

# О- И N-АЦИЛИРОВАНИЕ ПРИ СОДЕЙСТВИИ ФОСФОРНОГО АНГИДРИДА. ПЕРВЫЕ ПРИМЕРЫ

© 2023 г. Ю. М. Шафран<sup>1,\*</sup>, Т. А. Поспелова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет,  
ул. Мира 28, Екатеринбург, 620002 Россия  
\*e-mail: yu.m.shafran@urfu.ru

Поступило в редакцию 22 сентября 2023 г.

После доработки 4 ноября 2023 г.

Принято к печати 5 ноября 2023 г.

Показано, что фосфорный ангидрид может быть использован для синтеза эфиров и амидов карбоновых кислот при их взаимодействии с соединениями, содержащими гидрокси- и первичные аминогруппы. Предложен новый способ получения парацетамола. Обнаружен пример обращенной реакционной способности этих нуклеофильных центров, находящихся в одной молекуле *para*-аминофенола.

**Ключевые слова:** ацилирование, ангидриды карбоновых кислот, декаоксид тетрафосфора, даидзеин, эквол, парацетамол

**DOI:** 10.31857/S0044460X23120016, **EDN:** NZZIWX

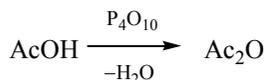
О- и N-Ацилирование относятся к одним из фундаментальных реакций в органическом синтезе. Их наиболее распространенным вариантом является введение остатка уксусной кислоты. Для ацетилирования обычно используют уксусный ангидрид или ацетилхлорид. Однако оба эти реактива в настоящее время входят в перечень прекурсоров, использование которых регламентируется [1]. В связи с этим становится актуальной задача замены уксусного ангидрида и ацетилхлорида на альтернативную ацетилирующую систему. Также представляет интерес поиск новых вариантов ацилирования в общем.

Мы предположили, что ограниченную доступность уксусного ангидрида и ацетилхлорида удастся обойти с использованием системы АсОН–фосфорный ангидрид ( $P_4O_{10}$ , декаоксид тетрафосфора, ранее известный больше как  $P_2O_5$ , пентаоксид дифосфора), в которой уксусный ангидрид образовывался бы *in situ*. Образование ангидридов карбоновых кислот в реакции с  $P_4O_{10}$  является общепринятым представлением. Однако получение простейшего ангидрида, уксусного, из уксусной кислоты с участием этого реагента описан только

в патенте [2], где синтез ангидридов карбоновых кислот идет с участием фосфорного ангидрида, однако исключительно с добавлением большого количества серной кислоты. Авторы патента [2] не сообщают, удалось ли им провести реакцию без серной кислоты и каков механизм этой реакции. Также в литературе [3] мы обнаружили единственный пример использования  $P_4O_{10}$  для ацетилирования, но только по атому азота, причем в сочетании не с АсОН, а с  $As_2O$ .

В связи с этим мы предприняли изучение возможности использования системы  $P_4O_{10}$ –карбоновая кислота в качестве ацилирующей композиции. Для проверки нашего предположения смесь АсОН и  $P_4O_{10}$  перемешивали в закрытом сосуде при комнатной температуре в течение 2 сут (схема 1), затем летучие компоненты отгоняли до суха при атмосферном давлении. Анализ отгона с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии показал, что он представляет собой раствор  $As_2O$  в АсОН. Отметим, что синтез  $As_2O$  из АсОН с применением  $P_4O_{10}$  в отсутствие серной кислоты ранее описан не был.

Схема 1.



При нагревании бисфенола даидзеина **1a** в отгоне при 126°C в течение 45 ч с количественным выходом получен O,O'-диацетилдаидзеин **2a** (схема 2). Для сравнения, при кипячении в чистом Ac<sub>2</sub>O реакция заканчивается за 3 ч [4]. В то же время, при нагревании (100°C) смеси даидзеина **1a** и P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> в AcOH соединение **2a** получено с выходом 97% уже в течение 1 ч. Таким образом, реализован однореакторный метод ацетилирования даидзеина **1a** без выделения уксусного ангидрида.

Даидзеин **1a** также успешно ацилируется смесями P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> с ближайшими гомологами уксусной кислоты, пропионовой и масляной, с получением O,O'-диацилдаидзеинов **2б, в** с выходами 85 и 87% соответственно (схема 2).

Аналогичный прием был использован для функционализации полученных при бромировании даидзеина **1a** три- (**1б**) и тетрабромдаидзеина (**1в**), смесь которых мы не смогли разделить (схема 3). После ее ацетилирования в AcOH с добавлением P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> получена смесь соответствующих O,O'-диацетильных производных **2г** и **2д**, которая была успешно разделена с помощью колоночной хроматографии.

Также в реакцию со смесью AcOH и P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> был введен дигидродаидзеин **3**, в результате которой с количественным выходом получено O,O'-диацетильное производное **4** (схема 4, метод *a*).

Для подтверждения строения образец O,O'-диацетильного производного **4** был синтезирован

также из дигидродаидзеина **3** под действием ацетилхлорида с выходом 90% (схема 4, метод *б*). Полученные образцы соединения **4** по температуре плавления, спектрам ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C совпадали, а по спектру ЯМР <sup>1</sup>H – также и с соединением **4**, синтез которого с использованием уксусного ангидрида приведен в работе [5].

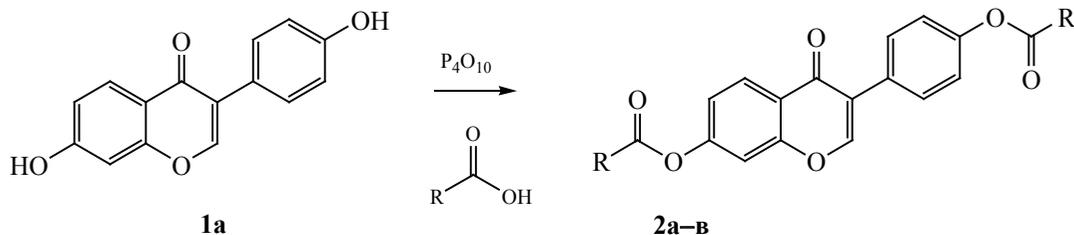
Еще одно соединение из серии, O,O'-диацетилэвкол **5**, было получено с выходом 94% при многочасовой обработке эвола **6** смесью AcOH и P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> при комнатной температуре (схема 5). Ранее соединение **5** было получено ацетилированием эвола **6** уксусным ангидридом [6, 7] и восстановлением O,O'-диацетилдаидзеина **2a** [4].

Мы предположили, что ацилирование в растворе жидкой кислоты под действием P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> может сработать и для N-ацилирования первичных аминов. Действительно, нагревание гидрохлорида 5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-амин **7** в смеси AcOH и P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> приводит к образованию целевого N-[5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-ил]ацетамида **8a** с выходом 81% (схема 6).

N-Трифторацетилирование трифторуксусной кислотой продемонстрировано на гидрохлориде амина **7** и этиловом эфире 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **9** (выходы трифторацетилированных производных **8б** и **10a** составили 70 и 30%, схемы 6 и 7 соответственно). Синтез соединения **8б** в реакции амина **7** с трифторуксусным ангидридом описан в работе [8].

В ряду жидких карбоновых кислот муравьиная кислота стоит особняком, поскольку считается, что она дегидратируется P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> с образованием оксида углерода (см., например, [9]). Тем не менее, нам удалось получить в системе муравьиная кисло-

Схема 2.



R = Me (**a**), Et (**б**), Pr (**в**).

Схема 3.

