %), с которой выход продукта достиг 86% (1 бар CO₂, 25°C, 24 ч).

Caselli с сотр. [135] показали, что простая соль тетрабутиламмония тетрабромферрата ([ТВА][FeBr₄]) катализирует превращение азиридинов в 5-замещенные 1,3-оксазолидин-2-оны в мягких условиях (1 бар CO₂, 25°C, [ТВА][FeBr₄] 1.0 мол %). Особенность такой системы проявляется в более высокой селективности к 1,5-изомеру, чем с FeBr₃ (1.5–88%) и большей эффективностью, чем с ТВАВ (12% выход). Был проведен большой скрининг различных арилазиридинов, который показал хорошую общую эффективность предлагаемой соли (схема 44).

Как показывают результаты скрининга, наиболее проблемными субстратами являются соединения, содержащие донорные заместители в арильном заместителе, а также с разветвленными и акцепторными группами при азоте. Следует подчеркнуть, что указанная селективность относится не к смеси 1,5/1,4-региоизомеров (идентифицируемая примесь 1,4-изомера не превышает 2%), а к *цис/транс*-1,4-диалкил-2,5-диарилпиперазинам – продуктам димеризации азиридинов.

Порфириновые производные также хорошо проявили себя в реакции карбоксилирования азиридинов. Gallo с сотр. вначале изучили гомогенный вариант катализа с ТРРН₂ (см. структуру ТРР на схеме 13) [136], а позже синтезировали гетерогенный катализатор с иммобилизованным на мезопористом силикагельном носителе (SBA-15) тетрафенилпорфирином (ТРРН₂) (схема 13) [137]. Данный катализатор ТРРН₂@SBA-15 был относительно малоактивен с эпоксидами, однако в реакции с азиридинами в присутствии со-катализатора ТВАІ или ТВАС были достигнуты заметные результаты (схема 45).

Схема 45



N-Алкил-замещенные фенилазиридины в оптимизированных условиях с $\text{TPPH}_2@\text{SBA-15}$ присоединяли CO_2 исключительно региоселективно с высоким выходом даже с разветвленными радикалами, за исключением циклогексильного, где выход составил 42%. Высокая селективность была получена и с азиридинами с *N*-ди(трифтометил)-фенильным заместителем, которые менее реакционноспособны. В этом случае, для лучшего протекания реакции загрузка катализатора была увеличена до 1.0 мол %, а вместо ТВАИ значительно большую эффективность (~ 4 раза) проявила хлоридная соль ТВАС без заметного образования других продуктов. Возможность рециклизации катализатора и химическую стабильность иммобилизованного порфирина проверяли в четырех последовательных циклах, последовательно фильтруя-промывая-высушивая $\text{TPPH}_2@\text{SBA-15}$ перед каждым новым циклом. Выход продукта и селективность не менялись, подтверждая устойчивость катализатора.

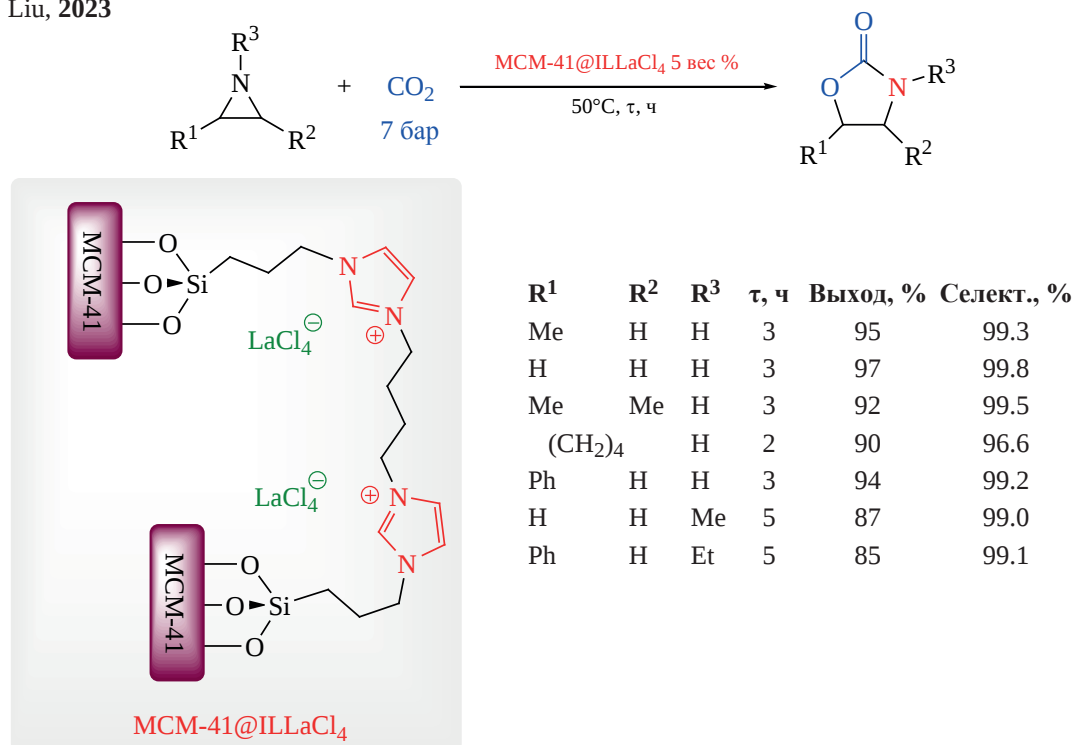
Продолжая изучение порфириновых систем, Manco и Gallo с сотр. получили серию протонированных порфиринов $\text{TPPH}_4^+\text{X}^-$, где $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{TFA}, \text{ClAcO}, \text{Cl}_2\text{AcO}$ [138]. Самыми удобными и эффективными оказались $\text{TPPH}_4^+\text{Cl}^-$ и

$\text{TPPH}_4^+\text{Br}^-$. Циклокарбоксилирование фенилазиридинов с различными *N*-заместителями (1 мол % кат., 12 бар CO_2 , 100°C, 16 ч в DCE) протекает в основном количественно и 100% селективностью, за исключением разветвленных заместителей – изобутил (69%), цикlopентил (20%), циклогексил (23%), бензил (61%). Карбаматов не образуется вовсе в этих условиях с *трет*-бутильным и *втор*-бутильным заместителями. Предполагаемый механизм включает электрофильную активацию азиридина протонированием с последующим внедрением CO_2 . Согласно DFT расчетам катализатор способен к активированию как азиридина, так и молекулы CO_2 . Было установлено, что, по меньшей мере, в трех последовательных циклах катализатор не теряет своей активности. Учитывая дешевизну, легкость синтеза и доступность исходного TPP , данная система интересна для применения.

ИЖ нанесенные на полимерный носитель также оказались хорошими катализаторами синтеза оксазалидинонов. Liu с сотр. иммобилизовали на мезопористом носителе MCF-41 имидазолиевую ИЖ с противоионами LaCl_4 [139]. Данная система отлично катализировала синтез оксазолидинонов в относительно мягких условиях (7 бар CO_2 , 50°C, 3–5 ч). Продукты, в основном NH-азиридины,

Схема 46

Liu, 2023



включая дизамещенные, получают с высокими выходами 85–97% и селективностью > 99% (схема 46).

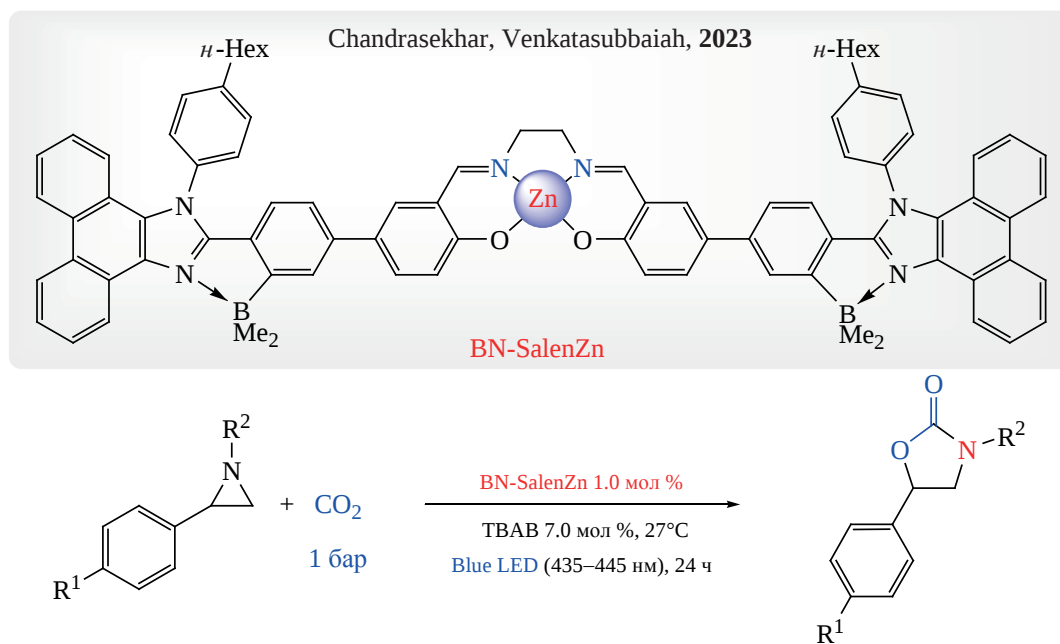
Интересная работа была сделана Chandrasekhar и Venkatasubbaiah с сотр., обнаруживших условия для фотоактивации каталитического карбоксилирования азиридинов селеновым комплексом цинка конъюгированным с BN-фенантроимидазольными фрагментами **BN-SalenZn** [140]. В оптимизационных экспериментах видно, что при проведении реакции с облучением выход увеличивается с 62 до 95% относительно темновой реакции. Более того, в исследуемых условиях отдельно катализатор **BN-SalenZn** (0% карбамата) или со-катализатор **TBAB** (19% карбамата) – не эффективны. Скрининг каталитической системы **BN-SalenZn** (1.0 мол %)/**TBAB** (7.0 мол %)/**Blue LED** показал широкую субстратную применимость (схема 47). Реакция тестировалась на различных стиrolазиридинах, включая соединения с донорными 4-алкильными заместителями. Авторами отмечаются, в подавляющем большинстве примеров, высокие выходы 1,5-карбаматов. Фактически, данная работа открывает новые возможности для настройки

каталитических свойств селеновых катализаторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка каталитического циклокарбоксилирования эпоксидов CO₂ представляет обширное и важное поле научных исследований, в которые вовлечены множество коллективов по всему миру. Достигнуто понимание механизма этого процесса и важная роль кооперативного действия кислот Льюиса (металлы или катионные органические центры) и нуклеофила – со-катализатора. Показано, что относительно простые системы с дешевыми металлами (Al, Fe, Zn) составляют основу активных катализаторов. Наиболее успешные каталитические системы эффективно работают при обычных условиях (атмосферное давление CO₂ и комнатная температура). Однако для достижения высоких значений продуктивности и скорости катализа необходима повышенная температура. Рекордсменом каталитической эффективности на сегодняшний день являются порфириновые комплексы цинка, на которых достигнуты значения TON 310000 и TOF 40000 ч⁻¹. В то же время, даже простые соли металлов, нанесенные на гетероген-

Схема 47



R ¹	R ²	Выход, %	R ¹	R ²	Выход, %
H	<i>n</i> -Bu	91	H	Bn	84
H	<i>n</i> -Hex	97	Me	Bn	94
H	<i>n</i> -Pr	81	Me	PMB	95
H	Et	86	Me	<i>n</i> -Hex	92
H	Me	89	Me	<i>n</i> -Bu	81
H	<i>c</i> -Pr	49	Me	<i>n</i> -Pr	94
H	<i>i</i> -Pr	15	<i>t</i> -Bu	Bn	81
H	CF ₃ CH ₂	63	F	Bn	94

ный носитель, могут стать отличными и дешевыми каталитическими системами пригодными для промышленного внедрения. Аналогично эпоксидам стиrolазиридины могут циклокарбоксилироваться в 1,3-оксазолидин-2-оны. В этом случае, важную роль играет диастереоселективность раскрытия азиридина, которая максимальна на производных стиrolа с различными каталитическими системами, в том числе, гетерогенными и безметальными. Перспективной находкой можно считать работу по фотоактивации циклокарбоксилирования на модифицированных саленовых лигандах.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Раздел работы 1 и 3 выполнен при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 19-13-00223П, рук. Белецкая И.П.) Разделы работы 2 и 4 выполнены в рамках государственного задания

Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН (Кузнецов Н.Ю.); раздел 5 в рамках государственного задания № 075-03-2023-642 Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Кузнецов Н.Ю.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецов Николай Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2702-5366>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецов Н.Ю., Максимов А.Л., Белецкая И.П. *ЖОрХ*. **2022**, 58, 1267–1301. [Kuznetsov N.Yu., Ma-

- ximov A.L., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 1681–1711. doi 10.1134/S1070428022120016
2. Artz J., Muller T.E., Thenert K., Kleinekorte J., Meys R., Sternberg A., Bardow A., Leitner W. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 434–504. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00435
3. Aresta M., Dibenedetto A., Angelini A. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 1709–1742. doi 10.1021/cr4002758
4. Dibenedetto A., Angelini A. *Adv. Inorg. Chem.* **2014**, 66, 25–81. doi 10.1016/B978-0-12-420221-4.00002-0
5. Bernini R., Mincione E., Barontini M., Crisante F., Fabrizi G., Gambacorta A. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 6895–6900. doi 10.1016/j.tet.2007.04.039
6. Schäffner B., Holz J., Verevkin S.P., Börner A. *ChemSusChem.* **2008**, 1, 249–253. doi 10.1002/cssc.200700142
7. Schäffner B., Holz J., Verevkin S.P., Börner A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 768–771. doi 10.1016/j.tetlet.2007.11.199
8. Etacheri V., Marom R., Elazari R., Salitra G., Aurbach D. *Energy Environ. Sci.* **2011**, 4, 3243–3262. doi 10.1039/C1EE01598B
9. Ouhib F., Meabe L., Mahmoud A., Grignard B., Thomassin J.-M., Boschini F., Zhu H., Forsyth M., Mecerreyes D., Detrembleur C. *ACS Appl. Polym. Mater.* **2020**, 2, 922–931. doi 10.1021/acsapm.9b01130
10. Su C.-C., He M., Amine R., Chen Z., Sahore R., Rago N.D., Amine K. *Energy Storage Mater.* **2019**, 17, 284–292. doi 10.1016/j.ensm.2018.11.003
11. Borodin O., Olguin M., Ganesh P., Kent P.R.C., Allen J.L., Henderson W.A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18, 164–175. doi 10.1039/C5CP05121E
12. Truong C.C., Mishra D.K., Mishra V. *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*. Eds. I.R. Boddula, M.I. Ahamed, A.M. Asiri. Amsterdam: Elsevier, **2021**, 253–275. doi 10.1016/B978-0-12-819721-9.00010-8
13. Meshksar M., Afshariani F., Rahimpour M.R. *Applications of Nanotechnology for Green Synthesis. Nanotechnology in the Life Sciences*. Cham: Springer, **2020**, 435–455. doi 10.1007/978-3-030-44176-0_16
14. Schäffner B., Schäffner F., Verevkin S.P., Börner A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4554–4581. doi 10.1021/cr900393d
15. Beattie C., North M., Villuendas P. *Molecules.* **2011**, 16, 3420–3432. doi 10.3390/molecules16043420
16. Morcillo M., North M., Villuendas P. *Synthesis.* **2012**, 12, 1918–1925. doi 10.1055/s-0030-1260038
17. Park J.H., Jeon J.Y., Lee J.J., Jang Y., Varghese J.K., Lee B.Y. *Macromolecules.* **2013**, 46, 3301–3308. doi 10.1021/ma400360w
18. Guo W., Gomez J.E., Cristofol A., Xie J., Kleij A.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13735–13747. doi 10.1002/anie.201805009
19. Liu S., Wang X. *Curr. Opin. Green Sust. Chem.* **2017**, 3, 61–66. doi 10.1016/j.cogsc.2016.08.003
20. Arai R., Seto K., Bell A., Sugimoto H. *Polym. J.* **2018**, 50, 301–307. doi 10.1038/s41428-017-0020-8
21. Ghasemlou M., Daver F., Ivanova E., Adhikari B. *Eur. Polym. J.* **2019**, 118, 668–684. doi 10.1016/j.eurpolymj.2019.06.032
22. Fleischer M., Blattmann H., Mülhaupt R. *Green Chem.* **2013**, 15, 934–942. doi 10.1039/C3GC00078H
23. Prasad D., Patil K.N., Chaudhari N.K., Kim H., Nagara-ja B.M., Jadhav A.H. *Catal. Rev. Sci. Engin.* **2022**, 64, 356–443. doi 10.1080/01614940.2020.1812212
24. Chirik P., Morris R. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2495–2495. doi 10.1021/acs.accounts.5b00385
25. D’Elia V., Kleij A.W. *Green Chem. Eng.* **2022**, 3, 210–227. doi 10.1016/j.gce.2022.01.005
26. Meléndez J., North M., Pasquale R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3323–3326. doi 10.1002/ejic.200700521
27. Rulev Yu.A., Gugkaeva Z., Maleev V.I., North M., Belokon Yu.N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1614–1623. doi 10.3762/bjoc.11.176
28. Woo W.H., Hyun K., Kim Y., Ryu J.Y., Lee J., Kim M., Park M.H., Kim Y. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 5372–5378. doi 10.1002/ejic.201701169
29. Castro-Gómez F., Salassa G., Kleij A.W., Bo C. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6289–6298. doi 10.1002/chem.201203985
30. Aida T., Inoue S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1304–1309. doi 10.1021/ja00343a038
31. Chen Y., Luo R., Xu Q., Zhang W., Zhou X., Ji H. *ChemCatChem.* **2017**, 9, 767–773. doi 10.1002/cctc.201601578
32. Whiteoak C.J., Kielland N., Laserna V., Castro-Gómez F., Martin E., Escudero-Adán E.C., Bo C., Kleij A.W. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2264–2275. doi 10.1002/chem.201302536
33. Meléndez D.O., Lara-Sánchez A., Martínez J., Wu X., Otero A., Castro-Osma J.A., North M., Rojas R.S. *ChemCatChem.* **2018**, 10, 2271–2277. doi 10.1002/cctc.201702014
34. Kim Y., Hyun K., Ahn D., Kim R., Park M.H., Kim Y. *ChemSusChem.* **2019**, 12, 4211–4220. doi 10.1002/cssc.201901661
35. North M., Young C. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 93–99. doi 10.1039/c0cy00023j

36. Alvaro M., Baleizao C., Carbonell E., El Ghoul M., García H., Gigante B. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 12131–12139. doi 10.1016/j.tet.2005.07.114
37. Pascanu V., Miera G.G., Inge A.K., Martín-Matute B. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7223–7234. doi 10.1021/jacs.9b00733
38. Yaroshevsky A.A. *Geochem. Int.* **2006**, *44*, 48–55. doi 10.1134/S001670290601006X
39. Lu X.-B., Feng X.-J., He R. *Appl. Catal. A Gen.* **2002**, *234*, 25–34. doi 10.1016/S0926-860X(02)00223-5
40. Lu X.-B., He R., Bai C.-X. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, *186*, 1–11. doi 10.1016/S1381-1169(01)00442-3
41. North M., Pasquale R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2946–2948. doi 10.1002/anie.200805451
42. Clegg W., Harrington R.W., North M., Pasquale R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6828–6843. doi 10.1002/chem.201000030
43. Meléndez J., North M., Villuendas P. *Chem. Commun.* **2009**, *18*, 2577–2579. doi 10.1039/b900180h
44. North M., Villuendas P., Young C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2736–2740. doi 10.1016/j.tetlet.2012.03.090
45. Gordon J.E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2760–2763. doi 10.1021/jo01019a060
46. Tian D., Liu B., Gan Q., Li H., Darensbourg D.J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2029–2035. doi 10.1021/cs300462r
47. Castro-Osma J.A., North M., Wu X. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2100–2107. doi 10.1002/chem.201504305
48. Martínez J., Castro-Osma J.A., Alonso-Moreno C., Rodríguez-Diéguez A., North M., Otero A., Lara-Sánchez A. *ChemSusChem*. **2017**, *10*, 1175–1185. doi 10.1002/cssc.201601370
49. Ren Y., Jiang O., Zeng H., Mao Q., Jiang H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 3243–3249. doi 10.1039/c5ra24596f
50. Carvalho P.A., Comerford J.W., Lamb K.J., North M., Reiss P.S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 345–354. doi 10.1002/adsc.201801229
51. Alvaro M., Baleizao C., Carbonell E., El Ghoul M., García H., Gigante B. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 12131–12139. doi 10.1016/j.tet.2005.07.114
52. Supasitmongkol S., Styring P. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1622–1630. doi 10.1039/c3cy01015e
53. Rintjema J., Epping R., Fiorani G., Martín E., Escudero-Adán E.C., Kleij A.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3972–3976. doi 10.1002/anie.201511521
54. Lee Y., Choi J., Kim H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5036–5039. doi 10.1021/acs.orglett.8b02186
55. Barbachyn M.R., Ford C.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2010–2023. doi 10.1002/anie.200200528
56. Chen Y., Luo R., Xu Q., Zhang W., Zhou X., Ji H. *ChemCatChem*. **2017**, *9*, 767–773. doi 10.1002/cctc.201601578
57. Xu W., Chen M., Yang Y., Chen K., Li Y., Zhang Z., Luo R. *ChemCatChem*. **2023**, *15*, e202201441. doi 10.1002/cctc.202201441
58. Qin Y., Guo H., Sheng X., Wang X., Wang F. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2853–2858. doi 10.1039/c4gc02310b
59. Ji D., Lu X., He R. *Appl. Catal. A Gen.* **2000**, *203*, 329–333. doi 10.1016/S0926-860X(00)00500-7
60. Lu X.B., Wang H., He R. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, *186*, 33–42. doi 10.1016/S1381-1169(02)00181-4
61. Bauer I., Knölker H.-J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170–3387. doi 10.1021/cr500425u
62. *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications*. Ed. B. Plietker. Weinheim: Wiley-VCH, **2008**.
63. Wei D., Darcel C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2550–2610. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00372
64. Della Monica F., Buonerba A., Capacchione C. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 265–282. doi 10.1002/adsc.201801281
65. Whiteoak C.J., Martin E., Belmonte M.M., Benet-Buchholz J., Kleij A.W. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 469–476. doi 10.1002/adsc.201100752
66. Taherimehr M., Al-Amsyar S.M., Whiteoak C.J., Kleij A.W., Pescarmona P.P. *Green Chem.* **2013**, *15*, 3083–3090. doi 10.1039/C3GC41303A
67. Maya E.M., González-Lucas M., Iglesias M. *ChemistrySelect*. **2017**, *2*, 9516–9522. doi 10.1002/slt.201702077
68. Buonerba A., De Nisi A., Grassi A., Milione S., Capacchione C., Vagin S., Rieger B. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 118–123. doi 10.1039/C4CY01187B
69. Della Monica F., Vummaleti S.V.C., Buonerba A., De Nisi A., Monari M., Milione S., Grassi A., Cavallo L., Capacchione C. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3231–3243. doi 10.1002/adsc.201600621
70. Della Monica F., Maity B., Pehl T., Buonerba A., De Nisi A., Monari M., Grassi A., Rieger B., Cavallo L., Capacchione C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6882–6893. doi 10.1021/acscatal.8b01695
71. Fuchs M.A., Zevaco T.A., Ember E., Walter O., Held I., Dinjus E., Döring M. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 5322–5329. doi 10.1039/c3dt32961e
72. Chen F., Liu N., Dai B. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 9065–9075. doi 10.1021/acssuschemeng.7b01990
73. Dengler J.E., Lehenmeier M.W., Klaus S., Anderson C.E., Herdtweck E., Rieger B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *3*, 336–343. doi 10.1002/ejic.201000861

74. Cozzolino M., Leo V., Tedesco C., Mazzeo M., Lamberti M. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 13229–13238. doi 10.1039/c8dt03169j
75. Driscoll O.J., Stewart J.A., McKeown P., Jones M.D. *New J. Chem.* **2020**, 44, 6063–6067. doi 10.1039/D0NJ00725K
76. Kang Y.Y., Kim Y., Lee J., Park H.R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, 36, 1296–1299. doi 10.1002/bkcs.10236
77. Cuesta-Aluja L., Masdeu-Bultó A.M. *ChemistrySelect.* **2016**, 1, 2065–2070. doi 10.1002/slct.201600488
78. Abu-Surrah A.S., Abdel-Halim H.M., Abu-Shehab H.A.N., Al-Ramahi E. *Transit. Met. Chem.* **2017**, 42, 117–122. doi 10.1007/s11243-016-0113-9
79. Al-Qaisi F., Genjang N., Nieger M., Repo T. *Inorganica Chim. Acta.* **2016**, 442, 81–85. doi 10.1016/j.ica.2015.11.023
80. Andrea K.A., Butler E.D., Brown T.R., Anderson T.S., Jagota D., Rose C., Lee E.M., Goulding S.D., Murphy J.N., Kerton F.M., Kozak C.M. *Inorg. Chem.* **2019**, 58, 11231–11240. doi 10.1021/acs.inorgchem.9b01909
81. Taherimehr M., Sertã J.P.C.C., Kleij A.W., Whiteoak C.J., Pescarmona P.P. *ChemSusChem.* **2015**, 8, 1034–1042. doi 10.1002/cssc.201403323
82. Alhashmialameer D., Collins J., Hattenhauer K., Kerton F.M. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 5364–5373. doi 10.1039/c6cy00477f
83. Mao H.-F., Fu H.-Q., Liu J.-B., Zhao Y. *J. Environ. Chem. Eng.* **2022**, 10, 108629. doi 10.1016/j.jece.2022.108629
84. Buchard A., Kember M.R., Sandeman K.G., Williams C.K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 212–214. doi 10.1039/c0cc02205e
85. Pappuru S., Shpasser D., Carmieli R., Shekhter P., Jentoft F.C., Gazit O.M. *ACS Omega.* **2022**, 7, 24656–24661. doi 10.1021/acsomega.2c02488
86. *Zinc Catalysis: Applications in Organic Synthesis.* Eds. S. Enthaler, X.-F. Wu. Weinheim: Wiley-VCH, **2015**.
87. Mercadé E., Zangrando E., Claver C., Godard C. *ChemCatChem.* **2016**, 8, 234–243. doi 10.1002/cctc.201500772
88. Vignesh Babu H., Muralidharan K. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 1238–1248. doi 10.1039/c2dt31755a
89. Ma R., He L.N., Zhou Y.B. *Green Chem.* **2016**, 18, 226–231. doi 10.1039/c5gc01826a
90. He S., Wang F., Tong W.L., Yiu S.M., Chan M.C.W. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1017–1020. doi 10.1039/c5cc08794e
91. Martín C., Whiteoak C.J., Martin E., Martínez Belmonte M., Escudero-Adán E.C., Kleij A.W. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 1615–1621. doi 10.1039/c3cy01043k
92. Karame I., Zaher S., Eid N., Christ L. *Mol. Catal.* **2018**, 456, 87–95. doi 10.1016/j.mcat.2018.07.001
93. Ju P., Qi W., Guo B., Liu W., Wu Q., Su Q. *Catal. Lett.* **2022**, 153, 2125–2136. doi 10.1007/s10562-022-04131-y
94. Ema T., Miyazaki Y., Koyama S., Yano Y., Sakai T. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4489–4491. doi 10.1039/C2CC30591G
95. Maeda C., Taniguchi T., Ogawa K., Ema T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 134–138. doi 10.1002/anie.201409729
96. Maeda C., Shimonishi J., Miyazaki R., Hasegawa J.Y., Ema T. *Chem. A Eur. J.* **2016**, 22, 6556–6563. doi 10.1002/chem.201600164
97. Chen J., Xu Y., Gan Z., Peng X., Yi X. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 2019, 1733–1739. doi 10.1002/ejic.201801246
98. Sobrino S., Navarro M., Fernández-Baeza J., Sánchez-Barba L.F., Garcés A., Lara-Sánchez A., Castro-Osma J.A. *Dalton Trans.* **2019**, 48, 10733–10742. doi 10.1039/c9dt01844a
99. Kuznetsova S.A., Rulev Y.A., Larionov V.A., Smol'yakov A.F., Zubavichus Y.V., Maleev V.I., Li H., North M., Saghyan A.S., Belokon Y.N. *ChemCatChem.* **2019**, 11, 511–519. doi 10.1002/cctc.201800908
100. Cozzolino M., Melchionno F., Santulli F., Mazzeo M., Lamberti M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 2020, 1645–1653. doi 10.1002/ejic.202000119
101. Takaishi K., Nath B.D., Yamada Y., Kosugi H., Ema T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 9984–9988. doi 10.1002/anie.201904224
102. Yang Y., Hayashi Y., Fujii Y., Nagano T., Kita Y., Ohshima T., Okuda J., Mashima K. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 509–513. doi 10.1039/c1cy00404b
103. Kumar R., Sahoo S.C., Nanda P.K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 2021, 1057–1064. doi 10.1002/ejic.202001
104. Bousquet B., Martinez A., Dufaud V. *ChemCatChem.* **2018**, 10, 843–848. doi 10.1002/cctc.201701481
105. Naveen K., Ji H., Kim T.S., Kim D., Cho D.-H. *Appl. Catal. B: Environ.* **2021**, 280, 119395. doi 10.1016/j.apcatb.2020.119395
106. Milani J.L.S., Oliveira I.S., Dos Santos P.A., Valdo A.K.S.M., Martins F.T., Cangussu D., Das Chagas R.P. *Cuihua Xuebao/Chin. J. Catal.* **2018**, 39, 245–249. doi 10.1016/S1872-2067(17)62992-9
107. Wang Z., Bu Z., Cao T., Ren T., Yang L., Li W. *Polyhedron.* **2012**, 32, 86–89. doi 10.1016/j.poly.2011.07.002

108. Xie Y., Wang T.T., Yang R.X., Huang N.Y., Zou K., Deng W.Q. *ChemSusChem*. **2014**, 7, 2110–2114. doi 10.1002/cssc.201402162
109. Lysova A.A., Samsonenko D.G., Dorovatovskii P.V., Lazarenko V.A., Khrustalev V.N., Kovalenko K.A., Dybtsev D.N., Fedin V.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 17260–17269. doi 10.1021/jacs.9b08322
110. Jabbari V., Veleta J.M., Zarei-Chaleshtori M., Gardea-Torresdey J., Villagrán D. *Chem. Eng. J.* **2016**, 304, 774–783. doi 10.1016/j.cej.2016.06.034
111. Agarwal R.A., Gupta A.K., De D. *Cryst. Growth Des.* **2019**, 19, 2010–2018. doi 10.1021/acs.cgd.8b01462
112. Yue Y., Cai P., Xu K., Li H., Chen H., Zhou H.-C., Huang N. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 18052–18060. doi 10.1021/jacs.1c06238
113. Han Q., Qi B., Ren W., He C., Niu J., Duan C. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 10007. doi 10.1038/ncomms10007
114. Bondarenko G.N., Dvurechenskaya E.G., Ganina O.G., Alonso F., Beletskaya I.P. *Appl. Catal. B Environ.* **2019**, 254, 380–390. doi 10.1016/j.apcatb.2019.04.024
115. Bondarenko G.N., Ganina O.G., Lysova A.A., Fedin V.P., Beletskaya I.P. *J. CO₂ Util.* **2021**, 53, 101718. doi 10.1016/j.jcou.2021.101718
116. Comerford J.W., Ingram I.D.V., North M., Wu X. *Green Chem.* **2015**, 17, 1966–1987. doi 10.1039/C4GC01719F
117. Steinbauer J., Spannenberg A., Werner T. *Green Chem.* **2017**, 19, 3769–3779. doi 10.1039/C7GC01114H
118. Kumar S., Jain S.L., Sain B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6957–6959. doi 10.1016/j.tetlet.2011.10.082
119. Wu X., Chen C., Guo Z., North M., Whitwood A.C. *ACS Catal.* **2019**, 9, 1895–1906. doi 10.1021/acscatal.8b04387
120. Shi F., Deng Y., SiMa T., Peng J., Gu Y., Qiao B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3257–3260. doi 10.1002/anie.200351098
121. Rehman A., Saleem F., Javed F., Ikhlaiq A., Ahmad S.W., Harvey A. *J. Environ. Chem. Eng.* **2021**, 9, 105113. doi 10.1016/j.jece.2021.105113
122. Sun J., Wang J., Cheng W., Zhang J., Li X., Zhang S., She Y. *Green Chem.* **2012**, 14, 654–660. doi 10.1039/C2GC16335G
123. Jadhav A.H., Thorat G.M., Lee K., Lim A.C., Kang H., Seo J.G. *Catal. Today*. **2016**, 265, 56–67. doi 10.1016/j.cattod.2015.09.048
124. Zhou Y., Avila J., Berthet N., Legrand S., Santini C.C., Gomes M.C., Dufaud V. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 7922–7925. doi 10.1039/D1CC02642A
125. Gomes M.C., Pison L., Červinka C., Padua A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 11909–11912. doi 10.1002/anie.201805495
126. Avila J., Červinka C., Dugas P.-Y., Pádua A.A.H., Costa M. *Adv. Mater. Interfaces*. **2021**, 8, 2001982. doi 10.1002/admi.202001982
127. Avila J., Lepre L.F., Santini C.C., Tiano M., Denis-Quanquin S., Szeto K.C., Padua A.A.H., Gomes M.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 12876–12882. doi 10.1002/anie.202100090
128. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*. Ed. A.K. Yudin. Weinheim: Wiley-VCH, **2006**.
129. Zadsirjan V., Heravi M.M. *Curr. Org. Synth.* **2018**, 15, 3–20. doi 10.2174/1570179414666170601115831
130. Sudo A., Morioka Y., Koizumi E., Sanda F., Endo T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7889–7891. doi 10.1016/j.tetlet.2003.09.011
131. Phung C., Pinhas A.R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4552–4554. doi 10.1016/j.tetlet.2010.06.110
132. Wang B., Guo Z., Wei X. *J. Fuel Chem. Technol.* **2023**, 51, 85–100. doi 10.1016/S1872-5813(22)60055-0
133. Cao C.-S., Shi Y., Xua H., Zhao B. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 7537–7540. doi 10.1039/d1cc01865e
134. Bresciani G., Zacchini S., Marchetti F., Pampaloni G. *Dalton Trans.* **2021**, 50, 5351–5359. doi 10.1039/D1DT00525A
135. Panza N., Alberti M., Galiè S., Damiano C., Cargnoni F., Trioni M.I., Caselli A. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200908. doi 10.1002/ejoc.202200908
136. Sonzini P., Damiano C., Intrieri D., Mancab G., Gallo E. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 2961–2969. doi 10.1002/adsc.202000175
137. Sonzini P., Berthet N., Damiano C., Dufaud V., Gallo E. *J. Catal.* **2022**, 414, 143–154. doi 10.1016/j.jcat.2022.08.036
138. Cavalleri M., Damiano C., Manca G., Gallo E. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202202729. doi 10.1002/chem.202202729
139. Hu Y., Yang L., Liu X. *Molecules*. **2023**, 28, 242. doi 10.3390/molecules28010242
140. Nayak P., Chandrasekar Murali A., Rao Velpuri V., Chandrasekhar V., Venkatasubbaiah K. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, 230–237. doi 10.1002/adsc.202201253

Application of CO₂ as C₁-Synthon in Organic Chemistry: II: Catalytic Synthesis of Cyclic Carbonates (Carbamates) from CO₂ and Epoxides (Aziridines)

N. Yu. Kuznetsov^{a, b} and I. P. Beletskaya^{c, *}

^a A.V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Leninsky prosp., 29, Moscow, 119991 Russia

^b A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds RAS, ul. Vavilova, 28, Moscow, 119991 Russia

^c Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

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

Received April 30, 2023; revised May 11, 2023; accepted May 12, 2023

CO₂ composes cheap, easily available and practically inexhaustible source of synthetic carbon (C₁-synthon). Among the various transformations of carbon dioxide, synthesis of cyclic carbonates from epoxides and carbamates from aziridines can be referred to the priority areas in the development of contemporary chemical synthesis and catalysis. Cyclic carbonates found wide application in modern industry (electrolytes, solvents, reagents, polymers) and their use and production will be constantly increased. At the forefront of research appears the development of effective catalytic processes, allowing carry out the synthesis of carbonates under mild conditions (atmospheric pressure of CO₂ or lower, temperature – 25°C) with low catalyst loads, which sustains its high activity for a long time and is affordable. In the current review we analyze the existing directions of research and catalytic systems based on salts of cheap and earth-abundant metals Al³⁺, Fe²⁺(³⁺) and Zn²⁺ for the preparation of cyclic carbonates from epoxides and carbamates from aziridines.

Keywords: carbon dioxide, CO₂, C₁-synthon, epoxides, aziridines, cyclic carbonates, 1,3-oxazolidine-2-ones, catalysis

ДИНАМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛ В РАСТВОРЕ ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ: IV¹. БЕНЗАМИД

© 2023 г. В. В. Станишевский^a, А. К. Шестакова^b, В. А. Чертков^{a, *}

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

^b ФГУП «ГНЦ РФ ГНИИХТЭОС», Россия, 105118 Москва, ш. Энтузиастов, 38

*e-mail: vchertkov@hotmail.com

Поступила в редакцию 28.04.2023 г.

После доработки 10.05.2023 г.

Принята к публикации 11.05.2023 г.

Для изучения структуры и динамики азотсодержащих соединений важную информацию дают параметры ЯМР с непосредственным участием азота, однако получить ее можно лишь с использованием ¹⁵N-обогащенных соединений. В синтезе этих соединений в качестве первичного источника изотопной метки могут использоваться ¹⁵N-аммониевые соли и обогащенные бензамиды. В настоящей работе исследована динамическая структура бензамида, которая определяется двумя независимыми факторами: заторможенным внутренним вращением как NH₂-группы вокруг связи C(O)–N, так и карбамидной группы в целом относительно бензольного кольца. Знание параметров этих процессов важно для содержательной интерпретации и предсказания биологической активности ароматических амидов в живых системах, прочности, конформации супрамолекулярных комплексов амидов с ионами лантанидов и актинидов. Для того, чтобы избежать перекрытия в спектрах ЯМР ¹H протонов карбамидной группы и ароматического кольца синтезирован дважды обогащенный [²H₅, ¹⁵N]бензамид. Анализ температурной зависимости спектров ЯМР ¹H этого соединения позволил получить точные параметры вращения группы NH₂ вокруг связи C(O)–N. Полученные экспериментальные данные хорошо соответствуют результатам проведенных расчетов с использованием методов квантовой молекулярной динамики.

Ключевые слова: бензамид, ЯМР ¹⁵N, динамическая структура, ¹⁵N-обогащенные соединения, амидная группа, динамические спектры ЯМР

DOI: 10.31857/S0514749223080025, **EDN:** JOWIUQ

ВВЕДЕНИЕ

Амидные группы являются важнейшим структурообразующим фактором органических соединений. Они содержатся во многих биологически-активных молекулах, таких, например, как мочевины, глутамин, аспарагин, амид никотиновой кислоты, амиды жирных и ароматических кислот, в олиго- и полипептидах [2, 3]. Настоящая работа посвящена изучению динамики внутреннего

вращения в бензамиде. Знание механизма и параметров этого процесса в бензамиде важно для содержательной интерпретации и прогнозирования биологической активности ароматических амидов в живых системах [4], прочности и конформации супрамолекулярных комплексов с переходными металлами на их основе [5, 6]. Также требуют проверки и уточнения имеющиеся в настоящее время литературные данные (см., например, [7]).

Спектроскопия ЯМР широко используется для описания структуры и свойств азотсодержащих

¹ Сообщение III см. [1].

соединений в растворе, и важную информацию дают параметры ЯМР, в которых непосредственно задействован атом азота. Природный азот существует почти исключительно в виде квадрупольного изотопа ^{14}N ($\sim 99.63\%$) со спином 1, сигнал которого в спектрах ЯМР имеет, как правило, очень короткое время релаксации. Это приводит к уширению непосредственно связанных с ним ядер, неизбежной потере точности и появлению систематических ошибок соответствующих параметров спектров ЯМР. Особенно остро задача разделения эффектов, вызванных квадрупольным азотом и уширением линий за счет химического обмена, стоит при измерении параметров динамических процессов.

Изотоп ^{15}N имеет спин $1/2$, спектры ЯМР соединений с этим изотопом не содержат отмеченных выше недостатков, однако его низкое природное содержание во многих случаях не позволяет получить требуемой информации из-за недостаточной чувствительности метода. Задача существенно упрощается, если использовать препараты обогащенные ^{15}N [8, 9]. Однако, замена квадрупольного азота на ядро ^{15}N сама по себе не решает всех проблем, возникающих при описании динамической структуры. Например, для ароматических амидов в растворах одновременно могут протекать два процесса: заторможенное внутреннее вращение аминогруппы вокруг связи $\text{C}_1\text{--N}$ и само-ассоциация с образованием димеров [7]. Серия проведенных нами предварительных экспериментов показала, что во всех изученных нами растворителях наблюдается динамика в шкале времени метода ЯМР. Сигналы ЯМР амидных протонов бензамида обнаруживают температурную зависимость, характерную для вырожденного двухпозиционного обмена в терминах динамической спектроскопии ЯМР [10]. При пониженной температуре наблюдаются узкие линии для сигналов обоих обменивающихся амидных протонов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для растворов амидов в большинстве случаев характерно эффективное взаимодействие с растворителем [11–13]. Отмечались случаи, когда положение сигналов ЯМР амидных протонов зависит и от концентрации амида, что свидетельствует о проявлении эффектов само-ассоциации при высо-

ких концентрациях [14–16]. В этих случаях одновременно протекают оба указанные выше внутримолекулярных процесса плюс образование димеров и т.д. Причем, как правило, само-ассоциация протекает со значительно более высокими скоростями, чем заторможенное внутреннее вращение. Количественное описание такого комплексного динамического явления требует разработки специального подхода.

Проведенные нами тестовые эксперименты показали, что для раствора в ДМСО в широком диапазоне концентраций (5.7–57 ммоль/л) химические сдвиги амидных протонов практически не зависят от концентрации бензамида (градиент химических сдвигов каждого амидного протона не превышает 1.2×10^{-2} млрд/град). Это свидетельствует о том, что этот сильно сольватирующий растворитель подавляет процесс само-ассоциации бензамида. Этот вывод подтверждается данными эксперимента DOSY [17, 18], который показал, что в растворе ДМСО бензамид преимущественно мономерен и не образует прочных комплексов с растворителем.

Полученные нами результаты дают основание проводить обработку динамического процесса в бензамиде **1** в рамках модели внутримолекулярного заторможенного внутреннего вращения вокруг связи C--N амидного фрагмента. В настоящей работе мы изучили динамику этого процесса в растворе ДМСО- d_6 как экспериментально методами динамической спектроскопии ЯМР [10], так и теоретически в рамках подхода квантовой молекулярной динамики [19].

Перекрытие уширенных из-за обмена сигналов амидной группы с интенсивными ароматическими протонами вызывает непреодолимые трудности в количественной интерпретации этих динамических процессов. Чтобы обойти эти осложнения, в данной работе мы использовали дважды обогащенный изотопом бензамида **1**, меченый одновременно изотопом ^{15}N по амидной группе и дейтерием по бензольному кольцу.

Этот объект удобен тем, что в спектре ЯМР ^{14}N не проявляются интенсивные сигналы ароматических протонов, что позволяет исключить нежелательные систематические ошибки, которые неизбежны при обработке динамических экспе-

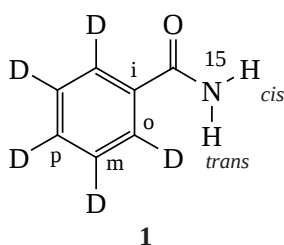


Рис. 1. Структура и нумерация атомов в соединении 1

риментов ЯМР недеутерированного соединения. Помимо этого, соединение **1** позволяет изучить аддитивность изотопных эффектов для параметров спектров ЯМР. Эти результаты могут быть использованы в дальнейшем для точной интерпретации новых экспериментальных данных в более сложных изотопомерах, содержащих много меток.

Синтез соединения **1** был осуществлён, исходя из $[^2\text{H}_5]$ бензойной кислоты (**2**) в соответствии со схемой 1. В качестве источника изотопной метки использовали ^{15}N -обогащённую аммониевую соль.

На первой стадии взаимодействием кислоты **2** с хлористым тионилем получен хлорангидрид **3** с выходом 69%. Ключевым этапом синтеза соединения **1** является взаимодействие хлорангидрида **3** с $[^{15}\text{N}]$ аммиаком в двухфазной системе вода/бензол. Условия проведения реакции и методика выделения целевого продукта отработывалась ранее на необогащенных соединениях [20]. Выход бензамида **1** составил 91%.

Рассчитанная масса молекулярного иона $[M + \text{H}]^+$ целевого продукта 128.0886, экспериментальная масса 128.0887, что однозначно подтверждает изотопный состав целевого продукта (рис. 1). Помимо основного молекулярного иона, важную информацию несет сигнал с m/e 127.0912. Наблюдаемая разница в массах указывает на молекулярный ион $[M + \text{H}]^+ [^2\text{H}_5]$ бензамида, в котором отсутствие изотопной метки наблюдается на атоме азота, а не на одном из пяти атомов дейтерия. Из расчетов интегральной интенсивности молекулярных ионов степень изотопного обогащения на ато-

ме ^{15}N составляет 91.4%, что хорошо согласуется с изотопной чистотой использованного в работе сульфата аммония.

Для амидных протонов характерной особенностью является их неэквивалентность из-за частичной двойной связи между амидным атомом углерода и азотом. В необогащенном бензамиде эти сигналы дополнительно уширены за счёт влияния квадрупольного ядра ^{14}N . Введение изотопной метки ^{15}N позволило избавиться от эффектов квадрупольного уширения амидных протонов и провести их отнесение методами спектроскопии ЯМР высокого разрешения, что, в частности, позволяет корректно сравнить экспериментальные данные с результатами квантовохимических расчетов [21]. Подбор оптимальных условий при регистрации спектров ЯМР ^1H , позволил добиться необходимого разрешения в протонном спектре и в явном виде определить КССВ через две связи между протонами группы NH_2 бензамида: $^2J_{\text{HH}} - 1.23$ Гц (рис. 2).

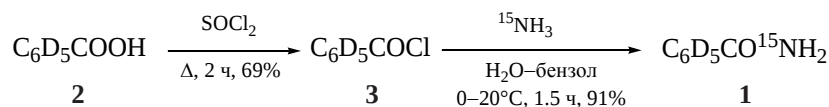
Соединение **1** содержит атомы дейтерия в ароматическом кольце, которые могут служить дополнительным источником информации о характере электронных эффектов молекулы. Имеющиеся экспериментальные данные [22] и теоретические оценки [23] показали, что времена релаксации дейтерия критически зависят от однородности плотности распределения заряда в зоне ядра дейтерия. При этом наличие существенной неоднородности сопровождается увеличением скорости релаксации квадрупольных ядер дейтерия. В настоящей работе мы измерили времена релаксации сигналов дейтерия бензольного кольца соединения **1** (разбавленный раствор в $\text{DMSO}-d_6$, 303 К) методом инверсия-восстановление [24].

Сигналы дейтерия D_o и D_m имеют близкие времена релаксации:

$$T_1(D_o) = 0.0787(4) \text{ с},$$

$$T_1(D_m) = 0.0767(4) \text{ с}.$$

Схема 1



В то же время для дейтерия в *пара*-положении время релаксации оказалось почти в два раза короче:

$$T_1(D_p) = 0.0453(6) \text{ с.}$$

Это может свидетельствовать о том, что навешенный карбамидной группой градиент электрического поля в области *пара*-протона бензамида значительно больше, чем в позиции *орто*- и *мета*-протонов [22, 23].

Из литературных данных следует, что для ядер ^1H и ^{13}C замена водорода на дейтерий сопровождается эффектом дополнительного экранирования, или сильнопольным сдвигом сигналов [24–27]. Вызванные заменой водорода на дейтерий смещения химических сдвигов ^{13}C могут быть использованы для установления пространственной и электронной структуры соединений. Этот эффект в ряде ранних работ объясняли тем, что водород несколько более электроотрицателен, чем дейтерий [24]. Однако, по нашему мнению, механизм изотопных сдвигов не связан напрямую с распределением электронной плотности и требует более детального изучения.

Изотопные сдвиги, вызываемые заменой ядра ^{14}N на ^{15}N на текущий момент менее исследованы [28]. В связи с этим можно лишь отметить первичные изотопные эффекты в ^{15}N -обогащенных 2,4- или 2,5-дизамещенных тиазолах [29]:

$$^1\Delta\delta\text{C}_2(^{14}\text{N}/^{15}\text{N}) = 22 \text{ млрд.д.}$$

$$^1\Delta\delta\text{C}_4(^{14}\text{N}/^{15}\text{N}) = 34 \text{ млрд.д.}$$

Для более детального изучения изотопных эффектов в произвольно замещенных тяжелыми изотопами водорода и азота производных бензамида были синтезированы ^{15}N бензамид (**4**) из бензойной кислоты и $^{15}\text{NH}_2$ и ^{15}N бензамид (**5**) из ^{15}N бензойной кислоты и NH_2 (схема 1).

При анализе спектров ЯМР ^{13}C соединений **1**, **4** и **5** оказалось, что все сигналы атомов углерода в изотопмерах с тяжелыми изотопами смещены в более сильное поле по сравнению с незамещенным бензамидом. Это значит, что все наблюдаемые изотопные эффекты положительны. При этом наиболее сложная картина наблюдается для C_i бензольного кольца и карбамидного углерода, поскольку на химические сдвиги этих атомов влияют замена как всех пяти атомов водорода бензольного кольца

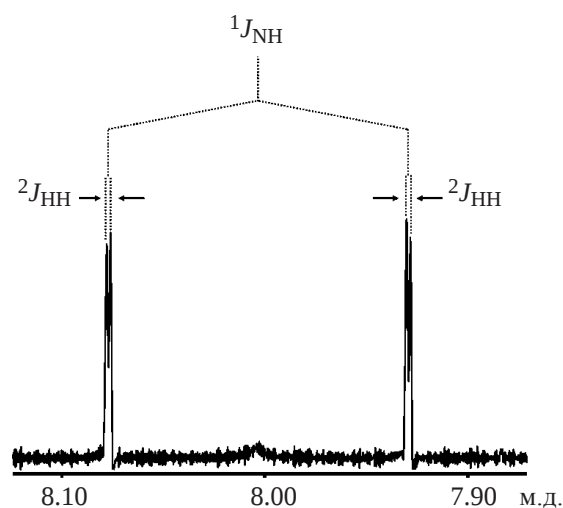


Рис. 2. Фрагмент спектра ЯМР ^1H соединения **1** ($\text{DMSO}-d_6$, 293 K, «Bruker AV-600»). Показана область протона H_{trans}

на дейтерий, так и $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ амидной группы. При наличии нескольких разных изотопных меток в молекуле, каждая из них вносит свой вклад в суммарный изотопный химический сдвиг. Имеющиеся литературные данные показывают, что с увеличением числа связей между атомом углерода и положением изотопной метки изотопный химический сдвиг от замены водорода на дейтерий, как правило, монотонно уменьшается. И для карбамидного углерода в соединении **1** суммарный изотопный эффект замены всех протонов бензольного кольца на дейтерий оказывается сравнимым по величине с локальным эффектом замены ^{14}N на ^{15}N .

