

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 60
номер 4
2024



НАУКА
— 1727 —



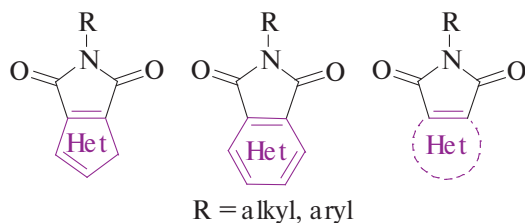
СОДЕРЖАНИЕ

Том 60, номер 4, 2024

Новые методы синтеза конденсированных малеимидов

Панов А.А.

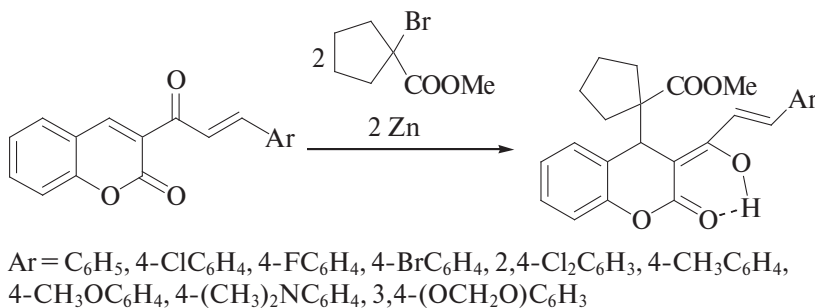
403



Взаимодействие 3-(3-арилакрилоил)-2H-хромен-2-онов с метил-1-бромциклопентанкарбоксилатом и цинком

Никифорова Е.А., Зверев Д.П., Дмитриев М.В., Кириллов Н.Ф.

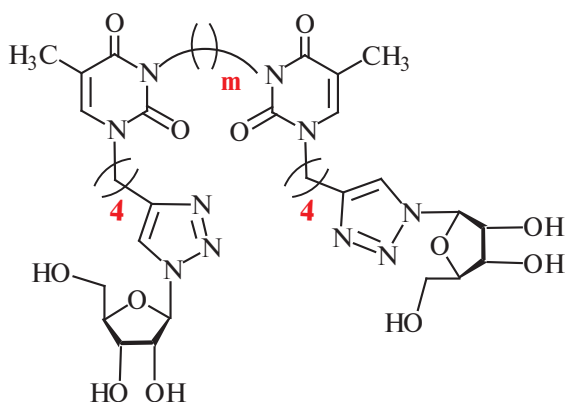
418



Синтез и противовирусная активность новых димеров 1,2,3-триазоловых аналогов пиримидиновых нуклеозидов

Андреева О.В., Сайфина Л.Ф., Шулаева М.М., Беленок М.Г., Зарубаев В.В., Слита А.В.,
Волобуева А.С., Семенов В.Э., Катаев В.Е.