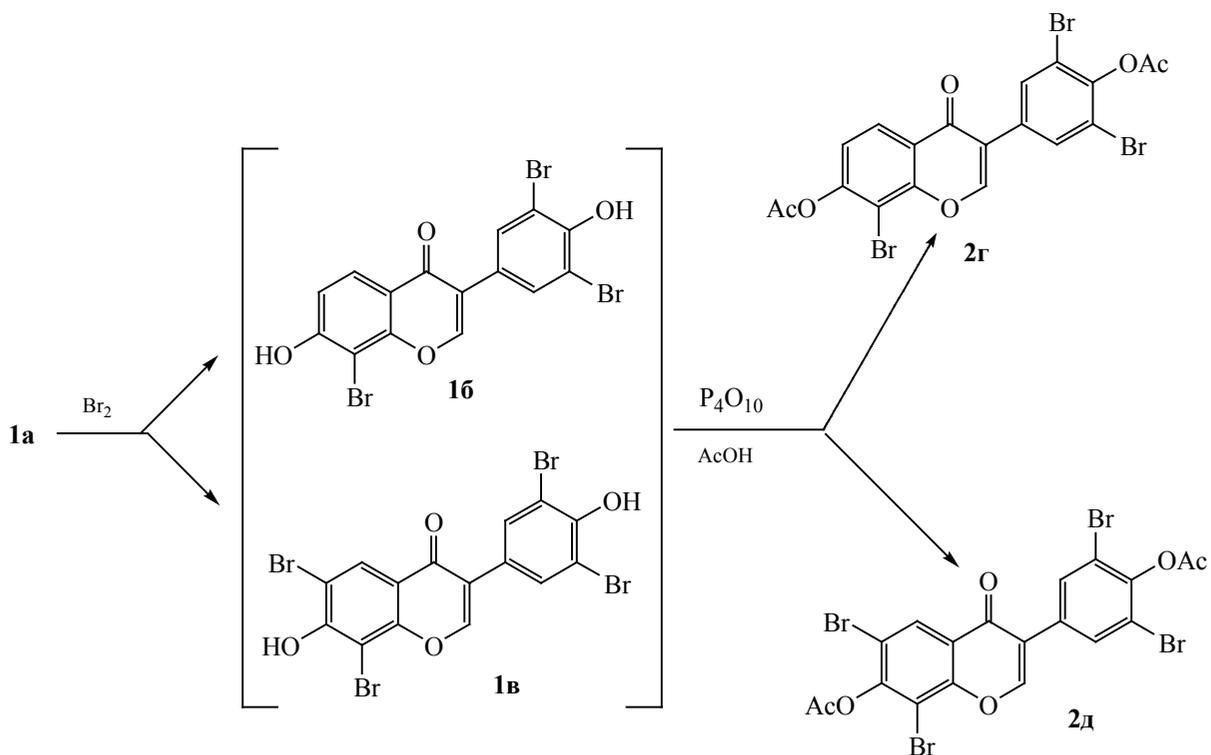


Схема 4.

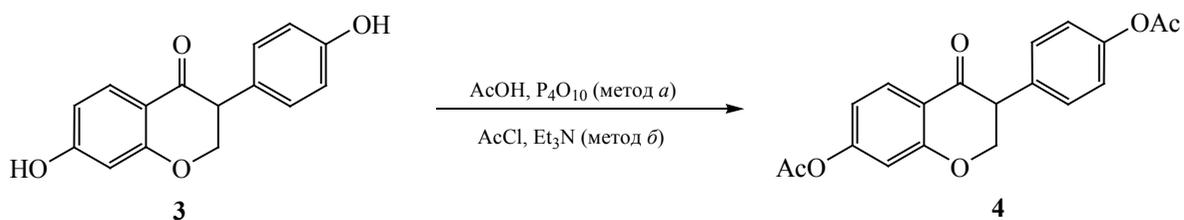


Схема 5.

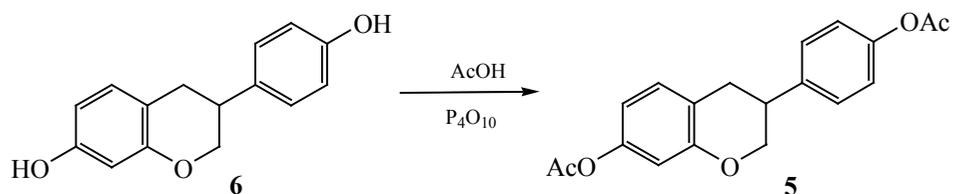


Схема 6.

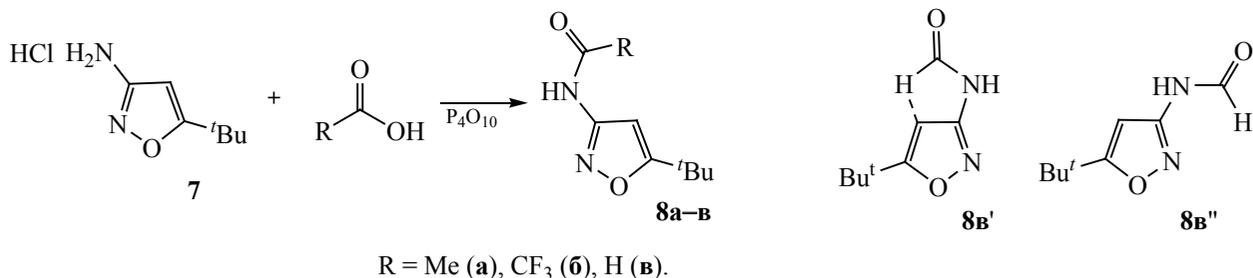


Схема 7.

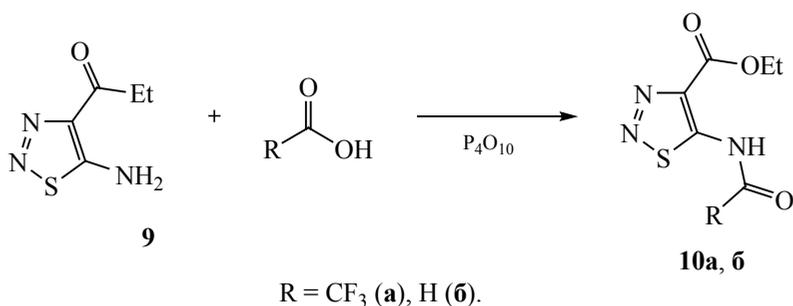
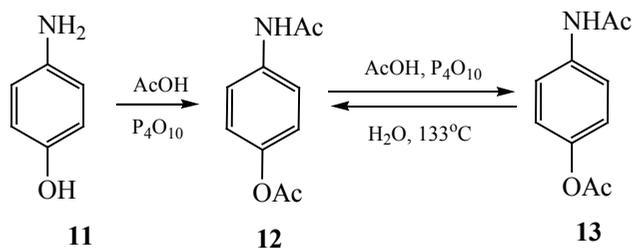


Схема 8.



та- $P_4O_{10}$  из аминов **7** и **9** N-[5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-ил]формамид **8в** и этиловый эфир 5-формамидо-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **10б** (схемы 6 и 7), хотя и с невысокими выходами (39 и 29% соответственно). Синтез изоксазола **8в** другим способом описан в патенте [10]. Аналогично наблюдению, приведенному в патенте [10], судя по спектру ЯМР  $^1H$ , соединение **8в** представляет собой смесь ротамеров **8в'** и **8в''** в соотношении 23:77 (схема 6).

Далее мы опробовали действие системы  $AcOH-P_4O_{10}$  на O,N-бинуклеофил, в качестве которого был использован *пара*-аминофенол **11**. Известно,

что при его ацетилировании наряду с парацетамолом **12** в общем случае образуется также O,N-диацетильное производное **13** (схема 8). С помощью ТСХ мы обнаружили, что в системе  $AcOH-P_4O_{10}$  при небольшом количестве второго компонента наблюдается образование наряду с парацетамолом **12** также и O,N-диацетил-*пара*-аминофенола **13**, причем даже не при полной конверсии исходного *пара*-аминофенола **11**. Это наблюдение свидетельствует о невозможности селективного синтеза целевого парацетамола **12** в этих условиях. В связи с этим мы намеренно осуществили синтез O,N-диацетил-*пара*-аминофенола **13** при проведении реакции при комнатной температуре в течение 2.5 сут,

Схема 9.