Для оценки значений изотопных химических сдвигов ^{13}C мы использовали в качестве внутреннего эталона [30] небогащенный бензамид, что позволяет избежать влияния температурных и концентрационных эффектов при привязке к эталонному сигналу постороннего вещества (см. таблицу).

Как видно из таблицы, изотопный химический сдвиг атомов углерода в соединении **1** с высокой точностью соответствует сумме эффектов, вызванных дейтерием и азотом. Таким образом, вклад атома азота в общий изотопный химический сдвиг для амидного углерода (первичный изотопный эффект) положителен и равен 14.67 млрд.д. Как и ожидалось, вторичный изотопный эффект также положителен, но гораздо менее значителен:

$$^2\Delta\delta\text{C}_i(^{14}\text{N}/^{15}\text{N}) = 0.88 \text{ млрд.д.}$$

Значения изотопных химических сдвигов ^{13}C (млрд.д.) соединений **1**, **4** и **5** относительно соответствующих сигналов необогащенного бензамида (ДМСО- d_6 , 303 K)

Соединения	$C_{\text{C(O)}}$	C_i	C_o	C_m	C_p
$[^2\text{H}_5, ^{15}\text{N}]$ бензамид (1)	35.35	179.15	398.6	506.5	506.0
$[^{15}\text{N}]$ бензамид (4)	14.67	0.88	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5
$[^2\text{H}_5]$ бензамид (5)	20.70	178.1	397.6	507.0	504.2

Замена изотопа азота ^{14}N на ^{15}N амидной группы практически не вносит вклад в изотопный химический сдвиг сигналов C_o , C_m и C_p .

В литературе для ряда монозамещенных ароматических соединений хорошо известна величина прямого изотопного эффекта дейтерия на атом углерода:

$$^1\delta\Delta\text{C}(\text{H/D}) = 280\text{--}310 \text{ млрд.д.}$$

В отличие от ядра ^{15}N , дейтерий оказывает значительное влияние на положение химического сдвига атомов углерода через две и три связи:

$$^2\delta\Delta\text{C}(\text{H/D}) = 75\text{--}110 \text{ млрд.д.}$$

$$^3\delta\Delta\text{C}(\text{H/D}) \leq 20\text{--}25 \text{ млрд.д.}$$

Таким образом, различное расположение пяти атомов дейтерия по отношению к атомам углерода бензольного кольца молекулы **1** достаточно сложным образом влияет на суммарные значения изотопных химических сдвигов. Так для атомов углерода C_m и C_p , изотопный химический сдвиг представляет собой сумму изотопного эффекта через одну связь $^1\delta\Delta\text{C}(\text{H/D})$ и двух эффектов через две связи $^2\delta\Delta\text{C}(\text{H/D})$, так как каждый из этих атомов углерода имеет два атома дейтерия, удаленные на две связи. В результате смещение для этих атомов происходит на величину от 506 до 507 млрд.д. Атом углерода C_o характеризуется наличием только одного дейтерия через две связи, и суммарный изотопный эффект определяется двумя главными членами, что дает более низкое значение изотопного химического сдвига:

$$\Delta\delta C_o(\text{H/D}) = 398.6 \text{ млрд.д.}$$

С помощью изотопных сдвигов можно сделать надежное отнесение, например, сигналов атомов углерода C_m и C_o в соединении **1**, что является весьма непростой задачей с использованием «обычных» методов. Эти сигналы весьма близки

как по относительной интенсивности, так и по величине химического сдвига. Однако значительная разница в величине изотопного химического сдвига в соединении **1**, может служить надежной опорной точкой при отнесении этих сигналов в спектре ЯМР ^{13}C .

Для углерода C_i из-за отсутствия первичного изотопного эффекта дейтерия суммарный изотопный химический сдвиг составляет значительно меньшую величину:

$$\Delta\delta C_i(\text{H/D}) = 165.4 \text{ млрд.д.}$$

Важной особенностью дейтерия является проявление так называемого отрицательного изотопного эффекта при большой степени удаленности от атома углерода: $^n\delta\Delta\text{C}(\text{H/D}) \leq 0$ млрд.д., $n \geq 4$. Отмечается, например, небольшой по модулю суммарный отрицательный изотопный эффект на карбоксильном атоме углерода в кислоте **2** [24]. Согласно полученным нами данным, в амиде **1** наблюдается суммарный положительный изотопный эффект от пяти атомов дейтерия на карбамидном атоме углерода:

$$\Delta\delta C_{\text{C(O)}}(\text{H/D}) = 20.7 \text{ млрд.д.}$$

Изотопное обогащение ^{15}N позволяет за разумное время регистрировать высокоинформативные двумерные спектры ЯМР ^{15}N HSQC бензамида в режиме спиновой развязки от азота. Для соединения **1** наблюдается узкий одиночный сигнал при -284.15 м.д. (ДМСО- d_6 , 303 K) относительно нитрометана в качестве внутреннего эталона. Новую информацию о природе химической связи в группе NH_2 бензамида мы получили из изотопных химических сдвигов ядер ^{15}N , которые вызывает замена атомов водорода на дейтерий бензольного кольца.

Для оценки этих тонких эффектов для ЯМР ^{15}N мы с высокой точностью измерили химические сдвиги ^{15}N бензамида **1** относительно не содер-

жащего дейтерия бензамида **4** с использованием двумерной спектроскопии ЯМР на узкой полосе частот.

На рис. 3 приведена область корреляции *цис*-амидного протона H_{cis} с азотом в двумерном эксперименте ЯМР ^{15}N HSQC для ^{15}N -обогащенных соединений **1** и **4** (смесь 1:1, моль/моль). Этот эксперимент проведен в режиме, выявляющем кросс-пики для ^{15}N соответствующий константе ССВ ^{15}N – H азота с *цис*-амидным протоном через одну связь. Количественный анализ положения приведенных на этом рисунке частично перекрывающихся сигналов показал, что замещение всех пяти атомов водорода на дейтерий бензольного кольца вызывает достаточно сильное смещение в сильное поле сигнала ^{15}N :

$$\Delta\delta^{15}N(^2H/^1H) = -29.4 \text{ млрд.д.}$$

Соответствующий изотопный эффект для протонов имеет то же направление, но значительно меньше по модулю и составляет примерно -5.4 млрд. д. Следует отметить то, что разрешенность сигналов в двумерном спектре ЯМР выше, чем в проекциях на каждую из осей и то, что данный эффект наблюдался только для *цис*-протона амидной группы. Это очевидно свидетельствует о том, что взаимное расположение места изотопического замещения и ядра-детектора может напрямую влиять на величину изотопного химического сдвига.

В спектре ЯМР 1H соединения **1** наблюдаются интенсивные сигналы протонов амидной группы. Общее обогащение бензольного кольца дейтерием по данным масс-спектрометрии составляет 99.2%.

Сигналы остаточных протонов ароматического кольца проявляются в виде уширенных триплетов для остаточных *орто*-протонов (8.10 м.д., соотношение интенсивностей компонент 1:1:1) и квинтетов для остаточных *мета*- и *пара*-протонов (7.46 и 7.53 м.д., соотношение интенсивностей компонент 1:2:3:2:1). Мультиплетность сигналов остаточных протонов определяется, главным образом, КССВ $^3J_{HD}$ с соседними атомами дейтерия (от 0.95 до 1.11 Гц), а быстрая квадрупольная релаксация дейтерия вызывает дополнительное уширение и даже частичное слияние линий, подробнее см. [31]. Степень обогащения для протонов H_{oo} и H_m

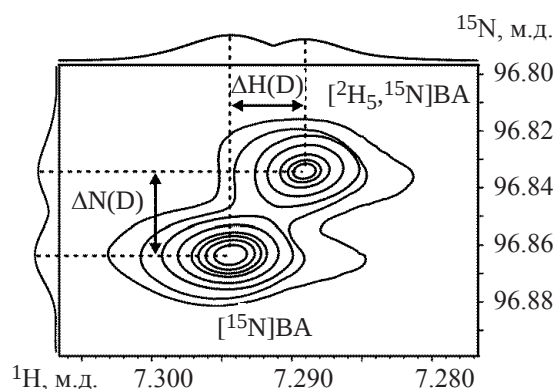


Рис. 3. Фрагмент двумерного спектра ЯМР ^{15}N HSQC смеси (1:1, моль/моль) амидов **1** ($[^2H_5, ^{15}N]BA$) и **4** ($[^{15}N]BA$). (ДМСО- d_6 , 303 К, Bruker AV-600)

составляет 99.6%, а для H_p 99.2%, каждый из них занимает компактный диапазон частот и легко опознаётся в спектре ЯМР 1H как по его положению, так и по мультиплетности (рис. 4). Существенно для настоящего исследования то, что наличие этих остаточных сигналов протонов бензольного кольца не мешает последующей обработке динамических спектров ЯМР амидных протонов.

Одна из основных задач настоящей работы состояла в количественной характеристике молекулярной динамики бензамида как на основании экспериментальных данных для раствора в диметилсульфоксиде, так и на основании результатов моделирования методами квантовой молекулярной динамики.

При вращении вокруг амидной связи пропадает энергетически выгодное перекрывание неподеленной электронной пары азота с карбонильным атомом углерода, что приводит к возникновению барьера вращения. На примере формамида исследовано влияние растворителя на барьер обмена протонов амидной группы. Оценки величины этого барьера имеют близкие значения для растворов формамида в серии полярных растворителей. Значения свободной энергии активации в воде, ДМСО и в чистой жидкости составляют 18.2 (0.1), 17.8 (0.1) и 18.0 (0.1) ккал/моль, соответственно [32]. Следует, однако, отметить, что приведенные данные оценены по температуре коллапса сигналов, которая для процесса каждом новом растворителе своя. Строго говоря, эти данные справедливы лишь для сравнения в очень ограниченном темпе-

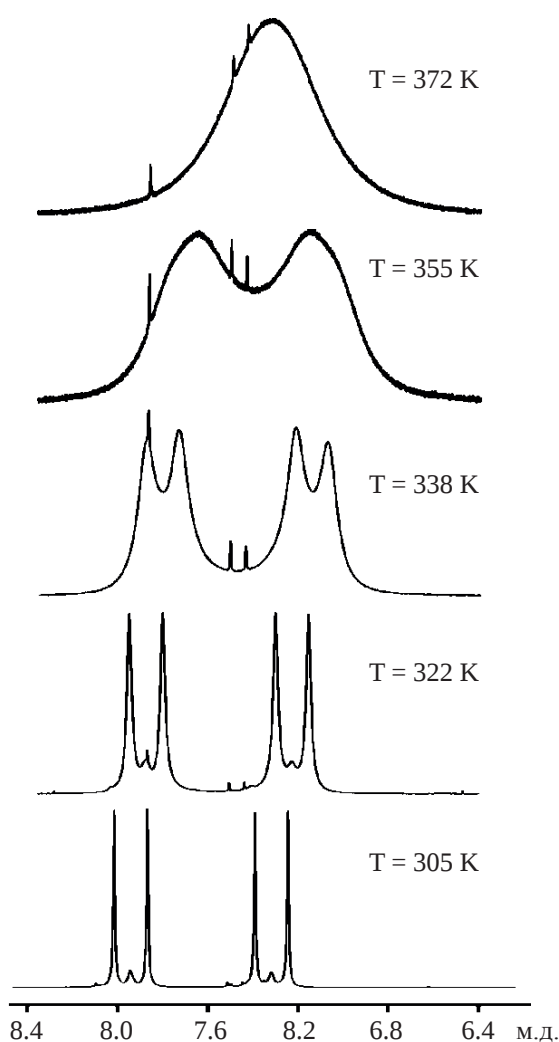


Рис. 4. Характерные точки температурной зависимости сигналов амидных протонов в спектрах ЯМР ^1H соединения **1**

ратурном диапазоне. Тем не менее, этим методом получена оценка параметров динамики вращения амидных групп в серии соединений [14, 33].

Для определения барьера вращения изучаемого бензамида, нами использовался метод динамической спектроскопии ЯМР [10]. Как отмечалось ранее, при вращении вокруг амидной связи происходит обмен неэквивалентных амидных протонов, в свою очередь, динамические спектры ЯМР чувствительны к скорости этого обмена и обеспечивают хорошо зарекомендовавший себя способ извлечения кинетических параметров с помощью экспериментов ЯМР с вариацией температуры [10, 34].

Наличие ядра ^{15}N позволяет получить сигналы с хорошим разрешением ввиду отсутствия квадрупольного уширения от ядра ^{14}N . Так при температуре 293 К амидные протоны соединения **1** проявляются в виде хорошо разрешенных дублет дублетов с КССВ. Это позволяет надежно определить значения химического сдвига амидных протонов. С увеличением температуры происходит уширение сигналов амидных протонов, а при температуре 372 К происходит их слияние (коллапс) в один широкий пик (рис. 4).

Для каждого из амидных протонов H_{trans} и H_{cis} наблюдается линейная температурная зависимость химического сдвига, которая описывается соотношениями (1) и (2), соответственно:

$$\delta(\text{H}_{\text{cis}}) = -0.0039T + 9.1436 \pm 0.01061 \quad (1),$$

$$\delta(\text{H}_{\text{trans}}) = -0.0055T + 8.9786 \pm 0.01127 \quad (2),$$

где $\delta(\text{H})$ – химические сдвиги в м.д. и T – абсолютная температура.

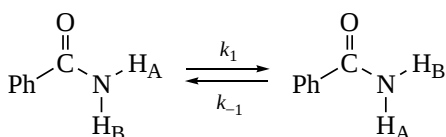
Как видно из приведенных уравнений, оба изученных химических сдвига протонов смещаются в сильное поле при увеличении температуры, причем химический сдвиг протона H_{trans} примерно в 1.4 раза более чувствителен к температурным изменениям, чем сдвиг H_{cis} . Анализ подобных зависимостей позволяет предсказать значения химического сдвига при абсолютном нуле температуры, поскольку эти значения могут быть использованы для сравнения с расчетными значениями.

Вращение группы NH_2 в бензамиде является примером симметричного двухпозиционного обмена [10, 16]. Энергия активации Гиббса при температуре коалесценции может быть рассчитана с помощью соотношения (3) [32]:

$$\Delta G^\ddagger = RT_c(22.96 + \ln \frac{T_c}{\delta_\nu}) \quad (3),$$

где R – универсальная газовая постоянная, параметры T_c – температура коалесценции (в нашем случае 367 К) и δ_ν – разница частот обменивающихся сигналов ЯМР (371 Гц). Для соединения **1** мы получили этим методом значение $\Delta G^\ddagger$, равное 16.8(0.8) кДж/моль, или 16.7(0.2) ккал/моль. Это значение несколько выше, чем для формамида [32]. Такое отличие может быть обусловлено тем, что в данной модели не учитывается влияние рас-

Схема 2



щеплений линий в соединении **1** за счет больших КССВ с ядром ^{15}N .

Ранее такой метод широко применялся при описании заторможенного внутреннего вращения в серии родственных амидов [14, 33] и может служить полезной информацией на ранних стадиях исследования, поскольку во многих случаях достаточно получить качественную характеристику скорости реакции без использования ресурсоемких экспериментов динамического ЯМР. Количественную меру скорости динамического процесса обеспечивает анализ полной формы линии вовлеченных в обмен сигналов ЯМР в достаточно широком диапазоне варьруемой температуры [10].

Хорошо известно, что в используемом нами методе обработки динамических спектров ЯМР по полной форме линии неопределенность задания фактора ширины линии может вносить значительную систематическую ошибку для оценки скорости обмена в низкотемпературной области. Такая проблема может возникнуть из-за того, что определенное при медленных скоростях обмена значение T_2 может сильно меняться на большом диапазоне температуры, например, из-за неучтенных процессов сольватации или из-за того, что оценка времени релаксации T_2 может содержать случайные ошибки из-за ограниченности выборки. Необходимо отметить, что вблизи от точки коалесценции нельзя точно определить положение сигналов, поэтому при использовании этого подхода следует предварительно изучить зависимость химических сдвигов обеих обменивающихся форм на достаточно широком диапазоне температуры.

Цифровую обработку температурной зависимости формы линии амидных протонов соединения **1** проводили с помощью программного комплекса DNMRD5 отдельно для каждого значения температуры. На завершающем этапе температурную зависимость константы скорости реакции анализировали с использованием уравнения Эйринга теории переходного состояния. Стандартная эн-

тропия активации $\Delta S^\ddagger$ равна 1.49 ккал/моль·К, что соответствует изменению энтропии при переходе из начального состояния системы в активированный комплекс. Значение энергии активации E_a составляет 16.6 ккал/моль. Энтальпия активации $\Delta H^\ddagger$ равна 15.93 ккал/моль. Полученные термодинамические величины могут быть использованы в качестве опорных значений при сравнении барьеров вращения в схожих системах, а также при расчете методами квантовой молекулярной динамики.

Теоретическое описание динамической структуры бензамида основано на предположении, что она определяется двумя основными структурными факторами: вращением группы NH_2 вокруг связи $\text{C}(\text{O})\text{--N}$ (угол ψ) и вращением карбамидной группы в целом относительно бензольного кольца (угол ϕ), (рис. 5). Здесь и в дальнейшем, нулевое значение для угла ϕ ($\text{C}^6\text{C}^1\text{C}^7\text{O}$) соответствует плоской ориентации карбонила с *цис* ориентацией H_6 и атома кислорода, а для угла ψ ($\text{C}^1\text{C}^7\text{NH}_2^{\text{trans}}$) – плоской конфигурации карбамидной группы.

Это предположение основано на том, что в основном состоянии как атом азота, так и атом углерода карбонильной группы должны находиться в состоянии гибридизации sp^2 . Этому способствует сопряжение карбонильной группы как с π -системой бензольного кольца, так и с неподеленной парой азота. Проведенные нами квантомеханический расчет основного состояния бензамида в приближении MP2 с базисными функциями aug-cc-pVTZ [35, 36], в целом, подтвердил это предположение. Однако, эта конфигурация молекулы оказалась не точкой минимума энергии, а седловой точкой.

На следующем этапе мы провели серию расчетов (в том же приближении MP2 с базисными

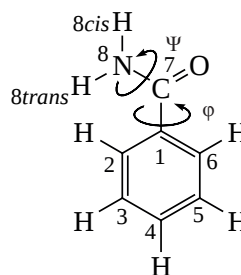


Рис. 5. Направления главных осей заторможенного внутреннего вращения в бензамиде (углы ψ и ϕ)

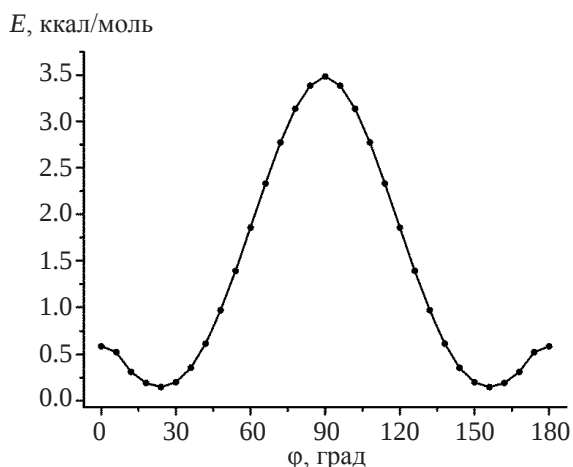


Рис. 6. Сечение поверхности потенциальной энергии бензамида как функция двугранного угла φ при фиксировании плоской геометрии карбамидной группы

функциями aug-cc-pVTZ) с полной оптимизацией энергии молекулы со сканированием двугранного угла φ с шагом 6° при фиксировании плоской геометрии аминогруппы. Сечение поверхности потенциальной энергии бензамида как функция двугранного угла φ приведено на рис. 6. Минимальное значение энергии бензамида достигается для значения двугранного угла φ равного 24° . Анализ геометрии этой структуры показал, что отклонение от плоской формы вызваны стерическим отталкиванием *орто*-протонов бензольного кольца и атома водорода H_{trans}^8 аминогруппы. Аналогичный эффект наблюдался ранее для стирола [37] и бензальдегида [38].

Как и следовало ожидать, это сечение потенциала достигает максимального значения 3.5 ккал/моль в конфигурации, для которой плоскость карбамидной группы отроgonальна плоскости бензольного кольца (угол φ равен 90°). Действительно, в этой конфигурации совершенно отсутствует сопряжение электронных систем карбамидной группы и бензольного кольца.

Значительно более сложную картину представляет процесс заторможенного вращения аминогруппы вокруг связи C^7-N^8 . Для этого мы воспользовались аналогичной процедурой, как и в предыдущем случае, но сканировали угол ψ тоже с шагом 6° . При этом был зафиксировано значение двугранного угла φ так, чтобы оба сечения сопрягались в точке $\varphi = 24^\circ$. Результат оказался нежид-

анным. Уже на самых начальных стадиях процесса наблюдается нарушение плоскостности координационной сферы аминогруппы, которое монотонно усиливается по мере удаления от исходной точки и достигает максимальной степени, когда достигается конфигурация характерная для sp^3 -гибридизации азота. Неподделенная электронная пара занимает при этом направление в сторону одной из вершин тетраэдра. При этом наблюдаются два максимума потенциала, в которых неподделенная пара азота находится в плоскости сопряженного с бензольным кольцом карбонила, но направлена либо в сторону бензольного кольца (конфигурация *син*), либо в сторону атома кислорода (конфигурация *анти*). Очевидно, что сближение неподделенной пары электронов с несущим избыточный отрицательный заряд атомом кислорода в конфигурации *анти* вызывает дестабилизацию энергии по сравнению с конфигурацией *син*. Значения потенциальной энергии в этих точках сечения потенциала равны 18.3 и 14.2 ккал/моль, соответственно. Следует отметить, что графическое изображение сечений поверхности потенциальной энергии как функции двугранного угла ψ оказывается излишне сложным из-за того, что в ходе процесса изменяется конфигурация аминогруппы. Значительно лучше в данном случае в качестве аргумента использовать значение координаты реакционного пути, значения которой определяются совокупностью перемещений всех атомов динамической системы, подробнее см. [39]. Сечение поверхности потенциальной энергии заторможенного внутреннего вращения группы NH_2 вокруг связи $C(O)-N$ бензамида как функция координаты реакционного пути представлено на рис. 7.

Как следует из приведенных данных, этот процесс тоже является циклическим. Минимальное значение энергии соответствует плоской конфигурации карбамидного фрагмента, но плоскость карбамидного фрагмента повернута относительно плоскости бензольного кольца на угол $\varphi = 24^\circ$. При прохождении молекулярной системы через каждый из двух барьеров происходит химический обмен протонов, помеченных символами А и В. Преодоление барьера, соответствующего конфигурации *син* для значения координаты реакционного пути равном $15.7 \text{ Б(а.е.м)}^{1/2}$ требует значительно меньшей энергии активации, чем для барьера, со-

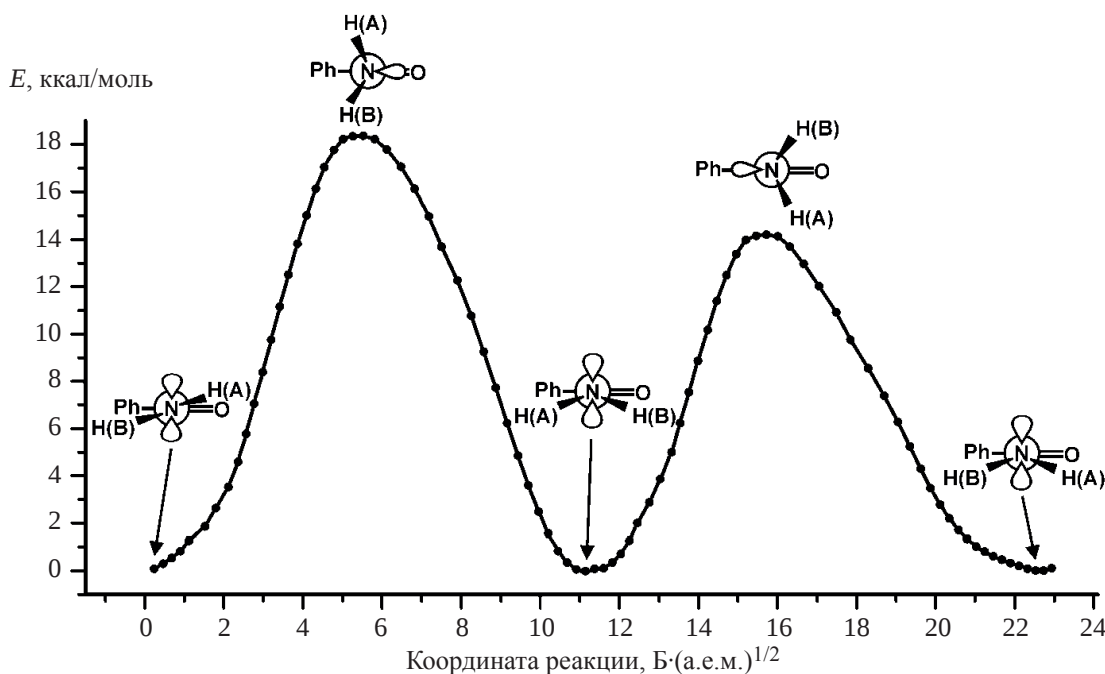


Рис. 7. Сечение поверхности потенциальной энергии заторможенного внутреннего вращения группы NH_2 вокруг связи $\text{C(O)}\text{--N}$ бензамида как функция координаты реакции с фиксацией двугранного угла φ (см. текст)

ответствующего конфигурации *анти*. Поэтому реакция обмена протонов амидной группы должна пойти именно по этому маршруту. Таким образом, рассчитанное значение энергии активации составляет 14.2 ккал/моль, что несколько ниже экспериментального значения. По нашему мнению, это различие может быть обусловлено эффектами среды.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реагенты и дейтерированные растворители фирм: «Aldrich», «Deutero GmbH» и «Merck». Бензол, хлористый метилен, этанол, гексан подвергали предварительной очистке перед введением в реакции или для отщипки продуктов; хлористый тионил, гидроксид натрия, бензойная кислота- d_5 (Aldrich, изотопная чистота 99%), хлороформ- d (Merck, изотопная чистота 99.8%), ДМСО- d_6 (Aldrich, изотопная чистота 99.8%) использовались без дополнительной очистки.

В качестве источника изотопной метки ^{15}N использовали $(^{15}\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ фирмы «ИЗОТОП» с заявленной изотопной чистотой по азоту ^{15}N 96%. Точные измерения интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР и данными масс-спектральных измерений продуктов, показали, что степень изотоп-

ного обогащения продуктов по азоту находится в диапазоне 91.5–92.0%.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N и двумерные спектры HSQC ^{13}C и ^{15}N регистрировали в ДМСО- d_6 на спектрометре ЯМР «Bruker AV-600» с рабочими частотами для ядер ^1H , ^{13}C , ^{15}N 600, 150.92 и 60.67 МГц, соответственно, при различных температурах с параметрами, приведенными в [40–43]. В эксперименте ^{15}N -HSQC для определения относительных изотопных сдвигов использовали узкие полосы частот и параметр $D_6 = 0.03$ Гц, см. [44])

Оценку времени релаксации дейтерия проводили при температуре 303 К с использованием метода инверсия-восстановление [26]. Регистрация экспериментов ЯМР ^2H проводилась, с равномерно распределенной в логарифмической шкале варьируемой задержкой D2 в диапазоне от 0.01 до 0.5 с.

Динамические ^1H эксперименты проводили на образце обогащенного бензамида в растворе ДМСО- d_6 с концентрацией 57 ммоль/л в диапазоне температур 305–372 К с шагом в 5–7 К. Перед измерением спектров ЯМР термостатирование образца проводили не менее 45 мин. Температура откалибрована согласно калибровочным кривым,

полученным по сигналу 100% этиленгликоля согласно [45]. Обработку массива спектров ЯМР ^1H проводили с помощью программы DNMRD5 [6, 46].

Масс-спектр высокого разрешения для синтезированного $[\text{}^2\text{H}_5, \text{}^{15}\text{N}]$ ВА был зарегистрирован на спектрометре Sciex TripleTOF 5600+.

$[\text{}^2\text{H}_5]$ Бензоилхлорид (3). Раствор 3.92 г (30.8 ммоль) кислоты **2** в 5.2 мл (71.6 ммоль) тионилхлорида кипятили с обратным холодильником в течение 2.0 ч. Затем в реакционную смесь добавляли небольшое количество бензола 0.5 мл и отгоняли избыток тионилхлорида в вакууме при нагревании. Очистку проводили перегонкой в вакууме 91–92°C (20 торр). Выход 3.10 г (69%), бесцветная жидкость с резким запахом. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 128.45 т (2C, C_m , $^1J_{\text{CD}}$ 24.9 Гц), 131.01 т (2C, C_o , $^1J_{\text{CD}}$ 25.1 Гц), 133.17 (C_i), 134.79 т (C_p , $^1J_{\text{CD}}$ 24.6 Гц), 168.35 (C_{CO}).

$[\text{}^2\text{H}_5, \text{}^{15}\text{N}]$ Бензамид (1). Синтез проводили согласно методики, подробно описанной в работе [20] исходя из 1.41 г (10.51 ммоль) $(\text{}^{15}\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и 3.31 г (22.76 ммоль) свежеперегнанного хлорангидрида **3**. Выход 1.21 г (91%), белые кристаллы с т.пл. 128–130°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.32 д.д (1H, H_{cis} , $^1J_{\text{HN}}$ 87.7, $^2J_{\text{HH}}$ –1.2 Гц), 7.94 д.д (1H, H_{trans} , $^1J_{\text{HN}}$ 88.5, $^2J_{\text{HH}}$ –1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 127.09 т (2C, C_o , $^1J_{\text{CD}}$ 24.5 Гц), 127.73 т (2C, C_m , $^1J_{\text{CD}}$ 24.6 Гц), 130.73 т (C_p , $^1J_{\text{CD}}$ 24.1 Гц), 134.16 д (C_i , $^2J_{\text{CN}}$ 8.1 Гц), 169.94 д (C_{CO} , $^1J_{\text{CN}}$ 15.9 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –284.15 уш.с (NH_2). Найдено, m/z : 128.0887 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_7\text{H}_5\text{H}_2^{15}\text{NO}$. Вычислено, m/z : 128.0886.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован дважды обогащенный $[\text{}^2\text{H}_5, \text{}^{15}\text{N}]$ бензамид и исследована его динамическая структура бензамида, которая определяется двумя независимыми факторами: заторможенным внутренним вращением как NH_2 -группы вокруг связи $\text{C}(\text{O})\text{--N}$, так и карбамидной группы в целом относительно бензольного кольца. Анализ температурной зависимости спектров ЯМР ^1H этого соединения позволил получить точные параметры вращения группы NH_2 вокруг связи $\text{C}(\text{O})\text{--N}$. Экспериментальные данные хорошо соответствуют результатам прове-

денных расчетов с использованием методов квантовой молекулярной динамики.

БЛАГОДАРНОСТИ

АКШ благодарит фонд AvH за поддержку, ВАЧ благодарит Химический факультет МГУ (проект ХИМОМЕТ-2020).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Станишевский Владислав Витальевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5955-8233>

Шестакова Алла Константиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-6914>

Чертков Вячеслав Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-5894>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ганина Т.А., Чертков В.А. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 411–419. [Ganina T.A., Chertkov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 354–361.] doi 10.1134/S107042801903014X
2. Leskowitz G.M., Ghaderi N., Olsen R.A., Pederson K., Hatcher M.E., Mueller L.J. *J. Phys. Chem. A*. **2005**, 109, 1152–1158. doi 10.1021/jp0460689
3. Koz'minykh V.O. *Pharm. Chem. J.* **2006**, 40, 8–17. doi 10.1007/s11094-006-0048-0
4. Wong M.W., Wiberg K.B. *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 668. doi 10.1021/jp304300n
5. Ustynyuk Yu.A., Zhokhova N.I., Gloriov I.P., Matveev P.I., Evsiunina M.V., Lempert P.S., Pozdeev A.S., Petrov V.G., Yatsenko A.V., Tafeenko V.A., Nenajdenko V.G., *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 15538. doi 10.3390/ijms232415538
6. Palyulin V.A., Emets S.V., Chertkov V.A., Kasper C., Schneider H.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3479–3482.
7. Stewart W.E., Siddall T.H. III. *Chem. Rev.* **1970**, 70, 517–551. doi 10.1021/cr60267a001
8. Coursindel T., Farran D., Martinez J., Dewynter G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 906–909. doi 10.1016/j.tetlet.2007.11.159
9. Shestakova T.S., Shenkarev Z.O., Deev S.L., Chupakhin O.N., Khalymbadza I.A., Rusinov V.L., Arseniev A.S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6975–6982. doi 10.1021/jo4008207
10. Sandström J. *Dynamic NMR Spectroscopy*. New York: Academic Press. **1982**.

11. Bagchi B., Jana B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1936–1954. doi 10.1039/b902048a
12. Lopez J.C., Alonso J.L., Pena I., Vaquero V. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 14128–14134. doi 10.1039/c0cp00665c
13. Kubica D., Molchanov S., Gryff-Keller A. *J. Phys. Chem. A* **2017**, 121, 1842–1849. doi 10.1021/acs.jpca.7b00144
14. Perrin C.L., Nielson J.B. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1997**, 48, 511. doi 10.1146/annurev.physchem.48.1.511
15. Kamorin D.M., Rumyantsev M., Kazantsev O.A., Sivokhin A.P., Kamorina S.I. *J. Appl. Polym. Sci.* **2017**, 134, 44412. doi 10.1002/app.44412
16. Aitken R.A., Smith M.H., Wilson H.S. *J. Mol. Struct.* **2016**, 1113, 171–173. doi 10.1016/j.molstruc.2016.02.030
17. Loening M.N., Keeler J., Morris G.A. *J. Magn. Reson.* **2001**, 153, 103–112. doi 10.1006/jmre.2001.2423
18. Evans R., A. Hernandez-Cid A., Poggetto G.D., Vesty A., Haiber S., Morris G.A., Nilsson M. *RSC Adv.* **2017**, 7, 449–452. doi 10.1039/c6ra26144b
19. Shimanski S., Bernatowicz P. *Classical and Quantum Molecular Dynamics in NMR Spectra*. Cham: Springer. **2018**. doi 10.1007/978-3-319-90781-9
20. Stanishchevskiy V.V., Shestakova A.K., Chertkov V.A. *Appl. Magn. Reson.* **2022**, 53, 1693–1713. doi 10.1007/s00723-022-01503-w
21. Abraham R.J., Griffiths L., Perez M. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, 51, 143–155.
22. Leshcheva I.F., Torocheshnikov V.N., Sergeyev N.M., Chertkov V.A., Khlopkov V.N. *J. Magn. Reson.* **1991**, 94, 1–8. doi 10.1016/0022-2364(91)90289-6
23. Levitt M.H. *Spin Dynamics*. New York: Wiley. **2005**.
24. Berger S. *NMR Basic Principles and Progress*. **1990**, 22, 1–29.
25. Hansen P.E. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2020**, 120, 109–117. doi 10.1016/j.pnmrs.2020.08.001
26. Dziembowska T., Hansen P.E., Rozwadowska Z. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2004**, 45, 1–29. doi 10.1016/j.pnmrs.2004.04.001
27. Roznyatovsky V.A., Sergeyev N.M., Chertkov V.A. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, 29, 304–307. doi 10.1002/mrc.1260290404
28. Pietrzak M., Benedict C., Gehring H., Daltrozzo E., Limbach H.H. *J. Mol. Struct.* **2007**, 844–845, 222–231. doi 10.1016/j.molstruc.2007.04.023
29. Guzzo T., Aramini A., Lillini S., Nepravishta R., Paci M., Topai A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4455–4458. doi 10.1016/j.tetlet.2015.05.084
30. Hansen P.E. *Ann. Rep. NMR Spectrosc.* **1983**, 15, 105–234.
31. Leshcheva I.F., Torocheshnikov V.N., Sergeyev N.M., Chertkov V.A., Khlopkov V.N. *J. Magn. Reson.* **1991**, 94, 9–19. doi 10.1016/0022-2364(91)90290-a
32. Taha A., True N. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 2985–2993. doi 10.1021/jp993915c
33. Gamov G.A., Aleksandriiskii V.V., Sharnin V.A. *J. Mol. Liq.* **2017**, 231, 238–241. doi 10.1016/j.molliq.2017.01.078
34. Olsen R.A., Liu L., Ghaderi N., Johns A., Hatcher M.E., Mueller L.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10125. doi 10.1021/ja028751j
35. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09W*, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford. **2009**
36. Foresman J.B., Frisch A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Pittsburgh: Gaussian Inc. **1996**.
37. Ganina T.A., Cheshkov D.A., Chertkov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 12–23. doi 10.1134/S1070428017010043
38. Godunov I.A., Bataev V.A., Abramnikov A.V., Pupyshev V.I. *J. Phys. Chem. A* **2014**, 118, 10159. doi 10.1021/jp509602s
39. Ganina T.A., Chertkov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 489–498. doi 10.1134/S1070428016040023
40. Chertkov V.A., Shestakova A.K., Davydov D.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 45–54. doi 10.1007/s10593-011-0718-z
41. Uvarov V.A., Chertkov V.A., Sergeyev N.M. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2*. **1994**, 2, 2375–2378. doi 10.1039/P29940002375

42. Morgan W.D., Birdsall B., Nieto P.M., Gargaro A.R., Feeney J. *Biochemistry*. **1999**, 38, 2127–2134. doi 10.1021/bi982359u
43. Williamson R.T., Buevich A.V., Martin G.E. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3365–3366. doi 10.1016/j.tetlet.2014.04.060
44. Berger S., Braun S. *200 and more NMR Experiments*. Oxford, Weinheim: Wiley. **2014**.
45. Claridge T.D.W. *High-resolution NMR Techniques in Organic Chemistry. Tetrahedron Organic Chemistry Series*. Oxford: Elsevier. **2009**, 27.
46. Reutov O.A., Barinov I.V., Chertkov V.A., Sokolov V.I. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 297, C25–C29. doi 10.1016/0022-328X(85)80443-5

Dynamic Structure of Organic Compounds in Solution According to NMR Data and Quantum Mechanical Calculations: IV. Benzamide

V. V. Stanishevskiy^a, A. K. Schestakova^b, and V. A. Chertkov^{a,*}

^a Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

^b State Scientific Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, Moscow, sh. Entuziastov, 38 105118 Russia

*e-mail: vchertkov@hotmail.com

Received April 28, 2023; revised May 10, 2023; accepted May 11, 2023

To study the structure and dynamics of nitrogen-containing compounds, NMR parameters with directly involved nitrogen can provide valuable structure information. However, this information can only be obtained using ¹⁵N-enriched compounds due to low natural abundance of ¹⁵N and extremely short relaxation of ¹⁴N nuclei. For synthesis of these compounds from ¹⁵N-ammonium salts, ¹⁵N-enriched benzamides often used as intermediates. In the present work, we study the dynamic structure of benzamide caused by two independent factors: hindered internal rotation of the NH₂ group around the C(O)–N bond and the amide group as a whole relative to the benzene ring. This deeper knowledge of mechanism and parameters of these processes in amides is important for meaningful interpretation and prediction of the biological activity of aromatic amides in living systems, the strength and conformation of its supramolecular complexes with lanthanide and actinide ions. Double enriched [²H₅, ¹⁵N]benzamide was synthesized to avoid unwanted superposition of intense aromatic multiplet on the amide signals in the ¹H NMR spectra. In the ¹H spectrum of this compound observed only intense signals of amide protons, which allowed accurate quantitative characterization of the parameters of the dynamic processes under study. The experimental data obtained is in good agreement with our results of simulation by quantum molecular dynamics techniques.

Keywords: benzamide, ¹⁵N NMR, dynamic structure, ¹⁵N enriched synthesis, amide group, dynamic NMR spectra

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ СПИРОПИРАЗОЛИНОВЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ БЕНЗГИДРАЗИДОВ

© 2023 г. А. А. Мещерякова*, К. С. Неумоина, В. В. Сорокин

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»,
Институт химии, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83, к. 1

*e-mail: meshcheryakova321@gmail.com

Поступила в редакцию 18.07.2022 г.

После доработки 24.07.2022 г.

Принята к публикации 25.07.2022 г.

Трехкомпонентной конденсацией получены 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрилы, 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрилы. С помощью спектральных методов ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , двумерных корреляций (HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$) установлено строение полученных систем.

Ключевые слова: трехкомпонентные реакции, 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрилы, 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрилы

DOI: 10.31857/S0514749223080037, **EDN:** JOWUZF

ВВЕДЕНИЕ

Замещенные пиразолы и их производные обладают широким спектром биологической активности, включая противомикробную, противовоспалительную, противораковую, антиоксидантную, противогрибковую и др. [1–3]. Пиразолы, содержащие в своем составе аминокарбонитрильный фрагмент, представляют интерес для прикладных исследований и синтеза на их основе различных конденсированных полигетероциклических систем [4]. Введение дополнительных фармакофорных фрагментов в подобные системы возможно при использовании в синтезе гидразидов нитроаренов и изоникотиновой кислоты в качестве исходных бинуклеофилов. Целью данной работы является исследование синтетических возможностей гидразидов ароматических и гетероароматических кислот в качестве *N*-нуклеофильных реагентов в трехкомпонентных реакциях с циклоалканами и малононитрилом для получения ранее неизвестных спиропиразолинкарбонитрилов.

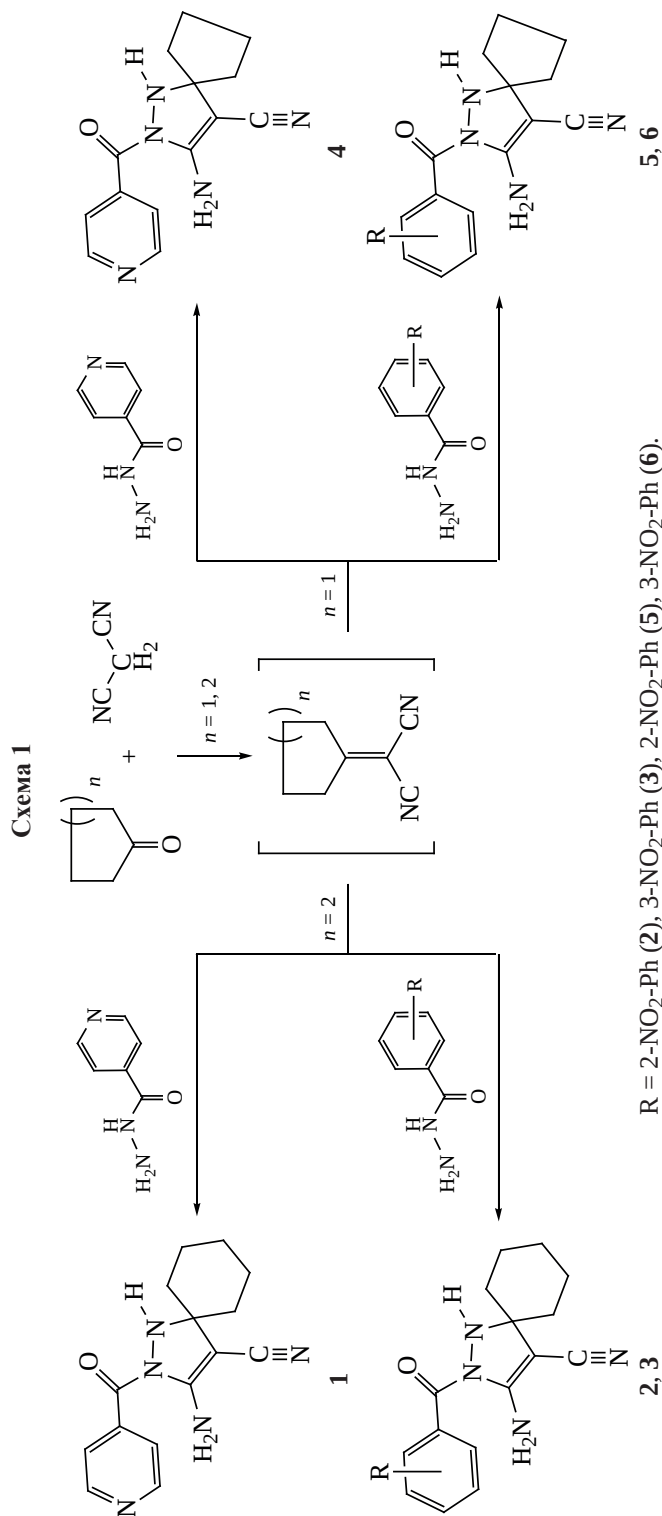
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее в результате одностадийной трехкомпонентной конденсации эквимольных количеств гидразинов, малононитрила и ароматических альдегидов или циклогексанона нами были получены аминокарбонитрилы ряда аминопиразолкарбонитрила [5, 6].

Целью настоящего исследования было изучение реакции изониазида и ароматических гидразидов в качестве ароматических *N,N*-нуклеофильных агентов для синтеза новых спиропиразолинкарбонитрилов трехкомпонентной конденсацией.

Спиропиразолинкарбонитрилы **1–3** были получены при нагревании эквимольных количеств малононитрила, циклогексанона и ароматических гидразидов (изониазида, 2,3-нитрогидразидов) в этаноле в присутствии основного катализатора триэтиламина (схема 1).

Состав синтезированных соединений подтвержден данными элементного анализа, а строение – методами ИК и ЯМР-спектроскопии. В



спектрах ЯМР ^1H 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]-дека-3-ен-4-карбонитрилов **1–3** характерными являются синглеты аминогрупп [7.47 м.д. (соединение **1**), 7.07 м.д. (соединение **2**), 6.20 м.д. (соединение **3**)] и иминогрупп [6.13 м.д. (соединение **1**), 5.44 м.д. (соединение **2**), 7.49 м.д. (соединение **3**)]. В спектре ЯМР ^{13}C характерным является сигнал спироуглеродного атома: 63.73 м.д. (соединение **1**), 63.99 м.д. (соединение **2**), 63.63 м.д. (соединение **3**). В спектре НМВС ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) наблюдается корреляция протонов вторичной аминогруппы с sp^3 -гибридным атомом углерода алицикла и спироуглеродным атомом – 6.13/34.8 и 63.73 м.д. (соединение **1**), 5.44/35.2 и 63.99 м.д. (соединение **2**), 7.49/34.9 и 63.63 м.д. (соединение **3**) и первичной аминогруппы с атомом C^4 пиразольного кольца – 7.47/70.23 м.д. (соединение **1**) (рис. 1), 7.07/70.5 м.д. (соединение **2**), 6.20/70.17 м.д. (соединение **3**), что свидетельствует о нахождении заместителя в положении 2.

При использовании в качестве карбонильной компоненты циклопентанона трехкомпонентная реакция протекает подобным образом с образованием новых 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]-нон-3-ен-4-карбонитрилов **4–6**.

Состав синтезированных соединений подтвержден данными элементного анализа, а строение – методами ИК и ЯМР-спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрилов **4–6** характерными являются синглеты аминогрупп [7.44 и 7.53 (соединение **4**), 7.49 (соединение **5**), 7.43 (соединение **6**) м.д.] и иминогрупп [6.13 (соединение **4**), 5.95 (соединение **5**), 5.92 (соединение **6**) м.д.]. В спектре ЯМР ^{13}C характерными являются сигналы спироуглеродного атома [50.30 (соединение **4**), 66.9 (соединение **5**), 69.61 (соединение **6**) м.д.]. В двумерном спектре НМВС ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) наблюдается корреляция протонов вторичной аминогруппы с sp^3 -гибридизованным атомом углерода алицикла [6.12/34.8 (соединение **4**), 5.95/36.59 (соединение **5**), 5.92/35.33 и 36.64 (соединение **6**) м.д.] и первичной аминогруппы с атомом C^4 пиразольного кольца и спироуглеродным атомом [7.44–7.54/77.31–77.5 и 50.30 (соединение **4**), 7.49/66.9 (соединение **5**), 7.41/69.61 (соединение **6**) м.д.] (рис. 2).

Вероятная схема образования спиропиразолин-карбонитрилов представляет собой первоначаль-

ную конденсацию Кнёвенагеля малононитрила и циклоалканона в присутствии основного катализатора триэтиламина. Образовавшийся интермедиат илиденмалононитрил подвергается нуклеофильной атаке изониазида и циклизации с образованием конечного продукта.

На примере соединения **1** проведен двухстадийный синтез с целью доказательства предполагаемого пути протекания реакции. Сначала был получен 2-циклогексилиденмалононитрил (**7**) конденсацией Кнёвенагеля малононитрила с циклогексаном при нагревании в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина. Затем полученное соединение ввели в реакцию с изониазидом при нагревании в этаноле, в результате которой также образовывался 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрил (**1**) (схема 2).

При использовании бензгидразидов, содержащих электроноакцепторную NO₂ группу, значительных изменений во времени протекания реакций и выходах продуктов не отмечено. Из этого следует, что наличие заместителя не оказывает существенного влияния на реакционную способность субстрата.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 (Россия) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, HSQC 1H/13C, COSY 1H/1H, HMBC 1H/13C записывали на спектрометре Varian (США) 400 МГц (400 МГц – ¹H) в CDCl₃, C₃D₆O, C₂D₆OS, внутренний стандарт TMS. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе VarioMICROcube (Германия). Температуру плавления определяли в открытом капилляре. Контроль

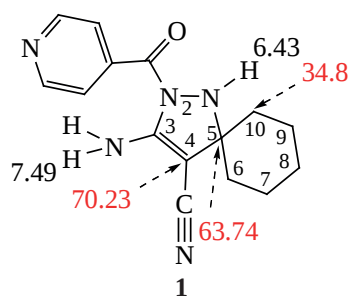


Рис. 1. Корреляции в спектре ЯМР НМВС (¹H/¹³C) 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрила (**1**) (C₂D₆OS, δ, м.д.)

за протеканием реакций осуществляли с помощью ТСХ; элюент гексан–этилацетат–хлороформ, 2:2:1; пластины FlukaSilicagel/TLC cards 254 нм проявляли в УФ-свете и в парах йода. Ультразвуковой синтез проводили на ультразвуковой бане Сапфир ТТЦ (2.8 л, с нагревом). Для проведения реакций использовали микроволновый реактор Anton Paar Monowave 300 (методика постоянного температурного режима). Контроль за температурой осуществляли с помощью оптоволоконного температурного сенсора, мощность – 630 Вт.

2-Циклогексилиденмалононитрил (**7**) и 2-циклопентилиденмалононитрил (**8**) получали по методике [7].

Соединения 1–6 (общая методика) а. Эквивалентные количества гидразида (0.002 моль), малононитрила (0.13 г, 0.002 моль) и циклоалканона (0.002 моль) нагревали в этаноле в присутствии каталитических количеств триэтиламина (0.028 мл, 10 мол.%) на ультразвуковой бане при температуре 55°C в течение 4.5 ч. Выпавшие желтые кристаллы отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в эксикаторе.