428

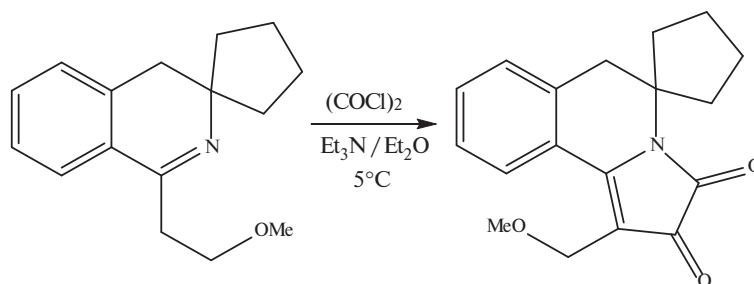
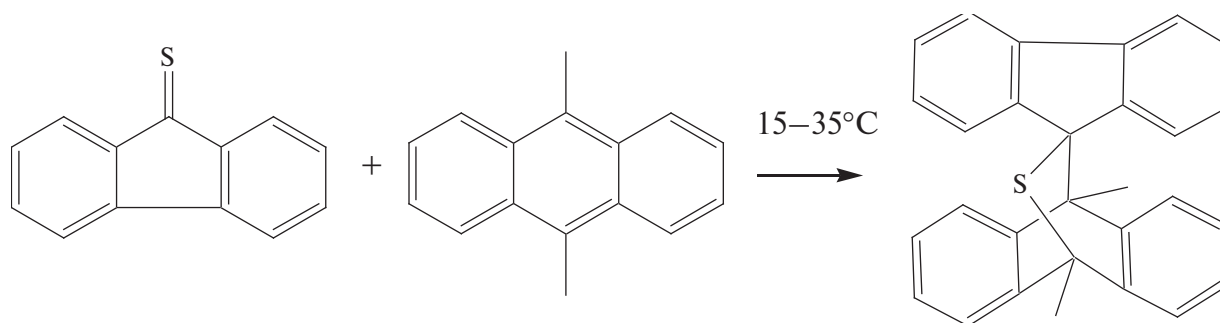
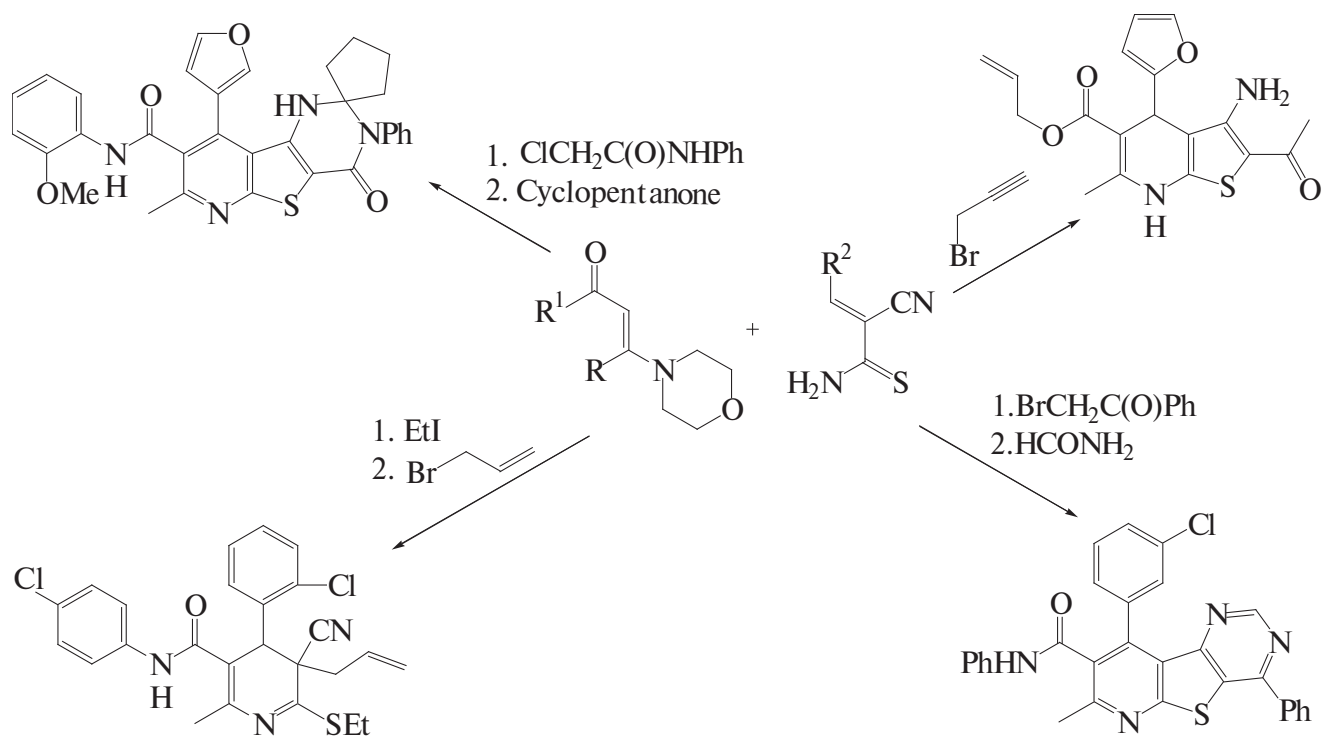


вирус гриппа А (H1N1)

IC₅₀ = 13 мкМ **m = 7**

вирус Коксаки В3

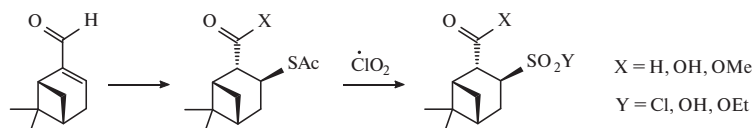
IC₅₀ = 4.5 мкМ **m = 5**



Синтез новых сульфопроизводных реакцией *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил)]
тиоацетата диоксидом хлора

Субботина С.Н., Гребенкина О.Н., Грибков П.В., Герасимова Д.П., Лодочникова О.А.,
Гильфанов И.Р., Никитина Л.Е., Лезина О.М., Рубцова С.А.