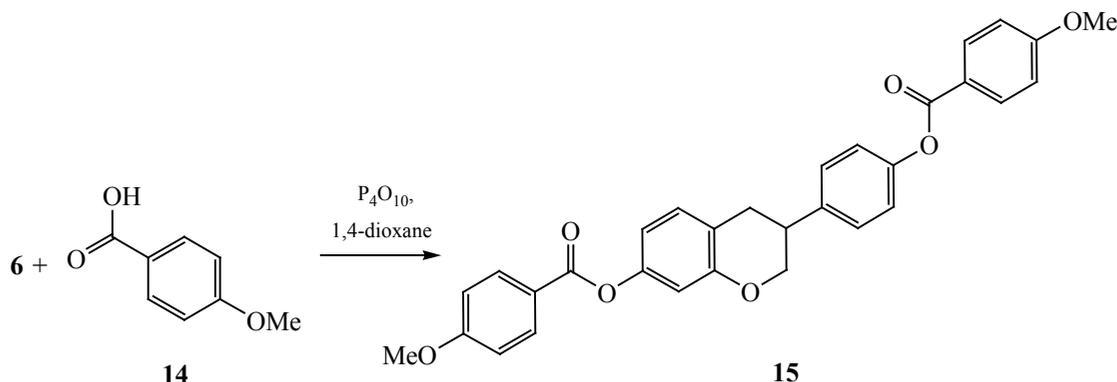
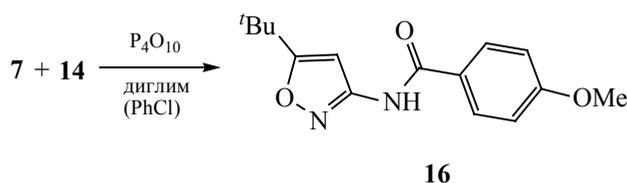


Схема 10.



выход составил 67%. Отметим, что уже за сутки *para*-аминофенол **11** полностью конвертируется в смесь парацетамола **12** и O,N-диацетил-*para*-аминофенола **13**, которую можно использовать для получения целевого парацетамола **12**.

В литературе описано несколько способов селективного превращения диацетильного производного **13** в парацетамол **12**. В качестве модельного мы выбрали вариант снятия O-ацетильной группы в соединении **13** в воде при 250°C в течение 30 мин [11]. Выход (99%) оценивался авторами статьи [11] только аналитическими методами, без выделения. Мы провели реакцию аналогично, но в более мягких условиях, не требующих применение автоклава, а именно нагреванием в атмосфере инертного газа в закрытом сосуде при 133°C в течение 30 ч. В результате, парацетамол **12** был выделен с выходом 82% (схема 8). Следует отметить, что реакция ацетилирования *para*-аминофенола **11** в сочетании с избирательным снятием O-ацетильной группы в соединении **13** составляет альтернативный способ получения парацетамола **12**.

Далее мы решили проверить пригодность изучаемого метода ацилирования при использова-

нии твердых кислот, которые не могут служить растворителями. В качестве таковой была выбрана анисовая кислота **14**, фрагмент которой легко детектируется в продуктах реакции с помощью спектроскопии ЯМР. Нами обнаружено, что взаимодействие эквола **6** с анисовой кислотой с добавлением  $P_4O_{10}$  в диоксане при комнатной температуре в течение 1 сут приводит к образованию O,O'-диацетилэквола **15** с выходом 76% (схема 9).

N-Ацилирование анисовой кислотой **14** исследовали на примере амина **7**. При взаимодействии этих реагентов в присутствии  $P_4O_{10}$  в диглиме при 86°C в течение 200 мин получен продукт, содержащий, по данным ЯМР  $^1H$ , анисовую кислоту **14** и амид **16** (выход 45%, схема 10). Проведение этого синтеза в хлорбензоле при температуре его кипения в течение 2.5 ч привело к получению чистого амида **16** с выходом 40%.

Мы предположили, что невысокий выход продуктов O- (**15**) и N-ацилирования (**16**) анисовой кислотой **14** связан с гетерогенностью реакционной смеси при проведении реакции не в избытке жирных кислот, а в стандартных органических растворителях. Мы надеялись, что это обстоятель-

Схема 11.

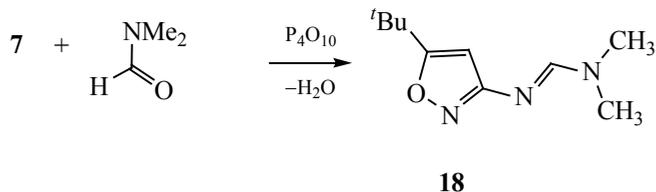
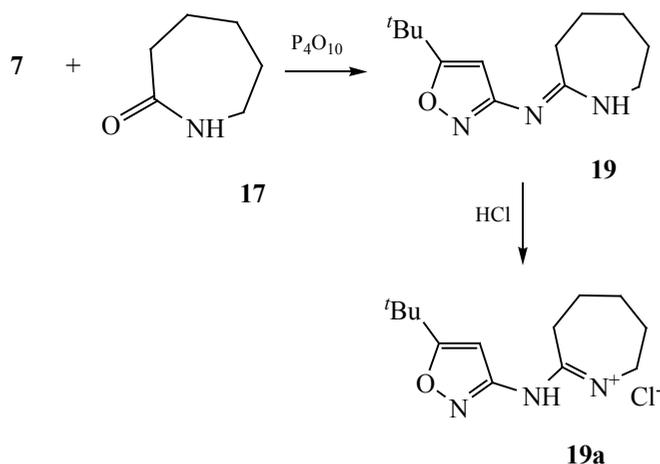


Схема 12.



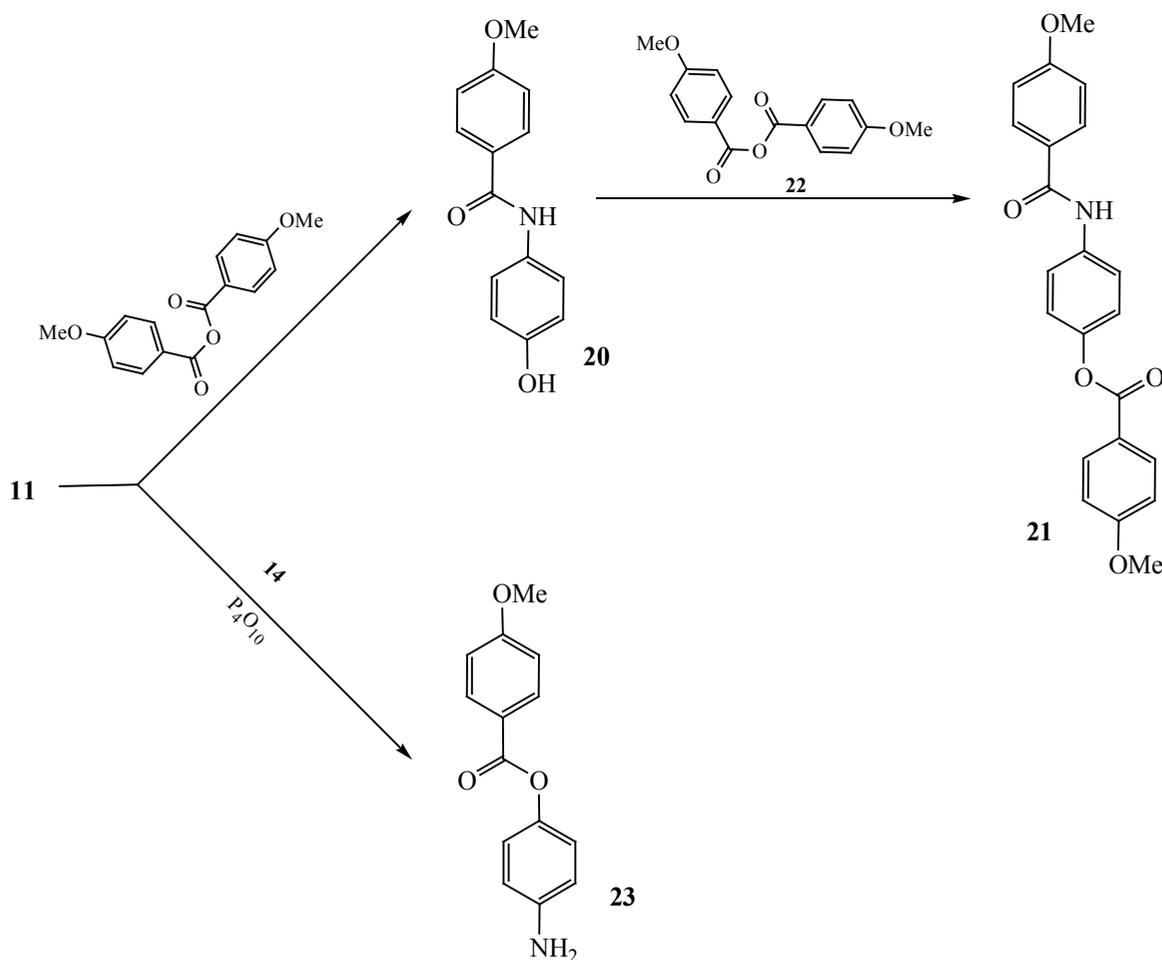
ство может быть преодолено при использовании в качестве растворителей полярных ДМФА и расплава  $\epsilon$ -капролактама **17**. Однако при нагревании смеси амина **7** и анисовой кислоты **14** с  $P_4O_{10}$  в ДМФА был выделен продукт, в спектре ЯМР  $^1H$  которого отсутствовали сигналы остатка кислоты **14**, и который был идентифицирован как N'-[5-(*tert*-бутил)изоксазол-3-ил]-N,N-диметилформимидамид **18** (схема 11). Из последующего опыта анисовая кислота **14** была исключена, и после нагревания при  $120^\circ C$  в течение 1.5 ч амидин **18** был получен количественно. В целом, получение формимидинов в реакции первичных аминов с ДМФА в присутствии  $P_2O_5$  ( $P_4O_{10}$ ) описано в статье [12].