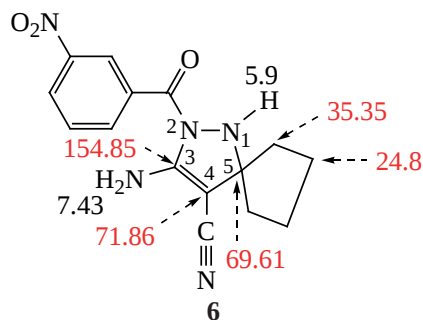
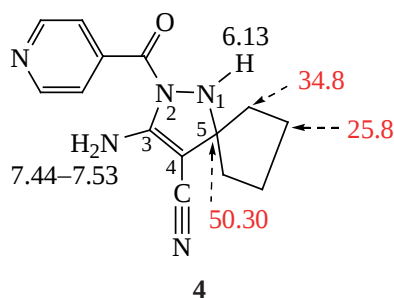
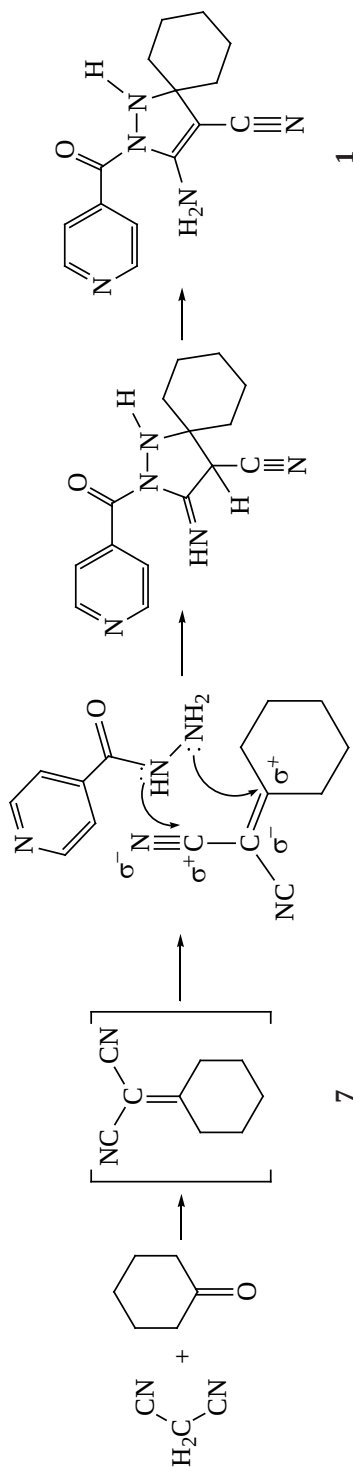


Рис. 2. Корреляции в спектре ЯМР НМВС (¹H/¹³C) 3-амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрила (**4**) и 3-амино-2-(3-нитробензоил)-1,2-дiazаспиро[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрила (**6**) (C₂D₆OS, δ, м.д.)

Схема 2



b. Эквимолярные количества гидразида (0.002 моль), малононитрила (0.13 г, 0.002 моль), циклоалканона (0.002 моль) подвергали микроволновому излучению в воде в присутствии каталитических количеств триэтиламина (0.028 мл, 10 мол %) в течение 6–10 мин. Кристаллы отфильтровывали и промывали водой, сушили в эксикаторе.

3-Амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрил (1).

с. Эквимолярные количества изониазида (0.27 г, 0.002 моль) и 2-циклогексиденмалононитрила (7) (0.29 г, 0.002 моль) нагревали в этаноле на ультразвуковой бане при температуре 55°C в течение 4.5 ч. Выпавшие желтые кристаллы отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в эксикаторе. Выход 0.39 г (70%, метод *a*), 0.45 г (80%, метод *b*), 0.41 г (73%, метод *c*). Желтые кристаллы, т.пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3427.51, 3253.91 (N–H), 3032.1, 3052.35, 1562.34 (CH_2 , Ar–H), 2934.69, 2853.68 (C_{sp^3} –H), 2174.74 (CN), 1665.53 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$), δ , м.д.: 1.12–1.64 м [10H, (CH_2)₅], 6.13 с (1H, =NH), 7.47 с (1H, NH_2), 7.59–7.60 д (2H, пиридин), 8.69–8.70 д (2H, пиридин). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$), δ , м.д.: 22.6 (C^7 , C^9), 24.9 (C^8), 34.8 (C^6 , C^{10}), 63.73 (C^5). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$), δ , м.д.: 7.60/149.99, 8.70/122.70 [пиридиновый фрагмент]. Спектр ЯМР HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$), δ , м.д.: 6.13/34.8 (NH_2/C^4 , $\text{NH}_2/\text{C}^{10}$), 6.13/63.73 (NH_2/C^5), 7.47/70.23 (=NH/ C^4). Найдено, %: C 63.61; H 6.40; N 24.98. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 63.59; H 6.05; N 24.72.

3-Амино-2-(2-нитробензоил)-1,2-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрил (2).

с. Эквимолярные количества 2-нитробензидразида (0.36 г, 0.002 моль), малононитрила (0.13 г, 0.002 моль), циклогексанона (0.2 мл, 0.002 моль) кипятили в этаноле в присутствии каталитических количеств триэтиламина (0.028 мл, 10 мол %) в течение 4 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в эксикаторе. Выход 0.44 г (68%, метод *a*), 0.51 г (78%, метод *b*), 0.44 г (68%, метод *c*). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 185–186°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420.76, 3361.93, 3252.95 (N–H), 3095.75, 3049.46, 1576.81 (CH_2 , Ar–H), 2951.09, 2929.87, 2860.43 (C_{sp^3} –H), 2189.21 (CN), 1654.92 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ ,

м.д.: 1.11–1.67 м [10H, (CH₂)₅], 5.44 с (1H, =NH), 7.07 с (1H, NH₂), 7.64–7.66 д (H¹⁷_{аром}), 7.76–7.80 т (H¹⁵_{аром}), 7.89–7.93 т (H¹⁶_{аром}), 8.24–8.26 д (H¹⁴_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (C₃D₆O), δ, м.д.: 22.27 (C⁷, C⁹), 24.66 (C⁸), 35.22 (C⁶, C¹⁰), 63.99 (C⁵), 70.5 (C⁴), 116.3 (CN), 154.9 (C³). Спектр ЯМР HSQC ¹H/¹³C (C₃D₆O), δ, м.д.: 1.18/24.6, 1.42/24.6 (H⁸–H^{8'}/C⁸), 1.19/22.3, 1.50/22.3 (H⁷–H^{7'}/C⁷, H⁹–H^{9'}/C⁹), 1.50/35.2, 1.63/35.2 (H¹⁰–H^{10'}/C¹⁰, H⁶–H^{6'}/C⁶), 7.65/129.06 (H¹⁷/C¹⁷_{аром}), 7.91/134.56 (H¹⁶/C¹⁶_{аром}), 8.25/123.9 (H¹⁴/C¹⁴_{аром}). Спектр ЯМР HMBC ¹H/¹³C (C₃D₆O), δ, м.д.: 5.44/35.2 (=NH/C⁶, C¹⁰), 5.44/63.99 (=NH/C⁵), 7.07/70.5 (NH₂/C⁴). Найдено, %: C 58.69; H 5.75; N 21.64. C₁₆H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: C 58.71; H 5.23; N 21.39.

3-Амино-2-(3-нитробензоил)-1,2-дiazаспиро-[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрил (3). Выход 0.48 г (74%, метод а), 0.52 г (80%, метод б). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 177–179°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3429.43, 3297.31 (N–H), 3072.60, 1560.41 (CH₂, Ar–H), 2936.62, 2857.54 (C_{sp3}–H), 2174.74 (CN), 1676.14 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (C₂D₆OS), δ, м.д.: 1.13–1.68 м [10H, (CH₂)₅], 6.20 с (1H, NH₂), 7.49 с (1H, =NH), 7.73–7.77 т (H¹⁶_{аром}), 8.13–8.15 д (H¹⁷_{аром}), 8.34–8.36 д (H¹⁵_{аром}), 8.62 с (H¹³_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (C₂D₆OS), δ, м.д.: 22.62 (C⁷, C⁹), 25.03 (C⁸), 34.94 (C⁶, C¹⁰), 63.63 (C⁵). Спектр ЯМР COSY ¹H/¹H (C₂D₆OS), δ, м.д.: 1.13/1.47, 1.20/1.45, 1.47/1.20, 1.47/1.45, 1.65/1.42, 1.48/1.64 [(CH₂)₅], 6.19/6.19 (NH₂). Спектр ЯМР HSQC ¹H/¹³C (C₂D₆OS), δ, м.д.: 1.17/25.03 (H⁸–H^{8'}/C⁸), 1.30/22.39, 1.54/22.71 (H⁹–H^{9'}/C⁹, H⁷–H^{7'}/C⁷), 1.45/35.02 (H⁶–H^{6'}/C⁶, H¹⁰–H^{10'}/C¹⁰), 7.74/136.31 (H¹⁶/C¹⁶_{аром}), 8.14/137.23 (H¹⁷/C¹⁷_{аром}), 8.34/124.6 (H¹⁵/C¹⁵_{аром}). Спектр ЯМР HMBC ¹H/¹³C (C₂D₆OS), δ, м.д.: 6.20/70.17 (NH₂/C⁴), 7.49/34.9 (=NH/C¹⁰, =NH/C⁶), 7.49/63.63 (=NH/C⁵). Найдено, %: C 59.01; H 5.61; N 21.77. C₁₆H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: C 58.71; H 5.23; N 21.39.

3-Амино-2-изоникотиноил-1,2-дiazаспиро-[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрил (4). с. Эквивалентные количества изониазида (0.27 г, 0.002 моль) и циклогексилиденмалонитрила (8) (0.26 г, 0.002 моль) нагревали в этаноле на ультразвуковой бане при температуре 55°C в течение 3.5 ч. Выпавшие светло-желтые кристаллы отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в эксика-

торе. Выход 0.3 г (54%, метод а), 0.38 г (70%, метод б), 0.40 г (64%, метод с). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 158–161°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3341.67, 3245.23 (N–H), 3096.71, 3049.46, 1641.42 (CH₂, Ar–H), 2938.55, 2854.65 (C_{sp3}–H), 2206.57 (CN), 1648.17 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (C₂D₆OS), δ, м.д.: 1.14–2.12 м (4H, H⁷–H^{7'}, H⁸–H^{8'}, цикlopентановый фрагмент), 3.09–2.23 м (4H, H⁶–H^{6'}, H⁹–H^{9'}, цикlopентановый фрагмент), 6.12 с (1H, =NH), 7.44 с, 7.53 с (2H, NH₂), 7.58–7.60 д (1H, H¹⁶_{аром}), 7.69–7.74 д (1H, H¹²_{аром}), 8.66–8.76 д (2H, H¹³_{аром}, H¹⁵_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (C₂D₆OS), δ, м.д.: 25.8 (C⁷, C⁸), 34.8 (C⁶, C⁹), 50.30 (C⁵), 77.31 (C⁴). Спектр ЯМР HSQC ¹H/¹³C (C₂D₆OS), δ, м.д.: 7.59/122.69 (H¹⁶/C¹⁶_{аром}), 7.70/122.16 (H¹²/C¹²_{аром}), 8.68/150.07 (H¹³/C¹³, H¹⁵/C¹⁵_{аром}). Спектр ЯМР HMBC ¹H/¹³C (C₂D₆OS), δ, м.д.: 6.12/34.83 (=NH/C⁹), 7.44/50.30 (NH₂/C⁵), 7.44/77.31, 7.54/77.5 (NH₂/C⁴). Найдено, %: C 62.69; H 5.57; N 25.97. C₁₄H₁₅N₅O. Вычислено, %: C 62.44; H 5.61; N 26.01.

3-Амино-2-(2-нитробензоил)-1,2-дiazаспиро-[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрил (5). Выход 0.41 г (67%, метод а), 0.5 г (80%, метод б). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 172–174°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3361.11, 3251.16, 3190.40 (N–H), 3075.63, 3042.84, 1651.14 (CH₂, Ar–H), 2959.9, 2938.68, 2859.59 (C_{sp3}–H), 2189.30 (CN), 1673.32 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (C₂D₆OS), δ, м.д.: 1.34–1.92 м [8H, (CH₂)₄], 5.95 с (1H, =NH), 7.49 с (2H, NH₂), 7.58–7.6 м (1H, H¹²_{аром}), 7.69–7.72 м (1H, H¹⁴_{аром}), 7.84–7.88 м (1H, H¹³_{аром}), 8.14–8.19 д (1H, H¹⁵_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (C₂D₆OS), δ, м.д.: 24.7 (C⁷, C⁸), 36.59 (C⁶), 36.67 (C⁹), 66.9 (C⁵), 71.8 (C⁴), 117.6 (CN), 123.6 (C¹¹_{аром}), 124.11 (C¹⁵_{аром}), 129.78 (C¹²_{аром}), 131.9 (C¹⁴_{аром}), 135.13 (C¹³_{аром}), 145.6 (C¹⁶_{аром}), 155.83 (C³). Спектр ЯМР HSQC ¹H/¹³C (C₂D₆OS), δ, м.д.: 1.33/24.7 (H⁸–H^{8'}/C⁸), 1.48/24.04 (H⁷–H^{7'}/C⁷), 1.52/36.67 (H⁶–H^{6'}/C⁶), 7.59/129.78 (H¹²/C¹²_{аром}), 7.71/131.39 (H¹⁴/C¹⁴_{аром}), 7.86/135.13 (H¹³/C¹³_{аром}), 8.13/124.11 (H¹⁵/C¹⁵_{аром}). Спектр ЯМР HMBC ¹H/¹³C (C₂D₆OS), δ, м.д.: 5.95/36.59 (=NH/C⁶), 5.95/71.8 (=NH/C⁴), 7.49/66.9 (NH₂/C⁵). Найдено, %: C 57.54; H 5.02; N 22.24. C₁₅H₁₅N₅O₃. Вычислено, %: C 57.50; H 4.83; N 22.35.

3-Амино-2-(3-нитробензоил)-1,2-дiazаспиро-[4.5]нон-3-ен-4-карбонитрил (6). Выход 0.40 г (65%, метод а), 0.47 г (75%, метод б). Светло-

желтые кристаллы, т.пл. 169–170°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3358.07, 3245.23, 3222.0 (N–H), 3088.03, 3049.46, 1676.14 (CH_2 , Ar–H), 2958.80, 2938.55, 2872.01, 2858.5 (C_{sp^3} –H), 2187.28 (CN), 1616.35 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$), δ , м.д.: 1.01–2.37 м [8H, (CH_2)₄], 5.92 с (1H, =NH), 7.43 с (2H, NH_2), 7.48 с (1H, H12), 8.20–7.58 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$), δ , м.д.: 24.85 (C^8), 35.35 (C^9), 63.55 (C^5), 71.86 (C^4), 117.57 (CN), 124.1 ($\text{C}_{аром}^{14}$), 129.83 ($\text{C}_{аром}^{16}$), 135.08 ($\text{C}_{аром}^{15}$), 131.41 ($\text{C}_{аром}^{12}$), 145.61 ($\text{C}_{аром}^{13}$), 154.85 (C^3), 166 (C^{11}). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$), δ , м.д.: 1.05/24.93 (H^7 – H^7/C^7 , H^8 – H^8/C^8), 1.49/36.71 (H^6 – H^6/C^6 , H^9 – H^9/C^9), 7.60/129.76 ($\text{H}^{16}/\text{C}_{аром}^{16}$), 8.13/124.11, 8.17/124.22 ($\text{H}^{14}/\text{C}_{аром}^{14}$). Спектр ЯМР HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$), δ , м.д.: 5.92/35.33 (=NH/ C^9), 5.94/36.64 (=NH/ C^6), 5.92/63.54 (=NH/ C^5), 5.93/71.86 (=NH/ C^4), 5.92/154.85 (=NH/ C^3). Найдено, %: C 57.85; H 5.01; N 22.19. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57.50; H 4.83; N 22.35.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трехкомпонентная реакция циклоалканонов, малононитрила и гидразидов ароматических и гетероароматических кислот приводит к образованию ранее неизвестных спиропиразолинкарбонитрилов **1–6**.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мещерякова Анна Аркадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8039-1106>

Сорокин Виталий Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5861-3307>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Desai N.C., Vaja D.V., Jadeja K.A., Joshi S.B., Khedkar V.M. *Anti-Infective Agents*. **2020**, 18, 306–314. doi 10.2174/2211352517666190627144315
2. Wang G., Liu W., Peng Z., Huang Y., Gong, Z., Li Y. *Bioorg. Chem.* **2020**, 103, 104141. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104141
3. Nayak S.G., Boja P., Vinuta K. *Arch. Pharm.* **2020**, 353, 2000103. doi 10.1002/ardp.202000103
4. Mohamed S., Dawoud, N., Shabaan, S.N., Fathall N., Hosni G., Anwer K.E. *Egypt. J. Chem.* **2021**, 64, 3187–3203. doi 10.21608/EJCHEM.2021.62916.3350
5. Ивонин М.А., Бурьгин, Г.Л., Мещерякова А.А., Тюлькина И.Р., Сорокин В.В. *Межвуз. сборник науч. трудов XIII Всероссийской конференции молодых ученых с межд. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»*. Саратов: «Саратовский источник». **2018**, 37–39.
6. Ивонин М.А., Бычок О.Ю., Сафарова Н.В., Сорокин В.В. *ЖОХ*. **2017**, 87, 1728–1731. [Ivonin M.A., Bychok O.Y., Safarova N.V., Sorokin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, 87, 1728–1731.] doi 10.1134/S1070363217100322
7. Weir M.R.S., Hyne J.B. *Canad. J. Chem.* **1963**, 41, 2905.

Three-Component Synthesis of Benzhydrazide-Based Spiropyrazolines

A. A. Meshcheryakova*, K. S. Neumoina, and V. V. Sorokin

*N.G. Chernyshevsky Saratov National Research State University (SSU), Institute of Chemistry,
ul. Astrakhanskaya, 83/1, Saratov, 410012 Russia*

**e-mail: meshcheryakova321@gmail.com*

Received July 18, 2022; revised July 24, 2022; accepted July 25, 2022

New 3-Amino-1,2-diazaspiro[4.5]non-3-ene-4-carbonitriles, 3-amino-1,2-diazaspiro[4.5]deca-3-ene-4-carbonitriles were obtained by the three-component condensation of malononitrile, cycloalkanones and benzhydrazides. The structures of the synthesized compounds were established by spectroscopic methods.

Keywords: three-component reaction, 3-amino-1,2-diazaspiro[4.5]non-3-ene-4-carbonitriles, 3-amino-1,2-diazaspiro[4.5]deca-3-ene-4-carbonitriles, NMR ^1H , ^{13}C , spectroscopy, IR-spectroscopy

РЕАКЦИЯ 4,6-ДИ-*трет*-БУТИЛ-3-НИТРОЦИКЛОГЕКСА-3,5-ДИЕН-1,2-ДИОНА С ВТОРИЧНЫМИ АМИНАМИ

© 2023 г. Е. П. Ивахненко^{а, *}, В. И. Малай^а, О. П. Демидов^{б, **}, В. И. Минкин^а

^а Научно-исследовательский институт физической и органической химии
ФГАОУ ВО «Южного федерального университета»,
Россия, 344091 Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/2

^б ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Россия, 355017 Ставрополь, ул. Пушкина, 1
*e-mail: ivakhnenko@sfsedu.ru
**e-mail: odemidov@gmail.com

Поступила в редакцию 11.07.2022 г.

После доработки 21.07.2022 г.

Принята к публикации 22.07.2022 г.

Взаимодействие 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитроциклогекса-3,5-диен-1,2-диона с вторичными аминами (пиперидином, морфолином, 1-метилпиперазином) в среде изопропилового спирта приводит к смеси продуктов, которые образуются в результате параллельно протекающих реакций присоединения по Михаэлю и ANRORC. Полученные соединения охарактеризованы методами ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, ИК спектроскопии, данными элементного анализа. Молекулярная структура производных 3-нитроциклогекса-3-ен-1,2-дионов и цикlopenta-1,3-диена установлена методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: 3-нитрохинон, о-хинон, вторичные амины, ANRORC, присоединение по Михаэлю

DOI: 10.31857/S0514749223080049, **EDN:** JPETEW

ВВЕДЕНИЕ

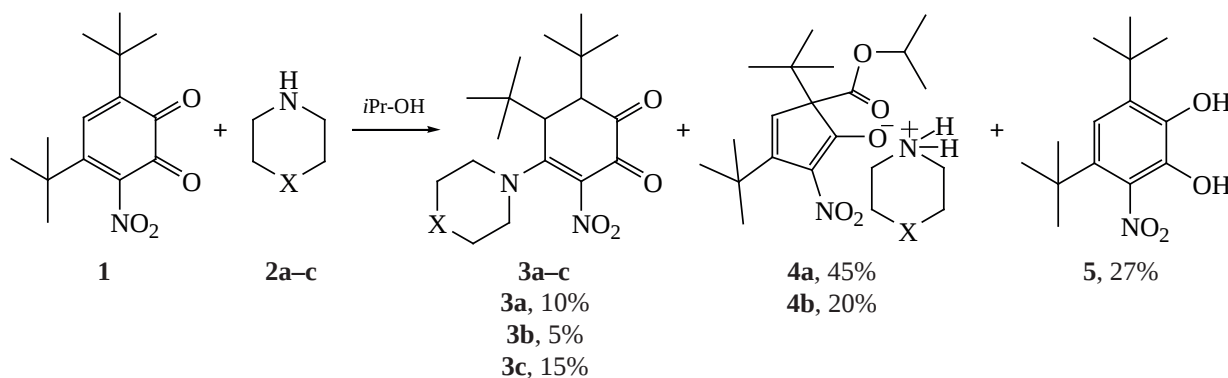
Реакции высокоэлектрофильных о-хинонов с аминами, в том числе реализующиеся во многих биохимических процессах, обычно протекают по пути сопряженного присоединения Михаэля с образованием на начальной стадии хинон-аминовых аддуктов, подвергающихся последующим внутри- или межмолекулярным превращениям [1, 2]. Подобная реакция осуществляется при взаимодействии 3,6-ди-*трет*-бутил-о-бензохинона с первичными аминами, приводя к образованию 3,6-ди-*трет*-бутил-2-гидрокси-4-(алкилимино)-циклогекса-2,5-диенона [3], а со вторичными аминами – к образованию 3,6-ди-*трет*-бутил-4-(диалкиламино)бензол-1,2-диола [4]. В случае пространственно экранированного 3,5-ди-*трет*-бутил-о-бензохинона этот канал реакции блокируется объемными *трет*-бутильными группами, а нуклеофильная атака амина направлена на один

из карбонильных углеродных центров, что приводит к образованию различных N,O-гетероциклов и о-аминофенолов [5–10]. Недавно мы показали [11, 12], что путь присоединения по типу Михаэля может быть деблокирован в 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитроциклогекса-3,5-диен-1,2-дионе (**1**) при введении в хиноновое кольцо сильной электроноакцепторной нитрогруппы в вицинальное положение по отношению к менее затрудненной карбонильной группе хинона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа посвящена изучению реакции 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитроциклогекса-3,5-диен-1,2-диона (**1**) со вторичными аминами **2** (пиперидином, морфолином, 1-метилпиперазином). Было найдено, что при взаимодействии эквивалентных количеств 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитроциклогекса-3,5-диен-1,2-диона (**1**) с вторичными

Схема 1

X = CH₂ (**a**), O (**b**), N-CH₃ (**c**).

аминами **2a-c** в среде изопропилового спирта образуется сложная смесь продуктов **3-5** (схема 1). Изменение условий проведения синтеза (температура, время) не приводит к существенному изменению состава и выходов продуктов реакции.

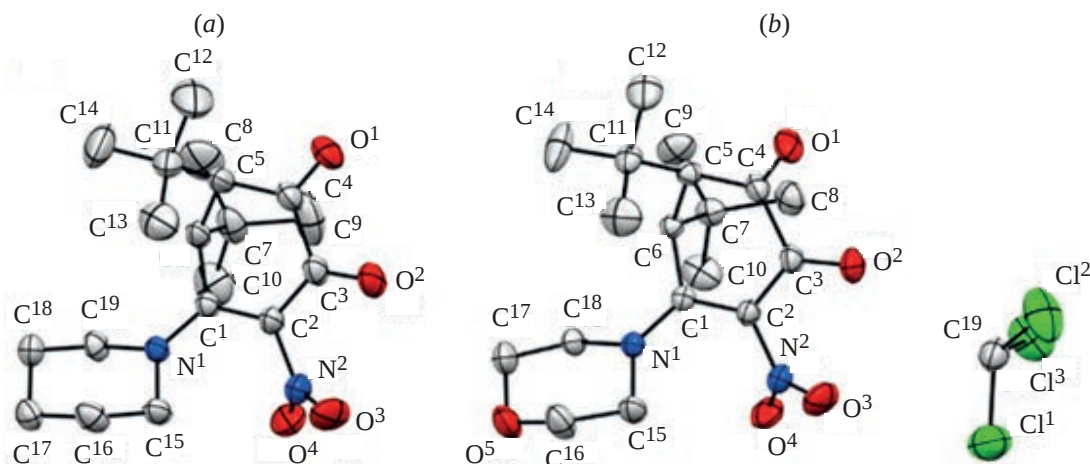
Строение соединений **3a, b** и **4a, b** было установлено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1, 2).

Рентгеноструктурный анализ показал, что в соединении **3b** шестичленный цикл C¹-C²-C³-C⁴-C⁵-C⁶ за счет пространственного напряжения, вызванного наличием *трет*-бутильных групп в соседних положениях у атомов C⁵ и C⁶, соответственно, образует конформацию ванна с выходом атомов C³ и C⁶ из плоскости цикла. Длины связей C¹-C² и C²-C³ равны 1.417(3) и 1.432(4) Å, тогда как остальные длины связей равны 1.506(4)–1.557(3) Å и соответствуют одинарным связям углерод-угле-

род в циклогексане. Длины связей C³-O² и C⁴-O¹ равны 1.223(3) и 1.208(3) Å и соответствуют бензохиноновой форме [13]. Двугранный угол C¹¹-C⁵-C⁶-C⁷ равен 149.13° и демонстрирует существующие в молекуле пространственные напряжения. Строение соединения **3a** сходно строению соединения **3b**. Основные длины связей и валентные углы для соединений **3a, b** и **4a, b** приведены в табл. 1 и 2.

При использовании трехкратного избытка морфолина реакция протекала с восстановлением нитрохинона и образованием морфолин-4-иум 3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидрокси-6-нитрофенолята (**6**) (схема 2).

Предполагаем, что механизм образования соединений **3a-c** аналогичен ранее предложенному нами механизму реакции 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитроциклогекса-3,5-диен-1,2-диона с первичными

Рис. 1. Молекулярное строение соединений **3a** (a) и **3b** (b).

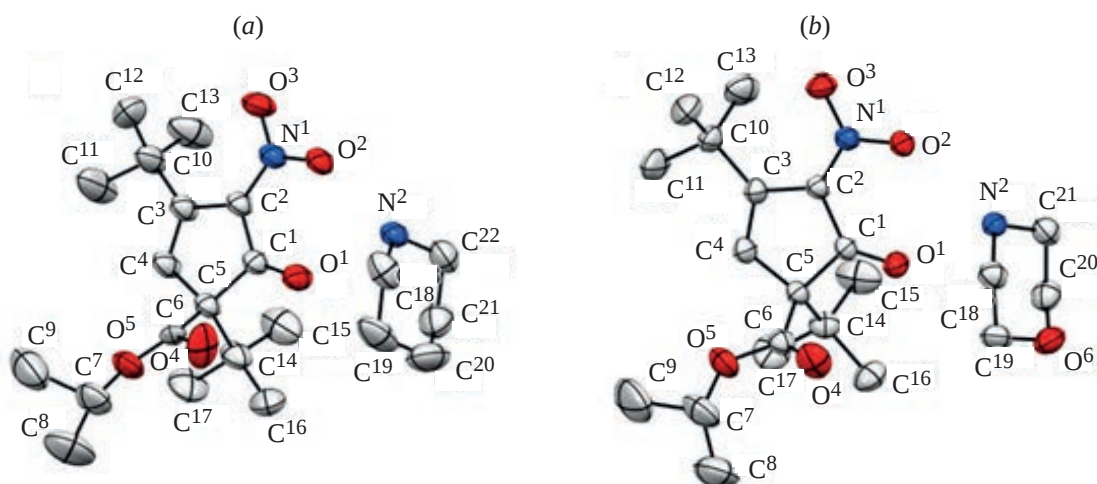


Рис. 2. Молекулярное строение соединений **4a** (a) и **4b** (b).

аминами [11]. В случае образования производных цикlopenta-1,3-диена **4a**, **b** реакция включает разрыв $O=C-C=O$ связи и нуклеофильную атаку алкоголята по ANRORC механизму, включающему гетеролитический разрыв связи (схема 3). Дальнейшее изучение механизма реакции будет проведено с использованием методов квантовой химии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты и растворители являются коммерчески доступными (Aldrich) и использовались без дополнительной очистки. Полученные продукты были охарактеризованы методами 1H и ^{13}C ЯМР, ИК спектроскопии и данными элементного анализа. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance (600 МГц) (производство Германия) в растворе $CDCl_3$. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Varian Excalibur 3100 FTIR. Элементный анализ выполняли на анализаторе Elementar Vario El cube (производство Германия). Рентгеноструктурные данные соединений **3a**, **b** и **4a**, **b** получены на дифрактометре Agilent SuperNova (Oxford Diffraction) (производство США) с использованием специализированного программного пакета CrysAlisPro 1.171.38.41 [14]. Структуры расшифрованы с помощью программы ShelXT, [15] уточнение ShelXL [15]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном полноматричном приближении для неводородных атомов. Координаты атомов и другие параметры структур **3a**, **b** и **4a**, **b** депонированы в

Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2181212, 2181191, 2181221, 2181224; deposit@ccdc.cam.ac.uk или http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Соединения **3a**–**c**, **4a**, **b** и **5** (общая методика).

К раствору 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитроциклогекса-3,5-диен-1,2-диона (1 ммоль, 265 мг) в изопропанол (10 мл) приливали раствор соответствующего вторичного амина (1 ммоль) в изопропанол (5 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры.

5,6-Ди-трет-бутил-3-нитро-4-(пиперидин-1-ил)циклогекса-3-ен-1,2-дион (3a). Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола (20 мл), получено соединение **3a**. Выход 10% (35 мг), т.пл. 273°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2960 ш (C–H), 2871 ш (C–H), 1714 с (C=O), 1644 о.с (N=O), 1537 о.с (N=O), 1307 с (N=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.00 с (18H), 1.59–1.68 м (1H), 1.69–1.84 м (2H), 1.84–1.97 м (3H), 2.71 д (1H, J 0.9 Гц), 3.18–3.26 м (1H), 3.29 с (1H), 3.43 д.д.д (1H, J 13.3, 9.5, 3.6 Гц), 3.62–3.79 м (1H), 3.93–4.08 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.83, 24.17, 25.91, 28.55, 28.87, 35.79, 38.09, 48.63, 51.99, 54.08, 57.77, 130.38, 166.52, 169.41, 196.53. Найдено, %: C 65.05; H 8.69; N 8.02. $C_{19}H_{30}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.12; H 8.63; N 7.99.

5,6-Ди-трет-бутил-4-морфолино-3-нитроциклогекса-3-ен-1,2-дион (3b). Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовыва-

Таблица 1. Основные длины связей соединений **3a**, **b** и **4a**, **b**

Соединение 3a		Соединение 3b	
связь	длина, Å	связь	длина, Å
O ¹ –C ⁴	1.2064(16)	O ¹ –C ⁴	1.208(3)
O ² –C ³	1.2211(15)	O ² –C ³	1.223(3)
N ¹ –C ¹	1.3241(14)	N ¹ –C ¹	1.324(3)
N ¹ –C ¹⁹	1.4795(13)	N ¹ –C ¹⁸	1.478(3)
N ¹ –C ¹⁵	1.4802(14)	N ¹ –C ¹⁵	1.472(3)
N ² –O ³	1.247(6)	N ² –O ³	1.230(3)
O ⁴ –N ²	1.250(5)	O ⁴ –N ²	1.237(3)
N ² –C ²	1.4488(16)	N ² –C ²	1.433(3)
C ¹ –C ²	1.4181(15)	C ¹ –C ²	1.417(3)
C ² –C ³	1.4244(17)	C ² –C ³	1.432(4)
C ³ –C ⁴	1.5396(18)	C ⁴ –C ³	1.545(4)
C ⁵ –C ⁴	1.5145(17)	C ⁵ –C ⁴	1.506(4)
C ⁶ –C ⁵	1.5532(18)	C ⁶ –C ⁵	1.557(3)
C ⁶ –C ⁷	1.5837(19)	C ⁶ –C ⁷	1.584(3)
C ¹ –C ⁶	1.5114(14)	C ⁶ –C ¹	1.515(3)
C ⁵ –C ¹¹	1.570(2)	C ⁵ –C ¹¹	1.574(3)
Соединение 4a		Соединение 4b	
связь	длина, Å	связь	длина, Å
O ¹ –C ¹	1.2190(16)	O ¹ –C ¹	1.2202(17)
O ² –N ¹	1.2778(15)	O ² –N ¹	1.2784(15)
O ³ –N ¹	1.2581(15)	N ¹ –O ³	1.2595(16)
O ⁴ –C ⁶	1.242(13)	O ⁴ –C ⁶	1.190(2)
O ⁵ –C ⁶	1.29(2)	O ⁵ –C ⁶	1.338(2)
O ⁵ –C ⁷	1.452(18)	O ⁵ –C ⁷	1.457(3)
N ¹ –C ²	1.3529(15)	N ¹ –C ²	1.3546(16)
C ¹ –C ²	1.4420(17)	C ¹ –C ²	1.4467(18)
C ² –C ³	1.4765(17)	C ² –C ³	1.4738(18)
C ⁴ –C ³	1.3398(19)	C ³ –C ⁴	1.340(2)
C ³ –C ¹⁰	1.521(2)	C ³ –C ¹⁰	1.526(2)
C ⁵ –C ⁴	1.4977(19)	C ⁵ –C ⁴	1.4998(19)
C ⁵ –C ¹⁴	1.5913(18)	C ⁵ –C ¹⁴	1.5932(18)
C ⁵ –C ⁶	1.566(10)	C ⁵ –C ⁶	1.526(2)
C ⁵ –C ¹	1.5425(16)	C ¹ –C ⁵	1.5415(16)

Таблица 2. Основные валентные углы соединений **3a**, **b** и **4a**, **b**

Соединение 3a		Соединение 3b	
связь	угол, град	связь	угол, град
C ¹ –N ¹ –C ¹⁹	125.16(9)	C ¹ –N ¹ –C ¹⁸	125.3(2)
C ¹ –N ¹ –C ¹⁵	122.78(9)	C ¹ –N ¹ –C ¹⁵	123.6(2)
C ¹⁹ –N ¹ –C ¹⁵	111.95(9)	C ¹⁵ –N ¹ –C ¹⁸	110.9(2)
O ⁴ –N ² –C ²	117.27(17)	O ⁴ –N ² –C ²	118.2(2)
O ³ –N ² –O ⁴	123.7(2)	O ³ –N ² –O ⁴	122.0(3)
O ³ –N ² –C ²	119.00(19)	O ³ –N ² –C ²	119.7(2)
N ¹ –C ¹ –C ⁶	120.81(9)	N ¹ –C ¹ –C ⁶	120.1(2)
N ¹ –C ¹ –C ²	121.77(10)	N ¹ –C ¹ –C ²	122.3(2)
C ¹ –C ⁶ –C ⁵	109.97(9)	C ¹ –C ⁶ –C ⁵	110.40(19)
C ¹ –C ⁶ –C ⁷	113.35(11)	C ¹ –C ⁶ –C ⁷	113.25(19)
C ⁵ –C ⁶ –C ⁷	113.66(10)	C ⁵ –C ⁶ –C ⁷	113.1(2)
C ⁶ –C ⁵ –C ¹¹	115.76(10)	C ⁶ –C ⁵ –C ¹¹	115.5(2)
C ⁴ –C ⁵ –C ⁶	112.02(11)	C ⁴ –C ⁵ –C ⁶	112.4(2)
C ⁴ –C ⁵ –C ¹¹	111.20(12)	C ⁴ –C ⁵ –C ¹¹	111.1(2)
Соединение 4a		Соединение 4b	
связь	угол, град	связь	угол, град
O ² –N ¹ –C ²	120.39(11)	O ² –N ¹ –C ²	120.76(11)
O ³ –N ¹ –O ²	117.64(10)	O ³ –N ¹ –O ²	117.53(11)
O ³ –N ¹ –C ²	121.97(11)	O ³ –N ¹ –C ²	121.70(12)
C ¹ –C ⁵ –C ⁶	112.0(6)	C ⁶ –C ⁵ –C ¹	109.53(11)
C ¹ –C ⁵ –C ¹⁴	110.57(11)	C ¹ –C ⁵ –C ¹⁴	110.93(11)
C ⁶ –C ⁵ –C ¹⁴	109.8(4)	C ⁶ –C ⁵ –C ¹⁴	109.40(11)
C ⁴ –C ⁵ –C ¹	101.80(10)	C ⁴ –C ⁵ –C ¹	101.80(10)
C ⁴ –C ⁵ –C ⁶	108.8(5)	C ⁴ –C ⁵ –C ⁶	112.18(12)
C ⁴ –C ⁵ –C ¹⁴	113.67(12)	C ⁴ –C ⁵ –C ¹⁴	112.78(12)
C ² –C ³ –C ¹⁰	128.74(12)	C ² –C ³ –C ¹⁰	128.84(12)
C ⁴ –C ³ –C ²	107.76(12)	C ⁴ –C ³ –C ²	107.60(12)
C ⁴ –C ³ –C ¹⁰	123.47(12)	C ⁴ –C ³ –C ¹⁰	123.43(13)

ли из толуола (20 мл), получено соединение **3b**. Выход 5% (18 мг), т.пл. 283°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2968 ш (C–H), 2931 ш (C–H), 2858 ш (C–H), 1717 с (C=O), 1647 о.с (N=O), 1542 о.с (N=O), 1304 с (N=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.00 д (18H, J 3.0 Гц), 2.74 с (1H), 3.10–3.18 м (1H), 3.23 с (1H), 3.51–4.10 м (8H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 28.59,

28.96, 35.97, 38.32, 48.25, 51.20, 52.79, 57.77, 64.81, 66.00, 130.70, 166.87, 168.65, 195.78. Найдено, %: C 61.41; H 7.98; N 7.97. C₁₈H₂₈N₂O₅. Вычислено, %: C 61.34; H 8.01; N 7.95.

5,6-Ди-трет-бутил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитроциклогекса-3-ен-1,2-дион (3с). Выпавший осадок отфильтровывали и перекристал-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 8 2023

Схема 2

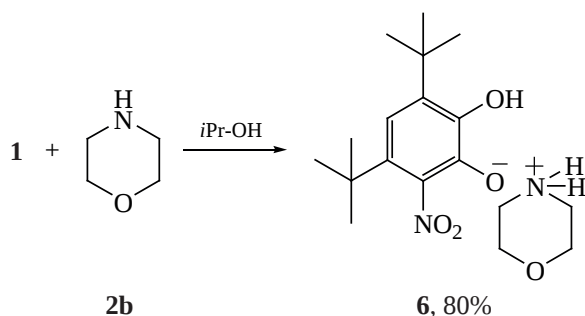
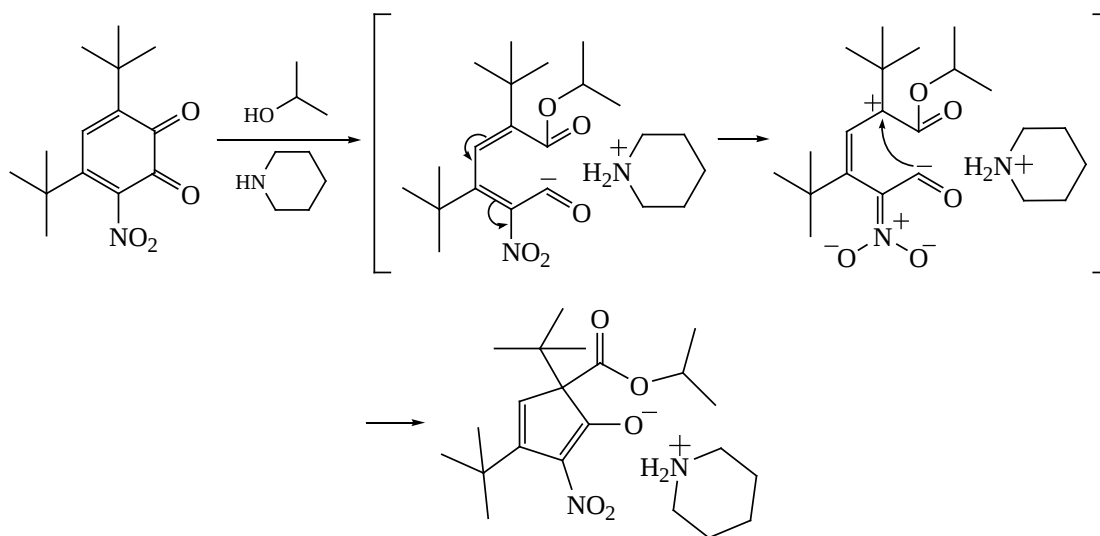


Схема 3



лизывали из изопропанола (20 мл), получено соединение **3с**. Выход 15% (55 мг), т.пл. 267°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2956 ш (C–H), 2875 ш (C–H), 2847 ш (C–H), 2796 ш (C–H), 1715 с (C=O), 1648 о.с (N=O), 1551 о.с (N=O), 1283 с (N=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34 д (18H, J 21.3 Гц), 2.88–3.07 м (4H), 3.50–3.65 м (4H), 6.66 с (1H), 8.08 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.41, 29.30, 31.23, 34.95, 35.42, 44.12, 65.28, 112.51, 130.36, 134.84, 141.49, 142.20, 144.86. Найдено, %: C 62.51; H 8.54; N 11.53. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 62.44; H 8.55; N 11.50.

Пипердин-1-иум 3,5-ди-*трет*-бутил-5-(изопропоксикарбонил)-2-нитроциклопента-1,3-диенолят (4а). Выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали и перекристаллизовывали из изопропанола, получено соединение **4а**. Выход 45% (185 мг), т.пл. 110°C с разл. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2924 ш (C–H), 2854 ш (C–H), 2848 ш (C–H), 1733 с (C=O), 1665 о.с (N=O), 1581

с (N=O), 1465 с (CH_2), 1408 с (N=O), 1383 с (N=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.04 с (9H), 1.16 д (6H, J 6.3 Гц), 1.34 с (9H), 1.61 т (2H, J 5.8 Гц), 1.83 д.д (5H, J 11.5, 5.9 Гц), 3.02–3.22 м (4H), 4.96 д.т (1H, J 12.5, 6.2 Гц), 5.48 с (1H), 9.19 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.72, 21.74, 22.42, 22.79, 26.49, 30.01, 34.17, 37.14, 44.56, 66.20, 67.62, 115.57, 126.17, 152.94, 169.65, 194.27. Найдено, %: C 64.40; H 9.30; N 6.85. $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.36; H 9.33; N 6.82.

Морфолин-4-иум 3,5-ди-*трет*-бутил-5-(изопропоксикарбонил)-2-нитроциклопента-1,3-диенолят (4b). Выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали и перекристаллизовывали из изопропанола, получено соединение **4b**. Выход 20% (83 мг), т.пл. 131°C с разл. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2921 ш (C–H), 2854 ш (C–H), 2748 ш (C–H), 1735 с (C=O), 1661 о.с (N=O), 1585 с (N=O), 1463 с (CH_2), 1410 с (N=O), 1381 с (N=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.04 с (9H), 8.66 с (1H),

Таблица 3. Основные кристаллографические параметры соединений **3a**, **b** и **4a**, **b**

Параметр	Соединение			
	3a	3b	4a	4b
Брутто-формула	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₄	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₅ , CHCl ₃	C ₂₂ H ₃₈ N ₂ O ₅	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O ₆
<i>M</i>	350.45	471.79	410.54	412.52
<i>T</i> , К	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Сингония	Моноклинная	Орторомбическая	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	P 1 21/n 1	P 21 21 21	P-1	P-1
<i>a</i> , Å	9.03890(10)	11.65140(10)	6.73240(10)	6.63559(19)
<i>b</i> , Å	15.52140(10)	12.98430(10)	11.8630(3)	10.2509(3)
<i>c</i> , Å	14.08200(10)	15.01100(10)	16.5442(4)	17.9362(7)
α , град	90	90	102.977(2)	97.204(3)
β , град	99.6170(10)	90	90.881(2)	91.601(3)
γ , град	90	90	103.838(2)	98.324(3)
<i>V</i> , Å ³	1947.89(3)	2270.94(3)	1246.87(5)	1196.34(7)
<i>Z</i>	4	4	2	2
<i>d</i> _{расч.} , Г·см ⁻³	1.195	1.380	1.093	1.145
μ , мм ⁻¹	0.676	3.930	0.621	0.682
θ _{мах} , град	76.0590	75.6730	76.1800	75.9970
<i>T</i> _{мин} / <i>T</i> _{макс}	0.396/1.000	0.251/1.000	0.833/0.969	0.815/0.934
Число рефлексов				
измеренных	20912	13436	26127	9076
независимых	4092	4652	5226	9076
<i>c I</i> > 2σ(<i>I</i>)	3775	4522	4626	7808
<i>R</i> _{int}	0.0179	0.0239	0.0327	(двойникование кристалла)
Число уточняемых параметров	240	299	316	271
GOOF	1.052	1.034	1.041	1.026
<i>R</i> ¹ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0436	0.0418	0.0563	0.0463
<i>wR</i> ² (по всем отражениям)	0.1273	0.1096	0.1735	0.1337
Остаточная электронная плотность (Δρ _{мин} /Δρ _{макс}), еÅ ⁻³	0.22/−0.17	0.28/−0.47	0.31/−0.23	0.14/−0.22

1.18 д (6H, *J* 6.3 Гц), 1.34 с (9H), 3.16–3.18 м (4H), 3.90–3.93 м (4H), 4.97 д.т (1H, *J* 12.5, 6.2 Гц), 5.54 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.74, 21.75, 26.47, 26.52, 28.76, 30.00, 34.18, 37.23, 44.16, 64.89, 67.90, 116.34, 126.30, 152.75, 169.41, 195.04,. Найдено, %:

C 61.18; H 8.74; N 6.85. C₂₁H₃₆N₂O₆. Вычислено, %: C 61.14; H 8.80; N 6.79.

4,6-Ди-трет-бутил-3-нитробензол-1,2-диол (5). Маточный раствор упаривали и хроматогра-

фически разделяли методом колоночной хроматографии (носитель силикагель, элюент – гексан). $C_{14}H_{21}NO_4$. Выход 27% (72 мг) [16].

Морфолин-4-иум 3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидрокси-6-нитрофенолят (6). К раствору 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитроциклогекса-3,5-диен-1,2-диона (1 ммоль, 265 мг) в изопропанол (10 мл) приливали раствор морфолина (3 ммоль, 261 мг) в изопропанол (5 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали и перекристаллизовывали из изопропанола, получено соединение **6**. Выход 80% (283 мг), т.пл. 135°C с разл. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3337 ш (O–H), 2953 ш (C–H), 2863 ш (C–H), 1463 с (CH_2), 1504 с (N=O), 1441 с (N=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.01 д (18H, J 5.1 Гц), 2.28–2.33 м (1H), 2.34 с (3H), 2.46–2.55 м (1H), 2.73 с (1H), 2.74–2.79 м (1H), 2.85 д (1H, J 11.9 Гц), 3.19 д (1H, J 13.4 Гц), 3.24 с (1H), 3.55 д.д.д (1H, J 13.4, 9.8, 3.4 Гц), 3.72 д.д.д (1H, J 13.2, 9.9, 3.1 Гц), 4.09 д (1H, J 13.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.60, 28.95, 29.21, 29.65, 36.00, 38.33, 45.42, 48.48, 51.01, 52.44, 53.00, 54.40, 57.80, 130.82, 134.30, 166.78, 168.91, 196.09. Найдено, %: C 60.93; H 8.6; N 7.94. $C_{18}H_{30}N_2O_5$. Вычислено, %: C 61.00; H 8.53; N 7.90.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакция 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитроциклогекса-3,5-диен-1,2-диона (**1**) со вторичными аминами **2** (пиперидином, морфолином, 1-метилпиперазином) в среде изопропилового спирта включает присоединение амина по типу Михаэля с последующим сигматропным 1,2-сдвигом *трет*-бутильной группы и параллельное сужение цикла хинона по ANRORC механизму, ведущее к производным циклопента-1,3-диена.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-13-00022, <https://rscf.ru/project/19-13-00022/>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивахненко Евгений Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0338-6466>

Малай Василий Игоревич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5302-743X>

Демидов Олег Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3586-0487>

Минкин Владимир Исаакович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6096-503X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang J., Cohen Stuart M.A., Kamperman M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 8271–8298. doi 10.1039/C4CS00185K
2. Bruins J.J., Albada B., van Delft F.L. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 4749–4756 doi 10.1002/chem.201703919
3. Абакумов Г.А., Черкасов В.К., Кочерова Т.Н., Дружков Н.О., Курский Ю.А., Абакумова Л.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2006**, 55, 1151–1155. [Abakumov G.A., Cherkasov V.K., Kocherova T.N., Druzhkov N.O., Kurskii Y.A., Abakumova L.G. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 1195–1199.] doi 10.1007/s11172-006-0398-5
4. Абакумов Г.А., Черкасов В.К., Кочерова Т.Н., Дружков Н.О., Курский Ю.А., Бубнов М.П., Фукин Г.К., Абакумова Л.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2007**, 56, 1849–1856. [Abakumov G.A., Cherkasov V.K., Kocherova T.N., Druzhkov N.O., Kurskii Y.A., Bubnov M.P., Fukin G.K., Abakumova L.G. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, 56, 1849–1856.] doi 10.1007/s11172-007-0287-6
5. Абакумов Г.А., Дружков Н.О., Курский Ю.А., Шавырин А.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2003**, 52, 712–717. [Abakumov G.A., Druzhkov N.O., Kurskii Y.A., Shavyrin A.S. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52, 712–717.] doi 10.1023/A:1023979311368
6. Абакумов Г.А., Дружков Н.О., Курский Ю.А., Абакумова Л.Г., Шавырин А.С., Фукин Г.К., Поддельский А.И., Охлопкова Л.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2005**, 11, 2491–2496. [Abakumov G.A., Druzhkov N.O., Kurskii Y.A., Abakumova L.G., Shavyrin A.S., Fukin G.K., Poddelskii A.I., Okhlopko L.S. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 2571–2577.] doi 10.1007/s11172-006-0157-7
7. Vinsova J., Horak V., Buchta V., Kaustova J. *Molecules.* **2005**, 10, 783–793. doi 10.3390/10070783
8. Vasu D., Leitch J.A., Dixon D.J. *Tetrahedron.* **2019**, 75, 130726–130731. doi 10.1016/j.tet.2019.130726
9. Ivakhnenko E., Romanenko G., Kovalenko A., Revinskii Yu., Knyazev P., Kuzmin V., Minkin V. *Dyes Pigm.* **2018**, 150, 97–104. doi 10.1016/j.dyepig.2017.11.009

10. Cherkasov V., Druzhkov N., Kocherova T., Fukin G., Shavyrin A. *Tetrahedron*. **2011**, 67, 80–84. doi 10.1016/j.tet.2010.11.030
11. Ivakhnenko E., Malay V., Romanenko G., Demidov O., Knyazev P., Starikov A., Minkin V. *Tetrahedron*. **2021**, 79, 131841–131846. doi 10.1016/j.tet.2020.131841
12. Ivakhnenko E., Malay V., Demidov O., Starikov A., Minkin V. *Tetrahedron*. **2022**, 103, 132575–132581. doi 10.1016/j.tet.2021.132575
13. Bhattacharya S., Gupta P., Basuli F., Pierpont C.G. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 5810–5816. doi 10.1021/ic025766+
14. CrysAlisPro, version 1.171.38.41, Rigaku Oxford Diffraction. 2015.
15. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
16. Ley K., Müller E., Ley K., Müller E. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1402–1412.