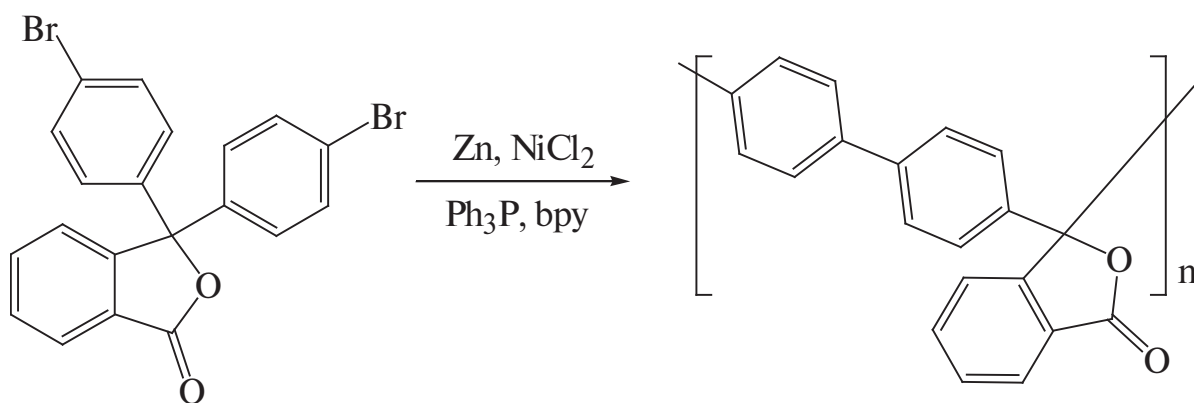
468



Синтез полидифениленфталида на основе 3,3-бис-(4-бромфенил)фталида

Янгиров Т.А., Гилева Н.Г., Фатыхов А.А., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Крайкин В.А.

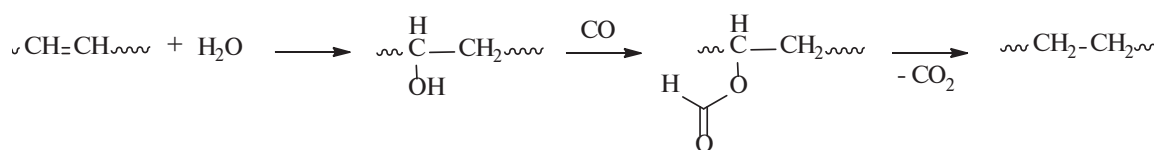
479



Химические трансформации жирных кислот в процессе гидролиза триглицеридов. Селективное выделение
олеиновой кислоты из рапсового масла в суб- и сверхкритических водных условиях

Аетов А.У., Усманов Р.А., Габитов Р.Р., Мазанов С.В., Вольева В.Б., Рыжакова А.В.,
Мусин Р.З., Гумеров Ф.М., Варфоломеев С.Д.

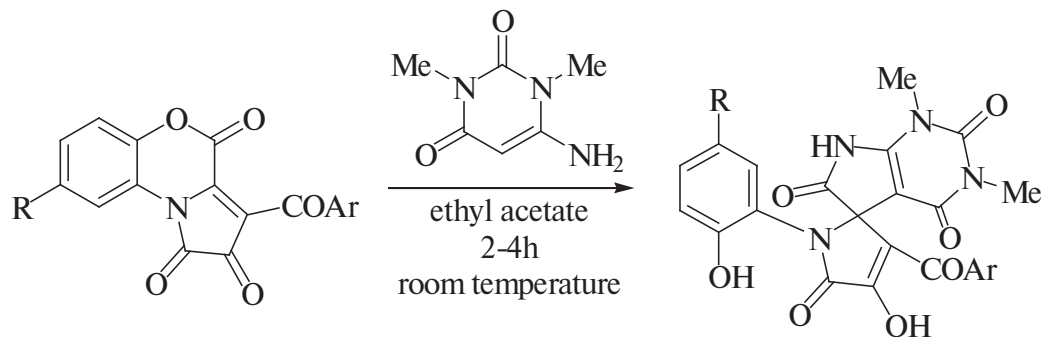
486



Синтез спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидинов] взаимодействием пирролобензоксазинтрионов
с 6-аминоурацилом