Аналогично из смеси амина **7**,  $P_4O_{10}$  и анисовой кислоты **14** в расплаве  $\epsilon$ -капролактама **17** выделено соединение, не содержащее, по данным ЯМР  $^1H$ , фрагмента кислоты **14**, и которое было идентифицировано как N-[5-(*tert*-бутил)изоксазол-3-ил]азепан-2-имин **19**. При проведении синтеза в отсутствие анисовой кислоты **14** ( $120^\circ C$ ,

200 мин) это соединение было выделено в виде хлорида **19a** с выходом 49% (схема 12). Конденсация первичных аминов с  $\epsilon$ -капролактамом **17** с образованием азепан-2-иминов известна в литературе (см., например, [13]), однако она была реализована в совершенно других условиях. Таким образом, ни ДМФА, ни расплавленный  $\epsilon$ -капролактама **17** непригодны в качестве растворителей в изучаемой реакции.

Далее мы планировали провести реакцию анисовой кислоты **14** с O,N-бинуклеофилом, *para*-аминофенолом **11**. Известно, что его реакция с анизоилхлоридом [14–16] или анисовой кислотой **14** в условиях карбодиимидного синтеза [17] приводит к образованию N-ацильного производного **20**. Из тех же реагентов **11** и **14** получено также диацильное производное **21** (см., например, [14]), т. е. исследованные производные анисовой кислоты взаимодействуют с *para*-аминофенолом **11** аналогично другим электрофилам: первоначально по аминогруппе, а при избытке хлорангидрида во

Схема 13.



взаимодействие вступает и гидроксигруппа соединения **20**. Мы изучили взаимодействие *para*-аминофенола **11** с анисовым ангидридом **22** и обнаружили, что при этом также образуются *N*-ацильное (**20**) и *N,O*-диацильное (**21**) производные (схема 13). Однако из реакции *para*-аминофенола **11** с 2.2-кратным количеством анисовой кислоты **14** в присутствии  $P_4O_{10}$  был неожиданно выделен исключительно продукт моно-*O*-ацилирования **23** с выходом 94% (схема 13). Получение *O*-ацильного продукта **23** описано в литературе в нескольких источниках, например, в статье [18], однако не из *para*-аминофенола **11** и производных анисовой кислоты.

Таким образом, предложенная нами ацилирующая система  $P_4O_{10}$ -карбоновая кислота является уникальной и позволяет получать *O*- и *N*-ациль-

ные производные без выделения соответствующих ангидридов; в случае муравьиной кислоты – с умеренным выходом. Также в одном из исследованных случаев предложенная система обращает предпочтительность *O*- и *N*-ацилирования и позволяет получить ранее малодоступное *O*-ацильное производное. Система  $P_4O_{10}$ -карбоновая кислота может пополнить арсенал средств, используемых химиками-синтетиками для ацилирования по гидроксигруппе и первичным аминогруппам.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  и  $^{19}F$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 (400, 100 и 376 МГц соответственно), в качестве внутреннего стандарта использованы сигналы остаточных растворителей. Масс-спектры в режиме элек-

тронной ионизации зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra (газ-носитель – гелий, температура ионного источника – 200°C, температура интерфейса детектора – 150°C, энергия ионизирующих электронов – 70 эВ) методом прямого ввода образца в ионный источник. Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II с квадруполь-времяпролетным анализатором Agilent 6545 Q-TOF/MS. При проведении анализа использовали колонку с обращенной фазой Zorbax Eclipse Plus C18. Квадруполь-времяпролетный детектор использовали с источником ионизации электрораспылением (AJS ESI) в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Температуры плавления (нескорректированные) определены на приборе Stuart SMP3 (все без разложения). Контроль прохождения реакций и первичный контроль чистоты продуктов реакции осуществляли на пластинах для тонкослойной хроматографии Сорбфил УФ-254, визуализация в УФ свете. Все растворители подготовлены по стандартным методикам, петролейный эфир использован фракции 40–70°C, если не указано иное. Упаривание и концентрирование растворов производили при пониженном давлении. Отделение твердой фракции от жидкой проводили на центрифуге, скорость вращения – 3000 об/мин. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле КСК(Г) (фракция 40–100 мкм). Состав элюента приведен в объемных долях.

Ангидрид анисовой кислоты **22** получен по методике [19].

**Получение раствора As<sub>2</sub>O в AcOH.** К P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (2200 мг) добавляли AcOH (6428 мг). Смесь перемешивали в закрытом сосуде при комнатной температуре 44 ч. Получали темную массу, из которой отгоняли при комнатной температуре жидкую фазу. Получали 4687 мг дистиллята, представляющего собой, по данным хромато-масс-спектрометрического анализа, раствор As<sub>2</sub>O (874 мг, 18.6 мас%) в AcOH (3813 мг).

**7-Метокси-3-(4-метоксифенил)-4H-хромен-4-он (2a).** а. К раствору As<sub>2</sub>O (874 мг, 8.56 ммоль) в AcOH (3813 мг) добавляли даидзеин **1a** (972 мг, 3,826 ммоль). Суспензию перемешива-

ли при 126°C в течение 45 ч. Получали раствор, из которого при охлаждении получали густую суспензию. По окончании кристаллизации жидкую фазу отделяли, остаток обрабатывали водой дважды, сушили и получали чистый диацетилдаидзеин **2a** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 1274 мг (98%), т. пл. 189–191°C (т. пл. 188–189°C [20]).

б. Смесь даидзеина **1a** (238 мг, 0.90 ммоль), P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (720 мг) и AcOH (5.0 г) нагревали при 100°C и перемешивали в течение 1 ч. Жидкую фазу отделяли, остаток промывали небольшим количеством горячей AcOH, жидкости объединяли, раствор концентрировали до небольшого объема и охлаждали до комнатной температуры. Твердую фазу отделяли, промывали небольшим количеством EtOH, сушили и получали чистый диацетилдаидзеин **2a** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 308 мг (97%), т. пл. 189–191°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 2.30 с (3H, Ac), 2.34 с (3H, Ac), 7.21 д (2H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.1 Гц), 7.33 д (1H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.58 с (1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.63 д (2H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.1 Гц), 8.19 д (1H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.6 Гц), 8.58 с (1H, CH<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 20.84, , 20.88, 111.49, 120.25, 121.64, 123.28, 126.98, 129.16, 130.04, 150.27, 154.50, 154.87, 156.11, 168.64, 169.21, 174.52. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 338 (16) [M]<sup>+</sup>, 296 (81), 255 (17), 254 (100), 253 (42), 137 (29), 118 (20).

**4-Оксо-3-[4-(пропионилокси)фенил]-4H-хромен-7-илпропионат (2b).** К смеси даидзеина **1a** (130 мг, 0.53 ммоль) и пропионовой кислоты (2.5 г) добавляли P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (350 мг). Смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 90 мин. Твердую фазу отделяли и промывали небольшим количеством горячей пропионовой кислоты. Жидкости объединяли, раствор концентрировали до небольшого объема, высаживали H<sub>2</sub>O, твердую фазу отделяли и промывали H<sub>2</sub>O. Остаток кристаллизовали из EtOH, промывали Et<sub>2</sub>O дважды, H<sub>2</sub>O и сушили. Получали чистый диацетилдаидзеин **2b** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 228 мг (85%), т. пл. 175–177°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.29 к (6H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 2.63 д. к (4H, CH<sub>2</sub>, *J* 15.2, 7.5 Гц), 7.17 д. д (3H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.8, 2.5 Гц), 7.31 д (1H, *J* 2.2 Гц), 7.58 д (2H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.2 Гц), 8.00 с (1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.31 д (1H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 8.95,

9.10, 27.80, 27.82, 110.95, 119.65, 121.72, 122.23, 124.74, 127.79, 129.12, 130.03, 150.88, 153.26, 154.74, 156.68, 172.10, 172.90, 175.45. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 366 (10)  $[M]^+$ , 311 (16), 310 (75), 255 (17), 254 (100), 253 (22), 137 (13).