Reaction of 4,6-Di-*tert*-butyl-3-nitrocyclohex-3,5-diene-1,2-dione with Secondary Amines

E. P. Ivakhnenko^{a, *}, V. I. Malay^a, O. P. Demidov^{b, **}, and V. I. Minkin^a

^a Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University,
prosp. Stachki, 194/2, Rostov-on-Don, 344090 Russia

^b North Caucasus Federal University, ul. Kulakova, 2, Stavropol, 355029 Russia

*e-mail: e.ivakhnenko@ipoc.sfedu.ru

**e-mail: odemidov@gmail.com

Received July 11, 2022; revised July 21, 2022; accepted July 22, 2022

Reaction of 4,6-di-*tert*-butyl-3-nitrocyclohexa-3,5-diene-1,2-dione with secondary amines (piperidine, morpholine, 1-methylpiperazine) in isopropanol leads to a mixture of products formed as a result of parallel reactions of Michael addition and ANRORC. The compounds obtained were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR spectroscopy, and elemental analysis. Molecular structure of 3-nitrocyclohexa-3-ene-1,2-dione and cyclopenta-1,3-diene derivatives was established by X-ray diffraction analysis.

Keywords: nitroquinone, *o*-quinone, secondary amines, ANRORC, Michael addition

СИНТЕЗ И ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ОКСО-1-ЦИАНО-3-{(3-ЦИАНО- 4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[b]ТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО}- ПЕНТА-1,3-ДИЕН-2-ОЛЯТОВ КАЛИЯ

© 2023 г. Д. В. Липин^a, Д. А. Козлов^a, В. М. Шадрин^{a, b}, К. Ю. Пархома^a, А. В. Старкова^b,
Д. А. Шипиловских^c, Н. А. Пулина^b, С. А. Шипиловских^{a, d, *}

^a ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15

^b ФГБОУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России,
Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2

^c ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»,
Россия, 614990 Пермь, Комсомольский просп., 29

^d ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», физико-технический мегафакультет,
Россия, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский просп., 49

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Поступила в редакцию 07.07.2022 г.

После доработки 18.07.2022 г.

Принята к публикации 19.07.2022 г.

Реакцией раскрытия цикла 2-{[2-оксофуран-3(2H)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрилов под действием различных нитрилов и *t*-BuOK синтезированы новые замещенные 5-оксо-1-циано-3-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино}пента-1,3-диен-2-олятов калия. Структура полученных соединений подтверждена методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и элементного анализа. Обнаружены вещества с выраженной гемостатической активностью.

Ключевые слова: тиофены Гевальда, 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-(тиофен-2-ил)имино-3H-фуран-2-оны, гемостатическая активность

DOI: 10.31857/S0514749223080050, **EDN:** JPKJVT

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом лекарственные препараты приобретают все большую распространенность, отсутствие контроля за их продажей и применением приводит к появлению резистентности и множественной лекарственной устойчивости [1–4]. Поэтому создание новых методов синтеза биологически активных веществ с низкой токсичностью является одной из важнейших задач медицинской и фармацевтической химии [5–9]. Развитие методов синтеза позволяет получать новые лекарственные средства селективного действия, что приводит к уменьшению дополнительных биологиче-

ских эффектов одного лекарственного препарата и уменьшает побочное влияние на организм человека. Синтез новых соединений для дальнейшего применения в качестве лекарственных средств становится приоритетным направлением исследований в современной органической химии [10–13]. Одной из главных проблем современного дизайна лекарственных препаратов в настоящее время является отбор универсальных структур (скаффолдов), с помощью которых будет возможно преобразовывать соединения как в самом начале на этапе синтеза скелета, так и в дальнейшем процессе модификации структуры [14–15].

Одними из перспективных универсальных соединений могут стать производные 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов, благодаря их доступности [16–20] и высокой реакционной способности. Такие универсальные скаффолды позволяют получать на своей основе как ациклические [21–23], так и гетероциклические [24–27] соединения, зачастую сохраняя в структуре конечных продуктов биологически важный фрагмент – 2,4-диоксобутановую кислоту, интерес к которой в области медицинской химии остается на высоком уровне [28–36]. Кроме этого, введение в структуру скаффолдов фармакофорных фрагментов типа аминотиофена Гевальда, встречающихся в большом количестве в природных и биологически активных [37–40] соединениях, позволяет предположить широкий спектр потенциальной биологической активности полученных соединений.

В связи с вышесказанным объединение в структуре замещенных 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов нескольких заданных фармакофорных фрагментов подталкивает к более детальному изучению таких соединений как с точки зрения реакционной способности, так и с точки зрения биологической активности. Синтез 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов представляет собой внутримолекулярную циклизацию под действием ангидридов алифатических кислот, данный метод синтеза обладает препаративной простотой и высоким выходом продукта.

Ранее нами был предложен простой метод синтеза производных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией замещенных 2-гидразоно-4-оксобут-2-еновых кислот [41, 42],

а также ряда производных 3-имино(тиофен-2-ил)-3*H*-фуран-2-онов, включающих в свою структуру такой фармакофорный фрагмент, как аминотиофен Гевальда [43–46]. Проведенные исследования показали, что полученные вещества обладают выраженной анальгетической [47], противовоспалительной [48–50], противомикробной активностью [51], а также фотолюминесцентными свойствами [52]. В данной работе нами расширена область применения замещенных 5-оксо-1-циано-3-[(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]пента-1,3-диен-2-олятов калия и изучена их гемостатическая активность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее показано, что 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-он дециклизуется при взаимодействии с этиловым эфиром цианоксусной кислоты в присутствии *t*-BuOK с образованием 1,6-диоксо-6-фенил-2-циано-2-этокси-4-[(3-этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил]амино]гекса-2,4-диен-3-олята калия [53]. В настоящей работе нами продолжены исследования в этой области и изучено взаимодействие с производными цианоксусной кислоты.

Исходные 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-оны **2a–d** получены по методике [54] внутримолекулярной циклизацией соответствующих 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **1a–d** в среде уксусного ангидрида (схема 1).

Соединения **2a–d** – кристаллические вещества красного цвета, полученные с выходами 76–89%, хорошо растворимые в ДМСО.

В растворе CDCl₃ спектры ЯМР ¹H соединений **1a–d** характеризуются наличием синглета

Схема 1

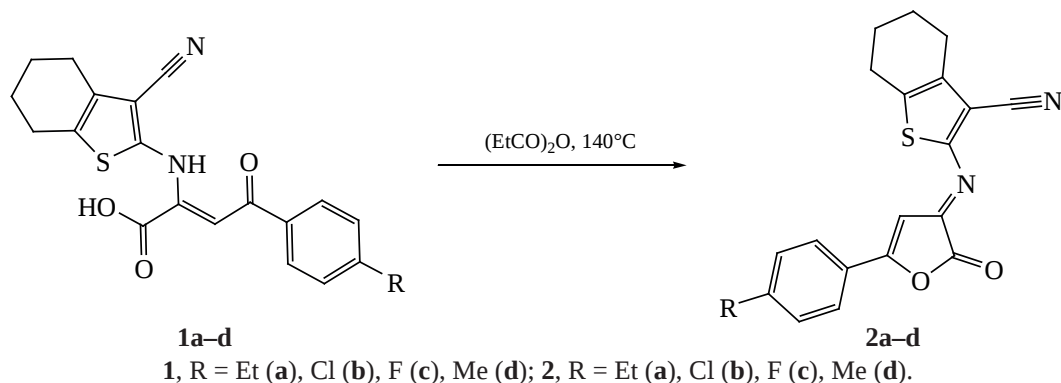
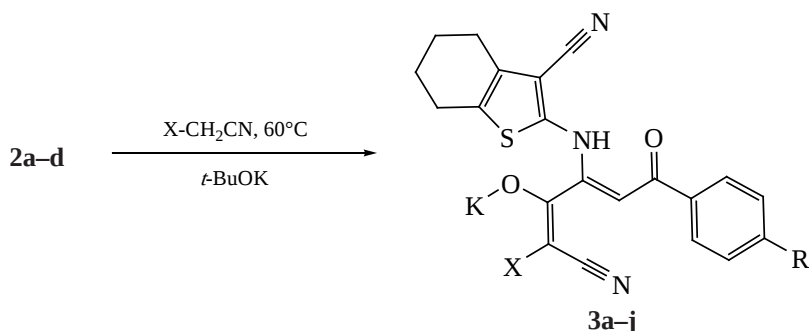


Схема 2



2, R = Et (**a**), Cl (**b**), F (**c**), Me (**d**); 3, R = Et, X = CN (**a**), COOEt (**b**), CONH₂ (**c**), R = Cl, X = CN (**d**), COOEt (**e**), R = F, X = CN (**f**), COOEt (**g**), CONH₂ (**h**), R = Me, X = CN (**i**), X = CONH₂ (**j**).

протона NH-группы при 8.94–9.09 м.д. и синглета группы CH при 6.89–6.97 м.д.

По данным спектров ЯМР ¹H соединений **2a–d** в растворе ДМСО-*d*₆ сигналы протонов амино-группы, которые характерны для соединений **1a–d**, отсутствуют. Синглет протона C⁴H гетероцикла записан в области 7.12–7.34 м.д.

Взаимодействие 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов **2a–d** с производными циануксусной кислоты катализируется *t*-BuOK в среде безводного диоксана с образованием замещенных 5-оксо-1-циано-3-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}пента-1,3-диен-2-олятов калия **3a–j** (схема 2). В результате изученного взаимодействия установлено, что атака направлена на атом углерода лактонного карбонила соединений **2a–d** и приводит к продуктам дециклизации фуранового цикла. Образовавшаяся калиевая соль очень стабильна, что препятствует дальнейшей внутримолекулярной циклизации.

Соединения **3a–j** – кристаллические вещества желтого или оранжевого цвета, полученные с выходами 71–93%, хорошо растворимые в воде и ДМСО, малорастворимые в ацетонитриле и не растворимые в алканах.

По данным спектров ЯМР ¹H в растворе ДМСО-*d*₆ соединения **3a–j** характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 13.30–14.10 м.д., вовлеченной в ВВС (внутримолекулярная водородная связь), и синглета протона CH-группы при 5.89–6.48 м.д.

Спектры ЯМР ¹³C соединений **3a–j**, записанные в растворе ДМСО-*d*₆, характеризуются наличием сигнала углерода C⁶ при 187.2–190.8 м.д.,

сигнала углерода C³ при 174.4–181.8 м.д., сигнала винильного углерода C⁵ при 92.6–96.2 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance III (США) (рабочая частота 400 и 100 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932 (США). Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (Россия) в системе эфир–бензол–ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ свете и парами йода. Температуру плавления определяли на приборе SMP40 (Великобритания).

Исходные замещенные 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты **1a–d** и замещенные 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов **2a–d** были получены по описанному ранее методу [54], физико-химические характеристики соединений **1a–d**, **2a–d** совпадают с описанными ранее.

Замещенные 5-оксо-1-циано-3-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}пента-1,3-диен-2-олятов калия **3a–j (общая методика).** К раствору 0.0005 моль соединений **2a–d** (*a*: 0.190 г; *b*: 0.193 г; *c*: 0.185 г; *d*: 0.183 г) в 15 мл безводного диоксана прибавляли 0.0005 моль соответствующего производного циануксусной кислоты (малондинитрил: 0.033 г; этилцианоацетат: 0.057 г; цианоацетамид: 0.042 г), к полученной смеси прибавляли 0.0005 моль *t*-BuOK (0.056 г), затем раствор нагревали до 50°C и выдерживали в течение 60 мин, вы-

павший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

1,1-Дициано-3-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-5-(4-этилфенил)-5-оксопента-1,3-диен-2-олят калия (3а). Выход 0.17 г (73%), оранжевые кристаллы, т.пл. 249–250°C, т.дегр. 235°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.17 т (3Н, CH_3 , J 7.6 Гц), 1.73–1.77 м (4Н, CH_2), 2.50–2.57 м (2Н, CH_2), 2.63–2.68 м (4Н, 2CH_2), 6.22 с (1Н, СН), 7.25–7.29 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.53–7.58 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 13.40 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 15.5, 22.0, 23.0, 24.2, 24.6, 28.6, 66.8, 95.9, 114.1, 118.6, 127.7, 128.3, 128.3, 129.3, 133.0, 134.0, 137.0, 148.3, 148.8, 176.2, 176.2, 190.1. Найдено, %: С 61.77; Н 4.10; N 12.00; S 6.88. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{KN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 61.78; Н 4.10; N 12.01; S 6.87.

2-Циано-4-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-1-этокси-6-(4-этилфенил)-1,6-диоксогекса-2,4-диен-3-олят калия (3б). Выход 0.21 г (81%), желтые кристаллы, т.пл. 287–288°C, т.дегр. 192°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.05 т (3Н, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.21 т (3Н, CH_3 , J 7.6 Гц), 1.75–1.79 м (4Н, CH_2), 2.48–2.52 м (2Н, CH_2), 2.58–2.62 м (2Н, CH_2), 2.66–2.70 м (2Н, CH_2 , J 7.6 Гц), 3.86–3.90 м (2Н, CH_2 , J 7.1 Гц), 5.89 с (1Н, СН), 7.29–7.34 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.83–7.87 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 14.10 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 14.8, 15.6, 22.1, 23.1, 24.1, 24.2, 28.5, 58.3, 92.8, 95.6, 105.3, 114.5, 121.3, 127.7, 128.4, 128.5, 128.8, 129.0, 132.0, 136.3, 148.5, 150.9, 162.4, 167.2, 167.2, 181.8, 188.6. Найдено, %: С 60.81; Н 4.72; N 8.16; S 6.24. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{KN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 60.80; Н 4.71; N 8.18; S 6.24.

1-Амино-2-циано-4-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-6-(4-этилфенил)-1,6-диоксогекса-2,4-диен-3-олят калия (3с). Выход 0.18 г (73%), желтые кристаллы, т.пл. 240,5–242°C, т.дегр. 184°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.22 т (3Н, CH_3 , J 7.6 Гц), 1.75–1.79 м (4Н, CH_2), 2.50–2.54 м (2Н, CH_2), 2.55–2.59 м (2Н, CH_2), 2.67–2.72 м (2Н, CH_2 , J 7.6 Гц), 6.16 с (1Н, СН), 6.31 с (1Н, NH), 7.32–7.36 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.89–7.93 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.44 с (1Н, NH), 13.77 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 15.6, 22.1, 23.1, 24.1,

24.2, 28.6, 79.9, 94.8, 95.8, 114.4, 123.3, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 129.3, 132.0, 136.3, 149.0, 150.4, 158.9, 168.8, 177.8, 190.0. Найдено, %: С 59.48; Н 4.36; N 11.55; S 6.61. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{KN}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 59.48; Н 4.37; N 11.56; S 6.62.

1,1-Дициано-3-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-5-(4-хлорфенил)-5-оксопента-1,3-диен-2-олят калия (3д). Выход 0.18 г (78%), оранжевые кристаллы, т.пл. 281–282°C, т.дегр. 270°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.71–1.77 м (4Н, CH_2), 2.37–2.42 м (2Н, CH_2), 2.57–2.61 м (2Н, CH_2), 6.19 с (1Н, СН), 7.47–7.51 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.61–7.65 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 13.32 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 22.0, 23.0, 24.2, 24.6, 95.3, 109.4, 112.2, 114.0, 118.5, 128.6, 129.0, 130.0, 131.2, 133.1, 137.4, 137.9, 148.8, 176.0, 189.4. Найдено, %: С 55.88; Н 3.00; N 11.84; S 6.77. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClKN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.87; Н 2.98; N 11.85; S 6.78.

2-Циано-4-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-1-этокси-6-(4-хлорфенил)-1,6-диоксогекса-2,4-диен-3-олят калия (3е). Выход 0.20 г (78%), желтые кристаллы, т.пл. 314.5–315°C, т.дегр. 206°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.05 т (3Н, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.75–1.78 м (4Н, CH_2), 2.49–2.53 м (2Н, CH_2), 2.58–2.62 м (2Н, CH_2), 3.86–3.90 м (2Н, CH_2 , J 7.1 Гц), 5.92 с (1Н, СН), 7.51–7.53 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.95–7.97 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 14.06 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 14.8, 22.0, 23.1, 24.1, 24.2, 58.4, 75.4, 75.8, 92.7, 96.2, 114.4, 121.2, 129.1, 129.4, 129.6, 132.1, 137.0, 137.4, 150.5, 163.1, 167.2, 181.5, 187.2. Найдено, %: С 55.43; Н 3.69; N 8.09; S 6.17. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClKN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 55.43; Н 3.68; N 8.08; S 6.17.

1,1-Дициано-3-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-5-(4-фторфенил)-5-оксопента-1,3-диен-2-олят калия (3ф). Выход 0.16 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 419.5–421°C, т.дегр. 230°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.74–1.79 м (4Н, 2CH_2), 2.49–2.54 м (2Н, CH_2), 2.57–2.61 м (2Н, CH_2), 6.23 с (1Н, СН), 7.21–7.26 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.70–7.75 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 13.26 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 22.0, 23.0, 24.2, 24.6, 66.8, 95.4, 114.1, 115.7, 115.8, 115.9, 116.0, 118.5,

130.9, 131.0, 133.0, 134.2, 135.9, 148.7, 163.6, 166.1, 176.1, 189.0. Найдено, %: С 57.86; Н 3.09; N 12.29; S 7.02. $C_{22}H_{14}FKN_4O_2S$. Вычислено, %: С 57.88; Н 3.09; N 12.27; S 7.02.

2-Циано-4-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)-1-этокси-6-(4-фторфенил)-1,6-диоксогекса-2,4-диен-3-олят калия (3g). Выход 0.21 г (85%), желтые кристаллы, т.пл. 298.5–300°C, т.дегр. 180°C (дихлорметан). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.06 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.73–1.79 м (4H, $2CH_2$), 2.59–2.63 м (4H, $2CH_2$), 3.86–3.89 м (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.48 с (1H, CH), 7.40–7.45 м ($2H_{аром}$), 7.78–7.81 м ($2H_{аром}$), 14.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 14.8, 22.0, 23.1, 24.2, 24.6, 56.5, 92.6, 105.4, 110.4, 113.3, 116.0, 116.5, 121.3, 130.4, 131.2, 132.0, 134.1, 137.0, 144.5, 150.6, 157.0, 160.4, 161.3, 162.7, 167.7, 181.6, 187.6. Найдено, %: С 57.22; Н 3.79; N 8.36; S 6.38. $C_{24}H_{19}FKN_3O_4S$. Вычислено, %: С 57.24; Н 3.80; N 8.34; S 6.37.

1-Амино-2-циано-4-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)-6-(4-фторфенил)-1,6-диоксогекса-2,4-диен-3-олят калия (3h). Выход 0.18 г (75%), желтые кристаллы, т.пл. 442–443.5°C, т.дегр. 180°C (дихлорметан). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.73–1.78 м (4H, $2CH_2$), 2.39–2.43 м (2H, CH_2), 2.57–2.61 м (2H, CH_2), 6.27 с (1H, CH), 6.32 с (1H, NH), 7.22–7.26 м ($2H_{аром}$), 7.71–7.75 м ($2H_{аром}$), 8.42 с (1H, NH), 13.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 22.1, 23.0, 24.3, 24.5, 88.9, 94.6, 108.5, 114.5, 115.7, 115.9, 116.0, 130.8, 130.9, 132.6, 133.2, 136.4, 147.2, 150.1, 166.5, 168.2, 174.4, 188.7. Найдено, %: С 55.67; Н 3.42; N 11.82; S 6.74. $C_{22}H_{16}FKN_4O_3S$. Вычислено, %: С 55.68; Н 3.40; N 11.81; S 6.76.

(Z)-1,1-Дициано-3-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)-5-оксо-5-(*n*-толил)пента-1,3-диен-2-олят калия (3i). Выход 0.19 г (84%), оранжевые кристаллы, т.пл. 246–247°C, т.дегр. 200°C (дихлорметан). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.73–1.78 м (4H, $2CH_2$), 2.36 с (3H, CH_3), 2.36–2.39 м (2H, CH_2), 2.56–2.60 м (2H, CH_2), 6.24 с (1H, NH), 7.22–7.26 м ($2H_{аром}$), 7.53–7.57 м ($2H_{аром}$), 13.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.:

21.5, 22.0, 23.0, 24.2, 24.6, 68.8, 95.9, 109.3, 110.7, 114.1, 118.6, 127.5, 128.3, 129.0, 129.2, 129.5, 129.6, 133.0, 136.7, 142.8, 148.3, 176.2, 190.0. Найдено, %: С 61.06; Н 3.76; N 12.37; S 7.10. $C_{23}H_{17}KN_4O_2S$. Вычислено, %: С 61.04; Н 3.79; N 12.38; S 7.09.

1-Амино-2-циано-4-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)-1,6-диоксо-6-(*n*-толил)гекса-2,4-диен-3-олят калия (3j). Выход 0,20 г (87%), оранжевые кристаллы, т.пл. 235.5–237°C, т.дегр. 190°C (дихлорметан). Спектр ЯМР 1H (400 Мц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.75–1.79 м (4H, $2CH_2$), 2.38 с (3H, CH_3), 2.49–2.53 м (2H, CH_2), 2.57–2.61 м (2H, CH_2), 6.16 с (1H, CH), 6.33 с (1H, NH), 7.30–7.33 м ($2H_{аром}$), 7.85–7.89 м ($2H_{аром}$), 8.43 с (1H, NH), 13.77 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 22.0, 23.1, 24.1, 24.2, 56.3, 79.7, 95.7, 100.1, 112.9, 114.5, 120.9, 123.1, 129.0, 129.0, 129.2, 130.2, 131.9, 133.3, 150.6, 157.8, 158.1, 168.9, 178.0, 190.8. Найдено, %: С 58.69; Н 4.08; N 11.94; S 6.80. $C_{23}H_{19}KN_4O_3S$. Вычислено, %: С 58.70; Н 4.07; N 11.91; S 6.81.

Биологическая активность соединений 3a–h. Острую токсичность (LD_{50} , мг/мл) соединений **3a–h** определяли по методу Г.Н. Першина [55]. Соединения **3a–h** вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16–18 г в виде взвеси в 2%-ной крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 сут. Для исследуемых соединений **3a–h** LD_{50} составляет > 1500 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов соединения **3a–h** относятся к V классу практически нетоксичных препаратов [56].

Влияние соединений на время свертывания крови. Исследования проведены с помощью коагулометра «АПГ-4-02-П». Для исследования использовали цитратную (3.8%) кровь (9:1) кроликов. Для определения активности в кювету помещали 50 мкл крови и прибавляли 50 мкл 0.2%-ного раствора исследуемого соединения. Все соединения исследовали в одинаковой концентрации. Для контроля вместо вещества прибавляли 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия. В качестве препарата сравнения прибавляли 50 мкл раствора этамзилата в концентрации 0.2% и гепарина в концентрации 1 ЕД/мл крови. Затем пробы инкубировали в течение 60 с. Прибавляли 50 мкл

Антикоагулянтная активность исследуемых соединений **3a–h**

Соединение	Время свертывания, с		Изменение свертываемости, %	N	p по сравнению с контролем
	контроль	опыт			
3a	142.9±3.11	156.0±1.95	–9.2	10	< 0.02
3b	136.1±3.77	153.8±5.81	–13.0	10	< 0.05
3c	150.5±2.70	173.1±3.75	–15.0	10	< 0.001
3d	117.4±3.24	121.3±3.95	–3.3	10	> 0.05
3e	123.4±3.37	137.1±3.38	–11.1	10	< 0.02
3f	129.6±1.09	222.6±6.91	–71.8	10	< 0.001
3g	122.8±1.60	140.9±3.83	–14.7	10	< 0.01
3h	133.8±2.20	146.2±3.63	–9.3	10	< 0.02
Этамзилат	300.08±9.59	251.7±9.55	+16.3		< 0.01
Гепарин	145.7±9.64	618.3±55.88	–324.4	10	< 0.001

1%-ного раствора хлорида кальция и приступали к измерению. Результаты приведены в таблице. Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что все синтезированные вещества проявляют антикоагулянтную активность. Соединение **3f**, включающее в свой состав производное 2,4-диоксо-4-(4-фторфенил)бутановой кислоты, оказалось наиболее активным на уровне препаратов используемых в медицинской практике. Минимальным влиянием на свертываемость крови обладало соединение **3d**. Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности продолжения исследований с целью поиска более активных соединений в ряду замещенных 5-оксо-1-циано-3-[(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]пента-1,3-диен-2-олятов калия.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное использование», 2023 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Липин Дмитрий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2746-1395>

Козлов Данил Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1711-1442>

Пархома Ксения Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3401-4844>

Шипиловских Дарья Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6086-4300>

Пулина Наталья Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>

Шипиловских Сергей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8917-2583>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wong V.W.Y., Huang Y., Wei W.I., Wong S.Y.S., Kwok K.O. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2022**, *11*. doi 10.1186/s13756-021-01044-0
- Ma Y., Frutos-Beltrá E., Kang D., Pannecouque C., De Clercq E., Menéndez-Arias L., Liu X., Zhan P. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 4514–4540. doi 10.1039/d0cs01084g
- Maoyu X., Jun H., Liyang Y., Xiguan C., Xuyu Z., Yingying S. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 1664–3224. doi 10.3389/fimmu.2021.799428
- Lei C., Yuqin Z., Weiju W., Gaoxiong W., Shuai-shuai Z., Hongwei C. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, *9*, 2296–4185. doi 10.3389/fbioe.2021.798882

5. Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. *J. Nanobiotechnol.* **2022**, *20*. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
6. Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. *J. Hematol. Oncol.* **2022**, *15*. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
7. Bouz G., Doležal M. *Pharmaceuticals.* **2021**, *14*, 1312. doi 10.3390/ph14121312
8. Samy K.E., Gampe C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *62*. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
9. Mouchlis V.D., Serra A., Muratov E.N., Lima M.N.N., Brooks W.H. *Adv. Drug Des. SCIRP.* **2021**, *159*.
10. Ciemny M., Kurcinski M., Kamel K., Kolinski A., Alam N., Schueler-Furman O., Kmiecik S. *Drug. Discov. Today.* **2018**, *23*, 1530–1537. doi 10.1016/j.drudis.2018.05.006
11. Qureshi R., Zou B., Alam T., Wu J., Lee V., Yan H. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* **2022**. doi 10.1109/TCBB.2022.3141697
12. Bai Q., Liu S., Tian Y., Xu T., Jesús Banegas-Luna A., Pérez-Sánchez H., Huang J., Liu H., Yao X. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2021**, 1581. doi 10.1002/wcms.1581
13. Sehrish B., Abdul H., Mariya A.R., Shafia I., Jamshed I. *Curr. Med. Chem.* **2021**, *28*, 4484–4498. doi 10.2174/0929867327666201027153617
14. Meixia F., Lei Ya. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* **2022**, *17*, 284–296. doi 10.2174/1574892817666211221165739
15. Bortolomedi B.M., Paglarini C.S., Brod F.C.A. *Food Chem.* doi 10.1016/j.foodchem.2022.132719
16. Липин Д.В., Денисова Е.И., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2022**, *58*, 1354–1363. [Lipin D.V., Denisova E.I., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1759–1768.] doi 10.1134/S1070428022120041
17. Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2007**, *340*, 315–319. doi 10.1002/ardp.200700043
18. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 1629–1636. [Igidov S.N., Turyshhev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1629–1636.] doi 10.1134/S1070363222090067
19. Zhu G., Fu W., Han B., Shi J., Tong B., Cai Z., Zhi J., Dong Y. *Macromol. Rapid. Commun.* **2021**, *42*, 2000463. doi 10.1002/marc.202000463
20. Липин Д.В., Денисова Е.И., Шипиловских Д.А., Чашчина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2022**, *58*, 1354–1365. [Lipin D.V., Denisova E.I., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1759–1768.]
21. Горбунова И.А., Оконешникова Е.А., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Силайчев П.С., Шипиловских С.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2023**, *72*, 1905–1912. [Gorbunova I.A., Okoneshnikova E.A., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Silaichev P.S., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, *72*, 1905–1912.] doi 10.666-5285/23/7208-1
22. Huang F., Liu Z., Wang Q., Lou J., Yu Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3660–3663. doi 10.1021/acs.orglett.7b01668
23. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Дмитриев М.В., Зверева О.В., Силайчев П.С., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2023**, *93*, 253–262. [Igidov S.N., Turyshhev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Dmitriev M.V., Zvereva O.V., Silaichev P.S., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, *93*, 253–262.] doi 10.1134/S1070363223020044
24. Boichuk S., Galembikova A., Syuzov K., Dunaev P., Bikinieva F., Aukhadieva A., Zykova S., Igidov N., Gankova K., Novikova M., Kopnin P. *Molecules.* **2021**, *26*, 5780. doi 10.3390/molecules26195780
25. Rogova A., Gorbunova I.A., Karpov T.E., Sidorov R.Yu., Domracheva N., Rubtsov A.E., Shipilovskikh D.A., Muslimov A.R., Zyuzin M.V., Timin A.S., Shipilovskikh S.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *254*, 115325. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115325
26. Boichuk S., Galembikova A., Bikinieva F., Dunaev P., Aukhadieva A., Syuzov K., Zykova S., Igidov N., Ksenofontov A., Bocharov P. *Molecules.* **2021**, *26*, 616. doi 10.3390/molecules26030616
27. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **2017**, *53*, 138–141. [Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 137–140.] doi 10.1134/S1070428017010274
28. Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. *Nature.* **2009**, *458*, 914–918. doi 10.1038/nature07745
29. Липин Д.В., Метлякова С.К., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Силайчев П.С., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2023**, *72*, 1887–1893. [Lipin D.V., Metlyakova S.K., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Silaichev P.S., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, *72*, 1887–1893.] doi 10.666-5285/23/7208-1x
30. Липин Д.В., Пархома К.Ю., Шадрин В.М., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Силайчев П.С., Шипиловских С.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2023**, *72*, 1913–

1920. [Lipin D.V., Parkhoma K.Y., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Silaichev P.S., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, 72, 1913–1920.] doi 1066-5285/23/7208-15
31. Fernández-García Y., Horst S., Bassetto M., Brancalle A., Neyts J., Rogolino D., Sechi M., Carcelli M., Günther S., Rocha-Pereira J. *Antivir. Res.* **2020**, 183, 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
32. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. *Bioorg. Chem.* **2020**, 105, 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
33. Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 177–182. doi 10.1016/j.bmc.2011.11.014
34. Gunina E., Timofeeva M., Kenzhebayeva Y.A., Bachinin S., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. *Photonics Nanostructures: Fundam. Appl.* **2023**, 56, 101168. doi 10.1016/j.photonics.2023.101168
35. Singh K.S., Sharma R., Reddy P.A.N., Vonteddu P., Good M., Sundarajan A., Choi H., Muthumani K., Kossenkova A., Goldman A.R., Tang H.Y., Totrov M., Cassel J., Murphy M.E., Somasundaram R., Herlyn M., Salvino J.M., Dotiwala F. *Nature*. **2021**, 589, 597–602. doi 10.1038/s41586-020-03074-x
36. Zhang K., Tran C., Alami M., Hamze A., Provot O. *Pharmaceuticals*. **2021**, 14, 779. doi 10.3390/ph14080779
37. Fayed A.A., Alahmadi Y.M., Yousif M.N.M., Yousif N.M., Amer A.A., El-Faragy A.F., Ouf N.H., Gad F.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 1887–1895. doi 10.1134/s1070363219090251
38. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. *Chem. Biodivers.* **2019**, 16, 1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
39. Thomas J., Jecic A., Vanstreels E., Berckelaer L., Romagnoli R., Dehaen W., Liekens S., Balzarini J. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 132, 219. doi 10.1016/j.ejmech.2017.03.044
40. Bozorov K., Nie L.F., Zhao J., Aisa H.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 140, 465–493. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.039
41. Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шипиловских Д.А., Чашчина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2021**, 57, 1736–1743. [Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Yu., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Organ. Chem.* **2021**, 57, 1955–1960.] doi 10.1134/S1070428021120083
42. Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешникова Е.А., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2021**, 91, 1962–1968. [Lipin D.V., Denisova E.I., Devyatkin I.O., Okoneshnikova E.A., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, 91, 2469–2474.] doi 10.1134/S1070363221120161
43. Mohamed M.F.A., Youssif B.G.M., Shaykoon M.S.A., Abdelrahman M.H., Elsadek B.E.M., Aboraia A.S., Abu-Rahma G.E.A. *Bioorg. Chem.* **2019**, 91, 103127. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103127
44. Fyfe T.J., Zarzycka B., Lim H.D., Kellam B., Mistry S.N., Katrich V., Scammells P.J., Lane J.R., Capuano B. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 174–206. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01565
45. Khalifa M.E., Algothami W.M. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1207, 127784. doi 10.1016/j.molstruc.2020.127784
46. Mahdavi B., Hosseini-Tabar S.M., Rezaei-Seresht E., Rezaei-Seresht H., Falanji F. *J. Iran. Chem. Soc.* **2020**, 17, 809–815. doi 10.1007/s13738-019-01813-0
47. Горбунова И.А., Шаравьева Ю.О., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2022**, 92, 1899–1905. [Gorbunova I.A., Sharavyeva Yu.O., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, 92, 1899–1905.] doi 10.1134/S1070363222100048
48. Sharavyeva Y.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 71, 538–542. doi 10.1007/s11172-022-3445-y
49. Siutkina A.I., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Kizimova I.A., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1874–1881. doi 10.1134/S1070428021110105
50. Siutkina A.I., Sharavyeva Y.O., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 71, 496–501. doi 10.1007/s11172-022-3439-9
51. Горбунова И.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Новикова В.В., Дубровина С.С., Шипиловских Д.А., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2023**, 93, 8–15. [Gorbunova I.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Novikova V.V., Dubrovina S.S., Shipilovskikh D.A., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93, 8–15.] doi 10.1134/S1070363223010024
52. Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. *Photonics Nanostructures: Fundam. Appl.* **2022**, 48, 100990. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
53. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 15788–15796. doi 10.1021/acs.joc.9b00711

54. Горбунова И.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1333–1339 [Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1623–1628.] doi 10.1134/S1070363221090048
55. Першин Г.Н. *Методы экспериментальной химиотерапии*. М: Химия, Медгиз. **1959**, 109–117.
56. Юрасова А.А., Макарова А.С., Скобелев Д.О. *Токсикол. Вест.* **2011**, 2–10.
57. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. М: ФГБУ «НЦЭСМП». **2012**, 453–477.

Synthesis and Study of the Hemostatic Activity of Substituted 5-Oxo-1-cyano-3-[(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-2-yl)amino- {penta-1,3-dien-2-olate Potassium

D. V. Lipin^a, D. A. Kozlov^a, V. M. Shadrin^b, K. Yu. Parkoma^a, A. V. Starkov^b,
D. A. Shipilovskikh^c, N. A. Pulina^b, and S. A. Shipilovskikh^{a, d, *}

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

^b Perm State Pharmaceutical Academy, 2, ul. Plevaya, Perm, 614081 Russia

^c Perm National Research Polytechnic University, 29, Komsomolskiy prosp., Perm, 614990 Russia

^d ITMO University, School of Physics and Engineering 49, Kronverkskiy prosp., St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received July 7, 2022; revised July 18, 2022; accepted July 19, 2022

New substituted substituted Potassium 5-oxo-1-cyano-3-[(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-2-yl)-amino]penta-1,3-dien-2-olates. The structure of the obtained compounds was confirmed by ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and elemental analysis. The anticoagulant activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: Gewald's thiophenes, 2,4-dioxobutanoic acids, 3-(thiophen-2-yl)imino-3*H*-furan-2-ones, hemostatic activity

ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ АЦЕТОУКСУСНОГО ЭФИРА, ГИДРАТА ФЕНИЛГЛИОКСАЛЯ, БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ И ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ

© 2023 г. А. Н. Андин*, А. В. Кухарев

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

Поступила в редакцию 07.09.2022 г.

После доработки 18.09.2022 г.

Принята к публикации 19.09.2022 г.

Четырехкомпонентной конденсацией ацетоуксусного эфира, гидрата фенилглиоксала, барбитуровой кислоты и первичных аминов получены полизамещенные пирролы, содержащие остаток барбитуровой кислоты. В некоторых случаях выделены побочные продукты трехкомпонентной конденсации гидрата фенилглиоксала, барбитуровой кислоты и аминов.

Ключевые слова: фенилглиоксаль, барбитуровая кислота, четырехкомпонентная конденсация, полизамещенные пирролы

DOI: 10.31857/S0514749223080062, **EDN:** JQANPP

ВВЕДЕНИЕ

Одним из эффективных современных способов синтеза гетероциклических соединений являются многокомпонентные конденсации. Наиболее изученными являются трех- или четырехкомпонентные конденсации карбонильных, метиленактивных соединений и стабилизированных енаминов; в случае четырехкомпонентной конденсации последний образуется *in situ* из 1,3-дикарбонильного соединения и первичного амина.

В качестве метиленовой компоненты часто выступает барбитуровая кислота или *N,N*-дизамещенные барбитуровые кислоты, а также их азотистый эквивалент – 6-аминоурацил.

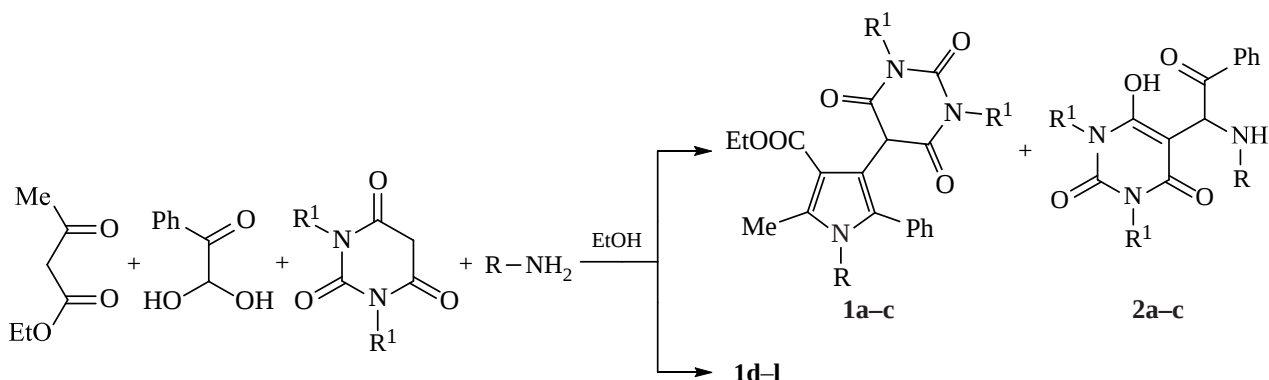
При использовании в качестве карбонильной компоненты ароматических альдегидов образуются конденсированные дигидропиридины или пиридины, в частности, производные пиридо[2,3-*d*]-пиримидина [1], пиримидо[4,5-*b*]хинолина [2–5] и пиридо[2,3-*d*:6,5-*d'*]дипиримидина [6].

Иная регионаправленность реакции наблюдается при использовании замещенных арилглиоксалей или их гидратов. Так, в результате трехкомпонентной конденсации енаминов, стабилизированных электроно-акцепторными группами, гидратов арилглиоксалей и барбитуровой кислоты образуются производные пиррола [7] или 4,5,6,7-тетрагидроиндола [8], содержащие в положении 3 остаток барбитуровой кислоты.

Описаны различные модификации четырехкомпонентной конденсации 1,3-дикетонных или кетозэфиров (ацетилацетон, димедон, ацетоуксусный эфир), арилглиоксалей, метиленактивных соединений (барбитуровая или *N,N*-диметилбарбитуровая кислота) и первичных аминов с образованием полизамещенных пирролов [9, 10] или 4,5,6,7-тетрагидроиндолов [11].

Замещенные пирролы и тетрагидроиндолы могут обладать биологической активностью, в частности, противовоспалительной [12], противоаритритной [13] и антидиабетической [14, 15].

Схема 1



1, 2, $R = n\text{-Pr}$ (**a**), Bn (**b**), 1-нафтил (**c**), $R^1 = H$; $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**d**), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**e**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**f**), $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**g**), $3\text{-HO}_2\text{CC}_6\text{H}_4$ (**h**), $R^1 = H$; $R = Me$ (**i**), $n\text{-Pr}$ (**j**), Bn (**k**), $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**l**), $R^1 = H$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была изучена четырехкомпонентная конденсация ацетоуксусного эфира, гидрата фенилглиоксала, барбитуровой (N,N -диметилбарбитуровой) кислоты и первичных аминов (схема 1). Реакцию проводили при кипячении в этаноле в течение 10–15 мин. В результате с выходами 36–74% были выделены полизамещенные пирролы **1a–l**.

В некоторых случаях ($R = Bn$, Pr , 1-нафтил) конкурирующей реакцией является образование аддуктов **2a–c**, которые можно рассматривать как результат нуклеофильного присоединения амина к продукту конденсации барбитуровой кислоты и гидрата фенилглиоксала. По-видимому, в случае $R = Bn$, Pr определенное влияние на ход реакции оказывает повышенная нуклеофильность амина; также сказывается низкая растворимость соединений **2a–c**, которые начинают выкристаллизовываться из кипящей реакционной смеси. Использование заранее полученных замещенных 3-аминокротоновых эфиров из ацетоуксусного эфира и соответствующего амина позволяет несколько уменьшить (в среднем вдвое) выход ад-

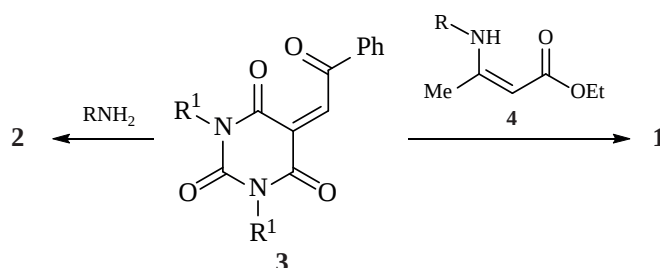
дуктов **2a–c**, однако полностью исключить их образование не удастся.

Исходя из полученных экспериментальных данных, предполагаемую схему четырехкомпонентной конденсации можно представить следующим образом. На первой стадии происходит конденсация между барбитуровой кислотой и гидратом фенилглиоксала; параллельно из ацетоуксусного эфира и амина образуется замещенный аминокротоновый эфир. Далее следует реакция Михаэля между енамином **4** и акцептором **3** с последующей циклизацией и образованием пирролов **1a–l**. Конкурирующим процессом является сопряженное присоединение амина, оставшегося в реакционной смеси, к акцептору **3** с образованием минорных аддуктов **2a–c** (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры веществ для запрессовок в KBr записаны на спектрофотометре Bruker V25 в KBr . Спектры ЯМР 1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно). Внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на квадрупольном масс-спектроме-

Схема 2



тре LCMS-2010EV (метод электроспрея, прямой ввод, растворитель – ацетонитрил). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Flash EA 1112 CHN/MAS200. Контроль за ходом реакций вели методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент – EtOAc и CHCl₃, проявитель – пары йода.

Общая методика получения соединений 1a–с и 2a–с. Смесь 130 мг (1 ммоль) ацетоуксусного эфира и 1 ммоль соответствующего амина выдерживали при 50°C в течение 1 ч, затем добавили 5 мл этанола, 128 мг (1 ммоль) барбитуровой кислоты и 152 мг (1 ммоль) гидрата фенилглиоксаля и кипятили при перемешивании в течение 10–15 мин. Реакционную смесь охладил, вылил в воду, выделившийся осадок отфильтровали, промыли водой, сушили, далее промыли этилацетатом (3×5 мл) и холодным этанолом (5 мл), получали соединения **2a–с**. Из фильтрата отгоняли растворитель, получали пирролы **1a–с**, которые далее растирали с 3 мл диэтилового эфира.

Общая методика получения соединений 1d–l. Растворили 130 мг (1 ммоль) ацетоуксусного эфира и 1 ммоль соответствующего амина в 5 мл этанола, затем добавили 128 мг (1 ммоль) барбитуровой кислоты или 156 мг (1 ммоль) *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты и 152 мг (1 ммоль) гидрата фенилглиоксаля и кипятили при перемешивании в течение 10–15 мин. Реакционную смесь охладил, далее для соединений **1d–h** вылили в воду, выделившийся осадок отфильтровали, промыли водой, сушили, далее растирали с 3 мл диэтилового эфира; для соединений **1i–l** добавили 5 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровали, промыли 10 мл 50% водного этанола, сушили.

Этил-2-метил-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-1-пропил-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1a). Выход 223 мг (56%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 236–237°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3211, 3101 (NH), 1730, 1715, 1703 (C=O), 1690 (сложноэфирный C=O), 1531 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.65 т (3H, CH₃CH₂CH₂, *J* 7.4 Гц), 1.18 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 1.39–1.49 м (2H, CH₃CH₂CH₂), 2.54 с (3H, CH₃), 3.77 т (2H, CH₃CH₂CH₂, *J* 7.6 Гц), 4.07 к (2H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 4.41 с (1H, CH), 7.35 д (2H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.42–7.52 м (3H_{аром}), 11.06 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 10.9, 11.7,

14.3, 23.3, 45.4, 48.1, 59.0, 108.1, 113.6, 128.5, 128.8, 130.6, 130.7, 135.3, 135.9, 151.3, 164.6, 169.7. Масс-спектр: *m/z* 396 [*M* – H]. Найдено, %: C 63.25; H 5.95; N 10.48. C₂₁H₂₃N₃O₅. Вычислено, %: C 63.47; H 5.83; N 10.57. *M* 397.43.

Этил-1-бензил-2-метил-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1b). Выход 266 мг (60%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 234–235°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3213, 3094 (NH), 1763, 1730, 1707 (C=O), 1695 (сложноэфирный C=O), 1535 (C=C аром) Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.18 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.38 с (3H, CH₃), 4.08 к (2H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 4.53 с (1H, CH), 5.13 с (2H, CH₂N), 6.85 д (2H_{аром}, *J* 7.4 Гц), 7.23 т (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.27–7.35 м (4H_{аром}), 7.37–7.45 м (3H_{аром}), 11.13 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 11.8, 14.3, 47.2, 48.2, 59.2, 108.7, 114.0, 125.6, 127.3, 128.6, 128.8, 128.9, 130.1, 130.5, 135.9, 136.3, 137.6, 151.3, 164.6, 169.7. Найдено, %: C 67.14; H 5.33; N 9.55. C₂₅H₂₃N₃O₅. Вычислено, %: C 67.41; H 5.20; N 9.43. *M* 445.47.

Этил-2-метил-1-(нафт-1-ил)-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1c). Выход 334 мг (69%). Серые кристаллы. т.пл. 278–280°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3213, 3084 (NH), 1760, 1727, 1703 (C=O), 1684 (сложноэфирный C=O), 1599, 1535, 1491 (C=C аром) Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.22 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.11 с (3H, CH₃), 4.08–4.20 м (2H, CH₃CH₂), 4.72 с (1H, CH), 7.02–7.14 м (6H_{аром}), 7.50–7.55 м (2H_{аром}), 7.58 т (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.70 д (1H_{аром}, *J* 7.1 Гц), 7.94–8.02 м (2H_{аром}), 11.18 с (1H, NH), 11.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 12.4, 14.3, 48.2, 59.5, 109.1, 114.2, 121.9, 125.5, 126.9, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.5, 129.5, 130.0, 130.1, 130.6, 133.5, 133.6, 137.1, 137.8, 151.4, 164.7, 169.8. Найдено, %: C 69.60; H 4.92; N 8.66. C₂₈H₂₃N₃O₅. Вычислено, %: C 69.84; H 4.81; N 8.73. *M* 481.50.

Этил-2-метил-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1-(4-хлорфенил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (1d). Выход 278 мг (60%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 250–251°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3219, 3090 (NH), 1757, 1718 (C=O), 1680 (сложноэфирный C=O), 1537, 1495 (C=C аром) Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.20 т

(3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 2.32 с (3H, CH_3), 4.12 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 4.68 с (1H, CH), 7.06–7.13 м (2H_{аром}), 7.22–7.30 м (5H_{аром}), 7.46 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 11.20 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.1, 14.6, 48.5, 59.7, 109.7, 114.6, 128.3, 128.8, 129.7, 130.2, 130.7, 130.8, 133.4, 136.2, 136.3, 137.3, 151.6, 164.9, 170.0. Найдено, %: C 61.55; H 4.49; N 8.85. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 61.87; H 4.33; N 9.02. M 465.89.

Этил-2-метил-1-(4-метилфенил)-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1e). Выход 270 мг (61%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 163–165°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3217, 3103 (NH), 1757, 1722, 1707 (C=O), 1680 (сложноэфирный C=O), 1535, 1516, 1491 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.0 Гц), 2.28 с (3H, CH_3), 2.29 с (3H, CH_3), 4.11 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.0 Гц), 4.64 с (1H, CH), 7.02–7.12 м (4H_{аром}), 7.16–7.28 м (5H_{аром}), 11.16 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12.8, 14.3, 20.7, 48.2, 59.3, 109.0, 114.0, 127.8, 128.3, 128.4, 129.8, 130.2, 130.3, 134.5, 136.0, 137.0, 137.9, 151.3, 164.7, 169.7. Масс-спектр, m/z : 444 [$M - \text{H}$]. Найдено, %: C 67.21; H 5.36; N 9.56. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 67.41; H 5.20; N 9.43. M 445.47.

Этил-2-метил-1-(4-метоксифенил)-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1f). Выход 280 мг (61%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 279–280°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3213, 3094 (NH), 1760, 1725, 1705 (C=O), 1680 (сложноэфирный C=O), 1537, 1514 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.19 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 2.29 с (3H, CH_3), 3.74 с (3H, CH_3O), 4.11 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 4.65 с (1H, CH), 6.92 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.07–7.11 м (2H_{аром}), 7.13 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.21–7.27 м (3H_{аром}), 11.18 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.1, 14.6, 48.5, 55.7, 59.6, 109.1, 114.2, 114.7, 128.1, 128.7, 130.0, 130.1, 130.5, 130.6, 136.4, 137.5, 151.6, 159.1, 165.0, 170.1. Найдено, %: C 64.91; H 4.90; N 9.28. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 65.07; H 5.02; N 9.11. M 461.47.

Этил-2-метил-1-(4-нитрофенил)-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1g). Выход 272 мг (57%). Желтые кристаллы. т.пл. 262–264°C.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3215, 3088 (NH), 1759, 1730, 1701 (C=O), 1674 (сложноэфирный C=O), 1597 (C=C аром), 1526, 1346 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 2.36 с (3H, CH_3), 4.13 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 4.70 с (1H, CH), 7.07–7.13 м (2H_{аром}), 7.22–7.30 м (3H_{аром}), 7.51 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 8.22 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 11.22 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12.8, 14.3, 48.2, 59.6, 110.0, 114.9, 124.5, 128.3, 128.7, 129.5, 130.1, 130.3, 135.8, 137.0, 142.7, 146.8, 151.3, 164.5, 169.6. Найдено, %: C 60.22; H 4.36; N 11.86. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: C 60.50; H 4.23; N 11.76. M 476.44.

3-[2-Метил-4-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-3-этоксикарбонил-1H-пиррол-1-ил]бензойная кислота (1h). Выход 350 мг (74%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 279–280°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3216, 3083 (NH), 2690 (OH), 1760, 1730 (C=O), 1702 (карбоксильный C=O), 1685 (сложноэфирный C=O), 1590, 1535, 1491 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 2.33 с (3H, CH_3), 4.13 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 4.70 с (1H, CH), 7.04–7.12 м (2H_{аром}), 7.19–7.28 м (3H_{аром}), 7.53–7.61 м (3H_{аром}), 7.92 д.д. (1H_{аром}, J 6.2, 2.2 Гц), 11.20 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12.8, 14.3, 48.2, 59.5, 109.4, 114.4, 128.0, 128.5, 129.1, 129.3, 129.8, 129.9, 130.3, 131.9, 133.1, 135.9, 137.0, 137.4, 151.3, 164.6, 166.4, 169.7. Найдено, %: C 63.32; H 4.36; N 8.70. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: C 63.15; H 4.45; N 8.84. M 475.45.