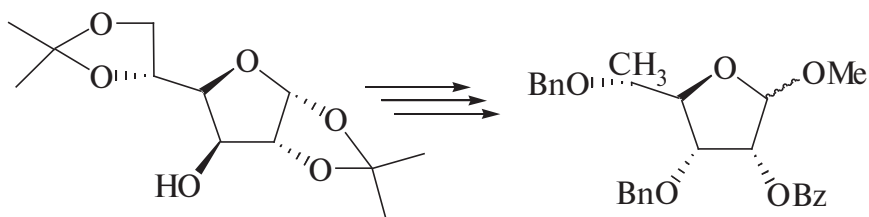
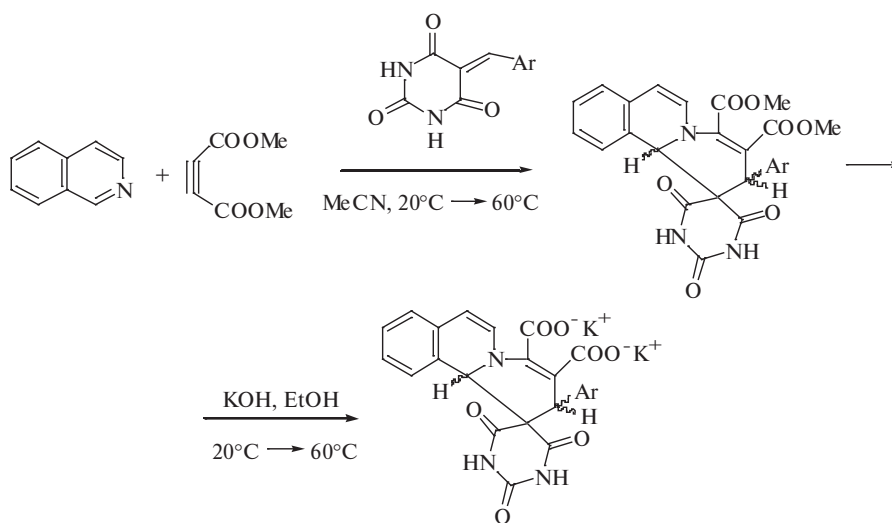
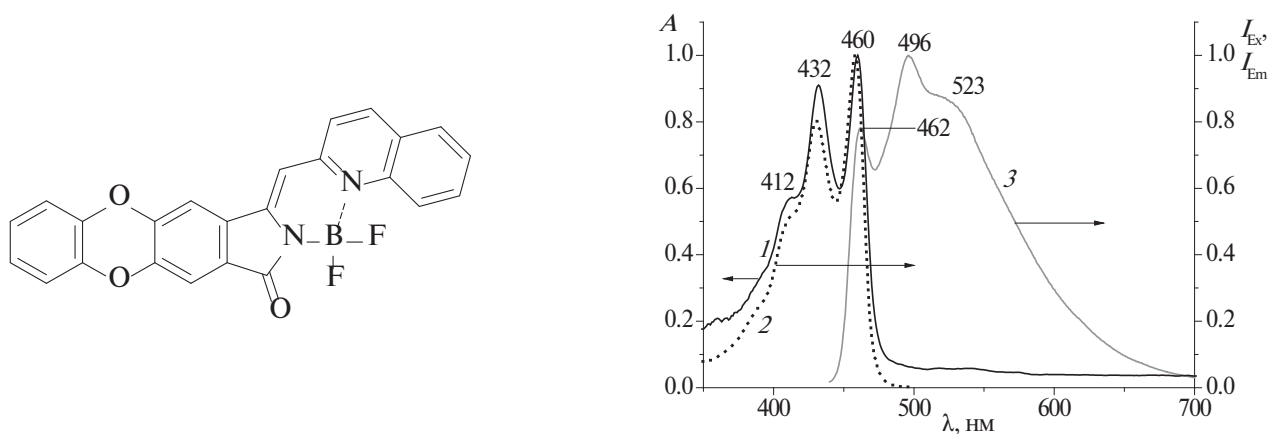
Кобелев А.И., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.