**4-(7-(Бутирилокси)-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-фенилбутират (2в).** К смеси даидзеина **1а** (6306 мг, 24.80 ммоль) и масляной кислоты (7.3 г) добавляли  $P_4O_{10}$  (11.55 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 сут. Реакционную смесь обрабатывали  $H_2O$ , твердую фазу отделяли, промывали  $H_2O$  и сушили. Сырой продукт кристаллизовали из изопропанола (80 мл), промывали небольшим количеством холодного изопропанола, затем  $H_2O$  до бесцветного фильтрата. После сушки получали чистое вещество **2в** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 8495 мг (87%) т. пл. 113–116°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.06 т. д (6H,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $J$  7.4, 2.6 Гц), 1.76 д. д. д (4H,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $J$  14.7, 7.3, 3.8 Гц), 2.60 д. т (4H,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $J$  19.2, 7.3 Гц), 7.18–7.11 м (2H), 7.23 д. д (1H,  $J$  8.7, 2.1 Гц), 7.42 д (1H,  $J$  2.1 Гц), 7.59–7.66 м (2H), 8.21 д (1H,  $J$  8.7 Гц), 8.46 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 13.33, 13.35, 17.70, 17.86, 35.27, 35.30, 111.43, 120.23, 121.61, 123.27, 126.99, 129.12, 130.03, 150.25, 154.50, 154.85, 156.12, 171.11, 171.67, 174.51. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 394 (6)  $[M]^+$ , 325 (1), 324 (74), 254 (89), 253 (19), 71 (66), 43 (100).

**3-(4-Ацетокси-3,5-дибромфенил)-8-бром-4-оксо-4H-хромен-7-ил ацетат (2г) и 3-(4-ацетокси-3,5-дибромфенил)-6,8-дибром-4-оксо-4H-хромен-7-ил ацетат (2д).** К смеси даидзеина **1а** (554 мг, 2.18 ммоль) и  $AsOH$  5318 (мг) добавляли  $Br_2$  (2342 мг, 14.66 ммоль). Смесь нагревали при перемешивании при 73°C в течение 3 ч. Твердую фазу отделяли, дважды обрабатывали  $EtOH$ , обильно промывали  $H_2O$ , сушили и получали 1106 мг смеси, содержащей в основном три- (**1б**) и тетрабромпроизводные (**1в**), в виде серого порошка. К этой смеси (340 мг) добавляли  $AsOH$  (5.5 г), замораживали до 0°C, затем добавляли  $P_4O_{10}$  (900 мг). Смесь нагревали при перемешивании и выдерживали при 80°C 1.5 ч. Раствор отделяли от твердой фазы, остаток промывали дополнительно небольшим количеством горячей  $AsOH$ . Жидкости объединяли, упаривали досуха. Черное масло заливали  $H_2O$ , при этом образовывалась

суспензия. Твердую фазу отделяли, промывали  $H_2O$ , сушили и получали сырой продукт (409 мг). Полученную смесь разделяли на хроматографической колонке: наносили в виде раствора в смеси хлористый метилен–петролейный эфир (1:1), элюировали последовательно смесями хлористый метилен–петролейный эфир (1:1), хлористый метилен–петролейный эфир (2:1) и хлористый метилен–петролейный эфир (5:1). Первые порции элюата, содержащие тетрабромпроизводное **2д**, упаривали досуха, остаток собирали ацетоном, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из изопропанола. Получали продукт **2д** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 48 мг (11% на две стадии), т. пл. 231–233°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.42 с (3H, Me), 2.47 с (3H, Me), 7.77 с (2H,  $CH_{Ar}$ ), 8.12 с (1H,  $CH_{Ar}$ ), 8.50 с (1H,  $CH_{Ar}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 20.65, 31.05, 108.64, 115.38, 118.00, 122.98, 123.92, 129.50, 131.30, 132.67, 146.68, 151.12, 152.95, 154.01, 166.59, 167.31, 173.46. Масс-спектр (ESI-TOF),  $m/z$ : 650.7272, 652.7258, 654.7244, 656.7222, 658.7200  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{19}H_{11}Br_4O_6$ : 650.7284, 652.7264, 654.7244, 656.7226, 658.7212).

Последующие порции элюата, содержащие трибромпроизводное **2г**, упаривали досуха, остаток собирали ацетоном, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из изопропанола. Получали продукт **2г** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 123 мг (32% на две стадии), т. пл. 194–204°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.43 с (3H, Me), 2.44 с (3H, Me), 7.28 д (1H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  3.6 Гц), 7.81 с (2H,  $CH_{Ar}$ ), 8.14 с (1H,  $CH_{Ar}$ ), 8.29 д (1H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 20.64, 20.90, 31.03, 106.62, 117.88, 121.30, 122.81, 123.32, 126.41, 131.64, 132.68, 146.50, 153.36, 153.87, 153.97, 167.32, 167.77, 174.51. Масс-спектр (ESI-TOF),  $m/z$ : 572.8174, 574.8161, 576.8141, 578.8122  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{19}H_{12}Br_3O_6$ : 572.8179, 574.8159, 576.8140, 578.8125).

**4-(7-Ацетокси-4-оксохромен-3-ил)фенил-ацетат (4).** а. К смеси дигидродаидзеина **3** (310 мг, 1.21 ммоль) и  $AsOH$  (1.0 г) добавляли  $P_4O_{10}$  (177 мг). Смесь нагревали при перемешивании до полного растворения твердой фазы, нагревание продолжали при 100°C в течение 5 мин. Летучие компоненты упаривали досуха, остаток  $H_2O$ , образующуюся твердую фазу отделяли, кристалли-

зовали из изопропанола и сушили с получением чистого продукта **4** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 410 мг (99%), т. пл. 158–159°C (т. пл. 155.5–156°C [5]).

б. К раствору дигидродаидзеина **3** (259 мг, 1.01 ммоль) в абсолютном диоксане (6.4 г) добавляли AcCl (358 мг, 4.56 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и к нему разом добавляли Et<sub>3</sub>N (363 мг). Сразу образовывалась густая суспензия. Ее перемешивали при комнатной температуре в течение 100 мин, летучие компоненты упаривали досуха. Остаток обрабатывали H<sub>2</sub>O, при этом образовывалось масло, которое постепенно затвердевало. Жидкую фазу отделяли, остаток промывали H<sub>2</sub>O, кристаллизовали из EtOH и сушили с получением чистого вещества **4** в виде бесцветных игл. Выход 308 мг (90%), т. пл. 158–159°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.28 с (1H, Ac), 2.31 с (3H, Ac), 3.92–4.04 м (1H, CH), 4.58–4.75 м (2H, CH<sub>Ar</sub>), 6.80 д (2H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 6.7 Гц), 7.08 д (2H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.3 Гц), 7.28 т (2H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.3 Гц), 7.97 д (1H, CH<sub>Ar</sub>, *J* 9.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.22, 21.25, 51.52, 71.77, 110.98, 115.87, 118.86, 122.15, 129.33, 129.76, 132.36, 150.39, 156.67, 162.55, 168.60, 169.45, 190.85. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 340 (6) [M]<sup>+</sup>, 298 (15), 179 (28), 137 (63), 120 (100), 119 (13), 91 (16).

**4-(7-Ацетоксигорман-3-ил)фенилацетат (5).** Смесь эквола **6** (862 мг, 3.56 ммоль) и AcOH (4.4 г) охлаждали до 0°C и добавляли P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (963 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, получали гомогенную густую суспензию. Летучие компоненты упаривали, остаток экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Экстракт упаривали досуха, продукт экстрагировали бензолом (3×10 мл), экстракт упаривали досуха, остаток кристаллизовали из изопропанола, промывали обильно H<sub>2</sub>O и сушили. Выход 1085 мг (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 151–154°C (т. пл. 156.5–158°C [6]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.32 с (3H), 2.56 с (3H), 2.98 с (1H), 3.00 с (1H), 3.25 д (1H, *J* 9.2 Гц), 4.08 т (1H, *J* 10.6 Гц), 4.41 д. д (1H, *J* 10.8, 2.8 Гц), 6.42 с (1H), 7.10 д (2H, *J* 8.4 Гц), 7.21–7.32 м (2H), 7.47 с (1H), 12.39 с (1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.12, 26.27, 31.74, 37.88, 71.18, 104.17, 113.54, 114.44, 122.05, 128.33, 132.51, 138.01, 149.87, 160.97, 162.95, 169.51, 202.56. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 326

(57) [M]<sup>+</sup>, 284 (22), 165 (77), 120 (76), 119 (20), 91 (20), 43 (100).