Этил-1,2-диметил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1i). Выход 205 мг (52%). Белые кристаллы. т.пл. 187–188°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1757, 1705 (C=O), 1680 (сложноэфирный C=O), 1537 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.09 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 2.54 с (3H, CH_3), 3.12 с (6H, 2 CH_3N), 3.41 с (3H, CH_3N), 4.01 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 4.70 с (1H, CH), 7.37 д (2H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.43 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.49 т (2H_{аром}, J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11.8, 14.1, 28.4, 31.9, 48.5, 59.1, 107.7, 113.6, 128.4, 128.9, 130.1, 130.5, 135.1, 136.8, 152.1, 164.6, 168.3. Найдено, %: C 63.66; H 5.70; N 10.47. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 63.47; H 5.83; N 10.57. M 397.43.

Этил-2-метил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-1-пропил-5-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1j). Выход 152 мг (36%). Белые кристаллы. т.пл. 155–156°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1753, 1703 (C=O), 1676 (сложноэфирный C=O), 1533 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.64 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 7.4 Гц), 1.08 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 1.39–1.49 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.54 с (3H, CH_3), 3.12 с (6H, $2\text{CH}_3\text{N}$), 3.78 т (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 7.6 Гц), 4.00 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 4.60 с (1H, CH), 7.36 д (2H_{аром}, J 6.8 Гц), 7.42–7.52 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.9, 11.7, 14.2, 23.3, 28.4, 45.4, 48.4, 59.1, 107.8, 114.0, 128.6, 128.9, 130.5, 130.7, 135.1, 136.2, 152.1, 164.6, 168.2. Найдено, %: C 64.70; H 6.58; N 9.72. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.93; H 6.40; N 9.88. M 425.48.

Этил-1-бензил-2-метил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-5-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1k). Выход 240 мг (51%). Бледно-желтые кристаллы. т.пл. 216–217°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1697 (C=O), 1682 (сложноэфирный C=O), 1672 (C=O), 1605, 1497 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.09 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 2.38 с (3H, CH_3), 3.14 с (6H, $2\text{CH}_3\text{N}$), 4.01 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 4.70 с (1H, CH), 5.13 с (2H, CH_2N), 6.84 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.23 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.28–7.34 м (4H_{аром}), 7.37–7.44 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11.8, 14.1, 28.4, 47.2, 48.5, 59.3, 114.3, 115.7, 125.5, 127.4, 128.7, 128.8, 128.9, 130.0, 130.5, 135.7, 136.6, 137.6, 152.1, 164.6, 168.2. Найдено, %: C 68.24; H 5.90; N 8.95. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 68.49; H 5.75; N 8.87. M 473.52.

Этил-2-метил-4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-1-(4-нитрофенил)-5-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1l). Выход 241 мг (48%). Желтые кристаллы. т.пл. 224–225°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1701 (C=O), 1682 (сложноэфирный C=O), 1597 (C=C аром), 1523, 1343 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.12 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 2.37 с (3H, CH_3), 3.16 с (6H, 2CH_3), 4.07 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 4.88 с (1H, CH), 7.09–7.16 м (2H_{аром}), 7.24–7.32 м (3H_{аром}), 7.54 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 8.23 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12.8, 14.1, 28.5, 48.4, 59.6, 109.9, 115.2, 124.6, 128.3, 128.7,

129.6, 130.2, 130.4, 135.5, 137.1, 142.6, 146.9, 152.0, 164.5, 168.0. Масс-спектр, m/z : 503 [$M - \text{H}$]. Найдено, %: C 61.67; H 4.93; N 11.26. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: C 61.90; H 4.79; N 11.11. M 504.49.

6-Гидрокси-5-[(2-оксо-1-пропиламино-2-фенил)этил]-2,4(1*H*,3*H*)-пиримидиндион (2a). Выход 75 мг (25%). Белые кристаллы. т.пл. 247–248°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3445, 3171, 3061 (NH), 2781 (OH), 1690, 1597 (C=O), 1541 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.86 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 7.3 Гц), 1.60–1.78 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.68–2.86 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.54 с (1H, CH), 7.44 т (2H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.58 т (1H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.90 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 8.30 уш.с (2H, NH, OH), 9.44 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11.2, 18.8, 45.9, 59.8, 78.1, 127.9, 128.4, 133.3, 134.5, 152.0, 164.2, 194.5. Найдено, %: C 59.15; H 5.83; N 13.72. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 59.40; H 5.65; N 13.85. M 303.31.

5-[(1-Бензиламино-2-оксо-2-фенил)этил]-6-гидрокси-2,4(1*H*,3*H*)-пиримидиндион (2b). Выход 33 мг (9%). Белые кристаллы. т.пл. 221–222°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3416, 3161, 3061 (NH), 2785 (OH), 1686, 1597 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.04 д (1H, CH_2 , J 13.2 Гц), 4.14 д (1H, CH_2 , J 13.2 Гц), 5.59 с (1H, CH), 7.35–7.41 м (3H_{аром}), 7.44 т (2H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.48–7.52 м (2H_{аром}), 7.58 т (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.94 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 8.85 уш.с (2H, NH, OH), 9.57 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 47.8, 59.4, 77.7, 128.0, 128.5, 128.7, 128.9, 130.3, 132.4, 133.5, 134.3, 152.0, 164.3, 193.5. Масс-спектр, m/z : 350 [$M - \text{H}$]. Найдено, %: C 64.69; H 4.73; N 12.13. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.95; H 4.88; N 11.96. M 351.36.

6-Гидрокси-5-[(1-нафт-1-иламино-2-оксо-2-фенил)этил]-2,4(1*H*,3*H*)-пиримидиндион (2c). Выход 40 мг (10%). Серые кристаллы. т.пл. 265–267°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3387, 3194, 3067 (NH), 2660 (OH), 1684, 1592 (C=O), 1578 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.98 д (1H, CH, J 2.8 Гц), 6.19 д (1H, CHNH , J 2.8 Гц), 6.45 д (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 6.64 д (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.34 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.40 т (1H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.45–7.52 м (2H_{аром}), 7.62–7.67 м (3H_{аром}), 8.09 д (1H_{аром}, J 8.6 Гц), 8.16 д (1H_{аром}, J 8.4 Гц), 11.13 с (1H, NH), 11.38 с (1H, NH) (триоксоформа). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 48.2, 51.5, 107.0, 119.1,

121.9, 123.1, 123.7, 123.8, 127.0, 128.5, 128.9, 131.2, 131.4, 133.5, 135.2, 144.7, 151.0, 169.0, 170.7, 199.3 (триоксоформа). Масс-спектр, m/z : 386 $[M - H]$. Найдено, %: C 67.88; H 4.56; N 10.96. $C_{22}H_{17}N_3O_4$. Вычислено, %: C 68.21; H 4.42; N 10.85. M 387.39.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан простой одностадийный четырехкомпонентный синтез полизамещенных пирролов путем взаимодействия ацетоуксусного эфира, гидрата фенилглиоксаля, барбитуровой или диметилбарбитуровой кислоты и первичных ароматических или алифатических аминов. В некоторых случаях процесс осложняется образованием продуктов трехкомпонентной конденсации.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdolmohammadi S., Balalaie S. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, 2, 7–14. doi 10.4236/ijoc.2012.21002
2. Mosslemin M.H., Nateghi M.R. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, 17, 162–167. doi 10.1016/j.ultsonch.2009.07.002
3. Nemati F., Saeedirad R. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 370–372. doi 10.1016/j.cclet.2013.02.018
4. Verma G.K., Raghuvanshi K., Kumar R., Singh M.S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 399–402. doi 10.1016/j.tetlet.2011.11.047
5. Khalafi-Nezhad A., Panahi F. *Synthesis.* **2011**, 984–992. doi 10.1055/s-0030-1258446
6. Jadhav C., Khillare L.D., Bhosle M.R. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 233–246. doi 10.1080/00397911.2017.1390685
7. Колос Н.Н., Чечина Н.В. *ХТС.* **2019**, 55, 1278–1280. [Kolos N.N., Chechina N.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1278–1280.] doi 10.1007/s10593-019-02613-3
8. Андина А.В., Андин А.Н. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 1060–1061. [Andina A.V., Andin A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1043–1045.] doi 10.1134/S1070428015070295
9. Bavadi M., Niknam K., Shahraki O. *J. Mol. Struct.* **2017**, 1146, 242–253. doi 10.1016/j.molstruc.2017.06.003
10. Ghandi M., Jourablou A., Abbasi A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 3108–3119. doi 10.1002/jhet.2924
11. Dommaraju Y., Borthakur S., Rajesh N., Prajapati D. *RSC Adv.* **2015**, 5, 24327–24335. doi 10.1039/c5ra00796h
12. Wilkerson W.W., Copeland R.A., Covington M., Trzaskos J.M. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3895–3901. doi 10.1021/jm00020a002
13. Laszlo S.E., Visco D., Agarwal L., Chang L., Chin J., Croft G., Forsyth A., Fletcher D., Frantz B., Hacker C., Hanlon W., Harper C., Kostura M., Li B., Luell S., MacCoss M., Mantlo N., O'Neill E.A., Orevillo C., Pang M., Parsons J., Rolando A., Sahly Y., Sidler K., Widmer W.R., O'Keefe S.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2689–2694. doi 10.1016/S0960-894X(98)00495-8
14. Nagarajan K., Shenoy S.J., Talwalker P.K. *Indian J. Chem., Sect. B.* **1989**, 28, 326–332.
15. Sulsky R., Magnin D.R., Huang Y., Simpkins L., Taunk P., Patel M., Zhu Y., Stouch T.R., Bassolino-Klimas D., Parker R., Harrity T., Stoffel R., Taylor D.D., Lavoie T.B., Kish K., Jacobson B.L., Sheriff S., Adam L.P., Ewing W.R., Robl J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3511–3515. doi 10.1016/j.bmcl.2006.12.044

Four-Component Condensation of Ethyl Acetoacetate, Phenylglyoxal Hydrate, Barbituric Acid and Primary Amines

A. N. Andin* and A. V. Kukharev

Far Eastern Federal University, Universitetskii pr. L, Russky Island, Vladivostok, 690922 Russia

**e-mail: andin.an@dvfu.ru*

Received July 9, 2022; revised September 18, 2022; accepted September 19, 2022

By four-component condensation of ethyl acetoacetate, phenylglyoxal hydrate, barbituric acid and primary amines, polysubstituted pyrroles containing a barbituric acid fragment were obtained. In some cases, minor products of three-component condensation of phenylglyoxal hydrate, barbituric acid and amines have been isolated.

Keywords: phenylglyoxal, barbituric acid, four-component condensation, polysubstituted pyrroles

СИНТЕЗ 4-МЕТИЛ-6-(4-Р-ФЕНИЛ)-1-АЗАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТ-3-ЕНОВ

© 2023 г. В. А. Шадрикова*, А. А. Шумкова, В. А. Ширяев, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская 244

*e-mail: shadrikova.va@samgtu.ru

Поступила в редакцию 03.10.2022 г.

После доработки 23.10.2022 г.

Принята к публикации 24.10.2022 г.

Синтезированы производные 1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ена путем внутримолекулярной карбокатионной циклизации 1-[2-гидрокси-2-(4-Р-фенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов в среде трифторметансульфокислоты.

Ключевые слова: 1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, трифторметансульфокислота, внутримолекулярная циклизация, карбокатион

DOI: 10.31857/S0514749223080074, **EDN:** JQHOWZ

ВВЕДЕНИЕ

Фрагмент 1-азабицикло[3.2.1]октана встречается в алкалоидах, выделенных из некоторых растений семейства амариллисовых (*Amaryllidaceae*). Известно, что данные вещества проявляют широкий спектр биологической активности. Например, алкалоиды кринин и монтанин (рис. 1) а также их производные, проявляют противомаларийную, противогрибковую, противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную, антигистаминную, холиномиметическую активность и некоторые виды психофармакологической активности [1–8].

Информации по синтезу производных 1-азабицикло[3.2.1]октана существенно меньше по сравнению со значительным массивом данных по методам синтеза родственных бициклических

структур с атомом азота в мостиковых положениях. Описанные методы построения 1-азабицикло[3.2.1]октанового остова, как правило, приводят к смесям продуктов и состоят из нескольких стадий, включающих внутримолекулярные циклизации, инициируемые радикальными или нуклеофильными агентами [9–17].

Учитывая, что генерация и превращения суперэлектрофильных интермедиатов – динамично развивающееся направление органической химии [18], мы считаем 1,2,3,6-тетрагидропиридиновые системы, содержащие минимум два реакционных центра, весьма перспективными объектами исследования с точки зрения синтеза новых би- и полициклических соединений, близких по структуре с природными алкалоидами и потенциально обладающих биологической активностью.

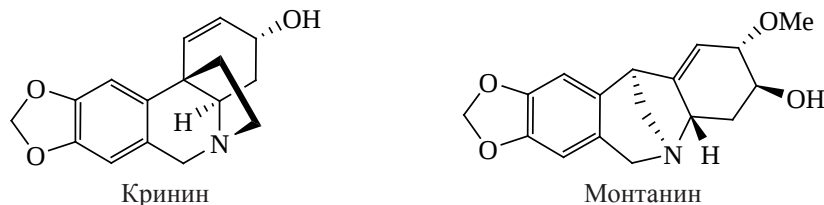
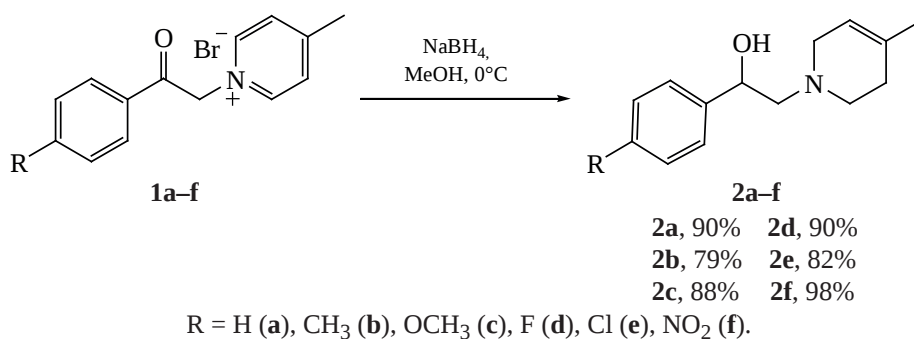


Рис. 1. Структуры алкалоидов

Схема 1



Как известно, из 1-алкил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов под действием TfOH формируется дикаationный интермедиат [19, 20], вступающий в меж- и внутримолекулярные реакции Фриделя–Крафтса в роли алкилирующего агента [21–23]. Кроме того, нами было показано, что 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]-1,2,3,6-тетрагидропиридины под действием TfOH претерпевают внутримолекулярную скелетную перегруппировку Вагнера–Меервейна с образованием с образованием аннелированных с гомоадамантановым фрагментом 1-азабицикло[3.3.1]нон-3-енов [24]. Таким образом, в зависимости от природы заместителя при атоме азота 1,2,3,6-тетрагидропиридина кратная связь может быть как нуклеофильным центром, так и предшественником электрофильного центра в реакциях, протекающих в кислых средах.

Нами осуществлено превращение 1-[2-гидрокси-2-(4-R-фенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов **2a–f** в производные 1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ена **3a–f** в среде трифторметансульфокислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные 1-[2-гидрокси-2-(4-R-фенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридины **2a–f** получали известным способом восстановлением четвертичных солей **1a–f** боргидридом натрия в метаноле (схема 1) [25–26]. Соли 4-метилпиридиния **1a–f**, в свою очередь, были получены стандартной кватернизацией 4-пиколина 4-R-фенацилбромидом [27–31].

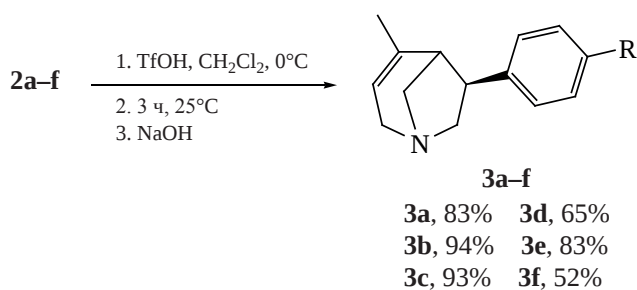
В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–f** сигналы метиленовых протонов 1,2,3,6-тетрагидропиридинового и 2-гидроксиэтильного фрагментов находятся в области 2.08–3.30 м.д.; сигнал груп-

пы OH представляет собой уширенный синглет при 4.05–4.23 м.д.; сигналы протона при кратной связи проявляются в диапазоне 5.34–5.37 м.д.; ароматические протоны дают сигналы в области 6.80–8.20 м.д. Для каждого из соединений **2a–f** в спектре ЯМР ¹³C обнаруживается сигнал третичного атома углерода 2-гидроксиэтильной группы при 68.2–69.1 м.д.; сигналы атомов углерода кратной связи C⁵ и C⁴ проявляются при 118.0–118.8 и 132.9–137.8 м.д. соответственно. Сигналы атомов углерода ароматической системы находятся в диапазоне 115.2–161.1 м.д. В случае фторпроизводного **2d** наблюдается расщепление сигналов ароматических атомов углерода за счет взаимодействия с ядрами ¹⁹F.

Далее при действии на 4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридины **2a–f** TfOH были получены циклические продукты внутримолекулярной катионной циклизации – 1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ены **3a–f** с выходами 52–94% (схема 2). Реакцию проводили в избытке TfOH при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль – ТСХ, элюент – *i*-PrOH), продукты были выделены колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂–*i*-PrOH, 1:1). Стоит отметить, что из тетрагидропиридинов с электроноакцепторным заместителем **2d–f** продукты циклизации образуются с заметно меньшими выходами. Попытки проведения циклизации в среде концентрированной серной кислоты не увенчались успехом.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–f** сигналы протонов бициклического остова находятся в области 2.45–4.60 м.д.; сигналы протона при кратной связи проявляются в диапазоне 5.26–6.00 м.д.; ароматические протоны дают сигналы в области 6.98–7.25 м.д. Для каждого из соединений **2a–f** в спектре ЯМР ¹³C в области 33.0–

Схема 2



R = H (a), CH₃ (b), OCH₃ (c), F (d), Cl (e), NO₂ (f).

51.0 м.д. обнаруживаются сигналы двух третичных атомов углерода, подтверждающих прохождение внутримолекулярной циклизации; сигналы атомов углерода кратной связи C⁵ и C⁴ проявляются при 111.5–114.8 и 138.0–147.5 м.д. соответственно. Сигналы атомов углерода ароматической системы находятся в диапазоне 114.2–162.1 м.д. В случае фторпроизводного **3d** наблюдается расщепление сигналов ароматических атомов углерода за счет взаимодействия с ядрами ¹⁹F.

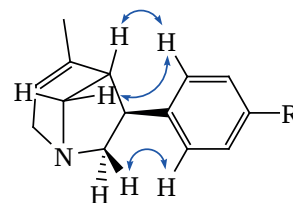
Отнесение сигналов ЯМР ¹H и ¹³C соединений **3a–f** проводили на основе данных спектров ЯМР ¹³C DEPT-135 и двумерных экспериментов HMBC ¹H–¹³C, HETCOR ¹H–¹³C. Ориентация ароматического заместителя в соединениях **3a–f** была установлена при помощи двумерного ЯМР эксперимента NOESY. В спектрах соединений **3a–f** присутствуют кросс-пики сигналов, подтверждающие взаимодействие через пространство *орто*-протонов бензольного кольца с протоном при атоме C⁵, *экзо*-ориентированным протоном при атоме C⁷ и *анти*-ориентированным протоном при атоме C⁸ (рис. 2). Такое расположение свидетельствует об *экзо*-ориентации 4-R-фенильного заместителя.

На примере тетрагидропиридина **2a** рассмотрим предполагаемый маршрут реакции (схема 3). Первоначальное протонирование атома азота тетрагидропиридина, и гидроксильной группы и последующая дегидратация оксониевого иона приводят к формированию дикатиона **A**, содержащего катионный центр бензильного типа, который далее атакует кратную связь тетрагидропиридинового фрагмента. В результате образуется дикатион **B**, последующее депротонирование которого приводит к 1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ену **3a**. Отсутствие предполагаемого продукта внутримолекулярного

алкилирования по Фриделю–Крафтсу **4a** за счет участия *орто*-положений фенильного фрагмента можно объяснить затруднением реакции ароматической системы с катионным центром при атоме C⁴ интермедиата **B** из-за жестко зафиксированной конфигурации образующего бициклического остова.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

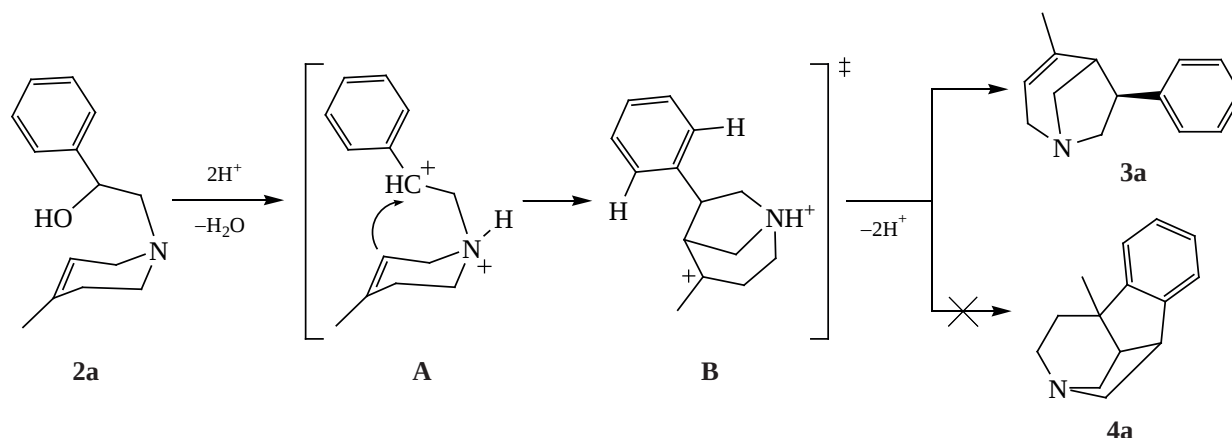
ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировались. Для ТСХ использовались пластинки Sorbfil ПСТХ-АФ-А-УФ (слой 90–120 мкм, индикатор УФ 254), проявление проводили парами йода. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина.


3a-f

R = H (a), CH₃ (b), OCH₃ (c),
F (d), Cl (e), NO₂ (f).

Рис. 2. Изображение пространственных взаимодействий некоторых атомов водорода в спектрах NOESY соединений **3a–f**

Схема 3



Четвертичные соли **1a–f** получены известным способом, температуры плавления полученных образцов совпадают со значениями, приведенными в литературных данных [27–31].

1-[2-Гидрокси-2-(4-*R*-фенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин **2a–f (общая методика).** К охлажденному до 0°C раствору 3.5 ммоль соли **1a–f** в 15 мл MeOH порционно при перемешивании прибавляли NaBH₄ (0.2 г, 5.2 ммоль) в течение часа. Затем охлаждение убирали и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч, после разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали продукт CH₂Cl₂ (3×15 мл). Объединенные органические вытяжки промывали водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали перекристаллизацией из этанола.

1-(2-Гидрокси-2-фенилэтил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2a**).** Выход 0.68 г (90%), кирпично-красный порошок, т.пл. 74–75°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3417, 2924, 2900, 2823, 2762, 1620, 1442, 1095, 1026, 702. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.68 с (3H, CH₃), 2.08 уш.с (2H), 2.50–2.58 м (3H), 2.83 пентет (1H, ⁴J 5.7 Гц), 2.94 д (1H, ³J 15.6 Гц), 3.18 д (1H, ³J 15.6 Гц), 4.12 уш.с (1H, CHOH), 4.75 д.д (1H, ⁴J 4.1, ³J 9.6 Гц), 5.34–5.35 м (1H, CH⁵), 7.21–7.26 м (1H), 7.29–7.37 м (4H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 23.0 (CH₃), 30.7 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.6 (CH₂), 66.0 (CH₂), 69.1 (CHOH), 118.8 (CH), 125.9 (CH_{Ph}), 127.5 (CH_{Ph}), 128.4 (CH_{Ph}), 132.9 (C_{четв}), 142.4 (C_{Ph}). Найдено, %: C 77.44; H 8.86; N 6.38. C₁₄H₁₉NO. Вычислено, %: C 77.38; H 8.81; N 6.45.

1-[2-Гидрокси-2-(4-метилфенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2b**).** Выход 0.63 г (79%), коричневый порошок, т.пл. 67–70°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3410, 2903, 2829, 1685, 1091, 1020, 708. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.71 с (3H, CH₃), 2.16 уш.с (2H), 2.33 с (3H, CH₃), 2.62–2.71 м (3H), 2.91–2.94 м (1H), 3.07 д (1H, ³J 8.0 Гц), 3.29 д (1H, ³J 8.0 Гц), 4.12 уш.с (1H, CHOH), 4.84 т (1H, CHOH, ³J 8.0 Гц), 5.36 с (1H), 7.14 д (2H, ³J 8.0 Гц), 7.26 д (2H, ³J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.2 (CH₃), 22.9 (CH₃), 30.0 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.4 (CH₂), 65.7 (CH₂), 68.8 (CHOH), 118.0 (CH), 125.9 (CH_{Tol}), 129.1 (CH_{Tol}), 133.1 (C_{четв}), 137.3 (C_{Tol}), 138.9 (C_{Tol}). Найдено, %: C 77.96; H 9.20; N 6.13. C₁₅H₂₁NO. Вычислено, %: C 77.88; H 9.15; N 6.05.

1-[2-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2c**).** Выход 0.76 г (88%), коричневый порошок, т.пл. 70–72°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3390, 2900, 2825, 1670, 1250, 1014. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.69 с (3H, CH₃), 2.09 уш.с (2H), 2.51–2.59 м (3H), 2.81–2.87 м (1H), 2.95 д (1H, ³J 16.0 Гц), 3.18 д (1H, ³J 16.0 Гц), 3.78 с (3H, OCH₃), 4.23 уш.с (1H, CHOH), 4.72 т (1H, CHOH, ³J 8.0 Гц), 5.36 с (1H, CH), 6.87 д (2H, ³J 8.0 Гц), 7.29 д (2H, ³J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 23.0 (CH₃), 30.7 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.6 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 66.1 (CH₂), 68.7 (CHOH), 113.8 (CH_{аром}), 118.9 (CH), 127.2 (CH_{аром}), 132.9 (C_{аром}–CH–OCH₃), 134.4 (C_{четв}), 159.1 (C_{аром}–O). Найдено, %: C 72.77; H 5.54; N 5.73. C₁₅H₂₁NO₂. Вычислено, %: C 72.84; H 5.56; N 5.66.

1-[2-Гидрокси-2-(4-фторфенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2d). Выход 0.74 г (90%), коричневый порошок, т.пл. 101–103°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3385, 2903, 2829, 1665, 1230, 1091. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.70 с (3H, CH_3), 2.14 уш.с (2H), 2.54–2.70 м (2H), 2.88–2.94 м (1H), 3.05 д (1H, 3J 16.0 Гц), 3.27 д (1H, 3J 16.0 Гц), 3.67–3.72 м (1H), 4.25 уш.с (1H, CHON), 4.81–4.84 м (1H, CHON), 5.36 уш.с (1H, CH^5), 6.99–7.03 м (2H), 7.25–7.36 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.9 (CH_3), 30.1 (CH_2), 50.2 (CH_2), 52.4 (CH_2), 65.6 (CH_2), 68.4 (CHON), 115.2 д ($\text{CH}_{\text{аром}}$, $^2J_{\text{CF}}$ 21.0 Гц), 118.0 (CH), 127.6 д ($\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 7.0 Гц), 133.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 162.3 д ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{F}$, $^1J_{\text{CF}}$ 244.0 Гц). Найдено, %: C 71.38; H 7.74; N 6.02. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FNO}$. Вычислено, %: C 71.46; H 7.71; N 5.95.

1-[2-Гидрокси-2-(4-хлорфенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2e). Выход 0.72 г (82%), светло-коричневый порошок, т.пл. 80–83°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3315, 3015, 2902, 1260, 1020, 830. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.69 с (3H, CH_3), 2.10 уш.с (2H), 2.44–2.48 м (1H), 2.53–2.57 м (2H), 2.82–2.85 м (1H), 2.95 д (1H, 3J 16.0 Гц), 3.15 д (1H, 3J 16.0 Гц), 4.05 уш.с (1H, CHON), 4.71–4.75 м (1H, CHON), 5.36 с (1H, CH^5), 7.30 с (4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.9 (CH_3), 30.6 (CH_2), 50.2 (CH_2), 52.6 (CH_2), 65.8 (CH_2), 68.4 (CHON), 118.7 (CH), 127.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 133.1 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{Cl}$), 140.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 66.73; H 7.24; N 5.63. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}$. Вычислено, %: C 66.79; H 7.21; N 5.56.

1-[2-Гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2f). Выход 0.90 г (98%), красно-коричневый порошок, т.пл. 94–97°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410, 2903, 2829, 1685, 1510, 1350, 1310, 1111, 760. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.71 с (3H, CH_3), 2.16 уш.с (2H), 2.52–2.60 м (1H), 2.69–2.73 м (2H), 2.91–2.97 м (1H), 3.07 д (1H, 3J 16.0 Гц), 3.29 д (1H, 3J 16.0 Гц), 4.94–4.97 м (1H, CHON), 5.37 с (1H, CH^5), 7.25 с (1H, CHON), 7.56 д (2H, 3J 8.0 Гц), 8.20 д (2H, 3J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.9 (CH_3), 30.0 (CH_2), 50.2 (CH_2), 52.3 (CH_2), 65.1 (CH_2), 68.2 (CHON), 117.8 (CH), 123.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 147.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 149.7 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{NO}_2$). Найдено, %: C 64.20; H 6.96; N 10.61. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 64.11; H 6.92; N 10.68.

Общая методика получения соединений 3a–f. К охлажденному до 0°C раствору 0.5 г тетрагидропиридина **2a–f** в 1.5 мл безводного CH_2Cl_2 порционно прибавляли 4.4 мл (50 ммоль) TfOH в течение 3 ч. Далее охлаждение убирали и перемешивали реакционную смесь в течение 24 ч, затем смесь выливали в лед, подщелачивали 20%-ным раствором NaOH до pH 12–13 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл), промывали насыщенным раствором NaCl . Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2-i\text{-PrOH}$, 1:1).

4-Метил-6-фенил-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3a). Выход 0.38 г (83%), бежевые кристаллы, т.пл. 93–95°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2989, 2935, 1604, 1504, 1454, 1384, 1056, 833, 771, 748, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.38 с (3H, CH_3), 2.24 уш.с (1H), 2.69–3.46 м (5H), 3.99–4.23 м (2H), 5.78–5.96 м (1H), 7.06–7.25 м (5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.5 (CH_3), 44.7 (CH), 50.9 (CH), 59.7 (CH_2), 64.7 (CH_2), 69.7 (CH_2), 112.4 (CH), 123.0 (CH_{Ph}), 128.6 (CH_{Ph}), 129.0 (CH_{Ph}), 142.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 147.4 (C_{Ph}). Найдено, %: C 84.43; H 8.62; N 6.95. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$. Вычислено, %: C 84.37; H 8.60; N 7.03.

4-Метил-6-(*n*-толил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3b). Выход 0.43 г (94%), бежевые кристаллы, т.пл. 91–92°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3076, 2979, 2930, 1614, 1050, 832. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 с (3H, CH_3), 2.27 с (3H, CH_3), 2.75–3.61 м (8H), 5.89–5.91 м (1H), 6.98–7.08 м (4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.4 (CH_3), 26.4 (CH_3), 33.4 (CH), 44.3 (CH), 51.2 (CH_2), 58.3 (CH_2), 59.6 (CH_2), 113.5 (CH), 124.1 (CH_{Tol}), 129.5 (CH_{Tol}), 138.9 (C_{Tol}), 139.3 (C_{Tol}), 147.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 84.37; H 8.97; N 6.66. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}$. Вычислено, %: C 84.46; H 8.98; N 6.57.

4-Метил-6-(4-метоксифенил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3c). Выход 0.43 г (93%), бежевые кристаллы, т.пл. 83–84°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3050, 2900, 2825, 1670, 1250, 1014. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.21 с (3H, CH_3), 2.46–3.69 м (8H), 3.76 с (3H, OCH_3), 5.34–5.40 м (1H), 7.17–7.25 м (4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 18.4 (CH_3), 45.9 (CH), 50.3 (CH), 55.3 (CH_2), 58.3 (CH_3), 63.6 (CH_2), 68.8 (CH_2), 114.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 114.8 (CH), 128.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 139.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 140.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 159.3

(COCH₃). Найдено, %: С 78.63; Н 8.41; N 6.90. C₁₅H₁₉NO. Вычислено, %: С 78.56; Н 8.35; N 6.98.

4-Метил-6-(4-фторфенил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3d). Выход 0.30 г (65%), белый порошок, т.пл. 97–99°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3075, 2903, 2829, 1665, 1230, 1178, 1091. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.14 с (3H, CH₃), 1.20–1.32 м (1H), 2.52 с (1H), 3.25–3.28 м (1H), 3.59–3.76 м (3H), 4.08–4.21 м (2H), 5.26–5.34 м (1H), 7.02 д (2H, ³J 8.0 Гц), 7.23 д (2H, ³J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.0 (CH₃), 46.4 (CH), 50.6 (CH), 52.8 (CH₂), 55.7 (CH₂), 58.9 (CH₂), 111.5 (CH), 116.3 д (CH_{аром}, ²J_{CF} 22.0 Гц), 128.4 д (CH_{аром}, ³J_{CF} 8.0 Гц), 135.8 (C_{аром}–CH), 145.1 (C_{четв}), 162.1 д (C_{аром}–F, ¹J_{CF} 246.0 Гц). Найдено, %: С 77.31; Н 7.39; N 6.54. C₁₄H₁₆FN. Вычислено, %: С 77.39; Н 7.42; N 6.45.

4-Метил-6-(4-хлорфенил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3e). Выход 0.38 г (83%), серый порошок, т.пл. 91–94°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3080, 2979, 2930, 1504, 1020, 693. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.67 с (3H, CH₃), 3.76–3.85 м (2H), 4.20–4.34 м (5H), 4.49–4.53 м (1H), 5.95–6.00 м (1H), 7.04–7.15 м (4H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.8 (CH₃), 45.6 (CH), 50.1 (CH), 63.6 (CH₂), 64.7 (CH₂), 68.6 (CH₂), 113.4 (CH), 128.3 (CH_{аром}), 129.2 (CH_{аром}), 133.5 (C_{аром}–Cl), 138.0 (C_{аром}), 140.0 (C_{четв}). Найдено, %: С 71.99; Н 6.97; N 5.92. C₁₄H₁₆ClN. Вычислено, %: С 71.94; Н 6.90; N 5.99.

6-(4-Нитрофенил)-3-метил-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3f). Выход 0.24 г (52%), желтый порошок, т.пл. 81–83°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3065, 2900, 2830, 1675, 1520, 1350, 1310, 1111, 760. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.19 с (3H, CH₃), 2.98–4.69 м (8H), 5.38–5.46 м (1H), 7.78–7.55 м (2H), 8.12–8.17 м (2H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.9 (CH₃), 45.8 (CH), 50.7 (CH), 58.2 (CH₂), 63.5 (CH₂), 64.9 (CH₂), 113.9 (CH), 123.9 (CH_{аром}), 129.0 (CH_{аром}), 138.0 (C_{четв}), 142.4 (C_{аром}), 147.5 (C_{аром}). Найдено, %: С 68.90; Н 6.64; N 11.40. C₁₄H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: С 68.83; Н 6.60; N 11.47.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована серия новых 4-метил-6-экзо-(4-*R*-фенил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-енов путем одностадийной внутримолекулярной карбокатионной циклизации 1-[2-гидрокси-2-(4-*R*-фенил)-

этил]-1,2,3,6-тетрагидропиридинов в среде трифторметансульфокислоты. Показано, что продукты циклизации тетрагидропиридинов с электроноакцепторными заместителями в бензольном кольце **2d–f** образуются с заметно меньшим выходом. Циклизация 1,2,3,6-тетрагидропиридина **2a** в среде концентрированной серной кислоты не увенчалась успехом. Полученные результаты служат заделом для дальнейшего изучения стереохимических особенностей протекания реакции и определения биологической активности синтезированных циклических структур.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез соединений выполнен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-53-04035, тип конкурса Бел_мол_а). Исследование спектральных характеристик выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003) в рамках государственного задания Самарского государственного технического университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шадрикова Вера Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8514-6719>

Шумкова Александра Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3331-4762>

Ширяев Вадим Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6710-0722>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jin Z., Xu X.-H. in *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*. Ed. K.G. Ramawat, J.M. Mérillon.

- Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, **2013**, 479. doi 10.1007/978-3-642-22144-6_18
2. Nair J.J., van Staden J. *Fitoterapia*. **2019**, 134, 305–313. doi 10.1016/j.fitote.2019.02.009
3. Nair J.J., Wilhelm A., Bonnet S.L., van Staden J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 22, 4943–4951. doi 10.1016/j.bmcl.2017.09.052
4. Nair J.J., van Staden J. *Fitomedicine*. **2020**, 73, 152753. doi 10.1016/j.phymed.2018.11.013
5. Tram N.T.N., Titorenkova Tz.V., Bankova V.St., Handjieva N.V., Popov S.S. *Fitoterapia*. **2002**, 73, 183–208. doi 10.1016/S0367-326X(02)00068-0
6. Chahal S., Lekhak M.M., Kaur H., Shekhawat M.S., Dey A., Jha P., Kumar Pandey D., Kumar V. *S. Afr. J. Bot.* **2021**, 136, 7–15. doi 10.1016/j.sajb.2020.04.029
7. Maafi N., Pidaný F., Maříková J., Korábečný J., Hulcová D., Kučera T., Schmidt M., Al Shammari L., Špulák M., Catapano M.C., Mecava M., Prchal L., Kuneš J., Janoušek J., Kohelová E., Jenčo J., Nováková L., Cahliková L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 51, 127374. doi 10.1016/j.bmcl.2021.128374
8. Schürmann da Silva A.F., de Andrade J.P., Bevilacqua L.R.M., Maria de Souza M., Izquierdo I., Henriques A.T., Zuanazzi J.Â.S. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2006**, 85, 148–154. doi 10.1016/j.pbb.2006.07.027
9. Puriņš M., Kumpiņš V., Skomorokhov M., Mishnev A., Turks M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 151405. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151405
10. Orlek B.S., Blaney F.E., Brown F., Clark M.S.G., Hadley M.S., Hatcher J., Riley G.J., Rosenberg H.E., Wadsworth H.J., Wyman P. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2726–2735. doi 10.1021/jm00113a009
11. Della E.W., Knill A.M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7529–7533. doi 10.1021/jo960886i
12. Della E.W., Smith P.A. *J. Chem. Soc., Trans.* **2001**, 24, 445–452. doi 10.1039/B006691P
13. Pandey G., Gupta N.R., Gadre S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 740–750. doi 10.1002/ejoc.201001263
14. Tamiz A.P., Smith M.P., Enyedy I., Flippen-Anderson J., Zhang M., Johnson K.M., Kozikowski A.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1681–1686. doi 10.1016/S0960-894X(00)00308-5
15. Thill B.P., Aaron H.S. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4376–4380. doi 10.1021/jo01276a014
16. Bhatti B.S., Strachan J., Breining S.R., Miller C.H., Tahiri P., Crooks P.A., Deo N., Day C.S., Caldwell W.S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3497–3507. doi 10.1021/jo800028q
17. Walker D.P., Acker B.A., Jacobsen E.J., Wishka D.G. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 247–257. doi 10.1002/jhet.5570450131
18. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтраев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.А., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребетский В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 161–360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangaliyeva A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L. Ya., Gavrilo E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin, M. Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov, Yu. I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A. Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyannin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 157–371.] doi 10.1134/S107042801802001X
19. Klumpp D.A., Beauchamp P.S., Sanchez Jr. G.V., Aguirre S., de Leon S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5821–5823. doi 10.1016/S0040-4039(01)01130-3
20. Olah G.A., Klumpp D.A. *Superelectrophiles and their Chemistry*. Hoboken: Wiley-Interscience, **2008**.
21. Шадрикова В.А., Головин Е.В., Ширяев В.А., Баймуратов М.Р., Рыбаков В.Б., Климочкин Ю.Н. *ХТС*. **2015**, 51, 891–898. [Shadrikova V.A., Golovin, E.V., Shiryaev V.A., Baymuratov M.R., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 891–898.] doi 10.1007/s10593-015-1792-4

22. Шадрикова В.А., Головин Е.В., Кузнецова Е.А., Ростова М.Ю., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2016**, 52, 1461–1470. [Shadrikova V.A., Golovin E.V., Kuznetsova E.A., Rostova M.Yu., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1452–1462]. doi 10.1134/S1070428016100146
23. Шадрикова В.А., Попов А.С., Термелёва М.В., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ХТС*. **2020**, 56, 909–914. [Shadrikova V.A., Popov A.S., Termelyova M.V., Baymuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 909–914.] doi 10.1007/s10593-020-02748-8
24. Шадрикова В.А., Головин Е.В., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ХТС*. **2020**, 56, 898–908. [Shadrikova V.A., Golovin E.V., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 56, 898–908.] doi 10.1007/s10593-020-02747-9
25. Grierson D.S., Harris M., Husson H.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1064–1082. doi 10.1021/ja00523a026
26. Wichitnithad W., O'Callaghan J.P., Miller D.B., Train B.C., Callery P.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 7482–7492. doi 10.1016/j.bmc.2011.10.038
27. Sz wajca A., Łęska B., Schroeder G., Szafran M. *J. Mol. Struct.* **2004**, 708, 87–95. doi 10.1016/j.molstruc.2004.01.073
28. Sato K., Nakajima K., Arai S., Yamagishi T. *Liebigs Ann.* **1996**, 4, 439–446. doi 10.1002/jlac.199619960404
29. Koh H.J., Han K.L., Lee H.W., Lee I. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4076–4711. doi 10.1021/jo000411y
30. Bahner C.T., Easley W., Walden B.G., Lyons H., Biggerstaff G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3960. doi 10.1021/ja01135a600
31. Phillips W.G., Ratts K.W. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3144–3147. doi 10.1021/jo00834a064

Synthesis of 4-Methyl-6-*N*-(4-*R*-phenyl)-1-azabicyclo-[3.2.1]octane-3-enes

V. A. Shadrikova*, A. A. Shumkova, V. A. Shiryaev, and Yu. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

*e-mail: shadrikova.va@samgtu.ru

Received October 3, 2022; revised October 23, 2022; accepted October 24, 2022

Synthesized derivatives of 1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ene by intramolecular carbocationic cyclization of 1-[2-hydroxy-2-(4-*R*-phenyl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridines in trifluoromethanesulfonic acid medium

Keywords: 1-azabicyclo[3.2.1]octane-3-ene, 1,2,3,6-tetrahydropyridine, trifluoromethanesulfonic acid, intramolecular cyclization, carbocation

СИНТЕЗ, КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ α -ГИДРОКСИФОСФОНАТОВ

© 2023 г. А. Н. Седов^{а, *}, Р. Р. Давлетшин^а, Н. В. Давлетшина^{а, **}, К. А. Ившин^а,
А. П. Федонин^а, А. Р. Осогосток^а, М. П. Шулаева^б

^а ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова
Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^б Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36

*e-mail: sedandrey1998@gmail.com

**e-mail: kurnosova.nataliya@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.10.2022 г.

После доработки 10.11.2022 г.

Принята к публикации 12.11.2022 г.

По реакции Абрамова получена серия О,О-диалкил((арил(гидрокси) метил)фосфонатов **1–4** с различными заместителями у атома фосфора. Структура выделенных продуктов подтверждена комплексом физических методов исследования: ЯМР, ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией и рентгеноструктурным анализом. Все полученные соединения продемонстрировали активность в отношении штаммов бактерий *B. cereus* и *S. aureus*.

Ключевые слова: реакция Абрамова, биологическая активность, рентгеноструктурный анализ, α -гидроксифосфонаты

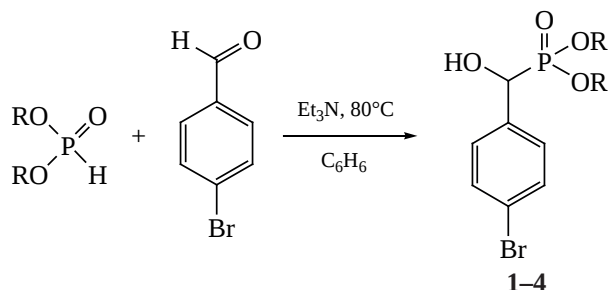
DOI: 10.31857/S0514749223080086, **EDN:** JQKNVC

ВВЕДЕНИЕ

Использование антисептических и антибактериальных биоматериалов, которые в настоящее время являются неотъемлемой частью практики инфекционного контроля и широко используются в медицинских учреждениях, привело к распространению антимикробной резистентности и в настоящее время представляет «серьезную глобальную угрозу», которая может привести к серьезным последствиям для здоровья человека. [1–3]. За последнее десятилетие возникли новые штаммы инфекционных патогенов, таких как острый респираторный синдром, антибиотикорезистентный туберкулез, птичий грипп (например, H5N1, H7N9), вирусы Эбола и Зика, коронавирусная инфекция (COVID-19) и др. С целью преодоления антимикробной резистентности необходимо постоянно

пополнять базу фармацевтических препаратов новыми композициями либо модифицированными производными уже известных препаратов или их аналогов. В связи со сложившейся ситуацией решение проблемы разработки новых антимикробных лекарственных препаратов, обладающих комбинированным противобактериальным действием, является крайне актуальной задачей для отечественного производства.

С целью изыскания антимикробных соединений мы синтезировали ряд аминоксифосфонатов и их производных – фосфорилированных бетаинов, содержащих длинноцепочечные алкильные заместители у атома азота, и показали их высокую биологическую активность и избирательное действие против некоторых грамположительных бактерий, таких как кишечная палочка, золотистый стафилококк и др. [4–6].

Схема 1. Синтез α -гидроксиалкилфосфонатов **1–4**

R = *i*-C₃H₇ (**1**), C₄H₉ (**2**), *i*-C₄H₉ (**3**), C₆H₁₃ (**4**).

Еще одним перспективным классом веществ, обладающих гербицидными, антибактериальными, противогрибковыми, антиоксидантными, а также противовирусными свойствами [7–13], являются, α -гидроксифосфонаты, которые также были использованы в качестве прекурсоров других типов биоактивных соединений – α -амино-, α -кето-, и α -ацетогидроксифосфонатов [14–16], а также α -гидроксиалкилфосфоновых кислот [17]. Наиболее удобным и распространенным методом синтеза α -гидроксиалкилфосфонатов считается реакция Абрамова – гидрофосфорилирование карбонильных субстратов, осуществляющееся в мягких условиях и приводящее к получению целевых продуктов с высоким выходом [11–13]. В настоящей работе мы приводим первые результаты исследований, по синтезу α -гидроксифосфонатов по реакции Абрамова и изучению их антибактериальной и антифунгицидной активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была получена серия новых α -гидроксиалкилфосфонатов с различными заместителями у атома фосфора в присутствии основного катализатора триэтиламина (схема 1).

Ход реакции контролировали методами ИК- и ³¹P ЯМР-спектроскопии. Полученные продук-

ты очищены перекристаллизацией из гексана; структура выделенных соединений подтверждена комплексом физических методов исследования: ЯМР ¹H, ¹³C{¹H} и ³¹P{¹H}, ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией и рентгеноструктурным анализом.

В табл. 1 представлены некоторые характеристики полученных О,О-диалкил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонатов **1–4**. Температуры плавления данных веществ находятся в интервале 49–133°C. В ИК спектрах наблюдаются характерные полосы поглощения групп Р–О–С в области 986–1003 см^{–1}, Р=О группы при 1212–1229 см^{–1}, а также характеристические полосы поглощения группы ОН при 3217–3268 см^{–1}. В спектрах ЯМР ³¹P α -гидроксифосфонатов **1–4** в хлороформе сигналы регистрировались при 18.9–20.5 м.д.

Согласно данным рентгеноструктурного анализа соединение О,О-диизопропил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонат **1** кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа Р2₁/с. В независимой части элементарной ячейки находится одна молекула диизопропил[(4-бромфенил)(гидрокси)метил]фосфоната. Соседние молекулы взаимодействуют посредством водородной

Таблица 1. Физические характеристики О,О-диалкил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонатов **1–4**

Соединение	т.пл., °С	ν , см ^{–1}			δ_p , м.д. ^a	[M + H] ⁺		Выход, %
		Р–О–С	Р=О	ОН		Вычислено	Получено	
1	133	1001	1216	3217	18.9	352.0283	352.0463	91
2	49	993	1212	3224	20.5	380.0596	380.0674	84
3	64	1003	1229	3221	20.2	380.0596	380.0673	86
4	52	986	1224	3229	20.5	436.1222	436.1303	78

^a Растворитель – хлороформ

связи $O-H \cdots O(=P)$ между гидроксильной группой при α -атоме углерода и кислородом фосфонатной группы и $C-H \cdots O(=P)$ контакта, образуя цепочки, которые распространяются вдоль оси Ob . Соседние цепочки связаны $C-H \cdots \pi$ взаимодействиями между атомом водорода фенильного фрагмента и фенильного фрагмента соседней молекулы (рис. 1).

Наличие гексоксильного фрагмента в соединении **4** привело к тому, что в независимой части элементарной ячейки организовался водородно связанный димер, молекулы в димере связаны водородной связью $O-H \cdots O(=P)$, и $C-H \cdots \pi$ и $C-H \cdots Br$ взаимодействиями. Следует отметить, что один из гексоксильных заместителей имеет излом на пятом атоме углерода в гексоксильном фрагменте ввиду наличия атома брома у соседней молекулы (рис. 2).

Все полученные соединения были изучены на предмет антибактериальной активности в отношении грамположительных *B. cereus* и *S. aureus* и грамотрицательных штаммов *E. coli*, *Ps. aeruginosa*; противогрибковая активность изучалась по отношению к грибам рода Кандида. Полученные результаты, представлены в табл. 2, в качестве контрольных соединений выступали бензалкония хлорид и нафтифина гидрохлорид.

Согласно полученным данным, соединения **1–4** имеют умеренную активность по отношению

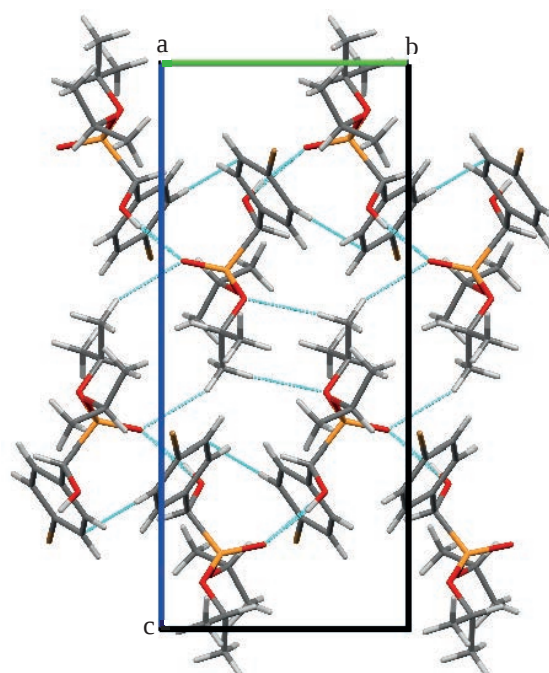


Рис. 1. Фрагмент кристаллической упаковки соединения *O,O*-диизопропил[4-бромфенил(гидрокси)метил]-фосфоната **1** вдоль оси Ob .