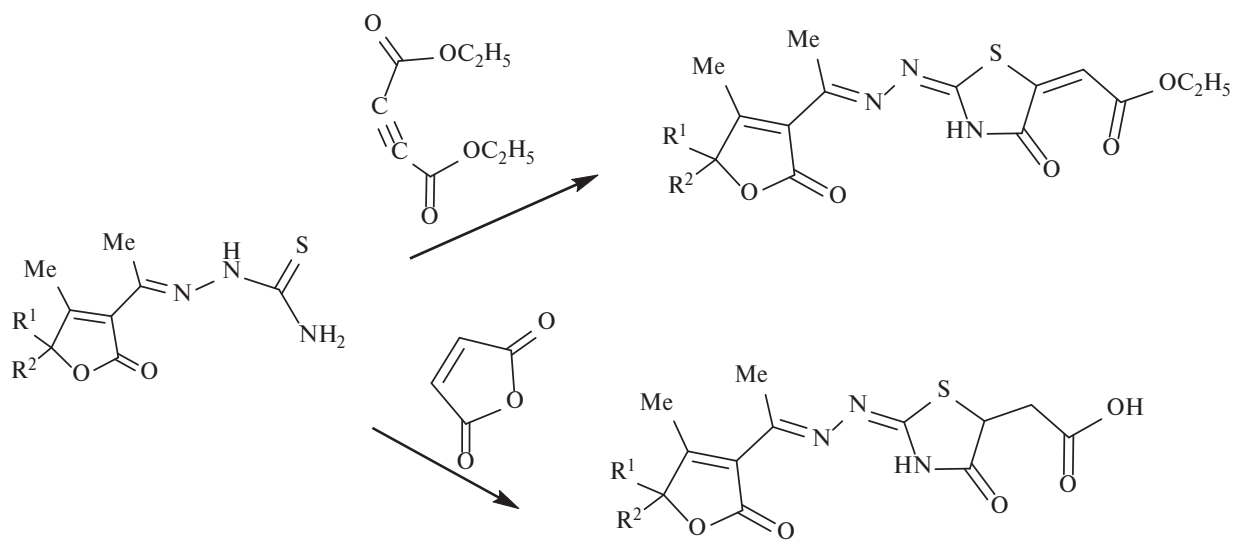
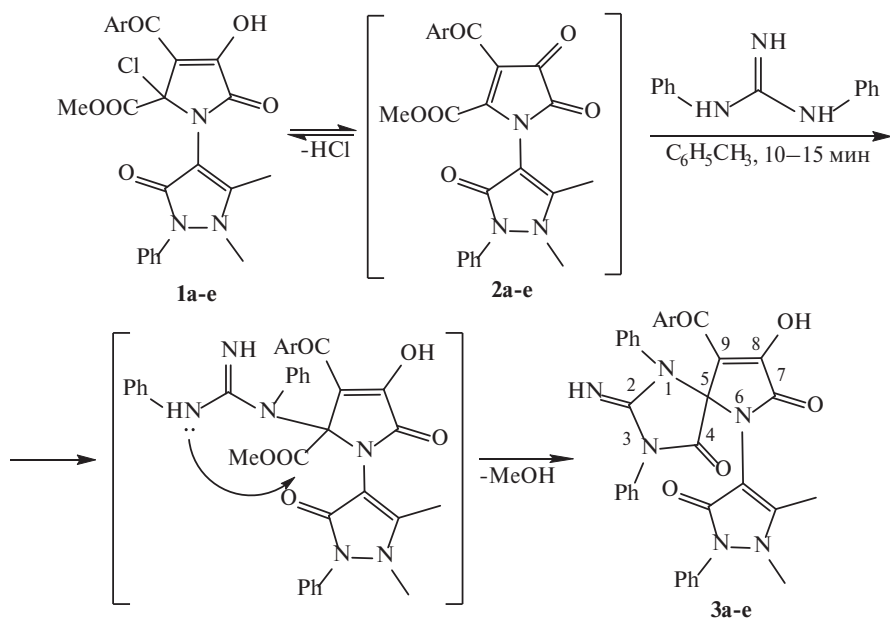
495



R = H, Cl, Br, CH₃

Ar = Ph, C₆H₄Cl-4, C₆H₄Br-4, C₆H₄F-4, C₆H₄OMe-4, C₆H₄Me-4, C₆H₄OEt-4,



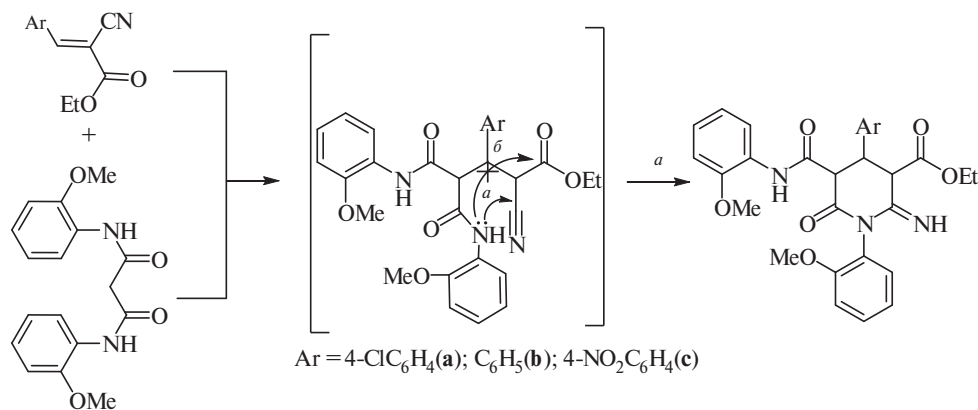


КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Синтез этил-4-арил-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов

Хачатрян А.Х., Авагян К.А., Саргсян А.А., Бадасян А.Э.