**N-(5-*трет*-Бутилизоксазол-3-ил)ацетамид (8а).** Смесь гидрохлорида 5-*трет*-бутилизоксазол-3-амина **7** (829 мг, 4.69 ммоль) и AcOH (8.0 г) охлаждали до 0°C, затем добавляли P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (929 мг). Температуру постепенно доводили до комнатной температуры, затем перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Твердую фазу отделяли и промывали небольшим количеством кипящей AcOH. Фильтрат и промывку объединяли, летучие компоненты упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывали H<sub>2</sub>O (11 г, затем еще 9 г). Твердый остаток сушили. Сырой продукт кристаллизовали из петролейного эфира, светло-желтый порошок. Выход 696 мг (81%), т. пл. 119–121°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.33 с (9H, <sup>t</sup>Bu), 2.24 с (3H, Ac), 6.72 с (1H, CH-изоксазол), 10.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 23.86, 28.69, 33.10, 93.54, 158.38, 168.97, 181.64. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 182 (20) [M]<sup>+</sup>, 140 (66), 125 (100), 97 (10), 83 (10), 43 (40), 41 (14).

**N-(5-*трет*-Бутилизоксазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид (8б).** К смеси гидрохлорида 5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-амина (461 мг, 2.61 ммоль) и P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (544 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (4.8 г). При перемешивании наблюдалось некоторое разогревание. Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении досуха. Остаток обрабатывали H<sub>2</sub>O, твердую фазу отделяли, промывали H<sub>2</sub>O и сушили. Сырой продукт кристаллизовали из петролейного эфира (70–100°C). Выход 429 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 142–146°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.37 м (9H, <sup>t</sup>Bu), 6.75 с (1H, CH<sub>Het</sub>), 11.24 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 28.64, 33.38, 93.64, 115.61 к (*J* 287.6 Гц), 155.60 к (*J* 39.5 Гц), 156.69, 183.00. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>F</sub> –75.84 м. д. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 236 (38) [M]<sup>+</sup>, 221 (100), 179 (26), 69 (44), 43 (63), 41 (59), 39 (31).

**N-(5-*трет*-Бутилизоксазол-3-ил)формаимид (8в).** К смеси амина **7** (313 мг, 1.77 ммоль) и муравьиной кислоты (6.7 г) при перемешивании и охлаждении до ~ –5°C добавляли P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (935 мг, вскипание). Смесь нагревали при перемешивании при 105°C в течение 1 ч. Летучие компоненты

упаривали досуха. Остаток экстрагировали кипящим бензолом (3×5 мл). Экстракты объединяли, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из петролейного эфира. Получали чистый продукт **8в** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 116 мг (39%, с учетом конверсии 78%), т. пл. 179–181°C. Судя по спектру ЯМР  $^1\text{H}$ , продукт представляет собой смесь ротамеров **8в'** и **8в''** в соотношении 23:77 (схема 6). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.34 с (9H,  $^t\text{Bu}$ ), 6.70 с и 5.87 с (1H,  $\text{CH}$ -оксазол), 8.81 д и 8.45 с [1H,  $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ ,  $J$  11.0 Гц], 9.63 уш. с и 9.13 д (1H, NH,  $J$  10.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 33.19 и 28.74 и 28.71, 91.15 и 90.39, 93.91, 157.20 и 156.87, 162.17 и 158.98, 182.96 и 182.19. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 168 (30) [ $M$ ] $^+$ , 153 (31), 125 (29), 111 (100), 83 (29), 41 (53), 39 (45).

Водную фазу после экстракции доводили  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до pH > 7, твердую фазу отделяли и сушили. Продукт экстрагировали бензолом, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из петролейного эфира и получали основание исходного амина **7**. Выход 124 мг (50%), светло-желтый порошок.

**Этиловый эфир 5-(2,2,2-трифторацетиламино)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (10а)**. К раствору амина **9** (145 мг, 0.84 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2.4 г) добавляли  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  (426 мг). Смесь перемешивали 30 мин (вскоре образовывалась густая суспензия белого цвета). Летучие компоненты упаривали, остаток затирали в  $\text{H}_2\text{O}$ , твердую фазу отделяли, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили. После кристаллизации из изооктана получали соединение **10а** в виде бесцветных кристаллов. Выход 175 мг (78%), т. пл. 72–75°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.52 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.60 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 11.72 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.26, 63.28, 115.25 к ( $J$  286.4 Гц), 139.80, 153.96, 155.44 к ( $J$  41.4 Гц), 163.29. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{F}}$  –74.81 м. д. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 269 (52) [ $M$ ] $^+$ , 169 (38), 74 (30), 72 (63), 71 (54), 69 (100), 45 (91).

**Этиловый эфир 5-формаидо-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (10б)**. К охлажденной до  $\sim -5^\circ\text{C}$  муравьиной кислоте (4 мл) добавляли  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  (2.1 г, вскипание) и амин **9** (396 мг, 2.29 ммоль). Раствор выдерживали при комнатной температуре 6 ч, муравьиную кислоту упаривали

досуха, остаток экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×10 мл). Экстракт упаривали досуха, к остатку добавляли горячую  $\text{H}_2\text{O}$ , смесь нагревали до  $\sim 90^\circ\text{C}$ , оставляли кристаллизоваться при комнатной температуре. Твердую фазу отделяли, сушили и получали сырой продукт **10б**. Выход 256 мг (55%). После кристаллизации из  $\text{EtOH}$  получали аналитически чистый продукт **10б** в виде бесцветных блестящих пластинчатых кристаллов. Выход 135 мг (29%), т. пл. 179–181°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.39 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 4.48 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 8.79 с [1H,  $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ ], 12.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.18, 61.50, 138.37, 153.33, 161.25, 161.53. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 201 (40) [ $M$ ] $^+$ , 145 (55), 99 (78), 71 (65), 47 (86), 46 (50), 45 (100).

**4-Ацетамидофенилацетат (13)**. К *para*-аминофенолу **11** (414 мг, 3.79 ммоль) добавляли  $\text{AcOH}$  (4.1 г) и  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  (682 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре 2.5 сут. Летучие компоненты упаривали. Остаток затирали в воде, образовавшуюся твердую фазу отделяли, промывали водой и сушили. Целевое вещество экстрагировали толуолом, экстракт упаривали досуха. Аналитически чистый образец получали очисткой на хроматографической колонке: наносили в виде раствора в хлористом метиле с добавлением  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 капель на 10 мл хлористого метилена), элюировали тем же составом. Пробы, содержащие продукт, объединяли, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из смеси толуол–изооктан, получали продукт **13** в виде бесцветных кристаллов. Выход 489 мг (67%), т. пл. 152–154°C (т. пл. 152°C [21]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.04 с (3H, Ac), 2.24 с (3H, Ac), 6.96–7.14 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.52–7.65 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 9.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 20.77, 23.90, 119.86, 121.87, 136.92, 145.70, 168.26, 169.35. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 193 (6) [ $M$ ] $^+$ , 151 (40), 110 (8), 109 (100), 108 (10), 80 (8), 43 (35).

**4-Ацетамидофенилацетат (парацетамол, 11)**. Раствор диацетильного соединения **13** (860 мг, 4.45 ммоль) в воде (20 г) нагревали в атмосфере инертного газа в закрытом сосуде при 133°C в течение 30 ч. Раствор упаривали досуха, продукт экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , экстракт упаривали досуха и получали парацетамол **11** в виде светло-розовых кристаллов. Выход 550 мг (82%), т. пл. 168–171°C

(т. пл. 167–170°C [22]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: с 1.98 (3H, Me), 6.67 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.7 Гц), 7.33 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.7 Гц), 9.12 с (1H, OH), 9.63 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 23.75, 115.05, 120.93, 131.06, 153.19, 167.60. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 151 (28)  $[M]^+$ , 109 (100), 108 (13), 81 (11), 80 (18), 53 (8), 43 (20).