бактерий *B. cereus* и *S. aureus*. Все соединения оказались неэффективны в отношении бактерий *Ps. aeruginosa* и *E. coli*, однако, показали умеренную противогрибковую активность, за исключением соединения **4**. В отношении грамположительных бактерий антимикробная активность имеет характерную куполообразную зависимость, до-

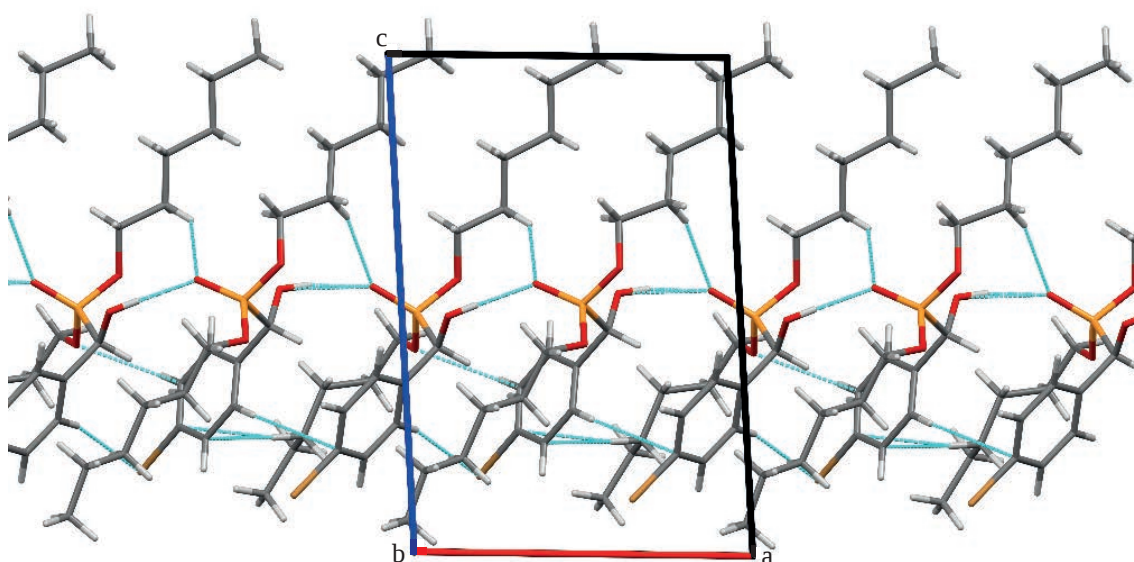


Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки соединения *O,O*-дигексил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфоната **4**. Вид вдоль оси Ob . Взаимодействия показаны голубыми линиями

Таблица 2. Антибактериальная и антигрибковая активность α -гидроксифосфонатов **1–4**

Соединение ^a	Зона задержки роста ^b , d, мм				
	<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
1	— ^c	10	—	11	12
2	—	13	—	12	13
3	11	14	—	15	16
4	—	10	—	8	—
Бензалкония хлорид	8	15	11	13	10
Нафтифин гидрохлорид ^d	—	—	—	—	12

^a Эксперимент проводили с использованием 1% растворов α -гидроксифосфонатов **1–4** в ДМСО

^b Величина зоны задержки роста 22–33 мм – высокая активность, 15–21 мм – средняя активность, ниже 14 мм – низкая активность

^c Нет зоны задержки роста

^d 1% спиртовой р-р, торговое название «Микодерил»

стигая максимума на соединении **3**. Соединение **4**, содержащее гексоксильный алкильный заместитель при атоме фосфора обладает низкой активностью по отношению ко всем тестируемым штаммам микроорганизмов, и неактивно в отношении грибов *Candida albicans*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C – $\{^1\text{H}\}$ и ^{31}P – $\{^1\text{H}\}$ регистрировали на приборе Bruker Avance 400 с рабочей частотой 400, 100.6 и 162 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного хлороформа. ИК спектры регистрировались на ИК Фурье-спектрометре Perkin Elmer UATR Two (4000–450 cm^{-1}). Масс-спектры снимали на масс-спектрометре высокого разрешения AB Sciex 5600 при положительной ионизации электроспреем (источник ионизации DuoSpray, зонд TIS, напряжение 5500 В) в режиме TOF MS. Определение температуры плавления проводилось на приборе Electrothermal, модель IA9000 SERIES с точностью $\pm 0.5^\circ\text{C}$.

В работе использовались растворители марок «ч.д.а.» и «х.ч.», 4-бромбензальдегид степени очистки 99.0%.

Активности соединений исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Использовали музейные штаммы кафедры микробиологии: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus*

cereus (ATCC 25922) и *Candida albicans* (ATCC 10231).

Для оценки фунгицидной и бактерицидной активности суточные культуры микроорганизмов отмывали физиологическим раствором со скошенных питательных агаров, стандартизированных по стандарту мутности до 0.5 по МакФарланду (1.5×10^8 КОЕ/мл). Затем к 10 мл растопленного и охлажденного до 45°C питательного агара добавляли 0.4 мл стандартизированной тест-культуры, перемешивали и сразу же разливали в стерильные чашки Петри. После застывания в инфицированном питательном агаре вырезали лунки и вносили в них исследуемые химические соединения в разных концентрациях. В качестве питательных сред использовали среду Сабуро для дрожжеподобных грибов рода *Candida* и среду Мюллера–Хинтона для условно-патогенной микрофлоры. Чашки инкубировали в течение 24–48 ч при 35°C (длительная выдержка необходима для диффузии исследуемых веществ в питательный агар с различными видами микроорганизмов), затем оценивали зону задержки роста, измеряя ее точность 0.1 мм.

Общая методика синтеза О,О-диалкил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонатов **1–4**. Смесь 40 ммоль диалкилфосфита, 40 ммоль 4-бромбензальдегида и 4 ммоль триэтиламина и 20 мл бензола перемешивали в течение 3 ч. при температуре кипения растворителя (80°C). После завершения реакции, отгоняли растворитель на роторном испарителе, сухой остаток перекристал-

лизывали из гексана, затем промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакуум-эксикаторе.

О,О-диизопропил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонат (1) получали смешением 40 ммоль О,О-диизопропилфосфита, 40 ммоль 4-бромбензальдегида и 4 ммоль триэтиламина в 20 мл бензола в течение 3 ч при температуре кипения растворителя. Выход 12.21 г (87%), белый порошок, т.пл. 133°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3217 (ОН), 1216 (P=O), 1001 (P–O–C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.17–1.29 м [12H, OCH(CH₃)₂], 4.57–4.70 м (2H, OCH), 2.36 уш.с (1H, OH), 4.93 д (1H, PCH, *J* 10.8 Гц), 7.36 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.47 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 23.65 д (OCH₂CH₃*, *J* 4.8 Гц), 23.86 д (OCH₂CH₃**, *J* 4.8 Гц), 24.00 д (OCH₂CH₃***, *J* 3.2 Гц), 24.10 д (OCH₂CH₃****, *J* 3.2 Гц), 70.41 д (PCH, *J* 159.9 Гц), 71.97 д (POCH₂CH₃, *J* 8.1 Гц), 72.26 д (POCH₂CH₃*, *J* 8.1 Гц), 121.92 д (*J* 4.3 Гц), 128.75 д (*J* 5.6 Гц), 131.20 д (*J* 2.2 Гц), 135.62 (C_{аром}). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 18.9. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 352.0363 [M + H]⁺. C₁₃H₂₁BrO₄P⁺. [M + H]⁺ 352.0361 [18].

О,О-дибутил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонат (2) получали аналогично соединению (1) из О,О-дибутилфосфита. Выход 13.79 г (91%), белый порошок, т.пл. 49°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3224 (ОН), 1212 (P=O), 993 (P–O–C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.85–0.93 м (6H, OCH₂CH₃), 1.25–1.39 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.51–1.63 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.01 уш.с (1H, OH), 3.91–4.05 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.99 д (1H, PCH, *J* 10.8 Гц), 7.35 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.49 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 13.54 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 18.61 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 32.47 д (POCH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 5.8 Гц), 66.80 д (POCH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 67.24 д (POCH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.26 Гц), 70.13 д (PCH, *J* 159.5 Гц), 121.96 д (*J* 4.1 Гц), 128.58 д (*J* 5.6 Гц), 131.40 д (*J* 2.3 Гц), 135.72 (C_{аром}). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 20.5. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 380.0674 [M + H]⁺. C₁₅H₂₅BrO₄P⁺. [M + H]⁺ 380.0674 [19].

О,О-диизобутил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонат (3) получали аналогично соединению (1) из О,О-диизобутилфосфита. Выход 12.73 г (84%), белый порошок, т.пл. 64°C. ИК спектр, ν ,

см⁻¹: 3221 (ОН), 1229 (P=O), 1003 (P–O–C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.86 д [6H, OCH₂CH(CH₃)₂, *J* 6.7 Гц], 0.86 д [6H, OCH₂CH(CH₃*)₂, *J* 6.7 Гц], 1.79–1.94 м [2H, OCH₂CH(CH₃)₂], 3.69–3.82 м [4H, OCH₂CH₂(CH₃)₂], 2.28 уш.с (1H, OH), 5.01 д (1H, PCH, *J* 10.8 Гц), 7.35 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.49 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 18.60 [OCH₂CH(CH₃)₂], 29.25 д [OCH₂CH(CH₃)₂, *J* 5.9 Гц], 72.86 д [POCH₂CH(CH₃)₂, *J* 7.8 Гц], 73.19 д [POCH₂CH₂CH(CH₃)₂, *J* 7.6 Гц], 70.28 д (PCH, *J* 158.9 Гц), 122.05 д (*J* 4.0 Гц), 128.72 д (*J* 6.0 Гц), 131.37 д (*J* 2.2 Гц), 135.60 (C_{аром}). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 20.2. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 380.0673 [M + H]⁺. C₁₅H₂₅BrO₄P⁺. [M + H]⁺ 380.0674.

О,О-дигексил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонат (4) получали аналогично соединению (1) из О,О-дигексилфосфита. Выход 13.57 г (78%), белый порошок, т.пл. 52°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3229 (ОН), 1224 (P=O), 986 (P–O–C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.84–0.91 м [6H, O(CH₂)₅CH₃], 1.22–1.33 м (12H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.51–1.64 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.26 уш.с (1H, OH), 3.90–4.04 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.99 д (1H, PCH, *J* 10.7 Гц), 7.35 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.49 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 13.97 [O(CH₂)₅CH₃], 22.51 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.04 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.26 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 67.20 д [POCH₂(CH₂)₄CH₃, *J* 7.6 Гц], 67.46 д [POCH₂CH₂(CH₂)₄CH₃, *J* 7.2 Гц], 70.26 д (PCH, *J* 158.7 Гц), 122.01 д (*J* 4.1 Гц), 128.59 д (*J* 5.0 Гц), 131.40 д (*J* 2.0 Гц), 135.68 (C_{аром}). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 20.5. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 436.1303 [M + H]⁺. C₁₉H₃₃BrO₄P⁺. [M + H]⁺ 436.1300.

Рентгеноструктурное исследование кристаллов диизопропил[(4-бромфенил)(гидрокси)метил]фосфоната **1**, диизопропил[(4-бромфенил)(гидрокси)метил]фосфоната **4** проведено на дифрактометре Bruker D8 Quest, с рентгеновским излучением MoK_α (λ = 0.71073 Å) при температуре *T* = 100(2) К. Используемые программы: APEX3x, SAINT, учет поглощения – SADABS версии 2.10, расшифровка структуры SHELXT, уточнение структуры методом наименьших квадратов SHELXL. В соединении **4** гексоксильный фраг-

мент разупорядочен по двум положениям с заселенностью 0.57/0.43. Кристалл соединения **1** представлял собой тонкую пластинку, слабо отражающую в ходе рентгеноструктурного эксперимента, однако структура соединения установлена однозначно.

Кристаллы соединения диизопропил[(4-бромфенил)(гидроксид)метил]фосфоната (1) моноклинные, $C_{13}H_{20}BrO_4P$; размер кристалла $0.120 \times 0.112 \times 0.064$ мм³, $M = 351.17$ г/моль, пространственная группа $P2_1/c$ (№ 14), $Z = 4$, a 9.9788(5) Å, b 8.2199(5) Å, c 19.3096(11) Å, V 1542.19(15) Å³, ρ_{calc} 1.512 г·см⁻³, μ 2.776 мм⁻¹, собрано отражений 56866 $-13 \leq h \leq 13$, $-11 \leq k \leq 11$, $-26 \leq l \leq 26$, в пределах θ : от 2.096 до 28.797°, 4012 независимых ($R_{\text{int}} = 0.0337$) и 3785 наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$], 177 параметров уточнения, $R^1 = 0.0253$, $wR^2 = 0.0561$, максимальная (минимальная) остаточная электронная плотность 0.457 (–0.304) е·Å⁻³. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2210894).

Кристаллы соединения дигексил[(4-бромфенил)(гидроксид)метил]фосфоната (4) моноклинные, $C_{19}H_{32}BrO_4P$; размер кристалла $0.146 \times 0.112 \times 0.032$ мм³, $M = 435.32$ г/моль, пространственная группа $P2_1$ (№ 4), $Z = 4$, a 9.724(5) Å, b 15.146(7) Å, c 14.286(7) Å, V 2099.7(18) Å³, ρ_{calc} 1.377 г·см⁻³, μ 2.053 мм⁻¹, собрано отражений 41475 $-13 \leq h \leq 13$, $-20 \leq k \leq 20$, $-19 \leq l \leq 19$, в пределах θ : от 1.962 до 28.839°, 10894 независимых ($R_{\text{int}} = 0.2959$) и 4370 наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$], 457 параметров уточнения, $R^1 = 0.1234$, $wR^2 = 0.2562$, максимальная (минимальная) остаточная электронная плотность 2.137 (–0.822) е·Å⁻³. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2210893).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами была получена и охарактеризована комплексом физических методов исследования серия О,О-диалкил[арил(гидроксид)метил]фосфонатов **1–4** с различными алкоксильными заместителями. Для соединений **1** и **4** были получены данные рентгеноструктурного анализа. Установлено, что полученные соединения обла-

дают умеренной активностью в отношении грамположительных бактерий *B. Cereus* и *S. Aureus* и неэффективны в отношении к грамотрицательным бактериям *E. Coli* и *Ps. Aeruginosa*. На примере грибов *Candida Albicans* показано, что соединения **1–4** обладают более эффективной антимикотической активностью, чем контрольное соединение нафтифин гидрохлорид.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Седов Андрей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5094-7783>

Давлетшин Рустам Рифхатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-6985>

Давлетшина Наталья Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0231-337X>

Ившин Камилль Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9720-7977>

Федонин Антон Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-3467>

Шулаева Марина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2152-2126>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tezel U., Pavlostathis S.G. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2015**, 33, 296–304. doi 10.1016/j.copbio.2015.03.018
2. Buffet-Bataillon S., Tattvinc P., Bonnaure-Mallet M., Jolivet-Gougeonb A. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2012**, 39, 381–389. doi 10.1016/j.ijantimicag.2012.01.011
3. Pateiro-Moure M., Arias-Estevéz M., Simal-Gandara J. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, 47, 4984–4998. doi 10.1021/es400755h
4. Galkina I.V., Khayarov K.R., Davletshin R.R., Gaynullin A.Z., Gerasimov A.V., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Egorova S.N., Usupova L.M., Galkin V.I. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, 194, 463–466. doi 10.1080/10426507.2018.1539848

5. Gayneev A., Davletshin R., Davletshina N., Galkina I., Mirkhuzina M., Sedov A., Kuchaev E., Islamov D. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2022**, *197*, 1–3. doi 10.1080/10426507.2021.2021527
6. Davletshin R., Gayneev A., Ermakova E., Davletshina N., Galkina I., Ivshin K., Shulaeva M., Pozdeev O. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 180–182. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.009
7. Lima Y.R., Da Costa G.P., Xavier M.C.D.F., De Moraes M.C., Barcellos T., Alves D., Silva M.S. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 12487–12493. doi 10.1002/slct.202003761
8. Kiss N.Z., Radai Z., Keglevich G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 1–4. doi 10.1080/10426507.2019.1630407
9. Sampath S., Raju C.N., Rao C.V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 95–99. doi 10.1080/10426507.2015.1032412
10. Kalla R.M.N., Lee H.R., Cao J., Yoo J.W., Kim I. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3916–3922. doi 10.1039/C4NJ01695E
11. Колодяжный О.И. *Усп. хим.* **2006**, *75*, 254–282. doi 10.1070/RC2006v075n03ABEH001193
12. Prechelmacher S., Mereiter K., Hammerschmidt F. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3672–3680. doi 10.1039/C8OB00419F
13. Vincze D.A., Abranyi-Balogh P., Bagi P., Keglevich G. *Molecules.* **2019**, *24*, 3859. doi 10.3390/molecules24213859
14. Cytlak T., Skibinska M., Kaczmarek P., Kazmierczak M., Rapp M., Kubickia M., Koroniaka H. *New J. Chem.* **2018**, *8*, 11957–11974. doi 10.1039/C8RA01656A
15. Iorga B., Eymery F., Savignac P. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 13109–13150. doi 10.1016/S0040-4020(99)00822-4
16. Baccari Z., Sanhoury M.A.K., Crousse B., Barhoumi-Slimi T. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 1–7. doi 10.1080/00397911.2018.1439175
17. Desai J., Wang Y., Wang K., Malwal S.R., Oldfield E. *ChemMedChem.* **2016**, *11*, 1–12. doi 10.1002/cmdc.201600343
18. Zengxiang Z., Wanhua X., Yuxing G., Guo T., Yufen Z. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 713–716. doi 10.1002/asia.201201062
19. Boobalan R., Chen C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3443–3450. doi 10.1002/adsc.201300653

Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity of Hydroxyphosphonates

A. N. Sedov^{a, *}, R. R. Davletshin^a, N. V. Davletshina^{a, **}, K. A. Ivshin^a, A. P. Fedonin^a,
A. R. Osogostok^a, and M. P. Shulaeva^b

^a Kazan (Volga region) Federal University, Butlerov Institute of Chemistry,
ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan State Medical Academy, ul. Butlerova, 36, Kazan, 420012 Russia

*e-mail: sedandrey1998@gmail.com

**e-mail: kurnosova.nataliya@yandex.ru

Received October 25, 2022; revised November 10, 2022; accepted November 12, 2022

A series of O,O-dialkyl((aryl(hydroxy)methyl)phosphonates 1–4 with various substituents at the phosphorus atom was obtained by the Abramov reaction. The structure of the isolated products was confirmed by a complex of physical research methods: NMR, IR spectroscopy, mass spectrometry, and X-ray diffraction analysis. All the obtained compounds demonstrated activity against strains of *B. cereus* and *S. aureus* bacteria.

Keywords: Abramov reaction, biological activity, X-ray diffraction analysis, α -hydroxyphosphonate

ПИРИДОКСИНИЕВЫЕ СОЛИ О-МОНОТЕРПЕНИЛАРИЛДИТИОФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. И. С. Низамов^{a, b, *}, А. А. Яковлев^a, И. Д. Низамов^a, Е. А. Мавров^a,
Э. С. Батыева^b, Р. А. Черкасов^a

^a ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^b Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»,

Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8

*e-mail: isnizamov@mail.ru

Поступила в редакцию 08.11.2022 г.

После доработки 12.11.2022 г.

Принята к публикации 13.11.2022 г.

Арилдитиофосфоновые кислоты, полученные из монотерпеновых спиртов, реагируют с пиридоксином и семичленным циклическим ацетонидом пиридоксина с образованием пиридоксиний арилдитиофосфонатов, обладающих высокой антибактериальной активностью по отношению к *Bacillus cereus*.

Ключевые слова: пиридоксин, терпены, дитиофосфоновые кислоты, антимикробная активность

DOI: 10.31857/S0514749223080098, **EDN:** JQNFSU

ВВЕДЕНИЕ

Ценными природными источниками биоактивных соединений (алкалоидов, полифенолов, терпеноидов и пептидов) являются растения, микроорганизмы и морские виды животных [1]. Современное состояние одобренных, с медицинской точки зрения, природных веществ, включая немодифицированные биомолекулы, их производные, аналоги и миметики, обобщено в обзоре [2]. В ряду алкалоидов витамины класса В и подобные витаминам соединения используются в качестве предшественников биоактивных производных [3, 4]. Витамины В₃ и В₆ являются водорастворимыми кофакторами в многочисленных ферментативных реакциях в прокариотических и эукариотических клетках с установленными переносчиками и играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза [5, 6]. Антибиотическое действие витаминов В₃ и В₆ связано с возможностью лечения заболеваний микробной и вирусной этиологии [1, 7].

Фосфониевые соли кеталей пиридоксина проявили структурную зависимость по отношению к грам-положительным бактериям. Так, 5,6-бис[трифенилфосфонио(метил)]-2,2,8-триметил-4Н-[1,3]-диоксина[4,5-с]пиридин дихлорид обладает ингибиторным действием против стафилококковой инфекции (минимальная ингибирующая концентрация – МИК 5 мкг/мл) [8–10]. Показана решающая роль кетальной защитной группы в солях фосфония для их антибактериальных свойств [9]. Дихлорид бис(трифенилметил)фосфоний пиридоксина эффективен против встроенных в биопленку *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [11] и вызывает нарушение клеточного деления [12]. Антибактериальная активность против клинически значимых бактериальных штаммов протестированы *in vitro* на четвертичных аммониевых солях пиридоксина. Среди них наибольшей активностью обладает 3,3,5-триметил-8,8-диоктил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]диоксина[5,4-*d*]пироло[3,4-*b*]пиридин-8-ий хлорид [13].

Можно было ожидать, что сочетание в одном соединении фрагментов пиридоксина и терпеноидов приведет к синергетическому эффекту при создании на их основе новых антимикробных препаратов. Известно, что терпенильные заместители наряду с усилением транспорта через клеточные мембраны бактерий обладают дополнительными полезными видами фармакологической активности, такими как антиоксидантная, противовоспалительная и обезболивающая активность [14].

Большинство работ по модификации витаминов и алкалоидов основано на трудоемком ковалентном синтезе, меньше внимания уделялось разработке биоактивных солевых соединений. Ионные структуры могут образоваться в результате протонирования пиридоксина под действием сильных органических кислот. Так, пиридоксин реагирует с дитиофосфорными кислотами линейного и циклического строения на основе монотерпеновых спиртов, эфиров гидроксикарбоновых кислот и диолов с образованием пиридоксиний дитиофосфатов, несущих хиральность и фармакофорную функциональность [15, 16]. Пиридоксиний О,О-дистерпенилдитиофосфаты обладают высокой антибактериальной активностью с МИК 6 мкг/мл в отношении грамм-положительных бактерий [15]. Пиридоксиниевые соли хиральных О,О-дистерпенилдитиофосфорных кислот на основе (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-ментола, (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)-изопинокамфеола и (1*R*)-эндо-(+)-фенхилового спирта обладают более высокой антибактериальной активностью по отношению золотистому и эпидермальному стафилококку (МИК 10–20 мкг) в отличие от нехиральной пиридоксиниевой соли дитиофосфорной кислоты на основе тимолола (МИК 530 мкг) [15]. Таким образом, наличие асимметрических центров в этих соединениях существенно повышает их антибактериальную активность. Аналогичного химического поведения и антимикробного действия можно ожидать в реакциях пиридоксина при замене дитиофосфорных кислот на дитиофосфоновые кислоты с О-терпенильными заместителями, содержащие прочные связи Р–С и прохиральный атом фосфора.

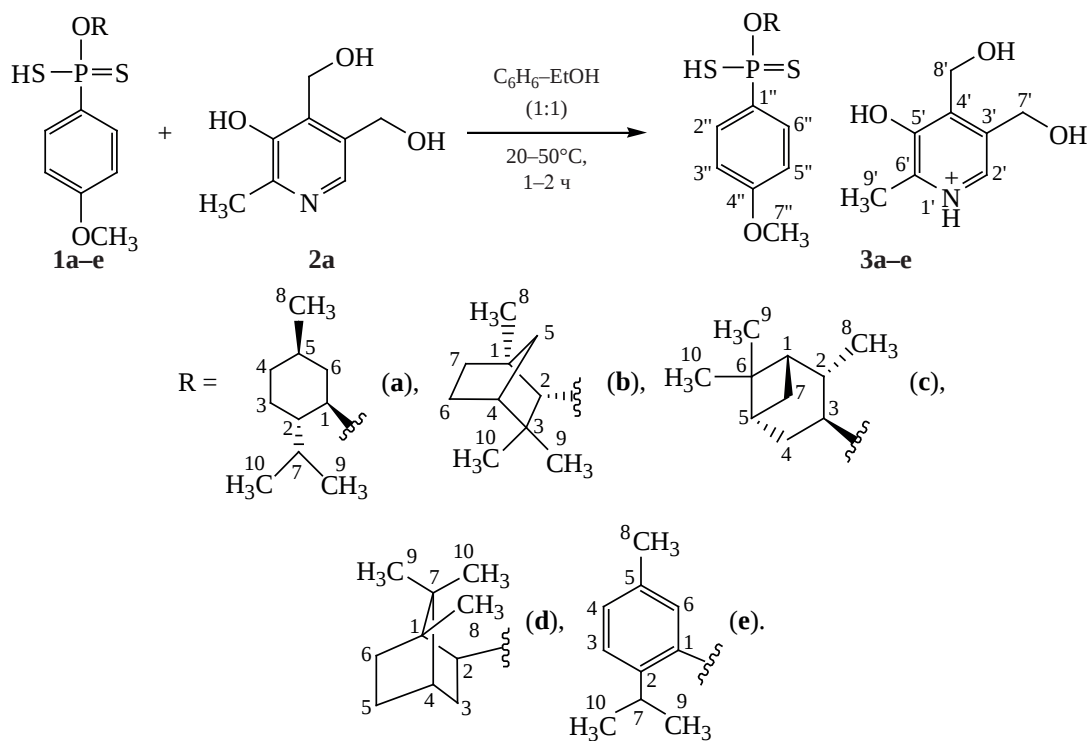
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Способы получения арилдитиофосфоновых кислот **1** и **4** недавно разработаны в реакциях

2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с монотерпеновыми спиртами [17]. Установлено, что О-монотерпенил-4-метоксифенил-(гидродитио)дитиофосфонаты (**1a–e**), полученные из (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-ментола (**1a**), (1*R*)-эндо-(+)-фенхилового спирта (**1b**), (1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)-изопинокамфеола (**1c**), рацемического изоборнеола (**1d**) и тимолола (**1e**), реагируют с пиридоксином **2a** в смеси C₆H₆–EtOH при 20–50°C в течение 1–2 ч с образованием пиридоксиний О-терпенил-4-метоксифенилфосфонодитиоатов **3a–e** (схема 1).

Фосфонодитиоаты **3a–c** являются оптически активными. В отличие от этого соли **3d** и **e** на основе рацемического изоборнеола и тимолола оптически неактивны. В спектрах ЯМР ³¹P{¹H} в C₆H₆–EtOH солей **3a–e** сигналы смещены в слабое поле (104–106 м.д.) по сравнению с исходными дитиофосфоновыми кислотами (83–86 м.д.) [18]. Гидроксильные группы пиридоксиниевого катиона солей **3a–e** остаются незатронутыми. Так, в ИК спектрах соединений **3a–e** в области 3287–3234 см⁻¹ находится широкая полоса поглощения валентных колебаний связей О–Н аналогично [19]. При этом слабые полосы поглощения в области 2520–2500 см⁻¹, характерные для валентных колебаний связи S–H исходных дитиофосфоновых кислот [19], в солях **3a–e** не наблюдаются. Общим структурным фрагментом дитиофосфоновых анионов соединений **3a–e** является наличие метоксильной группы С⁷H₃O арильного заместителя, протоны которой в спектрах ЯМР ¹H в CD₃OD или ацетоне-*d*₆ резонируют синглетами в области 3.80–3.87 м.д. Пиридоксиниевый катион солей **3a–e** представлен синглетом в области 2.55–2.64 м.д., обусловленный резонансом протонов заместителя С⁹H₃. Два синглета при 4.66–4.71 и 5.00–5.23 м.д. относятся к метиленоксильным протонам С⁷H₂O и С⁸H₂O соответственно катиона. В наиболее слабой области спектров ЯМР ¹H соединений **3a–e** (7.81–8.24 м.д.) находится синглет, относящийся ароматическому протону С²H катиона. В спектре ЯМР ¹³C{¹H} в CD₃OD–CCl₄ (1:1) соединения **3d** атомы углерода метильных групп О-изоборнеольного заместителя резонируют в виде синглетов при 14.3 (С⁸H₃), 19.3 и 19.7 м.д. [(C^{9,10}H₃)₂C]. Синглет при 16.0 м.д. относится к атому углерода метильной группы С⁹H₃ катиона.

Схема 1



Пиридоксиниевые соли могут быть получены из арилдитиофосфоновых кислот при введении в фенильный заместитель относительно длинной О-алкильной группы как в случае 4-бутоксифенилдитиофосфоновой кислоты **4a** на основе (1R)-эндо-(+)-фенхилового спирта. Этот ряд дитиокислот может быть расширен арилдитиофосфоновыми кислотами **4b** и **с**, содержащими стерически загруженные группы такие, как 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильные. Наличие этих заместителей может привести к возрастанию гидрофобности пиридоксиниевых солей при создании антимикробных препаратов. Найдено, что пиридоксиний О-терпениларилфосфонидитиоаты **5a–с** образуются в реакции дитиокислот **4a–с** с пиридоксином **2a** (схема 2).

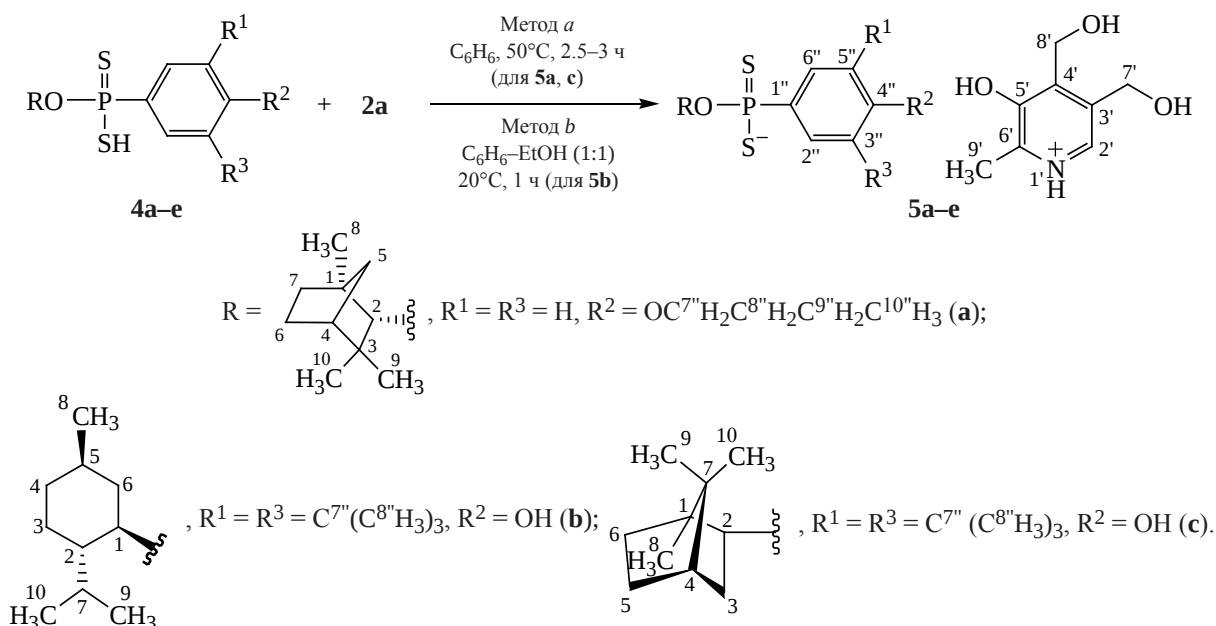
Соединения **5a** и **с** получены в бензоле при 50°C в течение 2.5–3 ч (метод *a*), тогда как соль **5b** образуется в смеси C₆H₆–EtOH при комнатной температуре в течение 1 ч (метод *b*).

Соли **5a–с** обладают оптической активностью. Химические сдвиги соединений **5a–с** в C₆H₆ или в смеси C₆H₆–EtOH в спектрах ЯМР ³¹P{¹H} находятся в области 102–109 м.д. В спектре ЯМР ¹H

в CDCl₃ соединения **5a** протоны терминальной метильной группы C¹⁰H₃ О-*n*-бутоксильного заместителя представлены триплетом при 1.00 м.д. (³J_{HH} 7.2 Гц). Другой триплет при 4.05 м.д. принадлежит протонам группы C⁷H₂О-*n*-бутоксильного заместителя (³J_{HH} 6.7 Гц). Характерным структурным признаком солей **5b** и **с** с двумя *трет*-бутильными группами в арильном заместителе является присутствие двух групп (C⁸H)₃С, протоны которых в спектрах ЯМР ¹H в ацетоне-*d*₆ или CDCl₃ резонируют интенсивным синглетом в области 1.46–1.48 м.д. Два ароматических протона фрагмента C²H⁶HСР 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильного заместителя у атома фосфора соли **5b** представлены дублетом при 7.96 м.д. (³J_{PH} 14.8 Гц). В отличие от этого 4 ароматических протона 4-бутоксифенильного заместителя соединения **5a** резонируют двумя дублетами при 6.98 м.д. (³J_{HH} 8.2 Гц) и 6.99 м.д. (³J_{HH} 8.0 Гц), принадлежащих протонам фрагмента C³HС⁵HCO, и дублетом дублетов при 7.96 м.д. (³J_{HH} 8.8, ³J_{PH} 15.7 Гц), который относится к протонам фрагмента C²HС⁶HСР.

Среди производных пиридоксина центральное место занимают ацетониды в виде шести- и

Схема 2



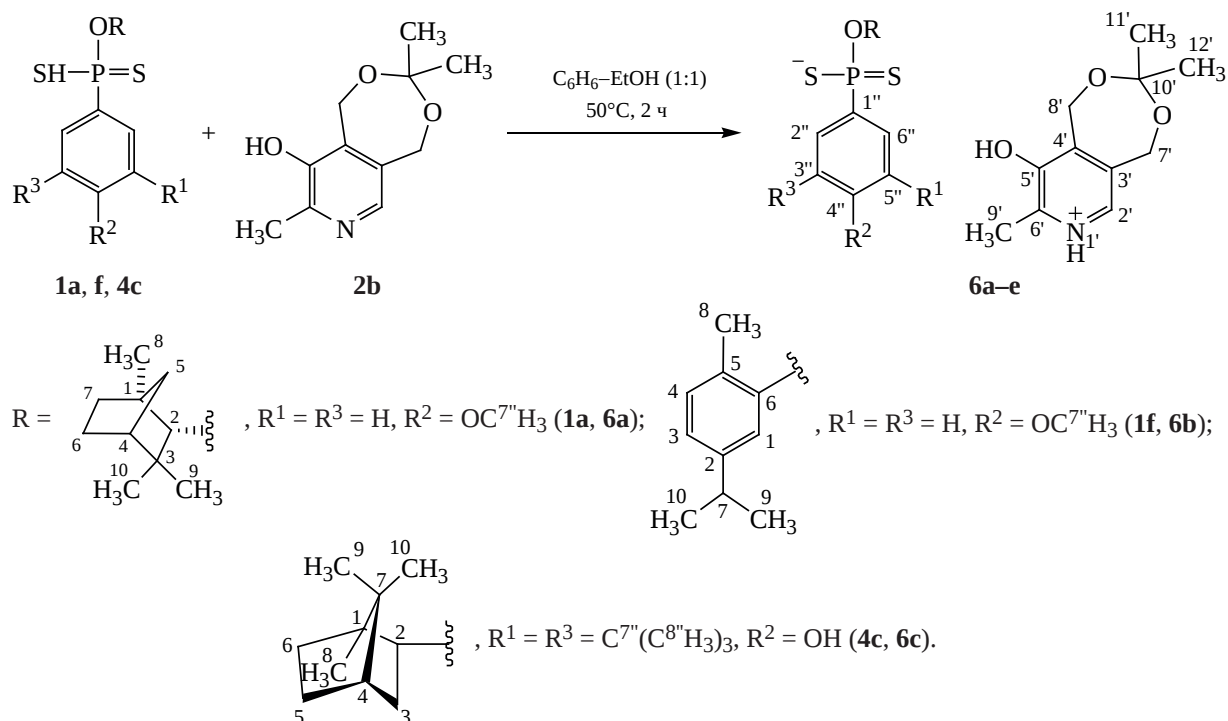
семичленных циклических соединений [20–24]. Продукты модификации ацеталей пиридоксина, а именно 1,5-дигидро-3-(R)1-3-(R)2-7,8-диметил-9-диметилкарбамоилокси[1,3]диоксепино[5,6-с]-пиридиний бромиды, обладают антихолинэстеразной активностью [25]. Можно ожидать, что использование кетальных защитных групп двух гидроксильных групп пиридоксина может повысить их гидрофобные свойства, что может влиять на их антимикробную активность. В связи с этим установлено, что реакция семичленного циклического ацетонида пиридоксина **2b** с дитиокислотами **1a** и **f** и **4c** в смеси C_6H_6 –EtOH при 50°C в течение 2 ч приводит к образованию 3,3,7-триметил-1*H*,3*H*,5*H*-2,4-диоксепин[5,6-е]пиридиний-8-ол арилфосфонодитиоатом **6a–c** (схема 3).

Соли **6a–c** оптически активны. Сигналы ацетонидных производных **6a–c** в смеси C_6H_6 –EtOH в спектрах ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (105–108 м.д.) практически не отличаются от данных солей **3a–e** и **5a–c**. Одна гидроксильная группа катионов в солях **6a–c** остается свободной, которая фиксируется в их колебательных спектрах. Так, в ИК спектрах солей **6a–c** в области $3369\text{--}3346\text{ см}^{-1}$ расположена широкая полоса поглощения связи О–Н [19]. ИК спектр соединения **6c** с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильным заместителем содержит еще одну узкую полосу поглощения при 3329 см^{-1} ,

которая относится к валентным колебаниям связи О–Н в положении 4 ароматического заместителя. Отличительным структурным признаком ацетонидных солей **6a–c** является присутствие линкера $\text{H}_3\text{C}–\text{C}–\text{CH}_3$ в катионе, что хорошо прослеживается в их спектрах ЯМР. Так, в спектрах ЯМР ^1H в CD_3OD метильные протоны фрагмента $(\text{C}^{11,12}\text{H}_3)_2\text{C}$ представлены синглетами в сильном поле (1.43–1.48 м.д.). В случае соли **6c** метильные протоны двух *трет*-бутильных групп $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ резонируют в виде интенсивного синглета при 1.42 м.д. Атомы углерода метильных групп *трет*-бутильных заместителей $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ соли **6c** в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ в $\text{CD}_3\text{OD}–\text{CCl}_4$ (1:1) представлены синглетом при 29.7 м.д.

Полученные пиридоксиний фосфонодитиоаты прошли скрининг на бактерицидную и фунгицидную активность на микроорганизмах *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) и *Candida albicans* (ATCC 885-653). Применяли гель-диффузионный метод с 1%-ными растворами испытуемых соединений в диметилсульфоксиде (ДМСО) с 1%-ными растворами антибиотика цефазолина и фунгицида тритиконазола в ДМСО в качестве контролей [26] (см. таблицу). Наибольшую бактерицидную активность (28–30 мм) по отношению к *Bacillus cereus* проявили дитиофосфонаты пиридоксиния **3d** и **3e** на основе рацемического

Схема 3



изоборнеола и тимола, что превосходит цефазолин (25 мм). Соли **3d** и **3e** подавляют колонии *Staphylococcus aureus* на 28–30 мм. Соединения **3a** на основе (1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-ментола и **5a** на основе (1*R*)-эндо-(+)-фенхилового спирта по фунгицидному действию на *Candida albicans* (20–24 мм зоны задержки роста мицелия) приближаются к фунгицидному средству тритиконазолу (22 мм).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 (Швейцария) (400–4000 см^{–1}) в таблетках KBr или тонком слое. Спектры ЯМР ¹H сняты на спектрометрах Bruker Avance-600 (600 МГц) и Bruker Avance (III) 400 (400 МГц) (Швейцария) в CD₃OD с добавлением CCl₄ или

Антимикробная активность пиридоксиниевых солей О-монотерпениларилдитиофосфоновых кислот^a

Соединение	<i>B. cereus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
3a	14	11	24
3c	11	12	18
3d	30	30	12
3e	28	28	13
5a	25	23	20
5b	20	23	13
5c	20	14	10
6c	11	9	10
Цефазолин, 1%	25	38	13
Тритиконазол, 1%	–	–	22

^a 1% растворы в ДМСО, зона задержки роста микроорганизмов, мм

в ацетоне- d_6 . Спектры ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance-400 (100.6 МГц) в CD_3OD с добавлением CCl_4 или в ацетоне- d_6 . Спектры ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (161.98 МГц) относительно внешнего стандарта (85%-ная H_3PO_4) в этаноле, бензоле или их смеси (1:1). Масс-спектры MALDI TOF получены на масс-спектрометре Bruker Ultraflex (импульсный УФ лазер, 337 нм, 1 масс %). Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer instruments 341 (США) (натрий-галогеновая лампа, длина волны 589 нм, длина пробега луча 55 мм в кварцевой кювете), что представлено в виде удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$ [град g^{-1}cm^2]. Элементный анализ на содержание углерода, водорода, азота и серы проведен на приборе EuroEA3000 CHNS-O Analyzer (EuroVector S.p.A.) (Италия). Содержание фосфора определено методом пиролиза на несерийном приборе. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA9000 (Великобритания).

Пиридоксин **2a** (чистота 98%), (1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-ментол (чистота 99.5%), (1*R*)-эндо-(+)-фенхильный спирт (чистота 96%), (1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)–изопинокамфеол (чистота 98%), рацемический изоборнеол (чистота 95%), тимол (чистота 98.5%), (1*S*)-эндо-(–)-борнеол (чистота 97%), карвакрол (чистота 98%), реагент Лавессона (чистота 97%), тетрафосфордекасульфид (чистота 99%) и бутилфениловый эфир (чистота 99%) приобретены в фирме Sigma-Aldrich Co. 2,6-Ди-*трет*-бутилфенол (чистота 99%) закуплен в фирме Acros Organics. Циклический семичленный ацетонид пиридоксина, т.е. 3,3,7-триметил-1*H*,3*H*,5*H*-2,4-диоксепин[5,6-*e*]пиридиол-8, **2b** получали в реакции хлоргидрата пиридоксина с ацетоном в присутствии хлористого водорода по методу [20, 21]. 2,4-Ди(4-*n*-бутоксифенил)-1,3,2,4-дителиадифосфетан-2,4-дисульфид (δ_{P} 14.4 м.д. в CS_2) и 2,4-ди(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дителиадифосфетан-2,4-дисульфид (δ_{P} 18.2 м.д. в CS_2) синтезировали реакцией тетрафосфордекасульфида с бутилфениловым эфиром и 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом в 1,2-дихлорбензоле при 145°C в течение 4–5 ч [27]. Этанол и бензол очищены и осушены по известным методикам [28], они имели константы, соответствующие литературным данным [28].

О-Монотерпенил-4-метоксифенил(гидродитио)дитиофосфонаты 1a–e получали при взаимодействии реагента Лавессона с (1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-ментолом (**1a**), (1*R*)-эндо-(+)-фенхильным спиртом (**1b**), (1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)–изопинокамфеолом (**1c**), рацемическим изоборнеолом (**1d**), тимолом (**1e**) и карвакролом (**1f**) в мольном соотношении 1:2 в C_6H_6 при 50°C в течение 2–9 ч по методу [17].

О-(1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-2-Изопропил-5-метилциклогекс-1-ил-4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат (1a). Белое пастообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –44.5 (c 1.00, C_6H_6). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 84.4.

О-[(1*R*)-эндо-(+)-1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат (1b). Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 87.4.

О-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)–Триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил-4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат (1c). Низкоплавкое твердое белое вещество. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 84.4.

рас-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил-4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат (1d). Бесцветные кристаллы, т.пл. 56–58°C. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 84.3.

О-2-Изопропил-5-метилфен-1-ил-4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат (1e). Желтое масло. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 78.0.

О-2-Изопропил-5-метилфен-6-ил-4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат (1f). Маслянистая жидкость. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 85.9.

О-[(1*R*)-эндо-(+)-1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-4-бутоксифенил(гидродитио)фосфонат (4a) получен в реакции 2,4-ди(4-*n*-бутоксифенил)-1,3,2,4-дителиадифосфетан-2,4-дисульфида с (1*R*)-эндо-(+)-фенхильным спиртом в мольном соотношении 1:2 в C_6H_6 при 50°C в течение 3 ч аналогично [17]. Белое пастообразное вещество. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 88.0.

О-Монотерпенил-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил(гидродитио)фосфонаты 4b, с синтезировали при взаимодействии 2,4-ди(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дителиадифосфетан-2,4-дисульфида с (1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-мен-

толом (**4b**) и (1*S*)-эндо-(–)-борнеолом (**4c**) в мольном соотношении 1:2 в бензоле при 50°C в течение 1.5–4.5 ч по методу [17].

О-(1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-2-Изопропил-5-метилциклогекс-1-ил-3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенил(гидродитио)фосфонат (4b). Белое пастообразное вещество. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 86.6.

О-{эндо-(1*S*)-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(–)-3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенил(гидродитио)фосфонат (4c). Бесцветные кристаллы, т.пл. 85–87°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –8.5 (*c* 1.03, EtOH). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 86.7.

Пиридоксиний О-(1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-2-изопропил-5-метилциклогекс-1-ил-4-метоксифенил-фосфонодитиоат (3a) (общая методика). К раствору 0.4 г (1.1 ммоль) дитиокислоты **1a** в смеси 5 мл C_6H_6 и 5 мл EtOH при 20°C в токе сухого аргона при перемешивании прибавляли порциями 0.19 г (1.1 ммоль) пиридоксина **2a**. Смесь нагревали при перемешивании при 50°C в течение 2 ч. Полученный прозрачный раствор упаривали 1 ч в вакууме (0.5 мм рт.ст.) при 40°C и 1 ч при 0.02 мм рт.ст. при (40°C). Выход 0.5 г (85%), низкоплавкое белое вещество, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –2.3 (*c* 0.92, EtOH). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3286 с.о.ш (O–H), 3079 сл (=C–H, Ar), 2955 с, 2926 с, 2870 с $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3)$, $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$, 2729 с.ш (NH^+), 1595 с, 1570 сл, 1541 с $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$, 1498 с $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 1387 с, 1368 с $\delta_{\text{s,гем.}}(\text{CH}_3\text{CCH}_3)$, 1026 с (PO–C), 928 с $\delta(\text{O–C, OC–C})$, 666 с (P=S), 558 с (P–S). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.79 д (3H, H^8 , 3J 7.0 Гц), 0.89 д (6H, H^9 , H^{10} , 3J 6.6 Гц), 0.91 д (6H, H^9 , H^{10} , 3J 7.1 Гц), 0.93–0.96 м (1H, H^7), 1.11–1.15 м (1H, H^5), 1.35–1.46 м (2H, H^3), 1.56–1.69 м (2H, H^4), 1.91–1.96 м (2H, H^6), 2.63 с (3H, H^9), 3.80 с (3H, $\text{H}^{7''}$), 3.81–3.92 м (1H, H^1), 4.71 с (2H, H^7), 5.20 с (2H, H^8), 6.85 д (2H, $\text{H}^{3''}$, $\text{H}^{5''}$, 3J 6.4 Гц), 6.86 д (2H, $\text{H}^{3''}$, $\text{H}^{5''}$, 3J 6.7 Гц), 8.04 д.д (2H, $\text{H}^{2''}$, H^6 , 3J 8.8, $^3J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц), 8.24 с (1H, $\text{H}^{2'}$). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6 –EtOH, 1:1), δ , м.д.: 106.4. Масс-спектр MALDI TOF, матрица – 2,5-дигидроксibenзойная кислота, ацетон, m/z : 483.3 [$M - S - \text{CH}_3 + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 57.23; H 6.93; N 2.32; P 5.53; S 12.52. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{PS}_2$. Вычислено, %: C 56.90; H 7.26; N 2.65; P 5.87; S 12.15. M 527.7.

Соединения **3a–e** и **6a–c** получали аналогично, соли **5a** и **c** синтезировали в C_6H_6 при 50°C в течение 2.5–3 ч (метод *a*), соединение **5b** – в смеси EtOH– C_6H_6 в соотношении 1:1 при 20°C в течение 1 ч (метод *b*) в виде белых низкоплавких или пастообразных веществ.

Пиридоксиний О-[(1*R*)-эндо-(+)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-4-метоксифенил-фосфонодитиоат (3b). Выход 0.5 г (85%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +4.0 (*c* 0.37, EtOH). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3355 с.о.ш (O–H), 2954 с, 2924 с, 2854 с $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3)$, $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$, 2708 сл (NH^+), 1619 сл, 1595 с, 1569 сл, 1539 с $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$, 1459 с $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 1385 с $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)_2\text{C}$, 1033 с (PO–C), 919 сл $\delta(\text{O–C, OC–C})$, 669 с (P=S), 530 с (P–S). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.91 с (3H, H^8), 0.98 с (3H, H^8), 1.01 с (6H, H^9 , H^{10}), 1.12 с (6H, H^9 , H^{10}), 1.17 с (6H, H^9 , H^{10}), 1.38–1.49 м (2H, H^5), 1.58–1.63 м (1H, H^4), 1.66–1.76 м (2H, H^6 ; 2H, H^7), 2.64 с (3H, H^9), 3.87 с (3H, $\text{H}^{7''}$), 4.299 д (1H, H^2 , $^3J_{\text{PH}}$ 17.7 Гц), 4.3004 д (1H, H^2 , $^3J_{\text{PH}}$ 17.7 Гц), 4.74 с (2H, H^7), 5.23 с (2H, H^8), 5.50–5.70 м (3H, OH), 6.899 д (2H, $\text{H}^{3''}$, $\text{H}^{5''}$, 3J 8.9 Гц), 6.906 д (2H, $\text{H}^{3''}$, $\text{H}^{5''}$, 3J 8.9 Гц), 8.17 д.д (2H, $\text{H}^{2''}$, H^6 , 3J 8.8, $^3J_{\text{PH}}$ 13.3 Гц), 8.23 с (1H, $\text{H}^{2'}$). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6 –EtOH, 1:1), δ , м.д.: 106.1. Найдено, %: C 56.87; H 6.94; N 2.38; P 5.76; S 12.53. $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{PS}_2$. Вычислено, %: C 57.12; H 6.90; N 2.66; P 5.89; S 12.20.