533



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абрамов И.Г.
Абрамова М.Б.
Авагян К.А.
Аетов А.У.
Андреева О.В.
Бадасян А.Э.
Баклагин В.Л.
Беленок М.Г.
Варфоломеев С.Д.
Волобуева А.С.
Вольева В.Б.
Габитов Р.Р.
Галанин Н.Е.
Герасимова Д.П.
Гилева Н.Г.
Гильфанов И.Р.
Гребенкина О.Н.
Грибков П.В.
Гумеров Ф.М.
Денисламова Е.С.
Дмитриев М.В.
Дороватовский П.В.
Дяченко В.Д.
Дяченко И.В.

Егоров Д.М.
Зарубаев В.В.
Зверев Д.П.
Карапетян Л.В.
Катаев В.Е.
Кириллов Н.Ф.
Кобелев А.И.
Корнилов Д.А.
Крайкин В.А.
Лезина О.М.
Лодочникова О.А.
Лядов В.А.
Мазанов С.В.
Масливец А.Н.
Мещерякова Е.С.
Михайловский А.Г.
Мусин Р.З.
Мустафин А.Г.
Набасов А.А.
Ненайденко В.Г.
Никитина Л.Е.
Никифорова Е.А.
Панов А.А.
Першина Н.Н.

Розиков У.А.
Рубцова С.А.
Румянцева Т.А.
Рыжакова А.В.
Сайфина Л.Ф.
Саргсян А.А.
Сафаров С.Ш.
Семенов В.Э.
Скрылькова А.С.
Слита А.В.
Субботина С.Н.
Токмаджян Г.Г.
Тырков А.Г.
Усманов Р.А.
Фатыхов А.А.
Халикова М.Дж.
Халилов Л.М.
Хачатрян А.Х.
Хрусталева В.Н.
Шаврина Н.В.
Шулаева М.М.
Юртаева Е.А.
Юсов А.С.
Янгиров Т.А.

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.62+547.756

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА КОНДЕНСИРОВАННЫХ МАЛЕИМИДОВ

© 2024 г. А. А. Панов*

ФГБНУ “Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
имени Г. Ф. Гаузе” (ФГБНУ “НИИНА”),
Россия, 119021 Москва, ул. Большая Пироговская, 11, стр. 1
*e-mail: 7745243@mail.ru

Поступила в редакцию 21.08.2023 г.

После доработки 04.09.2023 г.

Принята к публикации 06.09.2023 г.

В обзоре обобщены сведения из литературы по методам синтеза пиррол[3,4-*b*]пиррол-4,6 (1*H*,5*H*)-дионов, 4*H*-тиено[2,3-*c*]пиррол-4,6(5*H*)-дионов, 4*H*-пиррол[3,4-*d*]тиазол-4,6(5*H*)-дионов, 5*H*-пиррол[3,4-*b*]пиридин-5,7(6*H*)-дионов, 1*H*-пиррол[3,4-*c*]пиридин-1,3(2*H*)-дионов и других гетероциклов, аннелированных с малеимидным циклом, за последние 10 лет. Рассмотрены как методы построения малеимидного цикла, так и методы, основанные на реакционной способности *N*-замещенных малеимидов, 3,4-дигаломалеимидов или иных производных малеимида.

Ключевые слова: малеимиды, аннелированные гетероциклы, имиды

DOI: 10.31857/S0514749224040014, **EDN:** RZSIUO

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ОБЩИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА

2. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

2.1 Тиофены и тиазолы

2.2 Пирролы и пиразолы

3. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

3.1 Дитианы и тиазины

3.2 Азафталимиды и родственные соединения

3.3. Пиридазины и пиразины

4. СЕМИ- И ВОСЬМИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛЫ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие аннелированный с гетероциклом малеимидный цикл, находят применение в качестве органических полупроводников [1, 2], катализаторов [3–5], красителей [6], гер-

бицидов, а также ингибиторов протеинкиназ [7] и прочих биологически активных соединений. Химическая реакционная способность производных малеимида также позволяет строить на их основе новые гетероциклы, в том числе труднодоступные. Перегруппировка малеимидов может приводить

к хиноксалинам, производным имидазола, пиридина, морфолина и тиазолидин-2-имина [8]. Гидролиз имидного фрагмента приводит к производным дикарбоновых кислот, а реакция с гидразинами — к пиридазиндионам [9]. В данном обзоре рассматриваются методы синтеза соединений, содержащих гетероцикл, аннелированный с пиррол-2,5-дионовым циклом.

В настоящее время актуальным является изучение соединений данного класса и родственных им 3,4-дизамещенным малеимидам [10], индо-локарбазолам, аннелированным с малеимидным циклом [11], фталимидам [12, 13] и азафталимидам [14], а также циклическим имидам [15].

1. ОБЩИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА

Реакции формирования малеимидного цикла на основе малеиновых ангидридов или диэфиров малеиновых кислот известны давно и до сих пор широко применяются [16, 17]. Этот метод можно считать одним из самых универсальных. К примеру, для превращения 1-бензил-1*H*-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (**1**) в соответствующий *N*-(бензилокси)малеимид (**2**) использовали хлористый тионил (схема 1) [18]. Продемонстрирована необходимость защиты имидазольного атома азота: в противном случае происходит конденсация 2 молекул с образованием трициклического соединения **4**, которое удалось перевести в амид **5**, а затем в амид **6**.

Схема 1

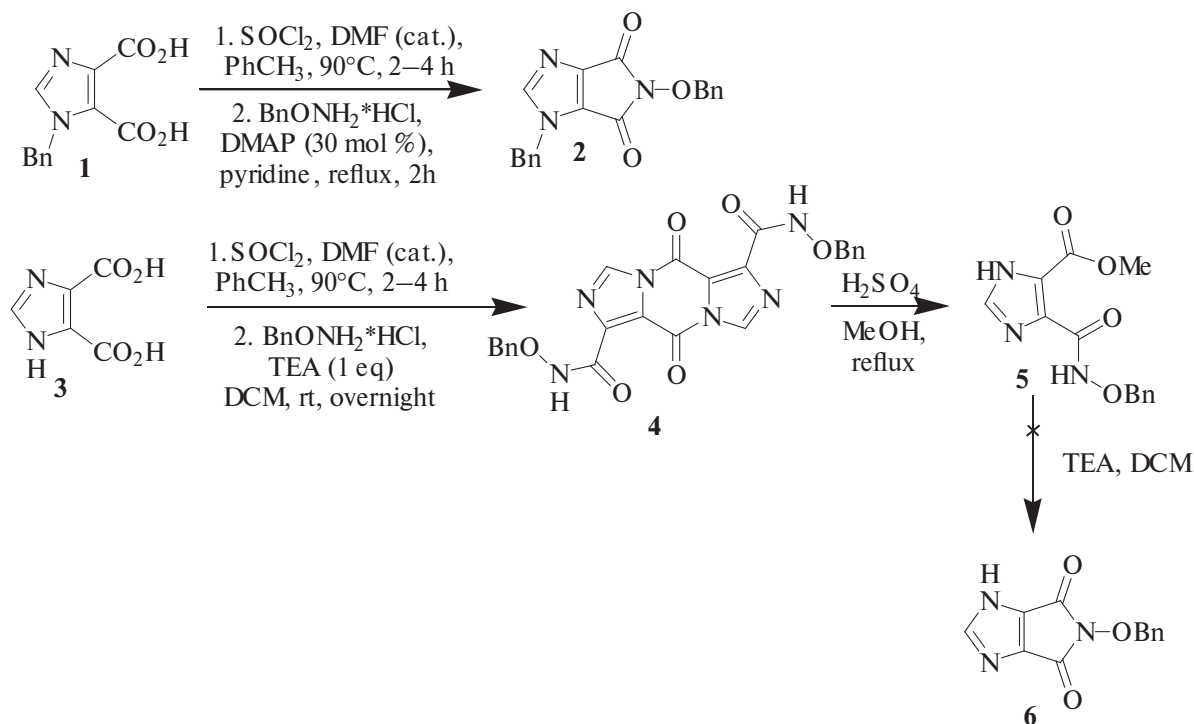


Схема 2

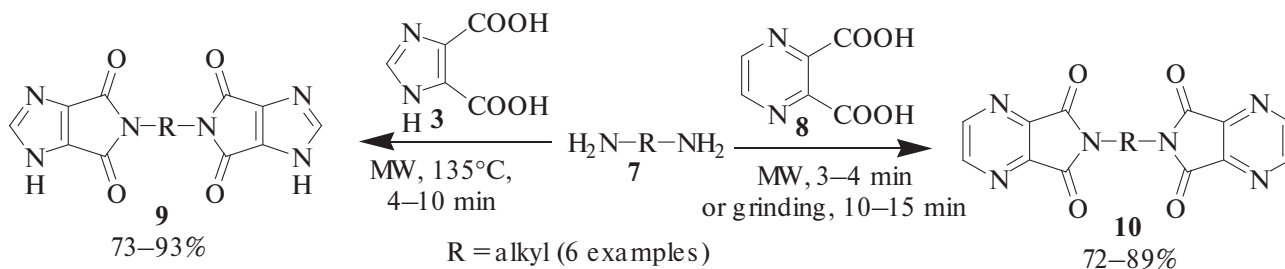


Схема 3

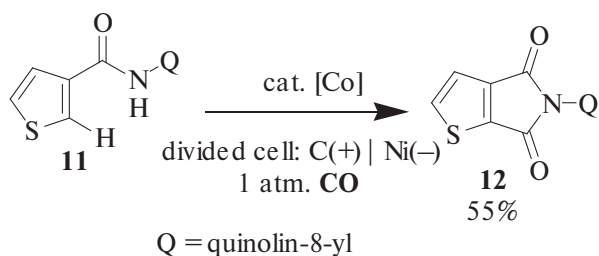
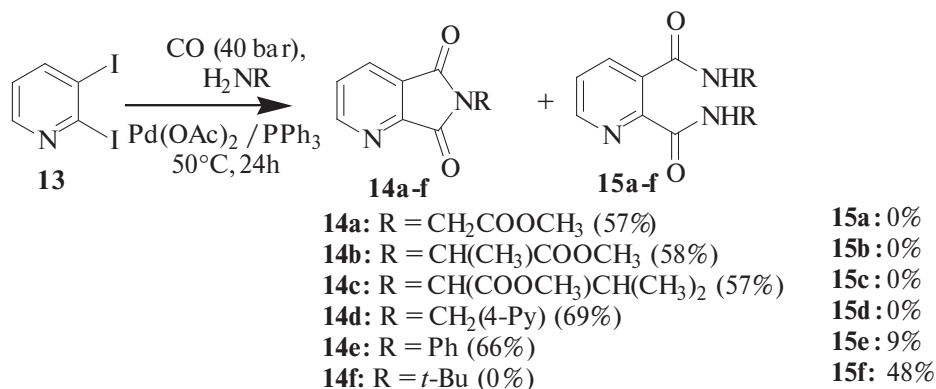


Схема 4



5, но не малеимид **6**. Сообщалось об образовании диаминов в качестве побочного продукта в подобных реакциях [19]. Однако существует сообщение о конденсации диаминов **7** с дикарбоновыми кислотами **3,8** в симметричные производные малеимида **9,10** при кратковременном нагреве микроволновым излучением или даже при растирании в ступке (схема 2) [20].

Реакция карбонилирования алкинов в присутствии переходных металлов приводит к производным дикарбоновых кислот, малеиновым ангидридам и малеимидам [21]. Карбонилирование арилкарбоксамидов широко используется для получения имидов [22, 23]. В качестве источника