**4-{7-[(4-Метоксибензоил)окси]хроман-3-ил}фенил-4-метоксибензоат (15).** Смесь эквола **6** (485 мг, 2.00 ммоль), анисовой кислоты **14** (1218 мг, 8.00 ммоль) и диоксана (5.6 г) охлаждали до  $\sim 0^\circ\text{C}$  и добавляли  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  (1.5 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 сут. Жидкую фазу отделяли, остаток обрабатывали последовательно  $\text{H}_2\text{O}$ , водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (до  $\text{pH} > 7$ ), затем опять  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили. Сырой продукт (900 мг) очищали на хроматографической колонке: наносили в виде раствора в хлористом метиле, элюировали последовательно хлористым метилом и смесью хлористый метилен– $\text{EtOAc}$  (4:1). Порции элюата, содержащие продукт, объединяли, упаривали досуха, к остатку добавляли изопропанол, нагревали до кипения, охлаждали, твердую фазу отделяли, промывали петролейным эфиром, сушили и получали чистый продукт в виде бесцветного порошка. Выход 772 мг (76%), т. пл. 156–160°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.97–3.14 м (2H), 3.32 с (1H), 3.87 с (6H), 4.14 т (1H,  $J$  10.1 Гц), 4.34 д (1H,  $J$  9.2 Гц), 6.76 д (2H,  $J$  11.2 Гц), 7.12 д (4H,  $J$  3.6 Гц), 7.20 д (1H,  $J$  7.9 Гц), 7.24 д (2H,  $J$  6.7 Гц), 7.44 д (2H,  $J$  7.0 Гц), 8.08 с (4H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 31.06 (2C), 36.75, 55.45, 69.87, 109.41, 113.58, 114.10 и 114.07 (1C), 119.44, 121.02 и 120.96 (1C), 121.75, 128.29, 129.96, 131.75 и 131.73 (1C), 138.58, 149.55 и 149.46 (1C), 154.23, 163.60 и 163.56 (1C), 164.02 и 163.92 (1C). Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 511 (3), 510 (8)  $[M]^+$ , 136 (9), 135 (100), 107 (4), 92 (4), 77 (6).

**N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-4-гидроксибензамид (16).** а. К смеси анисовой кислоты **14** (370 мг, 1.35 ммоль), амина **7** (430 мг, 2.83 ммоль) и диглима (3.5 г) добавляли  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  (900 мг). Смесь нагревали при  $86^\circ\text{C}$  при перемешивании в течение 200 мин. Твердую фазу отделяли, промывали небольшим количеством  $\text{Et}_2\text{O}$ . Жидкости объединяли, упаривали досуха, остаток обрабатывали  $\text{H}_2\text{O}$  дважды (5.3 и 4.3 г) и сушили. Полученную смесь

(396 мг) кристаллизовали из петролейного эфира и получали сырой продукт (383 мг), содержащий, по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , 56% (216 мг) анисовой кислоты **14** и 44% (167 мг) амида **16**.

б. К раствору анисовой кислоты **14** (284 мг, 1.86 ммоль) и амина **7** (949 мг, 5.37 ммоль) в хлорбензоле (4.4 г) добавляли  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  (1045 мг). Полученную смесь перемешивали при  $134^\circ\text{C}$  в течение 2.5 ч. Растворитель упаривали досуха. Остаток экстрагировали петролейным эфиром ( $70\text{--}100^\circ\text{C}$ ) ( $3 \times 15$  мл), экстракт упаривали до минимального объема, из которого после охлаждения до комнатной температуры кристаллизуется твердая фаза. Ее отделяли, сушили и получали чистый продукт в виде светло-желтого порошка. Выход 202 мг (40%), т. пл.  $139\text{--}143^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.37 с (9H,  $^t\text{Bu}$ ), 3.87 с (3H, OMe), 6.92 с (1H,  $\text{CH}_{\text{Het}}$ ), 6.99 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.7 Гц), 8.04 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.7 Гц), 10.36 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 28.83, 33.19, 55.54, 94.11, 113.99, 125.76, 130.08, 159.05, 163.10, 165.44, 181.43. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 274 (5)  $[M]^+$ , 136 (9), 135 (100), 107 (4), 92 (7), 77 (10), 57 (4).

**N'-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-N,N-диметилформимидамид (17).** К раствору амина **7** (490 мг, 2.77 ммоль) в ДМФА (4.7 г) добавляли  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  (1007 мг), при этом наблюдались разогрев и полное растворение. Реакционную смесь нагревали при  $120^\circ\text{C}$  при перемешивании в течение 1.5 ч. Летучие компоненты упаривали досуха. Остаток растворяли в  $\text{H}_2\text{O}$ , нейтрализовали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до  $\text{pH} > 7$ , экстрагировали бензолом ( $3 \times 15$  мл). Экстракт упаривали досуха. Образовывалось масло (677 мг), которое вскоре затвердевало. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии: наносили в виде раствора в хлористом метиле, элюировали последовательно хлористым метилом, смесями хлористый метилен– $\text{EtOAc}$  (45:5) и хлористый метилен– $\text{EtOAc}$  (70:30). Порции элюата, содержащие продукт, объединяли, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из гексана. Получали чистый продукт **17** в виде бесцветного порошка. Выход 546 мг (100%), т. пл.  $92\text{--}93^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.29 д (9H,  $^t\text{Bu}$ ,  $J$  1.5 Гц), 3.02 с (6H,  $\text{NMe}_2$ ), 5.72 д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  1.4 Гц), 7.95 с (1H,  $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 28.75, 32.81, 34.37, 40.47, 94.14, 94.18, 155.58, 169.00, 181.14. Масс-спектр (EI),  $m/z$

( $I_{\text{отн}}$ , %): 195 (30) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 138 (46), 71 (100), 68 (31), 57 (23), 44 (93), 42 (60).

**7-[(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)амино]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-азепин-1-ийхлорид (19a).** Смесь  $\epsilon$ -капролактама **17** (2.5 г), амина **7** (430 мг, 2.43 ммоль) и  $P_4O_{10}$  (896 мг) нагревали с перемешиванием при 107°C в течение 4 ч. Охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали бензолом (3×5 мл). К остатку добавляли  $H_2O$ , раствор доводили NaOH до pH ~ 10, экстрагировали бензолом (3×15 мл). Экстракт упаривали досуха, к маслообразному остатку добавляли 10 н. HCl до pH ~ 2. Смесь переупаривали с EtOH дважды. Остаток кристаллизовали из PhH, промывали петролейный эфир и сушили. Получали чистый хлорид **19a** в виде светло-розового порошка. Выход 321 мг (49%), т. пл. 172–175°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.28 с (9H,  $tBu$ ), 1.74 с (2H,  $CH_2$ ), 1.83 м (4H,  $CH_2$ ), 3.26 с (2H), 3.66 с (2H,  $CH_2$ ), 6.54 с (1H, NH), 10.13 с (1H,  $CH_{\text{Het}}$ ), 14.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 23.22, 27.25, 28.46, 29.61, 31.28, 32.94, 45.64, 93.80, 158.54, 169.72, 181.88. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 235 (41) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 178 (100), 150 (21), 111 (39), 68 (25), 55 (25), 41 (38).

**Взаимодействие пара-аминофенола 11 с ангидридом анисовой кислоты 22.** Смесь пара-аминофенола **11** (165 мг, 1.50 ммоль) и ангидрида анисовой кислоты **22** (1031 мг, 3.60 ммоль) в абсолютном диоксане (4.4 г) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 сут (густая суспензия). Растворитель упаривали досуха, остаток обрабатывали водным раствором  $Na_2CO_3$  (pH ~ 9), промывали водой и сушили. Смесь продуктов разделяли на хроматографической колонке: наносили в виде раствора в диоксане, элюировали последовательно петролейным эфиром, хлористым метиленом и затем смесью хлористый метилен–EtOAc (4:1). Первые порции элюата, содержащие диацилпроизводное **21**, объединяли, упаривали досуха, остаток обрабатывали кипящим изопропанолом, охлаждали, отделяли и сушили с получением **4-(4-метоксибензамидо)фенил-4-метоксибензоата 21** в виде бесцветного порошка. Выход 108 мг (19%), т. пл. 253–256°C (т. пл. 249–251°C [23]). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.84 с (3H, OMe), 3.87 с (3H, OMe), 7.07 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,

$J$  8.5 Гц), 7.12 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.5 Гц), 7.23 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.83 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.8 Гц), 7.98 д (H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.4 Гц), 8.09 д (H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.5 Гц), 10.18 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 55.44, 55.65, 113.63, 114.28, 121.05, 121.24, 121.95, 126.84, 129.60, 131.97, 136.99, 146.22, 161.94, 163.71, 164.40,  $\delta$  164.90. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 135 (100), 77 (10), 136 (9), 377 (7) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 107 (6), 92 (6), 64 (2).