Пиридоксиний О-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)–триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил-4-метоксифенил-фосфонодитиоат (3c). Выход 0.49 г (83%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +0.26 (*c* 1.04, EtOH). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3259 с.о.ш (O–H), 3081 сл (=C–H, Ar), 2962 с, 2885 с, 2851 с $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3)$, $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$, 2748 с (NH^+), 1595 с, 1570 сл, 1540 с $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$, 1498 с $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 1387 с, 1362 с $\delta_{\text{s,гем.}}(\text{CH}_3\text{CCH}_3)$, 1027 о.с (PO–C), 930 с $\delta(\text{O–C, OC–C})$, 665 с (P=S), 558 с (P–S). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.09–1.15 м (2H, C^7H_2), 1.19 с (6H, H^9 , H^{10}), 1.20 д (3H, H^8 , 3J 7.1 Гц), 1.21 с (6H, H^9 , H^{10}), 2.23 с (3H, H^9), 2.24–2.26 м (1H, H^2), 2.39–2.40 м (2H, H^4), 2.55–2.59 м (1H, C^1H , 1H, C^5H), 3.87 с (3H, $\text{H}^{7''}$), 3.86–3.96 м (1H, H^3), 4.66 с (2H, H^7), 5.05 с (2H, H^8), 6.96 д (2H, $\text{H}^{3''}$, $\text{H}^{5''}$, 3J 7.6 Гц), 8.00 д.д (2H, $\text{H}^{2''}$, H^6 , 3J 8.8, $^3J_{\text{PH}}$ 13.4 Гц), 8.09 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6H_6 –EtOH, 1:1), δ , м.д.: 105.5. Найдено, %: C 57.45; H 6.55; N 2.98; P 5.56;

S 12.56. $C_{25}H_{36}NO_5PS_2$. Вычислено, %: C 57.12; H 6.90; N 2.66; P 5.89; S 12.20.

Пиридоксиний *rac*-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил-4-метоксифенилфосфонитиоат (3d). Выход 0.5 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 150–152°C. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3234 с.о.ш (O–H), 3071 сл (=C–H, Ar), 2971 с, 2930 с, 2879 с $\nu_{as,s}(CH_3)$, $\nu_{as,s}(CH_2)$, 2779 с (NH^+) , 1594 с, 1566 сл, 1539 с $(C=C, Ar)$, 1495 с $\delta_{as}(CH_3)$, 1389 с $\delta_s(CH_3)$, 1000 с $(PO-C)$, 970 с $\delta(O-C, OC-C)$, 668 с $(P=S)$, 547 с $(P-S)$. Спектр ЯМР 1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0.83 с (3H, H^8), 0.94 с (6H, H^9 , H^{10}), 1.07 с (6H, H^9 , H^{10}), 1.01–1.08 м (2H, H^5), 1.47–1.56 м (2H, H^3), 1.63–1.77 м (1H, H^4 , 2H, H^6), 2.58 с (3H, H^9), 3.58–3.66 м (1H, H^1), 3.83 с (3H, $H^{7''}$), 4.65 с (2H, H^7), 5.06 с (2H, $H^{8'}$), 6.682 д (2H, $H^{3''}$, $H^{5''}$, 3J 7.1 Гц), 8.00 д.д (2H, $H^{2''}$, $H^{6''}$, 3J 8.6, $^3J_{PH}$ 13.5 Гц), 8.08 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ ($CD_3OD-CCl_4$, 1:1), δ , м.д.: 14.3 (C^8), 16.0 (C^9), 19.3 (C^9 , C^{10}), 19.7 (C^9 , C^{10}), 27.0 (C^5), 34.8 (C^6), 36.7 (C^3), 40.5 (C^4), 45.0 (C^7), 54.4 (C^1), 58.3 ($C^{7''}$), 62.3 (C^8), 64.0 (C^7), 78.9 (C^1), 112.2 ($C^{3''}$, $C^{5''}$), 121 ($C^{1''}$), 130.0 ($C^{2''}$, $C^{6''}$), 35.0 ($C^{3'}$, $C^{4'}$), 144.0 ($C^{6'}$), 158.0 ($C^{4'}$), 163.0 ($C^{4''}$). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (C_6H_6-EtOH , 1:1), δ , м.д.: 101.7. Найдено, %: C 57.36; H 6.83; N 2.42; P 5.72; S 12.56. $C_{25}H_{36}NO_5PS_2$. Вычислено, %: C 57.12; H 6.90; N 2.66; P 5.89; S 12.20.

Пиридоксиний О-2-изопропил-5-метилфен-1-ил-4-метоксифенилфосфонитиоат (3e). Выход 0.5 г (84%). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3287 с.о.ш (O–H), 2907 о.с $\nu_{as,s}(CH_3)$, $\nu_{as,s}(CH_2)$, 2715 пл (NH^+), 1596 с, 1570 сл, 1541 с $(C=C, Ar)$, 1498 с $\delta_{as}(CH_3)$, 1386 с, 1368 с $\delta_{s,гем.}(CH_3CCH_3)$, 1030 о.с $(PO-C)$, 934 с $\delta(O-C, OC-C)$, 670 с $(P=S)$, 550 с $(P-S)$. Спектр ЯМР 1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.14 д (6H, H^9 , H^{10} , 3J 7.3 Гц), 1.25 с (3H, C^8), 2.55 с (3H, C^9), 3.82 с (3H, $C^{7''}$), 4.63 с (2H, H^7), 5.07 с (2H, H^8), 6.828 д (2H, $H^{3''}$, $H^{5''}$, 3J 8.8 Гц), 6.835 д (2H, $H^{3''}$, $H^{5''}$, 3J 8.8 Гц), 6.81–6.85 м (1H, H^4 , 1H, H^3 , 1H, H^6H), 7.81 с (1H, $H^{2''}$), 8.04 д.д (2H, $H^{2''}$, $H^{6''}$, 3J 8.8, $^3J_{PH}$ 13.3 Гц). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (C_6H_6-EtOH , 1:1), δ , м.д.: 104.1. Найдено, %: C 57.21; H 6.55; N 2.32; P 5.65; S 12.67. $C_{25}H_{32}NO_5PS_2$. Вычислено, %: C 57.56; H 6.18; N 2.69; P 5.94; S 12.29.

Пиридоксиний О-[(1R)-эндо-(+)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-4-бутоксифенилфосфонитиоат (5a). Выход 0.5 г (88%), $[\alpha]_D^{20}$

+101.9 (с 0.43, Me_2SO). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3388 с.о.ш (O–H), 3061 сл (=C–H, Ar), 2968 с, 2972 с $\nu_{as,s}(CH_3)$, $\nu_{as,s}(CH_2)$, 2689 с (NH^+) , 1595 с, 1566 сл, 1542 с $(C=C, Ar)$, 1498 с $\delta_{as}(CH_3)$, 1310 сл $\delta_s(CH_3)$, 1026 о.с $(PO-C)$, 954 с $\delta(O-C, OC-C)$, 672 с $(P=S)$, 537 с $(P-S)$. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.84 с (3H, H^8), 1.00 т (3H, $H^{10''}$, 3J 7.2 Гц), 1.07 с (3H, H^8), 1.10 с (3H, H^8), 1.18 с (6H, H^9 , H^{10}), 1.12 с (6H, H^9 , H^{10}), 1.27 с (6H, H^9 , H^{10}), 1.11–1.12 м (2H, H^6), 1.24–1.26 м (2H, H^7), 1.46–1.49 м (2H, H^5), 1.49–1.51 м (2H, H^9), 1.61–1.63 м (1H, H^4), 1.78–1.83 м (2H, $H^{8''}$), 2.18 с (3H, H^9), 4.05 т (3H, $H^{7''}$, 3J 6.7 Гц), 4.29–4.35 м (1H, H^2), 4.51 с (2H, H^7), 4.55 с (2H, $H^{8'}$), 6.98 д (2H, $H^{3''}$, $H^{5''}$, 3J 8.2 Гц), 6.99 д (2H, $H^{3''}$, $H^{5''}$, 3J 8.0 Гц), 7.81 с (1H, $H^{2''}$), 7.96 д.д (2H, $H^{2''}$, $H^{6''}$, 3J 8.8, $^3J_{PH}$ 15.7 Гц). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 102.4. Найдено, %: C 58.91; H 7.12; N 2.12; P 5.13; S 11.68. $C_{28}H_{42}NO_5PS_2$. Вычислено, %: C 59.23; H 7.46; N 2.47; P 5.46; S 11.30.

Пиридоксиний О-(–)-(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогекс-1-ил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилфосфонитиоат (5b). Выход 0.48 г (87%), $[\alpha]_D^{20}$ –5.5 (с 1.04, EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3618 с $(O-H, Ar)$, 3357 о.с.о.ш (O–H), 2931 с, 2887 с $\nu_{as,s}(CH_3)$, $\nu_{as,s}(CH_2)$, 2701 пл (NH^+), 1636 сл, 1539 с $(C=C, Ar)$, 1427 с $\delta_{as}(CH_3)$, 1385 с $\delta_s(CH_3)$, 1040 о.с $(PO-C)$, 925 с $\delta(O-C, OC-C)$, 664 с $(P=S)$, 569 с $(P-S)$. Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.81 д (3H, H^8 , 3J 6.6 Гц), 0.938 д (6H, H^9 , H^{10} , 3J 7.1 Гц), 0.94 д (6H, H^9 , H^{10} , 3J 7.1 Гц), 0.97–1.03 м (1H, H^7), 1.08–1.12 м (1H, H^5), 1.44–1.46 м (2H, H^3), 1.46 с (18H, $H^{8''}$), 1.62–1.71 м (2H, H^4), 1.92–1.97 м (2H, H^6), 2.19–2.26 м (1H, H^2), 2.56 с (3H, H^9), 3.63–3.67 м (1H, H^1), 4.65 с (2H, H^7), 5.03 с (2H, $H^{8'}$), 7.96 д (2H, $H^{2''}$, $H^{6''}$, $^3J_{PH}$ 14.8 Гц), 8.605 с (1H, $H^{2''}$). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ ($CD_3OD-CCl_4$, 1:1), δ , м.д.: 14.9 (C^8), 15.3 (C^9), 20.5 (C^9 , C^{10}), 21.7 (C^9 , C^{10}), 23.0 (C^3), 25.4 (C^7), 29.7 ($C^{8''}$), 31.7 (C^5), 34.5 (C^4), 44.7 (C^6), 49.8 (C^2), 58.5 (C^8), 58.8 (C^7), 84.2 (C^1), 102.1 ($C^{1''}$), 127.1 ($C^{2''}$, $C^{6''}$), 127.3 ($C^{2''}$, $C^{6''}$), 131.7 ($C^{2'}$), 134.2 (C^3), 135.7 ($C^{4'}$), 137.0 ($C^{3''}$, $C^{5''}$), 147.0 (C^5), 163.3 ($C^{4''}$), 164.2 ($C^{4''}$). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (C_6H_6-EtOH , 1:1), δ , м.д.: 108.9. Найдено, %: C 61.56; H 8.23; N 2.01; P 4.76; S 10.52. $C_{32}H_{52}NO_5PS_2$. Вычислено, %: C 61.41; H 8.37; N 2.24; P 4.95; S 10.25.

Пиридоксиний О-{эндо-(1S)-1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(-)-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилфосфонодитиоат (5с). Выход 0.48 г (87%), бесцветные кристаллы, т.пл. 88–90°C, $[\alpha]_D^{20}$ –2.9 (*c* 1.00, C₆H₆). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3630 ν (O–H, Ar), 3307 ν (O–H), 2954 ν , 2875 $\nu_{as,s}$ (CH₃), $\nu_{as,s}$ (CH₂), 2682 ν (NH⁺), 1579 ν , 1540 ν , 1479 ν (C=C, Ar), 1428 ν δ_{as} (CH₃), 1390 ν , 1366 ν $\delta_{s, \text{гем.}}$ (CH₃CCH₃), 1021 ν (PO–C), 994 ν δ (O–C, OC–C), 663 ν (P=S), 567 ν (P–S). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.86 ν (3H, H⁸), 0.87 ν (6H, H⁹, H¹⁰), 0.88 ν (6H, H⁹, H¹⁰), 1.22–1.31 м (2H, H⁵), 1.48 ν (18H, H⁸), 1.70–1.80 м (2H, H³), 1.82–1.94 м (2H, H⁶), 2.25–2.33 м (1H, H⁴), 2.80 ν (3H, H⁹), 4.99 ν (2H, H⁷), 5.20 ν (2H, H⁸), 5.55–6.00 м (1H, H²), 7.69 ν (1H, H²), 7.85 д (2H, H², H⁶, ³J_{PH} 17.0 Гц), 7.86 д (2H, H², H⁶, ³J_{PH} 17.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (C₆H₆), δ , м.д.: 103.6. Найдено, %: C 61.23; H 8.28; N 1.93; P 5.18; S 9.92. C₃₂H₅₀NO₅PS₂. Вычислено, %: C 61.61; H 8.08; N 2.25; P 4.96; S 10.28.

3,3,7-Триметил-1H,3H,5H-2,4-диоксепин[5,6-е]пиридиний-8-ол О-{(1R)-эндо-(+)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-4-метоксифенилфосфонодитиоат (6а). Выход 0.26 г (65%), $[\alpha]_D^{20}$ +75.5 (*c* 0.86, EtOH). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3369 ν (O–H), 2944 ν , 2875 $\nu_{as,s}$ (CH₃), $\nu_{as,s}$ (CH₂), 2747 ν (NH⁺), 1633 ν , 1596 ν , 1499 ν (C=C, Ar, C=N, Ar), 1462 ν δ_{as} (CH₃), 1385 ν δ_s (CH₃), 1030 ν (PO–C), 920 ν δ (OC–C, C–C), 698 ν (P=S), 527 ν (P–S). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 0.85 ν (3H, H⁹), 0.99 ν (3H, H¹⁰), 1.09 ν (3H, H⁸), 1.39–1.41 м (4H, H⁵), 1.45–1.47 м (4H, H⁶), 1.48 ν (6H, H¹¹, H¹²), 1.66–1.68 м (4H, H³), 1.69–1.71 м (2H, H⁴), 2.45 ν (3H, H⁹), 3.89–3.92 м (1H, H²), 4.73 ν (2H, H⁷), 4.94 ν (2H, H⁸), 6.77 д (2H, H³, H⁵, ³J 8.8 Гц), 6.78 д (2H, H³, H⁵, ³J 8.8 Гц), 7.54 д.д (2H, H², H⁶, ³J 9.3, ³J_{PH} 14.3 Гц), 7.70 ν (1H, H²). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (C₆H₆–EtOH, 1:1), δ , м.д.: 105.3. Найдено, %: C 59.66; H 7.02; N 2.56; P 5.23; S 11.72. C₂₈H₄₀NO₅PS₂. Вычислено, %: C 59.45; H 7.13; N 2.48; P 5.48; S 11.34.

3,3,7-Триметил-1H,3H,5H-2,4-диоксепин[5,6-е]пиридиний-8-ол О-2-изопропил-5-метилфен-6-ил-4-метоксифенилфосфонодитиоат (6б). Выход 0.3 г (75%). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3356 ν (H–O), 2958 ν , 2930 $\nu_{as,s}$ (CH₃), $\nu_{as,s}$ (CH₂),

2660 ν (NH⁺), 1620 ν , 1594 ν , 1572 ν , 1538 ν , 1499 ν (C=C, Ar, C=N, Ar), 1420 ν δ_{as} (CH₃), 1384 ν δ_s (CH₃), 1031 ν (PO–C), 930 ν δ (O–C, OC–C), 664 ν (P=S), 545 ν (P–S). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 1.19 д (6H, H⁹, H¹⁰, ³J 7.1 Гц), 1.50 ν (6H, H¹¹, H¹²), 2.14 ν (3H, H⁸), 2.58 ν (3H, H⁹), 2.77 септет (1H, H⁷, ³J 7.1 Гц), 3.82 ν (3H, H⁷), 4.78 ν (2H, H⁷), 5.01 ν (2H, H⁸), 6.556 д (2H, H³, H⁵, ³J 8.1 Гц), 6.558 д (2H, H³, H⁵, ³J 7.1 Гц), 6.85 д.д (2H, H², H⁶, ³J 8.8, ³J_{PH} 11.5 Гц), 7.93–7.96 м (1H, H⁵), 7.99 ν (1H, H²). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (C₆H₆–EtOH, 1:1), δ , м.д.: 105.5. Найдено, %: C 59.65; H 6.54; N 2.21; P 5.38; S 11.76. C₂₈H₃₆NO₅PS₂. Вычислено, %: C 59.87; H 6.46; N 2.49; P 5.51; S 11.42.

3,3,7-Триметил-1H,3H,5H-2,4-диоксепин[5,6-е]пиридиний-8-ол О-{эндо-(1S)-1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(-)-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилфосфонодитиоат (6с). Выход 0.37 г (84%), бесцветные кристаллы, т.пл. 98–100°C, $[\alpha]_D^{20}$ +107.5 (*c* 1.16, EtOH). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3329 ν (O–H, Ar), 3246 ν (H–O), 3072 ν , 3034 ν (=CH, Ar), 2951 ν (C=C, Ar), 2874 $\nu_{as,s}$ (CH₃), $\nu_{as,s}$ (CH₂), 2764 ν (NH⁺), 1621 ν , 1591 ν , 1509 ν (C=C, Ar, C=N, Ar), 1455 ν δ_{as} (CH₃), 1390 ν , 1364 ν $\delta_{s, \text{гем.}}$ (CH₃CCH₃), 1030 ν (PO–C), 994 ν δ (O–C, OC–C), 679 ν (P=S), 536 ν (P–S). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 0.61 ν (3H, H⁹), 0.74 ν (3H, H⁸), 0.83 ν (3H, H⁹), 0.85 ν (3H, H⁹), 0.86 ν (3H, H¹⁰), 0.90 ν (3H, H¹⁰), 1.42 ν (18H, H⁸), 1.43 ν (6H, H¹¹, H¹²), 1.25–1.33 м (2H, H⁵), 1.64–1.77 м (2H, H³), 1.92 ν (3H, H⁹), 2.30–2.39 м (2H, H⁶), 2.49–2.58 м (1H, H⁴), 3.97 ν (2H, H⁷), 4.75 ν (2H, H⁸), 5.22 д (1H, H², ³J_{PH} 13.5), 7.96 д (2H, H², H⁶, ³J_{PH} 15.0 Гц), 8.66 ν (1H, H²), 8.68 ν (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CD₃OD–CCl₄, 1:1), δ , м.д.: 13.4 (C⁸), 18.4, 18.6 (C⁹, C¹⁰), 19.4 (C⁹), 21.9 (C⁶), 24.0 (C⁵), 27.9 (C¹¹, C¹²), 29.7 (C⁸), 34.5 (C³), 38.2 (C⁴), 48.9 (C⁷), 49.5 (C¹), 55.9 (C⁸), 59.7 (C⁷), 80.0 (C²), 100.8 (C¹⁰), 118.8 (C³), 122.6 (C⁴), 126.3 (C²), 130.2 (C², C⁶), 146.5 (C³, C⁵), 147.0 (C⁵), 153.0 (C⁶), 157.0 (C⁴). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (C₆H₆–EtOH), δ , м.д.: 108.3. Найдено, %: C 63.63; H 8.55; N 2.18; P 4.91; S 9.93. C₃₅H₅₄NO₅PS₂. Вычислено, %: C 63.32; H 8.20; N 2.11; P 4.67; S 9.66.

Изучение антимикробной активности. Музейные штаммы микроорганизмов выращивали в питательных средах Сабуро (для *Candida*

albicans ATCC 885-653) и Мюллера–Хинтона (для *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и *Bacillus cereus*). Точность измерений величин зоны задержки роста микрофлоры равна 0.1 мм. Суточные культуры микроорганизмов отстандартизовывали по стандарту мутности до 0.5 по МакФарланду (1.5×10^8 КОЕ/мл). Поверхности питательных сред чашек Петри инокулировали отстандартизованной культурой и инкубировали при 35°C в течение 24–48 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Арилдитиофосфоновые кислоты, полученные из 2,4-диарил-1,3,2,4-дитадифосфетан-2,4-дисульфидов и монотерпеновых спиртов, в реакциях с пиридоксинами образуют пиридоксиниевые соли дитиокислот фосфора. В этих реакциях гидроксильные группы пиридоксина участия не принимают. Семичленный циклический ацетонид пиридоксина как производное пиридоксина с частично защищенными гидроксильными группами реагирует с О-монотерпениларилдитиофосфоновыми кислотами с повышением координационного числа атома азота. Пиридоксиний арилдитиофосфонаты проявили высокую антибактериальную активность по отношению к *Bacillus cereus*. Ряд из синтезированных солей по фунгицидному действию на *Candida albicans* приближается к фунгициду трифлюорометилу.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность О.К. Поздееву и М.П. Шулаевой (Казанская государственная медицинская академия) за проведение антимикробных исследований.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Распределенного коллективного спектро-аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федерального исследовательского центра «Казанского научного центра Российской академии наук» за проведенные спектральные исследования и элементный анализ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства

Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»). Часть работы (Э.С. Батыева) выполнена в рамках государственного задания Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Низамов Ильяс Саидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2058-773X>

Яковлев Андрей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5313-2494>

Низамов Ильнар Дамирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8243-3533>

Мавров Егор Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2114-8763>

Батыева Эльвира Салиховна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3142-0679>

Черкасов Рафаэль Асхатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8604-9953>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cushnie T.P.T., Cushnie B., Lamb A.J. *Int. J. Antimicrob. Agents*. **2014**, 44, 377–386. doi 10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001
2. Newman D.J., Cragg G.M. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629–661. doi 10.1021/acs.jnatprod.5b01055
3. *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*. Ed. E. Fattorusso, O. Tagliatella-Scafati. Weinheim: Wiley-VCH. **2008**.
4. Zelder F., Sonnay M., Prieto L. *Chembiochem*. **2015**, 16, 1264–1278. doi 10.1002/cbic.201500072
5. Spector R., Johanson C.E. *J. Neurochem.* **2007**, 103, 425–438. doi 10.1111/j.1471-4159.2007.04773.x
6. Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C., Hellmann H. *Molecules*. **2009**, 14, 329–351. doi 10.3390/molecules14010329
7. Rice L.B. *Am. J. Med.* **2006**, 119, Suppl. 1. S11–S19. doi 10.1016/j.amjmed.2006.03.012
8. Штырлин Ю.Г., Петухов А.С., Стрельник А.Д., Штырлин Н.В., Иксанова А.Г., Пугачев М.В., Павельев Р.С., Дзюркевич М.С., Гарипов М.Р., Балакин К.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, 68, 911–945 [Shtyrlyn Y.G., Petukhov A.S., Strelnik A.D., Shtyr-

- lin N.V., Iksanova A.G., Pugachev M.V., Pavelyev R.S., Dzyurkevich M.S., Garipov M.R., Balakin K.V. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 911–945.] doi 10.1007/s11172-019-2504-5
9. Pugachev M.V., Shtyrlin N.V., Sysoeva L.P., Nikitina E.V., Abdullin T.I., Iksanova A.G., Il'eva A.A., Musin R.Z., Berdnikov E.A., Shtyrlin Y.G. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4388–4395. doi 10.1016/j.bmc.2013.04.051
10. Pugachev M.V., Shtyrlin N.V., Sapozhnikov S.V., Sysoeva L.P., Iksanova A.G., Nikitina E.V., Musin R.Z., Lodochnikova O.A., Berdnikov E.A., Shtyrlin Yu.G. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7330–7342. doi 10.1016/j.bmc.2013.09.056
11. Kayumov A.R., Nureeva A.A., Trizna E.Yu., Gazizova G.R., Bogachev M.I., Shtyrlin N.V., Pugachev M.V., Sapozhnikov S.V., Shtyrlin Yu.G. *Biomed. Res. Int.* **2015**, 1–10. doi 10.1155/2015/890968
12. Nikitina E.V., Zeldi M.I., Pugachev M.V., Sapozhnikov S.V., Shtyrlin N.V., Kuznetsova S.V., Evtygin V.E., Bogachev M.I., Kayumov A.R., Shtyrlin Yu.G. *World J. Microb. Biot.* **2015**, *32*, 5. doi 10.1007/s11274-015-1969-0
13. Shtyrlin N.V., Sapozhnikov S.V., Koshkin S.A., Iksanova A.G., Sabirov A.H., Kayumov A.R., Nureeva A.A., Zeldi M.I., Shtyrlin Y.G. *Med. Chem.* **2015**, *11*, 656–665. doi 10.2174/1573406411666150504122930
14. de Cássia da Silveira e Sá R., Andrade N.L., de Sousa P.D. *Molecules.* **2013**, *18*, 1227–1254. doi 10.3390/molecules18011227
15. Dang T., Nizamov I.S., Salikhov R.Z., Sabirzyanova L.R., Vorobev V.V., Burganova T.I., Shaidoullina M.M., Batyeva E.S., Cherkasov R.A., Abdullin T.I. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *25*, 100–109. doi 10.1016/j.bmc.2018.11.017
16. Nizamov I.S., Belov T.G., Nizamov I.D., Nikitin Ye.N., Akhmedova G.R., Shilnikova O.V., Timushev I.D., Salikhov R.Z., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2021**, *196*, 431–438. doi 10.1080/10426507.2020.1854255
17. Софронов А.В., Альметкина Л.А., Никитин Е.Н., Низамов И.С., Черкасов Р.А. *ЖОрХ.* **2010**, *46*, 304–305. [Sofronov A.V., Al'metkina L.A., Nikitin E.N., Nizamov I.S., Cherkasov R.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 300–301.] doi 10.1134/S1070428009020260
18. Crutchfield M.M., Dungan C.H., Letcher J.H., Mark V., Van Wazer J.R. *Topics in Phosphorus Chemistry. P³¹ Nuclear Magnetic Resonance*. Ed. M. Grayson, E.J. Griffith. New York: Wiley and Sons. **1967**, 5, 492.
19. Шагидуллин Р.Р., Чернова А.В., Виноградова В.С., Мухаметов Ф.С. *Атлас ИК-спектров фосфорорганических соединений (интерпретированные спектрограммы)*. М.: Наука, **1984**, 336.
20. Korytnik W. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3724–3726. doi 10.1021/JO01057A532
21. Штырлин Н.В., Стрельник А.Д., Сысоева Л.П., Лодочникова О.А., Климовицкий Е.Н., Штырлин Ю.Г. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 1274–1275. [Shtyrlin N.V., Strel'nik A.D., Sysoeva L.P., Lodochnikova O.A., Klimovitskiy E.N., Shtyrlin Yu.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1266–1268.] doi 10.1134/S1070428009080314
22. Штырлин Н.В., Лодочникова О.В., Пугачев М.В., Маджидов Т.И., Сысоева Л.П., Литвинов И.А., Климовицкий Е.Н., Штырлин Ю.Г. *ЖОрХ.* **2010**, *46*, 569–575. [Shtyrlin N.V., Lodochnikova O.A., Pugachev M.V., Madzhidov T.I., Sysoeva L.P., Litvinov I.A., Klimovitskii E.N., Shtyrlin Yu.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 561–567.] doi 10.1134/S1070428010040202
23. Штырлин Н.В., Добрынин А.Б., Пугачев М.В., Маджидов Т.И., Сысоева Л.П., Мусин Р.З., Литвинов И.А., Климовицкий Е.Н., Штырлин Ю.Г. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 101–109. [Shtyrlin N.V., Dobrynin A.B., Pugachev M.V., Madzhidov T.I., Sysoeva L.P., Musin R.Z., Litvinov I.A., Klimovitskii E.N., Shtyrlin Y.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 100–108.] doi 10.1134/S107042801101012X
24. Shtyrlin N.V., Pavelyev R.S., Pugachev M.V., Sysoeva L.P., Musin R.Z., Shtyrlin Yu.G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3967–3970. doi 10.1016/j.tetlet.2012.05.086
25. Штырлин Ю.Г., Петухов А.С., Стрельник А.Д., Зобов В.В., Гарипов М.Р., Петров К.А., Никиташина А.Д., Сысоева Л.П., Никольский Е.Е. Пат. RU 2550080C1 (2014). РФ. Б.И. **2015**. № 13.
26. Поздеев О.К. *Медицинская микробиология*. М.: ГЭОТАР-МЕД, **2001**, 778.
27. Lecher H.Z., Greenwood R.A., Whitehouse K.C., Chao T.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5018–5022. doi 10.1021/ja01600a058
28. Кейл Б., Героут В., Гудлицкий М., Эрнест И., Протива М., Комерс Р., Моравек И. *Лабораторная техника органической химии*. Ред. Б. Кейл. М.: Мир, **1966**, 592–608. [Keil B., Herout V., Hudlicky M., Ernest I., Protiva M., Komers J.G.R., Moravek J. *Laboratorni technika organicke chemie*. Ed. B. Keil. Praha: Nakladatelstvi Československe akademie ved, **1963**.]

Pyridoxinium Salts of O-Monoterpenyl Aryldithiophosphonic Acids

I. S. Nizamov^{a, b, *}, A. A. Yakovlev^a, I. D. Nizamov^a, Ye. A. Mavrov^a,
E. S. Batyeva^b, and R. A. Cherkasov^a

^a Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan 420008 Russia

^b Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences, ul. Arbuzova, 8, Kazan 420088 Russia

*e-mail: isnizamov@mail.ru

Received November 8, 2022; revised November 12, 2022; accepted November 13, 2022

Aryldithiophosphonic acids obtained from monotерpenyl alcohols react with pyridoxine and seven-membered pyridoxine acetone to form pyridoxinium arylphosphonodithioates possessed high antibacterial activity against *Bacillus cereus*.

Keywords: pyridoxine, terpenes, dithiophosphonic acids, antimicrobial activity

НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИМЕТИЛСИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ III-ВАЛЕНТНОГО ФОСФОРА

© 2023 г. В. П. Моргалиук*, Т. В. Стрелкова, Р. У. Таказова,
А. Г. Буюновская, В. К. Брель

ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук»,
Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28
*e-mail: morgaliuk@mail.ru

Поступила в редакцию 02.11.2022 г.
После доработки 10.11.2022 г.
Принята к публикации 11.11.2022 г.

Взаимодействием гидрофосфорильных соединений различного строения с гексаметилдисилазаном при 20°C и в присутствии $ZnSO_4$ и диэтиламина с высокими выходами (89–94%) синтезированы триметилсилиловые эфиры кислот III-валентного фосфора. Реакция завершается за 4 ч, не требует применения специально подготовленных растворителей и инертной атмосферы и может быть предложена как новый синтетически полезный и простой в исполнении метод синтеза триметилсилиловых эфиров кислот III-валентного фосфора.

Ключевые слова: диалкилфосфиты, этил(фенил)фосфонит, дифенилфосфиноксид, гексаметилдисилазан, диалкил(триметилсилил)фосфиты, этил фенил(триметилсилил)фосфонит, дифенил(триметилсилил)фосфинит, диэтил(триметилсилил)амин, катализатор-реагент, $ZnSO_4$

DOI: 10.31857/S0514749223080104, EDN: JQNTDY

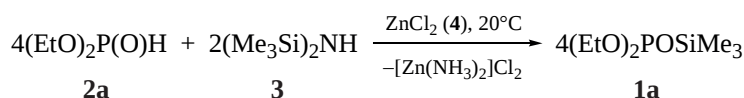
ВВЕДЕНИЕ

Триметилсилиловые эфиры кислот III-валентного фосфора (**1**) являются синтетически важными прекурсорами реакции Михаэлиса–Арбузова [1, 2]. Их применение в синтезе приводит к большему выходу целевых продуктов – производных V-валентного фосфора, в сравнении с аналогичными алкильными эфирами кислот III-валентного фосфора [1–3]. На настоящее время предложены несколько способов синтеза триметилсилиловых эфиров **1**, из которых основными являются взаимодействие гидрофосфорильных соединений (**2**) в присутствии триэтиламина [4–6], либо их натриевых производных [5–7] с триметилхлорсиланом, взаимодействие гидрофосфорильных соединений **2** с гексаметилдисилазаном **3** [10–13], или смесью гексаметилдисилазана **3** с триметилхлорсиланом

[12, 13]. Однако у этих методов имеются свои недостатки – требуется применение инертной атмосферы и безводных растворителей [4–9], либо нагрева до 110–120°C [10–15].

Ранее [16], продолжая начатые нами исследования [17, 18] по синтезу триметилсилиловых эфиров кислот III-валентного фосфора **1**, было показано, что реакция диэтилфосфита (**2a**) с дисилазаном **3** является обратимой. Равновесие реакции сдвигается в сторону целевого диалкил(триметилсилил)фосфита **1a** в присутствии хлорида цинка (**4**) как катализатора-реагента, способного, кроме катализа взаимодействия фосфита **2a** с дисилазаном **3**, также поглощать выделяющийся при реакции аммиак, делая реакцию необратимой. В присутствии $ZnCl_2$ (**4**) диэтилфосфит (**2a**) реагирует с дисилазаном **3** с саморазогревом и полной конвер-

Схема 1. Взаимодействие диэтилфосфита (**2a**) с гексаметилдисилазаном (**3**) в присутствии ZnCl_2 (**4**)



сией фосфита **2a** в диэтил(триметилсилил)фосфит (**1a**) и конечным выходом 76% [16] (схема 1).

Однако у ZnCl_2 (**4**) оказались свои недостатки, осложняющие его применение – образование взвесей при обработке реакционной массы, затрудняющих фильтрацию осадка и неполное осаждение неорганических компонентов, частично перегоняющихся с продуктом, требуя повторной перегонки, что в итоге снижает выход.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Авторами была исследована возможность применения в качестве катализатора и поглотителя аммиака сульфата цинка (**5**), нерастворимого в органических растворителях, и, подобно ZnCl_2 (**4**), также способного поглощать аммиак, выступая в роли движущей силы реакции. Предварительными экспериментами было установлено, что ZnSO_4 (**5**) катализирует взаимодействие диэтилфосфита (**2a**) с дисилазаном **3**, переходя в тетрааммиакат $[\text{Zn}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4$. При этом оптимальное отношение диэтилфосфита (**2a**) и ZnSO_4 (**5**) в реакционной системе равно 1:0.14 [0.125 моль/моль + 10 мол % избыток ZnSO_4 (**5**)]. В этом случае конверсия исходного фосфита **2a** в силилфосфит **1a** за 24 ч составила 90%. Далее было установлено, что реакция ускоряется (промотируется) в присутствии ди-

этиламина (**6**). При этом оптимальными являются 20 мол % Et_2NH (**6**) относительно диэтилфосфита (**2a**) (см. таблицу).

В роли промоторов были исследованы также дипропиламин, дибутиламин, дигексиламин и морфолин, однако они оказались менее эффективны – конверсия диэтилфосфита (**2a**) в диэтил(триметилсилил)фосфит (**1a**) в тех же условиях за 4 ч составила 79, 73, 71 и 62% соответственно.

В такой четырехкомпонентной системе при 20°C реакция диэтилфосфита (**2a**) с гексаметилдисилазаном (**3**) полностью завершается за 4 ч (схема 2).

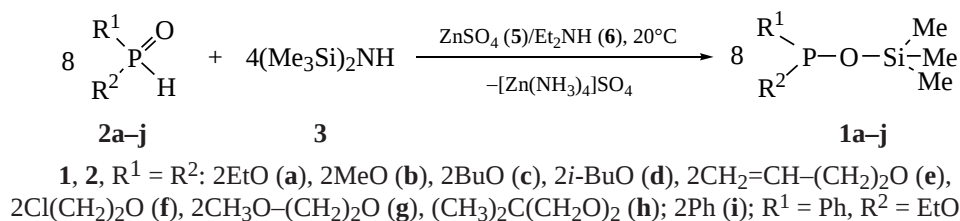
Поскольку предлагаемый новый метод представляет интерес для препаративного синтеза триметилсилиловых эфиров кислот III-валентного фосфора **1**, была изучена возможность его использования для получения силиловых эфиров **1a–j**, из исходных гидрофосфорильных соединений различного строения. Для этого в реакционную систему были введены диалкилфосфиты **2b–j**, в том числе функционализированные в алкильной цепи **2e–g**, циклический 5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан (**2h**), а также дифенилфосфиноксид (**2i**) и фенил(этил)фосфинит (**2j**) (схема 2).

Конверсия диэтилфосфита (**2a**) в диэтил(триметилсилил)фосфит (**1a**), %, при 20°C ; в зависимости от времени взаимодействия и отношения Et_2NH (**6**)/ $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{H})\text{O}$ (**2a**)^a

Et_2NH (6), мол %	Конверсия, %, в присутствии ZnSO_4 (5)				
	0.5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	24 ч
0	4	6	9	18	90
5	31	36	56	67	93
10	31	57	74	89	100
20	30	56	79	100	–
30	20	32	68	87	97
конверсия, %, без ZnSO_4 (5)					
20	44	56	70	79	84

^a Степень конверсии определена по спектрам ЯМР ^{31}P реакционных масс

Схема 2. Схема реакции диалкилфосфитов **2a–h**, дифенилфосфиноксида (**2i**) и фенил(этил)фосфонита (**2j**) с гексаметилдисилазаном **3** в присутствии ZnSO_4 (**5**) и Et_2NH (**6**)



Во всех случаях реакция полностью завершается за 4 ч взаимодействия, и с высокими выходами (89–94%) триметилсилиловых эфиров **1a–j**. При этом не наблюдается зависимости выхода конечных продуктов от строения исходных соединений **2a–j** – наличие в них функциональных групп, таких как двойная связь, хлор- и метокси-группы (фосфиты **2e–g**), циклическое строение (фосфит **2h**) или замена алкокси-заместителей на фенил (**2i, j**) не приводит к видимому снижению выхода триметилсилиловых эфиров **1e–g, 1h, i** и **j**. Также, благодаря мягким условиям и скорости протекания реакция не требует создания инертной атмосферы – признаков окисления как исходных соединений **2a–j** так и конечных продуктов **1a–j** не обнаружено; и благодаря избытку гексаметилдисилазана (**3**) минимизируется опасность гидролиза продуктов реакции.

Интересна также роль диэтиламина (**6**) в ускорении реакции гидрофосфорильных соединений **2a–j** с гексаметилдисилазаном **3** в присутствии ZnSO_4 (**5**). Очевидным объяснением представляется синтез в реакционной системе из гексаметилдисилазана **3** и Et_2NH (**6**) промежуточного соединения – диэтил(триметилсилил)амин (**7**), сильного силилирующего реагента, далее способного превращать исходные соединения **2a–j** в соответству-

ющие триметилсилиловые эфиры **1a–j** [12, 19] (см. таблицу), тем самым ускоряя реакцию (схема 3).

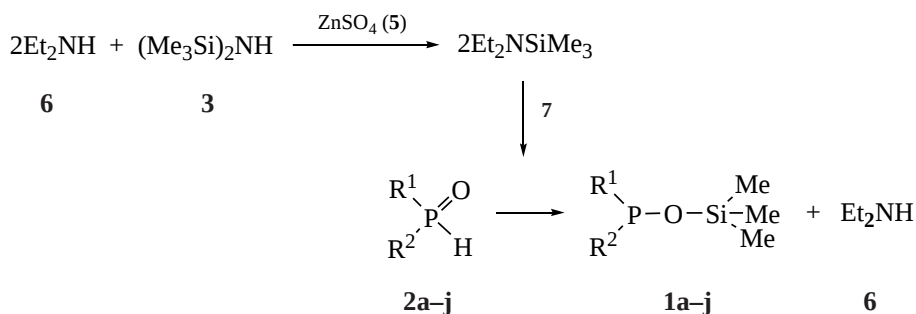
Это подтверждается ЯМР ^1H и ^{31}P спектрами реакционной системы после завершения взаимодействия, зарегистрированными в CDCl_3 , в которую исходные диметилфосфит (**2b**), дисилазан **3**, Et_2NH (**6**) и ZnSO_4 (**5**) были введены в мольном отношении 1:1.3:0.2:0.3. После завершения реакции конверсия исходного диметилфосфита (**2b**) в диметил(триметилсилил)фосфит (**1b**) была 100%, конверсия Et_2NH (**6**) в диэтил(триметилсилил)амин (**7**) – 65%.

Для проверки этого предположения диэтил(триметилсилил)амин (**7**) при 20°C был введен во взаимодействие с диметилфосфитом (**2b**), дибутилфосфитом (**2c**) и бис(2-хлорэтил)фосфитом (**2f**). По спектрам ЯМР ^{31}P реакционной системы, зарегистрированным через 30 мин взаимодействия, во всех случаях конверсия фосфитов **2b, c** и **f** в силилфосфиты **1b, c** и **f** была равна 100%, и конечные диметил(триметилсилил)фосфит (**1b**), дибутил(триметилсилил)фосфит (**1c**) и бис(2-хлорэтил)(триметилсилил)фосфит (**1f**) были выделены с выходами 91–94%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (400.13 и

Схема 3. Возможная схема взаимодействия гидрофосфорильных соединений **2a–j** с гексаметилдисилазаном **3** в присутствии диэтиламина (**6**)



161.98 МГц соответственно). Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P триметилсилиловых эфиров **1a–j** зарегистрированы в CDCl_3 . Спектры ЯМР ^{31}P реакционных масс зарегистрированы в пентане при использовании внешнего стандарта (85% H_3PO_4). Используемые в работе CDCl_3 и пентан перегнали над P_2O_5 , далее CDCl_3 хранили над свежепрокаленным K_2CO_3 в темноте при 0°C ; пентан хранили над CaH_2 при 20°C . Исходные диалкилфосфиты **2d–h** и этил(фенил)фосфонит (**2j**) синтезированы по ранее описанной методике реакцией PCl_3 или PhPCl_2 со спиртами [20]. Дифенилфосфиноксид (**2i**) синтезирован гидролизом Ph_2PCl [21]. Диалкилфосфиты **2a–c** и диэтил(триметилсилил)-амин (**7**) (Acros Organics) использованы без предварительной подготовки. Элементный анализ C, H выполнен на автоматическом анализаторе Carlo Erba 1106. Элементный анализ P выполнен спектрофотометрически на приборе Cary 100 Scan. Содержание Si определено гравиметрически по зольному остатку.

Синтез диэтил(триметилсилил)фосфита (1a). К 0.8 г (5.0 мМ) тонкоизмельчённого безводного ZnSO_4 (**5**) добавили 3.2 г (20 мМ, 10 мол % избыток) гексаметилдисилазана **3**, 5 г (36 мМ) диэтилфосфита (**2a**) и 0.53 г (0.72 мМ) диэтиламина (**6**). Интенсивно перемешивали 4 ч при 20°C . Добавили 20 мл пентана, перемешивали 30 мин, осадок отфильтровали, промыли 2×3 мл пентана, органический слой упарили в вакууме 50 мм рт.ст., и перегнали остаток при 14 мм рт.ст. Получили 7.10 г (93%) диэтил(триметилсилил)фосфита (**1a**). т.кип. $63\text{--}66^\circ\text{C}/14$ мм рт.ст. ($62\text{--}65^\circ\text{C}/14$ мм рт.ст. [16]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.19 с [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.20 т [6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц], 3.82–3.73 м [4H, 2CH_2]. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 127.43. Найдено, %: C 39.88; H 9.06; P 14.78; Si 13.35. $\text{C}_7\text{H}_{19}\text{O}_3\text{PSi}$. Вычислено, %: C 39.98; H 9.11; P 14.73; Si 13.36.

Аналогично получены следующие соединения.

Диметил(триметилсилил)фосфит (1b). Выход 89%, т.кип. $65\text{--}68^\circ\text{C}/20$ мм рт.ст. ($62\text{--}64^\circ\text{C}/17$ мм рт.ст. [9]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.12 с [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 3.31 д (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 10.4 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 127.62. Найдено, %: C 32.85; H 8.22; P 16.94; Si 15.30. $\text{C}_5\text{H}_{15}\text{O}_3\text{PSi}$. Вычислено, %: C 32.95; H 8.29; P 17.00; Si 15.42.

Дибутил(триметилсилил)фосфит (1c). Выход 94%, т.кип. $108\text{--}110^\circ\text{C}/14$ мм рт.ст. ($108^\circ\text{C}/14$ мм рт.ст. [10]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.15 с [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.90 т (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 1.40–1.28 м (4H, 2CH_2 , $2\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$), 1.55–1.46 м (4H, 2CH_2 , $2\text{O--CH}_2\text{--CH}_2$), 3.66 д.т (4H, 2CH_2 , 2P--O--CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6, $^3J_{\text{PH}}$ 6.7 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 127.34. Найдено, %: C 49.48; H 10.18; P 11.53; Si 10.49. $\text{C}_{11}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{PSi}$. Вычислено, %: C 49.59; H 10.22; P 11.63; Si 10.54.

Бис(2-метилпропил)(триметилсилил)фосфит (1d). Выход 93%, т.кип. $92\text{--}94^\circ\text{C}/14$ мм рт.ст. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.12 с [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.84–0.80 м (12H, 4CH_3), 1.75–1.69 м (2H, 2CH), 3.41–3.37 м (4H, 2CH_2). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 127.01. Найдено, %: C 49.55; H 10.29; P 11.72; Si 10.56. $\text{C}_{11}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{PSi}$. Вычислено, %: C 49.59; H 10.22; P 11.63; Si 10.54.

Бис(3-бутен-1-ил)(триметилсилил)фосфит (1e). Выход 92%, т.кип. $105\text{--}108^\circ\text{C}/14$ мм рт.ст. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.14 с [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 2.24 д.т.т [4H, $2\text{CH}_2=\text{CH--CH}_2\text{--CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 (цис), $^3J_{\text{HH}}$ 6.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.3 Гц], 3.70 12-тет (4H, 2CH_2 , 2P--O--CH_2 , $^3J_{\text{PH}}$ 6.7 Гц), 4.95 д.м [2H, $2\text{HC}=\text{CH}(\text{H})$, $^3J_{\text{HH}}$ 10.2 Гц (цис)], 5.01 д.м [2H, $2\text{HC}=\text{CH}(\text{H})$, $^3J_{\text{HH}}$ 17.1 Гц (транс)], 5.73 д.д.т [2H, $2\text{HC}=\text{CH}(\text{H})$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8, $^3J_{\text{HH}}$ 10.2 (цис), $^3J_{\text{HH}}$ 17.1 Гц (транс)]. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 127.30. Найдено, %: C 50.11; H 8.74; P 11.78; Si 10.66. $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{PSi}$. Вычислено, %: C 50.36; H 8.84; P 11.80; Si 10.71.

Бис(2-хлорэтил)(триметилсилил)фосфит (1f). Выход 92%, т.кип. $178\text{--}181^\circ\text{C}/14$ мм рт.ст. ($82^\circ\text{C}/0.08$ мм рт.ст. [22]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.19 с [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 3.54 т (4H, $2\text{CH}_2\text{--Cl}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 3.96–3.88 м (4H, 2CH_2 , 2P--O--CH_2). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 127.34. Найдено, %: C 30.17; H 6.18; P 11.33; Si 10.06.¹ $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{PSi}$. Вычислено, %: C 30.11; H 6.13; P 11.09; Si 10.06.

Бис(2-метоксиэтил)(триметилсилил)фосфит (1g). Выход 91%, т.кип. $129\text{--}131^\circ\text{C}/14$ мм рт.ст. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.11 с [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 3.24 с (6H, 2CH_3), 3.40–3.36 м (4H,

¹ Ввиду высокой летучести фосфита **1f**, определить %-ное содержание Cl не удалось.

2CH₂, 2CH₃–O–CH₂), 3.81–3.66 м (4H, 2CH₂, 2P–O–CH₂). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (CDCl₃), δ, м.д.: 127.34. Найдено, %: С 39.91; Н 8.49; Р 11.43; Si 10.33. C₉H₂₃O₅PSi. Вычислено, %: С 39.99; Н 8.57; Р 11.46; Si 10.39.

5,5-Диметил-2-триметилсилил-1,3,2-диоксафосфоринан (1h). Выход 92%, т.кип. 81–83°C/14 мм рт.ст. (81–83°C/14 мм рт.ст. [22]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.19 с [9H, Si(CH₃)₃], 0.67 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 3.16 т (2H, CH₂), 4.01–3.97 м (2H, CH₂). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (CDCl₃), δ, м.д.: 127.01. Найдено, %: С 43.19; Н 8.66; Р 13.83; Si 12.73. C₈H₁₉O₃PSi. Вычислено, %: С 43.23; Н 8.61; Р 13.93; Si 12.64.

Дифенил(триметилсилил)фосфинит (2i). Выход 92%. Бесцветные иглы, т.пл. 24–26°C, т.кип. 110–112°C/1 мм рт.ст. (т.пл. 24–26°C, т.кип. 110–112°C/1 мм рт.ст. [17, 24]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.27 с [9H, Si(CH₃)₃], 7.38–7.30 м (6H, *m,n*-H, Ph), 7.56–7.51 м (4H, *o*-H, Ph). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (CDCl₃), δ, м.д.: 94.90. Найдено, %: С 65.67; Н 60.98; Р 11.47; Si 10.02. C₁₅H₁₉O₃PSi. Вычислено, %: С 65.66; Н 6.98; Р 11.29; Si 10.24.

Этил фенил(триметилсилил)фосфонит (2j). Выход 89%. т.кип. 85–87°C/1 мм рт.ст. (85–87°C/1 мм рт.ст. [17]), Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.28 с [9H, Si(CH₃)₃], 1.21 т (3H, O–CH₂–CH₃, ³J_{H,H} 7.0 Гц), 3.97 д.д.к [1H, O–CH(H)–CH₃, ³J_{PH} 7.3, ²J_{HH} 10.2, ³J_{HH} 7.0 Гц], 4.83 д.д.к [1H, O–CH(H)–CH₃, ³J_{PH} 7.3, ²J_{HH} 10.2, ³J_{HH} 7.00 Гц], 7.59–7.56 м (2H, *o*-H, Ph), 7.43–7.38 м (3H, *m,n*-H, Ph). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (CDCl₃), δ, м.д.: 145.32. Найдено, %: С 54.25; Н 8.36; Р 12.38; Si 11.18. C₁₁H₁₇O₃PSi. Вычислено, %: С 54.51; Н 7.91; Р 12.78; Si 11.59.

Взаимодействие диметилфосфита (2b) с диэтил(триметилсилил)амином (7). К 4 г (36 Мм) диметилфосфита (2b) при перемешивании и при 20°C добавили в один прием 4.84 г (40 Мм) диэтил(триметилсилил)амин (7). Выдержали при 20°C 30 мин, отогнали в вакууме 14 мм рт.ст. избыток силиламина 7, остаток перегнали в вакууме 14 мм рт.ст. Получено 6.1 г (91%) диметил(триметилсилил)фосфита (1b).

Аналогично получены: дибутил(триметилсилил)фосфит (1c) (выход 94%) и бис(2-хлорэтил)-(триметилсилил)фосфит (1f) (выход 93%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен новый синтетически полезный и простой в исполнении метод, позволяющий с высокими выходами (82–94%) синтезировать триметилсилиловые эфиры кислот III-валентного фосфора, исходя из гидрофосфорильных соединений различного строения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Элементный анализ и регистрация спектров ЯМР ¹H и ³¹P проведены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул Института элементоорганических соединений РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Моргалюк Василий Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9845-549X>

Стрелкова Татьяна Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3485-2936>

Буяновская Анастасия Георгиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4963-3979>

Таказова Рина Уматиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3945-9233>

Брель Валерий Кузьмич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4645-3251>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Engel R., Cohen J.I. *Synthesis of Carbon–Phosphorus Bonds*. Boca Raton, London, New York, Washington: CRC Press. **2004**, 47.
2. Romanenko V.D., Shevchuk M.V., Kukhar V.P. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 2774–2801. doi 10.2174/138527211796378505
3. Рагулин В.В. *ЖОХ*. **2012**, 82, 1973–1982. [Ragulin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, 82, 1928–1937.] doi 10.1134/S1070363212120055
4. Yamamoto K., Hanjashi A., Suzuki S., Tsuji J. *Organometallics*. **1987**, 6, 974–979. doi 10.1021/om00148a014
5. Debrouwer W., Hertren D., Heugebauert T.S.A., Boydas E.B., van Speybroeck V., Catak S., Stevens C.V.