Последующие порции элюата, содержащие N-ацилпроизводное **20**, объединяли, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из изопропанола с получением **N-(4-гидроксифенил)-4-метоксибензамида 20** в виде бесцветного порошка. Выход 238 мг (65%), т. пл. 229–232°C (т. пл. 226–230°C [24]). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.82 д (3H, OMe,  $J$  1.4 Гц), 6.73 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.5 Гц), 7.03 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.4 Гц), 7.51 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.5 Гц), 7.93 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.5 Гц), 9.21 с (1H, OH), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 55.38, 113.52, 114.94, 122.31, 127.22, 129.37, 130.85, 153.56, 161.67, 164.38. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 135 (100), 243 (20) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 243 (20), 77 (15), 92 (9), 136 (9), 107 (8), 64 (4).

**4-Аминофенил 4-метоксибензоат (23).** Смесь пара-аминофенола **11** (295 мг, 2.70 ммоль), анисовой кислоты **14** (810 мг, 5.95 ммоль) и диоксана (5.5 г) охлаждали до ~0°C и к ней добавляли  $P_4O_{10}$  (1192 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре 66 ч. Жидкую фазу отделяли. Твердый остаток обрабатывали  $H_2O$ , затем водным раствором  $Na_2CO_3$  (до pH < 7), затем опять  $H_2O$  и сушили. Сырой продукт **23** очищали с помощью колоночной хроматографии: наносили в виде раствора в хлористом метилене, элюировали последовательно хлористым метиленом и смесью хлористый метилен–EtOAc (9:1). Порции элюата, содержащие продукт **23**, объединяли, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из октана и получали чистый продукт **23** в виде светло-желтого порошка. Выход 624 мг (94%), т. пл. 143–145°C (т. пл. 149°C [25]). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.86 с (3H, OMe), 5.05 с (2H,  $NH_2$ ), 6.59 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.6 Гц), 6.87 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.09 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.8 Гц), 8.04 д (2H,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 55.56, 114.10, 114.15, 121.51, 122.00, 131.77, 140.80,

146.52, 163.49, 164.82. Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 243 (12) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 136 (9), 135 (100), 107 (9), 92 (9), 80 (3), 77 (12).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шафран Юрий Маркович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5745-7624>

Поспелова Татьяна Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4414-559X>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Перечень прекурсоров и необходимых химикатов, которые обычно используются для нелегального производства некоторых подлежащих контролю веществ. [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_283828/ce505a5244637b5dbb0cc62b4d7ad0ea121b5aad/?ysclid=llw6ow9371355247465](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_283828/ce505a5244637b5dbb0cc62b4d7ad0ea121b5aad/?ysclid=llw6ow9371355247465)
- Wang Q., Deng Y. Pat. CN102675080A (2014). China.
- Шафран Ю.М., Бакулев В.А., Шевырин В.А., Колобов М.Ю. // ХГС. 1993. № 6. С. 840; Shafran Yu.M., Bakulev V.A., Shevyrin V.A., Kolobov M.Yu. // Chem. Heterocycl. Compd. 1993. N 11. P. 724. doi 10.1007/bf00531556
- Beliaev N., Shafran Yu. Pat. WO2016038061A1 (2016).
- Micheli R.A., Booth A.N., Livingston A.L., Bickoff E.M. // J. Med. Pharm. Chem. 1962. Vol. 5. P. 321. doi 10.1021/jm01237a010
- Wessely F., Prillinger F. // Chem. Ber. 1939. Bd 72. S. 629.
- Marrian G.F., Haslewood G.A.D. // Biochem. J. 1932. Vol. 26. P. 1227. doi 10.1042/bj0261227
- Ohta H., Ishizaka T., Tatsuzuki M., Yoshinaga M., Iida I., Yamaguchi T., Tomishima Y., Futaki N., Toda Y., Saito S. // Bioorg. Med. Chem. 2008. Vol. 16. N 3. P. 1111. doi 10.1016/j.bmc.2007.10.087
- Chemical Note. <https://chemicalnote.com/formic-acid-methanoic-acid-laboratory-preparation-properties-and-uses>
- Jones C.D., Luke R.W.A., Mccoull W. Pat. WO2005060970 (2005).
- Medina-Ramos W., Mojica M.A., Cope E.D., Hart R.J., Pollet P., Eckert Ch.A., Liotta Ch.L. // Green Chem. 2014. Vol. 16. N 4. P. 2147. doi 10.1039/c3gc42569j
- Yamamoto T., Harigaya Y., Okawara M. // Tetrahedron. 1978. Vol. 34. N 20. P. 3097. doi 10.1016/0040-4020(78)87005-7
- Wang Y., Liu W.-J., Yin L., Li H., Chen Z.-H., Zhu D.-X., Song X.-Q., Cheng Z.-Z., Song P., Wang Z., Li Z.-G. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018. Vol. 28. N 5. P. 974. doi 10.1016/j.bmcl.2017.12.068
- Kalyvas V., McIntyre J.E. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 1982. Vol. 80. N. 1. P. 105. doi 10.1080/00268948208071024
- El-Gamal M.I., Zaraei S.O., Foster P.A., Anbar H.S., El-Gamal R., El-Awady R., Potter B.V.L. // Bioorg. Med. Chem. 2020. Vol. 28. N 8. P. 115406. doi 10.1016/j.bmc.2020.115406.
- Sovak M., Terry R.C., Douglass J.G., Bakir F., Brown J., Cugley P. Pat. WO2001008647 (2001).
- Bhardwaj B., Nivrutti A.A., Saraf P., Shrivastava S.K., Tripathi M., Tripathi P.N., Verma A., Waiker D.K. // J. Mol. Struct. 2022. Vol. 1262. doi 10.1016/j.molstruc.2023.135517
- Xu T., Alper H. // J. Am. Chem. Soc. 2014. Vol. 136. N 49. P. 16970. doi 10.1021/ja508588b
- Ikeda S.-I., Kimura U., Ashizawa T., Gomi K., Saito H., Kasai M., Kanazawa J., Sasaki K., Nukui E., Okabe M., Sato S. Pat. US 5952355A (1999). USA.
- Linzembold I., Czett D., Böddi K., Kurtán T., Király S.B., Gulyás-Fekete G., Takátsy A., Lóránd T., Deli J., Agócs A., Nagy V. // Molecules. 2020. Vol. 25. N 3. P. 636. doi 10.3390/molecules25030636
- Sowjanya T., Jayaprakash Rao Y., Murthy N.Y.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 8. P. 1864. doi 10.1134/s1070363217080357
- Majumdar S., Sloan K.B. // Int. J. Pharm. 2007. Vol. 337. N. 1–2. P. 48. doi 10.1016/j.ijpharm.2006.12.026
- Horner L., Steppan H. // Ann. 1957. Vol. 606. P. 24.
- Itoh N., Sakamoto T., Miyazawa E., Kikugawa Y. // J. Org. Chem. 2002. Vol. 67. N 21. P. 7424. doi 10.1021/jo0260847
- Vickers S., Triggle D.J., Garrison D.R. // J. Chem. Soc. (C). 1968. P. 632. doi 10.1039/J39680000632

# First Examples of Phosphoric Anhydride Mediated O- and N-Acylation

Yu. M. Shafran<sup>a,\*</sup> and T. A. Pospelova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Chemical-Technological Institute, Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia*

*\*e-mail: yu.m.shafran@urfu.ru*

Received September 22, 2023; revised November 4, 2023; accepted November 5, 2023

It was shown that phosphoric anhydride can be used for the synthesis of esters and amides of carboxylic acids when they react with compounds containing hydroxyl and primary amino groups. A new method was proposed for obtaining paracetamol. An example of the reverse reactivity of these nucleophilic centers located in *para*-aminophenol molecule was revealed.

**Keywords:** acylation, carboxylic acid anhydrides, tetraphosphorus decaoxide, daidzein, equol, paracetamol