- J. Org. Chem.* **2017**, 82, 188–201. doi 10.1021/acs.joc.6b02340
6. Guin J., Souram W., van Gemmeren M., List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 355–358. doi 10.1002/anie.201409411
7. Issleib K., Walther B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 88. doi 10.1002/anie.196700881
8. Liotta D., Sunay V., Ginsberg S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2227–2229. doi 10.1021/jo00132a062
9. Li Zh., Zhu Ch., Zhao Y., *Phosp. Sulf. Relat. Elem.* **1994**, 86, 229–232. doi 10.1080/10426509408018408
10. Чернышев Е.А., Бугеренко Е.Ф., Акатьева А.С., Наумов А.Д. *ЖОХ.* **1975**, 45, 242–243. [Chernyshev E.A., Bugarenko E.F., Akat'eva A.S., Naumov A.D. *J. Gen. Chem. USSR.* **1975**, 45, 231.]
11. Sekine M., Futatsugi T., Yamada K., Hata Ts. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1982**, 11, 2509–2513. doi 10.1039/P19820002509
12. Sekine M., Futatsugi T., Yamada K., Hata Ts. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1982**, 55, 224–238. doi 10.1246/bcsj.55.224
13. Бондаренко Н.А., Цветков Е.Н. *ЖОХ.* **1991**, 59, 1361–1364. [Bondarenko N.A., Tsvetkov E.N. *J. Gen. Chem. USSR.* **1989**, 59, 1361–1364.]
14. Hammerschmidt F. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 469–475. doi 10.1002/jlac.199119910185
15. McGrath J.W., Hammerschmidt F., Prensner W., Quinn J.P., Schweifer A. *J. Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1944–1953. doi 10.1039/b821829c
16. Моргалюк В.П., Стрелкова Т.В., Буяновская, А.Г. Брель В.К. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1469–1471. [Morgalyuk V.P., Strelkova T.V., Buyanovskaya A.G., Brel V.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1442–1443.] doi 10.1134/S1070428019090276
17. Morgalyuk V., Strelkova T., Brel V. *Monatsh. Chem.* **2019**, 150, 1993–1997. doi 10.1007/s00706-019-02511-6
18. Morgalyuk V.P., Strelkova T.V., Nifant'ev E.E., Brel V.K. *Phosp. Sulf. Relat. Elem.* **2016**, 191, 1462–1463. doi 10.1080/10426507.2016.1212040
19. Гомеля Н.Д., Фещенко Н.Г. *ЖОХ.* **1991**, 61, 2541–2544. [Gomelya N.D., Feschenko N.G. *J. Gen. Chem. USSR.* **1991**, 61, 2338–2341.]
20. Santschi N., Togni A. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4189–4193. doi 10.1021/jo200522w
21. Nishizawa M., Shioji K., Kurauchi Y., Okuma K., Kohno M. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **2007**, 80, 495–497. doi 10.1246/bcsj.80.495
22. Гареев Р.Д., Логинова Г.М., Пудовик А.Н. *ЖОХ.* **1978**, 48, 1688–1698. [Gareev R.D., Loginova G.M., Pudovik A.N. *J. Gen. Chem. USSR.* **1978**, 48, 1544–1552.]
23. Morita I., Chokai Sh., Tsuda M., Kise M., Sugiyama M. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1135–1138. doi 10.1248/cpb.36.1135
24. Morgalyuk V.P., Strelkova T.V., Nifant'ev E.E., Brel V.K. *Mendeleev Comm.* **2016**, 26, 397–398. doi 10.1016/j.mencom.2016.09.010

A New Method Preparation of Trimethylsilyl Ethers of III-Valence Phosphorus

V. P. Morgalyuk*, T. S. Strelkova, R. U. Takazova, A. G. Buyanovskaya, and V. K. Brel

*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova, 28, Moscow, 119991 Russia
e-mail: morgaliuk@mail.ru

Received November 2, 2022; revised November 10, 2022; accepted November 11, 2022

By the interaction of hydrophosphoryl compounds of various structures with hexamethyldisilazane at 20°C and in the presence of ZnSO_4 and diethylamine, trimethylsilyl esters of acids of III-valent phosphorus were synthesized in high yields (89–94%). The reaction is completed in 4 hours, does not require the use of specially prepared solvents and an inert atmosphere, and can be proposed as a new synthetically useful and easy-to-perform method for the synthesis of trimethylsilyl esters of acids of III-valent phosphorus.

Keywords: dialkyl phosphites, ethyl(phenyl)phosphonite, diphenylphosphine oxide, hexamethyldisilazane, dialkyl(trimethylsilyl)phosphites, ethyl phenyl(trimethylsilyl)phosphonite, diphenyl(trimethylsilyl)phosphinite, diethyl(trimethylsilyl)amine, catalyst-reagent, ZnSO_4

УДК 547.828.1, 547.793.4

ЭФФЕКТИВНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 2-([5'-АРИЛ-2,2'-БИПИРИДИН]-6-ИЛ)-5-АРИЛ- 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

© 2023 г. М. И. Валиева^{a, b}, Е. С. Старновская^{a, b}, Д. С. Копчук^{a, b}, Э. Р. Шарафиева^{a, c},
Н. В. Словеснова^{a, b, c}, И. С. Ковалев^a, Э. В. Носова^{a, b}, Г. В. Зырянов^{a, b, *}, О. Н. Чупахин^{a, b}

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

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН),
Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22, ГСП-147

^c ФГБОУ ВО «Уральский медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 28.11.2022 г.

После доработки 10.12.2022 г.

Принята к публикации 11.12.2022 г.

Предложен удобный подход к синтезу производных 2-(2,2'-бипиридин-6-ил)-1,3,4-оксадиазолов в результате получения с использованием «1,2,4-триазиновой» методологии эфиров 5-арил-2,2'-бипиридин-6-карбоновых кислот и последующего построения 1,3,4-оксадиазольного цикла за счет модификации сложноэфирной группы.

Ключевые слова: 2-(2,2'-бипиридин-6-ил)-1,3,4-оксадиазолы, гетероциклизация, дегидратация, «1,2,4-триазиновая» методология

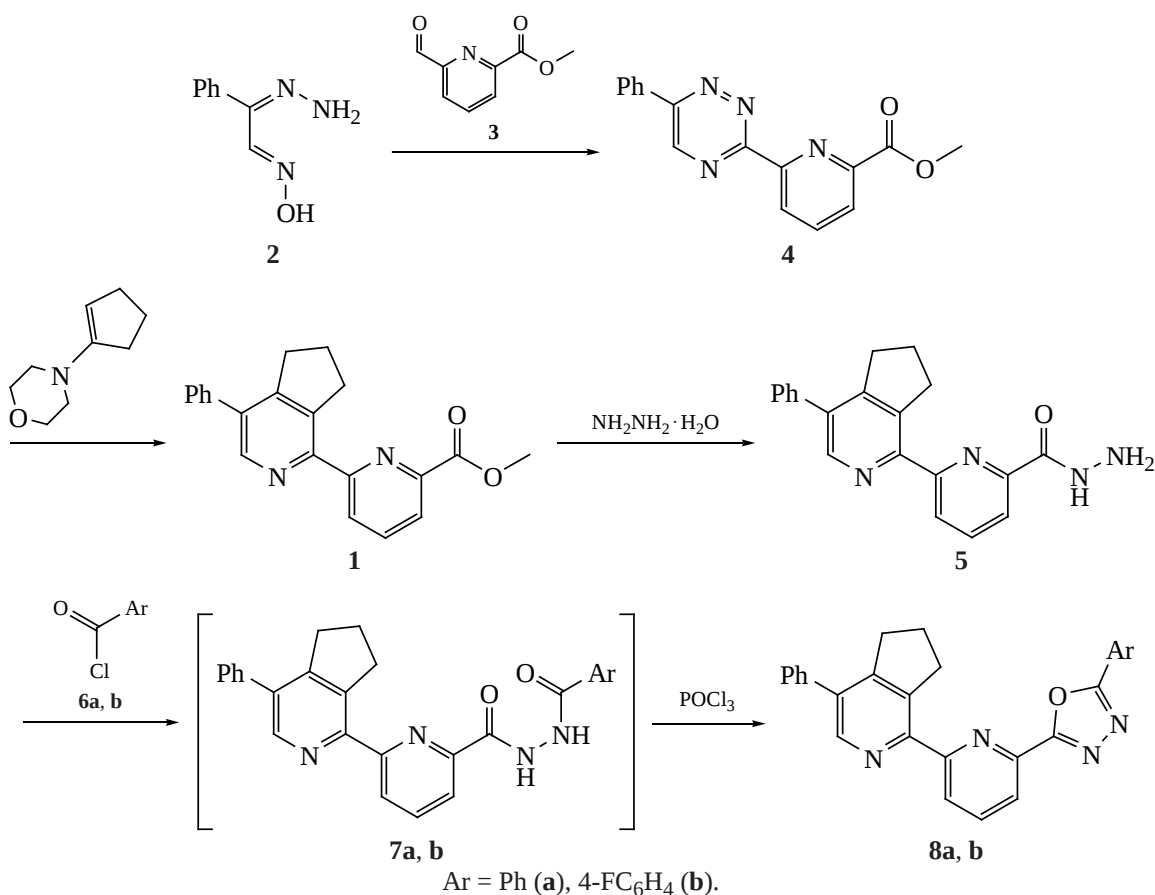
DOI: 10.31857/S0514749223080116, **EDN:** JQWHRU

Производные 1,3,4-оксадиазолов представляют интерес своей биологической активностью [1, 2]. При этом активность производных 2-(2,2'-бипиридин-6-ил)-1,3,4-оксадиазолов, являющихся объектом изучения в рамках данной работы, изучена мало. Так, среди их ближайших аналогов можно отметить 7-[5-(4-фторбензил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2-пиридил)-1,6-нафтиридин-8-ол, который проявил активность в качестве противовирусного агента в отношении ВИЧ [3, 4]. Другой пример близкой структуры – олигомерные биоподобные ионные каналы, включающие фрагмент (1,10-фенантролин-2-ил)-1,3,4-оксадиазола [5]. Так, олигомеры на основе 2,6-бис[2-(1,10-фенантролин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил]пиридина

оказались селективными по отношению к катионам калия, в то время как производное на основе 2,5-бис(1,10-фенантролин-2-ил)-1,3,4-оксадиазола не проявило селективности относительно катионов калия и натрия [6].

Методы синтеза таких структур, описанные в литературе, к настоящему времени в основном ограничены применением не очень доступных соединений. Так, описано формирование 1,3,4-оксадиазольного цикла в результате взаимодействия фрагмента 2H-тетразол-5-ила с хлорангидридами карбоновых кислот [7–10]. Также была показана сборка данной системы за счет кросс-сочетания по Сузуки, а именно присоединения остатка 2-пиридила [11]. Помимо этого, имеется пример

Схема 1



дегидратации фрагмента бисгидразида [6, 12]. Особенностью предложенного метода при этом является одновременное использование таких реагентов/растворителей, как триэтиламин, трифенилфосфин, хлороформ и четыреххлористый углерод. Следует отметить, что одновременное использование данных соединений на последнем этапе синтеза затрудняет последующее применение продукта в медицинских целях из-за риска сохранения в его составе высокотоксичных примесей [13].

Нами в данной работе предложен существенно упрощенный метод получения таких структур. Ключевым соединением при этом являлся эфир 2,2'-бипиридин-6-карбоновой кислоты **1**, полученный по описанному ранее методу [14] с использованием 1,2,4-триазиновой методологии [15, 16]. Так, конденсация гидразона изонитрозоацетофенона **2** с 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбальдегидом **3** позволяет получить триазиновый интермедиат **4** (схема 1). Известно [15], что взаимодей-

ствие 1,2,4-триазинов с такими диенофилами, как енамины, позволяет конденсировать к вновь образуемому пиридиновому кольцу алифатический карбоцикл. В соответствии с этим в результате реакции соединения **4** с 1-морфолиноциклопентеном нами был получен сложный эфир **1**, дальнейшая реакция которого с гидразингидратом привела к гидразиду **5**, который, в свою очередь, является субстратом для формирования 1,3,4-оксадиазольного цикла. Его построение было выполнено в две стадии. А именно, на первом этапе взаимодействия с соответствующим хлорангидридом карбоновой кислоты **6** привело к интермедиатам **7**.

Дегидратация/гетероциклизация таких соединений является одним из основных подходов к построению 1,3,4-оксадиазольного цикла; при этом в литературе ранее было предложено использование самых различных дегидратирующих агентов (в частности, хлористый тионил, полифосфорная кислота, P₂O₅ и др.) [17]. В данной работе соединения **7** не выделялись нами в свободном виде и

сразу были направлены на стадию гетероциклизации/дегидратации в среде POCl_3 . Выходы целевых продуктов **8** достигали 70%.

Структура соединений **8** была подтверждена на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии и элементного анализа. В частности, в спектрах ЯМР ^1H могут быть отмечены сигналы протонов циклопентенового фрагмента в области резонанса алифатических протонов, двух ароматических заместителей, а также протонов фрагмента бипиридина (синглет протона 6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридина и сигналы протонов ABC-системы пиридинового кольца). В случае промежуточного гидразида **5** в спектре ЯМР ^1H могут быть отмечены два уширенных синглета фрагмента гидразида в области 4.49–4.64 и 9.17–9.22 м.д.

6-(4-Фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]-пиридин-1-ил)пиколиногидразид (5). 2,2'-Бипиридин **1** (204 мг, 0.62 ммоль) был при нагревании растворен в этаноле (40 мл). К полученному раствору был добавлен гидразингидрат (0.15 мл, 3.09 ммоль) и реакционная смесь кипятилась в течение 8 ч. Раствор был охлажден до комнатной температуры и сконцентрирован при пониженном давлении до остаточного объема 10 мл. Выпавший осадок был отфильтрован, промыт этанолом и высушен. Полученный продукт был использован на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 179 мг (0.54 ммоль, 88%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.07–2.17 м (2H, 6- CH_2), 3.07 т (2H, 7- CH_2 , 3J 7.2 Гц), 3.07 т (2H, 5- CH_2 , 3J 7.2 Гц), 4.49–4.64 уш.с [2H, $\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$], 7.39–7.45 м (1H, Ph), 7.48–7.57 м (4H, Ph), 8.02–8.11 м (2H, ру), 8.04 д.д (1H, H^3 , ру, 3J 7.6, 4J 1.2 Гц), 8.09 д.д (1H, H^4 , 3J 7.6, 7.6 Гц), 8.50 с {1H, H^3 (циклопента[с]пиридин)}, 9.17–9.22 уш.с [1H, $\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.16 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $M + \text{H}$ 331.16.

Общая методика синтеза оксадиазолов 8. Гидразид **5** (100 мг, 0.3 ммоль) был растворен в 40 мл 1,4-диоксана. К полученному раствору были добавлены триэтиламин (0.13 мл, 0.90 ммоль), а затем соответствующий хлорангидрид **6** (0.3 ммоль). Полученный раствор был трижды нагрет до 90°C, затем охлажден до комнатной температуры и растворитель был удален при пониженном давлении. К остатку был добавлен POCl_3

(10 мл), и полученная реакционная смесь нагревалась при перемешивании до 90°C в течение 8 ч. Затем POCl_3 был удален при пониженном давлении. К остатку был добавлен лёд, затем была по каплям добавлена аммиачная вода до нейтрального значения pH. Полученный осадок был отфильтрован, промыт водой и высушен. Продукты были очищены колоночной хроматографией (смесь гексан–этилацетат, 1:1, R_f 0.5). Аналитические образцы были получены перекристаллизацией из этанола.

2-Фенил-5-{6-(4-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-1-ил)пиридин-2-ил}-1,3,4-оксадиазол (8a). Выход 87 мг (0.21 ммоль, 70%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.14–2.23 м (2H, 6- CH_2), 3.10 т (2H, 7- CH_2 , 3J 7.6 Гц), 3.74 т (2H, 5- CH_2 , 3J 7.6 Гц), 7.39–7.46 м (1H, Ph), 7.48–7.54 м (4H, Ph), 7.55–7.62 м (3H, Ph), 8.04 д.д [1H, H^4 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 3J 7.6, 8.0 Гц], 8.20–8.25 м (2H, Ph), 8.29 и 8.53 оба д [1H, H^3 и H^5 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 3J 8.0 Гц], 8.58 с {1H, H^3 (циклопента[с]пиридин)}. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.4, 32.6, 33.8, 122.0, 124.0, 124.7, 127.2, 127.9, 128.5, 128.7, 129.2, 131.9, 134.4, 137.7, 137.7, 140.1, 142.3, 146.7, 149.5, 153.6, 158.7, 164.3, 165.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 417.17 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 77.75; H 4.71; N 13.27. $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 77.87, H 4.84, N 13.45. $M + \text{H}$ 417.17.

5-{6-(4-Фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-2-ил}-1,3,4-оксадиазол (8b). Выход 86 мг (0.198 ммоль, 66%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.13–2.22 м (2H, 6- CH_2), 3.10 т (2H, 7- CH_2 , 3J 7.6 Гц), 3.71 т (2H, 5- CH_2 , 3J 7.6 Гц), 7.22–7.30 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.40–7.46 м (1H, Ph), 7.47–7.55 м (4H, Ph), 8.04 д.д [1H, H^4 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 3J 7.6, 7.6 Гц], 8.19–8.25 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 8.29 и 8.53 оба д [1H, H^3 и H^5 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 3J 8.0 Гц], 8.58 с {1H, H^3 (циклопента[с]пиридин)}. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: –106.50 с (1F, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.4, 32.6, 33.8, 116.5 д (J 22.4 Гц), 120.3 д (J 2.9 Гц), 122.0, 124.8, 127.9, 128.6, 128.7, 129.4 д (J 9.0 Гц), 134.4, 137.7, 137.7, 140.1, 142.3, 146.8, 153.6, 158.7, 164.3, 164.6, 165.0 д (J 252.2 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 435.16 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 74.51; H 4.53; N 12.74. $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 74.64, H 4.41, N 12.90. $M + \text{H}$ 435.16.

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400, 376.5 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт – SiMe_4 (для ядер ^1H и ^{13}C) или CFCl_3 (для ядер ^{19}F). Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы «Bruker Daltonics» (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. Исходный 6'-метоксикарбонил-5-фенил-2,2'-бипиридин **1** [14] получен по описанной методике. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простой и эффективный синтетический подход к производным 2-([2,2'-бипиридин]-6-ил)-1,3,4-оксадиазолов в результате получения с использованием «1,2,4-триазиновой» методологии производных эфира 2,2'-бипиридин-6-карбоновой кислоты и последующего формирования 1,3,4-оксадиазольного цикла за счет модификации сложноэфирной группы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа была выполнена при поддержке РНФ (грант № 18-73-10119-П).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиева Мария Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-1527>

Старновская Екатерина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9679-8269>

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Шарафиева Эльвира Рашидовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1650-4863>

Словеснова Наталья Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2814-1724>

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

Носова Эмилия Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0177-1582>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <http://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

- Vaghani H., Patel S., Patel S. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2021**, *12*, 5292–5299. doi 10.13040/IJPSR.0975-8232.12(10).5292-99
- Luczynski M., Kudelko A. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 3756. doi 10.3390/app12083756
- Johns B.A., Weatherhead J.G., Allen S.H., Thompson J.B., Garvey E.P., Foster S.A., Jeffrey J.L., Miller W.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1807–1810. doi 10.1016/j.bmcl.2009.01.089
- Ravichandran V., Shalini S., Sundram K., Sokkalingam A.D. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2791–2797. doi 10.1016/j.ejmech.2010.02.062
- Zeyuan D., Shuaiwei Q., Jing Z., Ze L., Chenyang Z. Пат. CN112125924B (2020). КНР. **2020**, C07D519/00.
- Qi S., Zhang C., Yu H., Zhang J., Yan T., Lin Z., Yang B., Dong Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 3284–3288. doi 10.1021/jacs.0c12128
- Miki T., Nagaoka M., Hayashi S., Taniguchi Y., Ichikawa M. Пат. EP1746094A1 (2007). Яп. **2007**, C07D413/14.
- Ichikawa M., Kawaguchi T., Kobayashi K., Miki T., Furukawa K., Koyama T., Taniguchi Y. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 221–225.
- Miki T., Yokoyama N., Hayashi S., Kusano S., Taniguchi Y., Ichikawa M. Пат. EP1932842A1 (2008). Яп. **2008**, H01L51/007. doi 10.1039/B510720B
- Yen F.-W., Chiu C.-Y., Lin I.-F., Teng C.-M., Yen P.-C. Пат. US7282586B1 (2007). США. **2007**, H01L51/007.
- Johns B.A., Weatherhead J.G., Allen S.H., Thompson J.B., Garvey E.P., Foster S.A., Jeffrey J.L., Miller W.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1807–1810. doi 10.1016/j.bmcl.2009.01.090
- Dong Z., Qi S., Zhang J., Lin Z., Zhang C. Пат. CN112125924A (2020). Китай. **2020**, C07D519/00.
- Ahuja S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 3–11. doi 10.1016/j.addr.2006.10.003
- Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Kozhevnikov D.N., Slepukhin P.A. *Polyhedron*. **2016**, *118*, 30–36. doi 10.1016/j.poc.2017.07.026
- Прохоров А.М., Кожевников Д.Н. *ХТС*. **2012**, *8*, 1237–1261. [Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1153–1176.] doi 10.1007/s10593-012-1117-9
- Foster R.A.A., Willis M.C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 63–76. doi 10.1039/C2CS35316D
- Luczynski M., Kudelko A. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 3756. doi 10.3390/app12083756

An Effective Approach to the Synthesis of 2-([5'-Aryl-2,2'-bipyridine]-6-yl)-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles

M. I. Valieva^{a, b}, E. S. Starnovskaya^{a, b}, D. S. Kopchuk^{a, b}, E. R. Sharafieva^{a, c},
N. V. Slovesnova^{a, b, c}, I. S. Kovalev^a, E. V. Nosova^{a, b},
G. V. Zyryanov^{a, b, *}, and O. N. Chupakhin^{a, b}

^a Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,
ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

^b Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS,
ul. S. Kovalevskoy/Academicheskaya, 22/20, Yekaterinburg, 620990 Russia

^c Ural Medical University of the Ministry of Health of Russia, ul. Repina, 3, Yekaterinburg, 620028 Russia

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received November 28, 2022; revised December 10, 2022; accepted December 11, 2022

A convenient synthetic approach to derivatives of 2-(2,2'-bipyridin-6-yl)-1,3,4-oxadiazoles is proposed as a result of the preparation using the “1,2,4-triazine” methodology of esters of 5-aryl-2,2'-bipyridine-6-carboxylic acids and the subsequent construction of the 1,3,4-oxadiazole cycle by to modification of the ester group.

Keywords: 2-(2,2'-bipyridin-6-yl)-1,3,4-oxadiazoles, heterocyclization, dehydration, “1,2,4-triazine” methodology

УДК 547.514.71 + 547.514.472.1

ПРОДУКТ ДВОЙНОГО АЦИЛИРОВАНИЯ В ПРОМОТИРУЕМОЙ SnCl_4 РЕАКЦИИ 4,5-ДИХЛОРЦИКЛОПЕНТ-4-ЕН-1,3-ДИОНА С 1,3,5-ТРИМЕТОКСИБЕНЗОЛОМ

© 2023 г. В. А. Егоров, Л. С. Хасанова, Ф. А. Гималова*, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 05.07.2022 г.
После доработки 16.07.2022 г.
Принята к публикации 17.07.2022 г.

Взаимодействием 4,5-дихлорциклопент-4-ен-1,3-диона с 1,3,5-триметоксибензолом в условиях реакции Фриделя–Крафтса, наряду с ожидаемым 5-(2,4,6-триметоксифенил)-4-хлорциклопент-4-ен-1,3-дионом, получен дизамещенный продукт – 3,4-бис(2,4,6-триметоксифенил)-2-хлорциклопент-2-ен-1-он.

Ключевые слова: хлорциклопентеноны, 1,3,5-триметоксибензол, реакция Фриделя–Крафтса, 5-арил-4-хлорциклопентен-1,3-дион, замещение

DOI: 10.31857/S0514749223080128, EDN: JQXXSN

Ранее реакцией ацилирования 1,3,5-триметоксифенола ди- и трихлорциклопентенонами **1a** и **b** по Фриделю–Крафтсу мы получили замещенные при C^3 циклопентендионы **2a**, **b** (схема 1) [1–3]. При этом в реакции соединения **1b** с 2-кратным избытком триметоксибензола при длительном кипячении, кроме описанного ранее соединения **4** [2], был выделен продукт двойного замещения **5** (схема 2).

Образование соединения **5** можно объяснить восстановлением одной из кетогрупп промежуточного продукта **4** в ходе реакции и последующего замещения OH -группы второй молекулой триметоксибензола по Фриделю–Крафтсу. Для доказательства этого пути в реакции с триметоксибензолом был испытан ранее полученный гидроксикетон **6** [4, 5], который при длительном кипячении привел к смеси соединений **7** и **5** (схема 3). По-

Схема 1

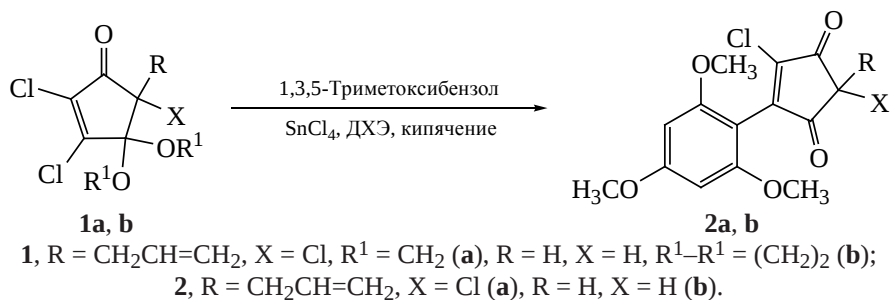


Схема 2

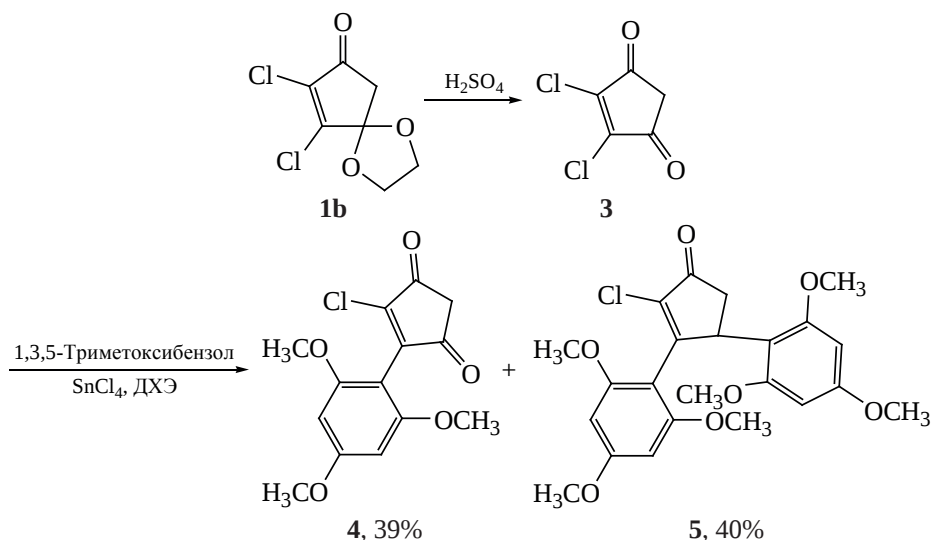
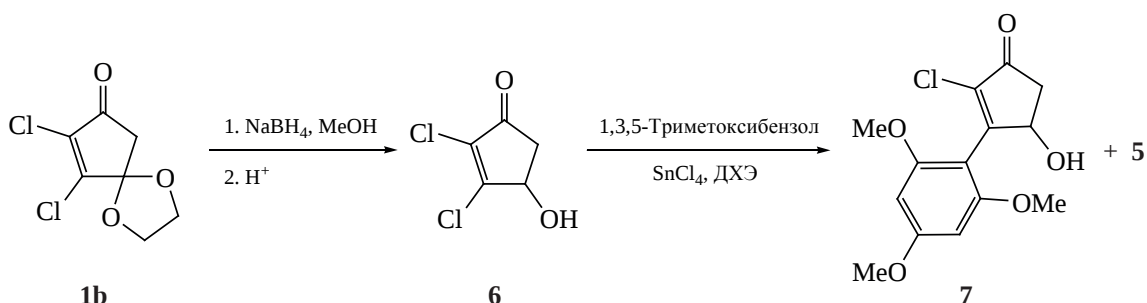


Схема 3

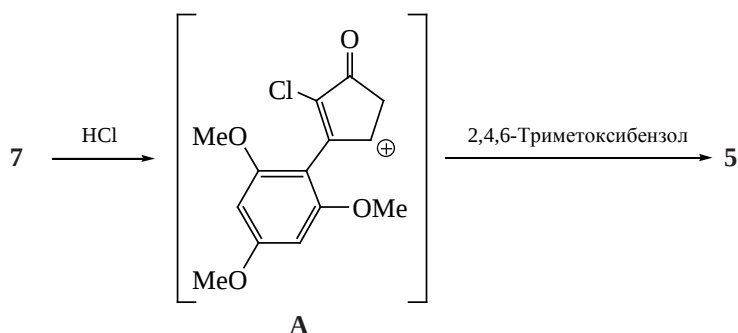


видимому, в кислых условиях реакции из спирта **7** образуется карбокатион **A**, который далее атакует ароматический субстрат (схема 4).

Взаимодействие соединения 3 с 1,3,5-триметоксибензолом. К раствору 0.36 г (2.18 ммоль) соединения **3** в 40 мл дихлорэтана при перемешивании прибавляли 0.77 г (4.60 ммоль) 1,3,5-триметоксибензола в 10 мл дихлорэтана и затем 0.51 мл хлорида олова(IV). Реакционную массу кипятили

с обратным холодильником 36 ч (до полного исчезновения исходных соединений, контроль по ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 20 мл дистиллированной воды и разбавляли 30 мл CHCl_3 . Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×15 мл), сушили MgSO_4 . Растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на колонке SiO_2 (элюент – петролейный эфир– EtOAc , 10:1). Выход 0.39 г (40%) соединения **5**

Схема 4



и 0.251 г (39%) ранее описанного соединения **4** [2].

3,4-Бис(2,4,6-триметоксифенил)-2-хлорциклопент-2-ен-1-он (5). Желтые кристаллы, т.пл. 223–225°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2925, 2854, 1701, 1607, 1594, 1496, 1462, 1457, 1377, 1341, 1230, 1207, 1188, 1156, 1145, 1126, 1059, 1033, 951, 822, 808, 791. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.81 д.д. (1H, CH_2 , J 2.9, 18.0 Гц), 2.95 д.д. (1H, CH_2 , J 7.2, 18.1 Гц), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.77 с (3H, OCH_3), 3.82 с (6H, OCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.87 д.д. (1H, $\text{C}^4\text{-H}$, J 2.9, 7.2 Гц), 6.11 с (1H_{аром}), 6.12 с (1H_{аром}), 6.18 с (1H_{аром}), 6.19 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 39.48 (CH_2), 41.69 (C^4), 55.14 (OCH_3), 55.32 (OCH_3), 55.38 (OCH_3), 55.83 (OCH_3), 55.91 (OCH_3), 56.17 (OCH_3), 90.58, 90.88, 91.00 и 91.08 ($\text{C}^3_{\text{аром}}$, $\text{C}^5_{\text{аром}}$), 104.15 и 107.37 ($\text{C}^1_{\text{аром}}$), 135.18 (C^2), 158.93, 159.25, 160.05, 160.69, 161.85 ($\text{C}^2_{\text{аром}}$, $\text{C}^6_{\text{аром}}$, $\text{C}^4_{\text{аром}}$), 170.29 (C^3), 203.80 (C=O). Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 449 (450, 451) (100) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 61.88; H 5.39; Cl 8.19. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClO}_7$. Вычислено, %: C 61.54; H 5.61; Cl 7.90.

Взаимодействие соединения 6 с 1,3,5-триметоксибензолом. Проводили в условиях, описанных выше для соединения **3**, вводя в реакцию 0.1 г (0.59 ммоль) кетоспирта **6** и 0.2 г (1.2 ммоль) 1,3,5-триметоксибензола в присутствии 0.14 мл (1.2 ммоль) SnCl_4 . После аналогичной предыдущему опыту обработки реакционной массы и разделения продуктов реакции на колонке с SiO_2 (элюент – петролейный эфир– EtOAc , 10:1) получили 61 мг (23%) соединения **5** и 53 мг (30%) соединения **7**.

4-Гидрокси-3-(2,4,6-триметоксифенил)-2-хлорциклопент-2-ен-1-он (7). Бесцветные кристаллы, т.пл. 181–182°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3389, 2926, 2853, 1703, 1607, 1584, 1495, 1454, 1435, 1418, 1377, 1344, 1335, 1281, 1285, 1225, 1204, 1155, 1132, 1121, 1072, 1042, 968, 961, 806. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.48 д.д. (1H, CH_2 , J 2.1, 18.3 Гц), 2.62 уш.с (1H, OH), 2.94–2.99 м (1H, CH_2), 3.79 с (3H, OCH_3), 3.84 с (6H, OCH_3), 5.31 д.д. (1H, $\text{C}^4\text{-H}$, J 2.0, 6.3 Гц), 6.18 с (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 43.33 (CH_2), 55.50 (OCH_3), 55.90 (OCH_3), 69.88 (C^4), 90.99 ($\text{C}^3_{\text{аром}}$, $\text{C}^5_{\text{аром}}$), 101.78 ($\text{C}^1_{\text{аром}}$), 135.33 (C^2), 163.06, 163.26 ($\text{C}^2_{\text{аром}}$, $\text{C}^4_{\text{аром}}$, $\text{C}^6_{\text{аром}}$), 163.89 (C^3), 197.81 (C=O). Масс спектр (EI), m/z

($I_{\text{отн}}$, %): 299 (300, 301) (100) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 56.58; H 5.29; Cl 11.49. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_5$. Вычислено, %: C 56.29; H 5.06; Cl 11.87.

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) для образцов в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре «Bruker Avance-500» (Германия) с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил–вода, 95:5, режим регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ; температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5В). Данные элементного анализа синтезированных соединений получены на CHNS-анализаторе EuroEA-3000 (Италия). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ щелочным раствором перманганата калия. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено взаимодействие 4,5-дихлорциклопент-4-ен-1,3-диона и 2,3-дихлор-4-гидроксициклопент-2-ен-1-она с двукратным избытком 1,3,5-триметоксибензола, при этом в отличие от ранее описанной реакции замещения атома хлора у атома C^5 [1, 2] наблюдается образование продуктов двойного замещения.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Egorov V.A., Gimalova F.A., Zileeva Z.R., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 174–175. doi 10.1016/j.mencom.2019.03.019
2. Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Lobov A.N., Ishmetova D.V., Vakhitov V.A., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2022**, 32, 183–185. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.010
3. Егоров В.А., Хасанова Л.С., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1877–1882. [Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1869–1873.] doi 10.1134/S1070428019120091
4. Ахметвалеев Р.Р., Шавалеева Г.А., Байбулатова Г.М., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2001**, 37, 1407–1408. [Akhmetvaleev R.R., Shavaleeva G.A., Baibulatova G.M., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 1342–1343.] doi 10.1023/A:1013156326836
5. Ахметвалеев Р.Р., Акбутина Ф.А., Иванова Н.А., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**, 50, 1417–1435. [Akhmetvaleev R.R., Akbutina F.A., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, 50, 1489–1509.] doi 10.1023/A:1013038427455

Double Acylation Product in the SnCl_4 -Promoted Reaction of 4,5-Dichlorocyclopent-4-en-1,3-dione with 1,3,5-Trimethoxybenzene

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

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

*e-mail: fangim@anrb.ru

Received July 5, 2022; revised July 16, 2022; accepted July 17, 2022

The interaction of 4,5-dichlorocyclopent-4-en-1,3-dione with 1,3,5-trimethoxybenzene under Friedel-Crafts reaction conditions along with the expected 5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-4-chlorocyclopent-4-ene-1,3-dione obtained disubstituted product – 3,4-bis-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2-chlorocyclopent-2-en-1-one.

Keywords: chlorocyclopentenones, 1,3,5-trimethoxybenzene, Friedel–Crafts reaction, 5-aryl-4-chlorocyclopentene-1,3-dione, substitution

УДК 547

NBS-ИНДУЦИРУЕМОЕ ТРИФЛАМИДИРОВАНИЕ 2-МЕТИЛ-1-ПЕНТЕНА

© 2023 г. В. В. Астахова*, М. Ю. Москалик

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

Поступила в редакцию 21.07.2022 г.
После доработки 10.08.2022 г.
Принята к публикации 11.08.2022 г.

При взаимодействии трифторметансульфонамида с 2-метил-1-пентеном в присутствии *N*-бромсукцинимид в ацетонитриле образуется *N*-{2-метил-1-[(трифторметил)сульфонамидо]пентан-2-ил}ацетамид. Циклизация *N*-[1-фенил-2-(трифламида)этил]ацетамида с избытком K_2CO_3 дает соответствующий 4,5-дигидро-1*H*-имидазол.

Ключевые слова: алкены, трифторметансульфонамид, окислительная система, *N*-бромсукцинимид, гетероциклизация, амидин, имидазол

DOI: 10.31857/S051474922308013X, EDN: JQZXHV

Ранее нами сообщалось, что при взаимодействии трифторметансульфонамида **1** со стиролом **2** в зависимости от условий реакции образуется один из 2 изомерных пиперазинов: 2,5-дифенил-1,4-бис(трифторметилсульфонил)пиперазин **3** при использовании дигидрата NaI [1] и 2,6-дифенил-1,4-бис(трифторметилсульфонил)пиперазин **4** при использовании безводного NaI [2]. Кроме этих гетероциклов, образуются линейные продукты окислительного присоединения, $TfNHCH(Ph)CH_2NHTf$ **5** и $HOCH(Ph)CH_2I$ **6**, где $Tf = CF_3SO_2$ [1, 2]. В отличие от стирола, α -метилстирол **7** реагирует с трифламидом **1** в этой системе с образованием только 1-иод-2-фенилпропан-2-ола **8**, производные трифламида в этой реак-

ции обнаружены не были [3]. При использовании же 2-метил-1-пентена **9** с трифламидом **1** в системе $t-BuOCl + NaI$ (водн.) образуются 3 продукта – *N,N'*-(2-метилпентан-1,2-диил)бис(1,1,1-трифторметансульфонамид) **10**, 1,1,1-трифтор-*N*-(2-гидрокси-2-метилпентил)метансульфонамид **11** и *N,N'*-[оксибис(2-метилпентан-2,1-диил)]бис(1,1,1-трифторметансульфонамид) **12** (схема 1) [3].

Как видно, реакция трифламида **1** с геминальными алкенами протекает в направлении их трифламидирования с образованием линейного аддукта **10** и гидратации с образованием спиртов **8** и **11**. Эфир **12**, очевидно, является продуктом дегидратации соединения **11**.

Схема 1

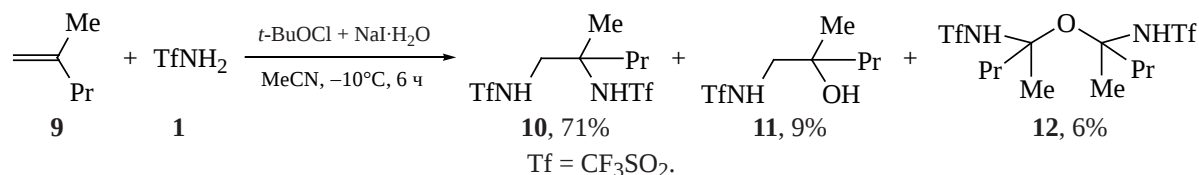


Схема 2

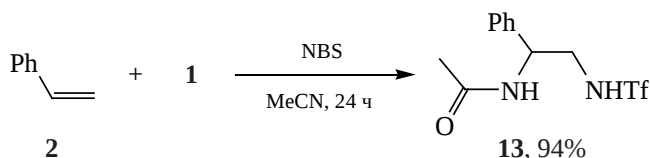
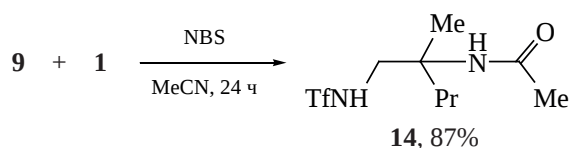


Схема 3



При смене окислителя на *N*-бромсукцинимид в реакции стирола **2** с трифламидом **1** с количественным выходом образуется *N*-[1-фенил-2-(трифламида)этил]ацетамид **13** (схема 2) [4].

В настоящей работе мы провели реакцию 2-метил-1-пентена **9** с трифторметансульфонамидом **1** в присутствии NBS в среде ацетонитрила. В результате был получен единственный продукт – *N*-{2-метил-1-[(трифторметил)сульфонамидо]пентан-2-ил}ацетамид **14** с выходом, близким к количественному (схема 3).

На образование продукта **14** именно такого строения указывает наличие в спектре ЯМР ^1H 2 NH-протонов, а именно ацетамидного синглета в области 5.61 м.д. и трифламидного триплета в области 8.07 м.д., а также наличие полосы C=O в ИК спектре при 1713 cm^{-1} .

Полученный ацетамид **14** попробовали подвергнуть гетероциклизации в присутствии основания (K_2CO_3), однако желаемого 4,5-дигидро-1*H*-имидазола получено не было, вместо него была выделена калиевая соль – (2-ацетидамо-2-метилпентил)[(трифторметил)сульфонил]амид калия. На образование именно такой соли указывает наличие в спектре ЯМР ^1H сигнала ацетамидного NH-протона при 6.26 м.д. и отсутствие в спектре NH-протона трифламидной группы.

Для сравнения также обработали избытком поташа полученный нами ранее ацетамид **13**, который позволил получить соответствующий 2-метил-5-фенил-1-[(трифторметил)сульфонил]-4,5-дигидро-1*H*-имидазол **15** (схема 4).

Из литературы известны методы синтеза подобных структур. Например, применение аммиака

и 1,5-кратного избытка $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ в метаноле в течение 1–16 ч из *o*-гидрокси- и *o*-аминоарил-NH-кетиминов позволяет получать бензоксазолы и бензимидазолы с выходами от хороших до количественных [5].

Механизм образования соединения **15** представляет собой внутримолекулярное нуклеофильное присоединение трифламидной группы по карбонильной группе ацетамидного фрагмента под действием основания. На первой стадии происходит отрыв протона от трифламидной группы **A** с последующей атакой аниона на карбонильный атом углерода **B**. Образование продукта завершается термической дегидратацией промежуточно образующегося спирта **B**, который в свою очередь образуется из алкоксильного аниона и регенерацией основания (схема 5).

Очевидно, что наличие в 2-метил-1-пентене **9** метильной группы в α -положении влияет на возможность протекания процесса циклизации ацетамидов в соответствующие 4,5-дигидро-1*H*-имидазолы.

***N*-{2-Метил-1-[(трифторметил)сульфонамидо]пентан-2-ил}ацетамид (**14**)**. К 2.00 г (13 ммоль) трифламида и 2.39 г (13 ммоль) NBS приливали 60 мл ацетонитрила, после полного растворения

Схема 4

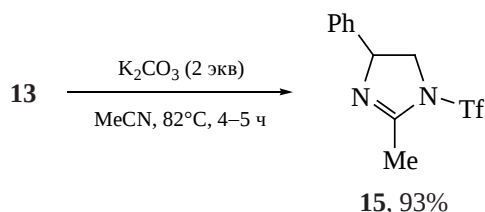
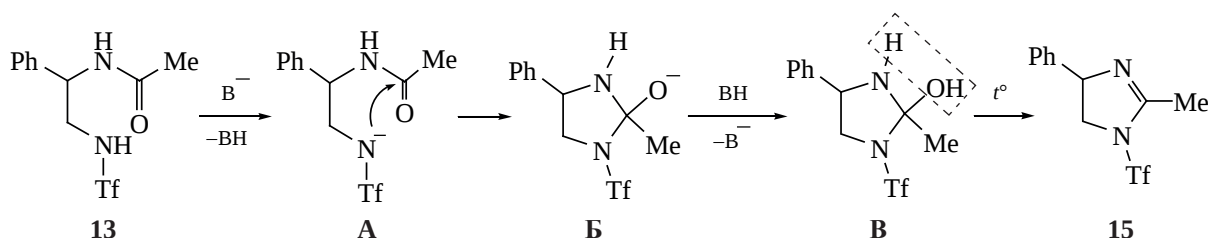


Схема 5



веществ прибавляли 1.66 мл 2-метил-1-пентена, раствор перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем растворитель удаляли на ротаторном испарителе, а полученный остаток растворяли в 50 мл диэтилового эфира для удаления сукцинимиды. После чего отгоняли эфир и ~4.66 г вязкого темно-коричневого остатка помещали в колонку с крупным силикагелем Acros Organics (0.060–0.200 мм) и элюировали последовательно гексаном для отделения смолообразных примесей, затем смесью гексан–эфир, 1:1, и чистый эфир. Из эфирной части выделяли бесцветное масло, которое далее помещали на колонку с мелким силикагелем Merck (0.035–0.070 мм) и снова элюировали последовательно гексаном, затем смесью гексан–хлороформ, 1:1, и чистым хлороформом. Из гексан–хлороформной фракции и чистого хлороформа выделяли осадок, перекристаллизовывали его из хлороформа. Выход 3.39 г (87%), твердое вещество белого цвета, т.пл. 178°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3407, 3301, 3082, 2965, 2938, 2877, 1713, 1659, 1534, 1467, 1443, 1373, 1302, 1230, 1190, 1147, 1098, 1075, 969, 912, 854, 736, 604, 494. Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.д.: 0.94 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.2 Гц), 1.27 с (3H, CH₃C), 1.29–1.42 м (2H, CH₂), 1.50 д.т (1H, CH₂, *J* 4.5, 12.9 Гц), 1.79 д.т (1H, CH₂, *J* 4.5, 12.9 Гц), 1.98 с [3H, CH₃C(O)], 3.33 д.д (1H, CH₂NH, *J* 5.3, 13.4 Гц), 3.44 д.д (1H, CH₂NH, *J* 5.1, 13.3 Гц), 5.61 с (1H, CH₂NH), 8.07 т (1H, CNH, *J* 4.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.2 (CH₃CH₂), 16.5 (CH₃CH₂), 23.1 (CH₃C), 23.9 [CH₃C(O)], 39.5 (CH₂C), 52.5 (CH₂NH), 57.0 (C_{четв}), 119.3 к (CF₃, *J* 321.3 Гц), 171.9 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: -77.7. Найдено, %: С 37.22; Н 5.87; N 9.61; S 10.99; F 19.05. C₉H₁₇F₃N₂O₃S. Вычислено, %: С 37.24; Н 5.90; N 9.65; S 11.05; F 19.63.

2-Метил-4-фенил-1-[(трифторметил)сульфонил]-4,5-дигидро-1H-имидазол (15). К 0.310 г (1.00 ммоль) *N*-[1-фенил-2-(трифламино)этил]-

ацетамида **8** в ацетонитриле (10 мл) прибавляли 2 экв прокаленного карбоната калия 0.276 г (2.00 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Избыток K₂CO₃ и образовавшийся KBr отфильтровывали, затем отгоняли ацетонитрил. Выход 0.270 г (93%), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3065, 3032, 2916, 1956, 1882, 1810, 1667, 1548, 1496, 1476, 1434, 1404, 1331, 1302, 1214, 1199, 1160, 1101, 1063, 1015, 968, 939, 763, 700, 613, 582, 534, 470. Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH₃), 3.80 т (1H, CH^A в CH₂, *J* 8.8 Гц), 4.46 т (1H, CH^B в CH₂, *J* 10.0 Гц), 5.27 т (1H, CH, *J* 8.9 Гц), 7.25–7.47 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 16.2 (CH₃), 56.8 (CH₂), 67.9 (CH), 120.6 к (CF₃, *J* 322.4 Гц), 127.3 (C^m), 128.6 (Cⁿ), 129.5 (C^o), 141.8 (C^u), 153.5 (C=N). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: -75.5. Найдено, %: С 45.18; Н 3.76; N 9.57; S 10.44; F 19.09. C₁₁H₁₁F₃N₂O₂S. Вычислено, %: С 45.20; Н 3.79; N 9.58; S 10.97; F 19.50.

ИК спектры регистрировали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 в таблетках KBr и тонком слое. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker DPX-400 на рабочих частотах 400 (¹H), 100 (¹³C), 376 (¹⁹F) МГц в растворе CDCl₃ и CD₃CN, химические сдвиги приведены относительно TMS (¹H, ¹³C) и CCl₃F (¹⁹F). Элементный анализ на атомах С, Н, N проводили на анализаторе Thermo-Finnigan Flash EA (Milan, Italy). Ход реакций контролировали с помощью ТСХ на пластинках с силикагелем 60 F₂₅₄, элюент – гексан–эфир, 1:1. Температуру плавления определяли на приборе Boetius (VEB Analytik).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакция трифторметансульфонамида с 2-метил-1-пентеном в присутствии *N*-бромсукцинимиды в ацетонитриле дает соответствующий *N*-{2-метил-1-[(трифторметил)сульфонамидо]пентан-2-

ил}ацетамид. Последующая попытка его гетероциклизации с избытком поташа приводит лишь к образованию калиевой соли – (2-ацетамидо-2-метилпентил)[(трифторметил)сульфонил]амиду калия. Циклизация же *N*-[1-фенил-2-(трифламино)-этил]ацетамида в присутствии основания, наоборот, дает желаемый 2-метил-5-фенил-1-[(трифторметил)сульфонил]-4,5-дигидро-1*H*-имидазол с выходом 93%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00036) с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Астахова Вера Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-6004>

Москалик Михаил Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9460-3413>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moskalik M.Y., Shainyan B.A., Starke I., Schilde U. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 8383–8386. doi 10.1016/j.tet.2010.08.070
2. Москалик М.Ю., Шаинян Б.А. *ЖОрХ*. **2011**, 47, 565–568. [Moskalik M.Y., Shainyan B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 568–571.] doi 10.1134/S1070428011040166
3. Москалик М.Ю., Шаинян Б.А., Шильде У. *ЖОрХ*. **2011**, 47, 1255–1260. [Moskalik M.Y., Shainyan B.A., Schilde U. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1271–1277.] doi 10.1134/S1070428011090016
4. Moskalik M.Y., Garagan I.A., Astakhova V.V., Sterkhova I.V., Shainyan B.A. *Tetrahedron*. **2021**, 88, 132145. doi 10.1016/j.tet.2021.132145
5. Zhang X., Huang R., Marrot J., Coeffard V., Xiong Y. *Tetrahedron*. **2015**, 71, 700–708. doi 10.1016/j.tet.2014.11.066

NBS-Induced Triflamidation of 2-Methyl-1-pentene

V. V. Astakhova* and M. Yu. Moskalik

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

Received July 21, 2022; revised August 10, 2022; accepted August 11, 2022

Reaction of trifluoromethanesulfonamide with 2-methyl-1-pentene in the presence of *N*-bromosuccinimide in acetonitrile leads to *N*-{2-methyl-1-[(trifluoromethyl)sulfonamido]pentan-2-yl}acetamide. Cyclization of *N*-[1-phenyl-2-(triflamido)ethyl]acetamide with excess K_2CO_3 gives the corresponding 4,5-dihydro-1*H*-imidazole.

Keywords: alkenes, trifluoromethanesulfonamide, oxidative system, *N*-bromosuccinimide, heterocyclization, amidine, imidazole