CO может быть использована муравьиная кислота [24] или триформат флороглюцина [25], а также ДМФА [26]. На производном амида тиофен-3-карбоновой кислоты (**11**) продемонстрирована возможность электрохимического карбонилирования *N*-(хинолин-8-ил)амидов карбоновых кислот для получения тиенопирролдиона **12**, замещенных фталимидов и других конденсированных малеимидов (схема 3) [27, 28]. Также карбонилирование пригодно для получения пиридинмалеимидов

[29]. Возможно замещение одного или двух атомов галогена на карбонильную группу: карбонилирование дииодпиридина (**13**) в присутствии аминов приводит к пиррол[3,4-*b*]пиридин-5,7(6*H*)-дионам **14** (схема 4) [30]. При использовании стерически затрудненных аминов основным продуктом реакции становятся 2,3-дикарбоксамиды **15**.

2. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

2.1 Тиофены и тиазолы

Производные тиенопирролдиона находят применение как органические полупроводники для создания светодиодов и солнечных батарей [31]. Большая часть исследований посвящена модификации готовых производных тиенопирролдиона [32–34] или построению малеимидного цикла на основе тиофенкарбоновых кислот [35]. Широкие перспективы открывает недавно разработанный синтез ключевых прекурсоров — *N*-арилтиенопирролдионов (на примере содинения **19**) — реакцией *N*-фенилмалеимида (**16a**) с 1,4-дитиан-2,5-дионом (**17**) с последующим окислением и дегидратацией образующегося сукцинимиды **18** (схема 5) [36].

Схема 5

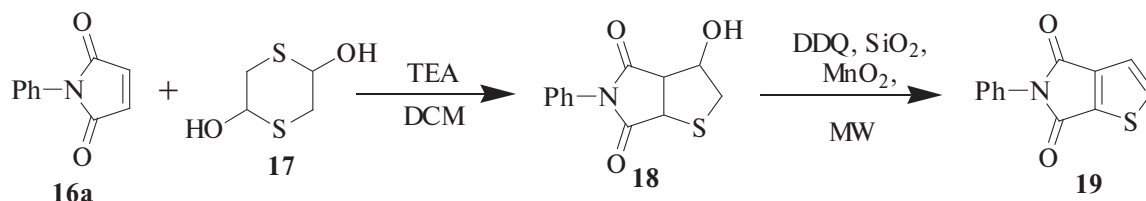


Схема 6

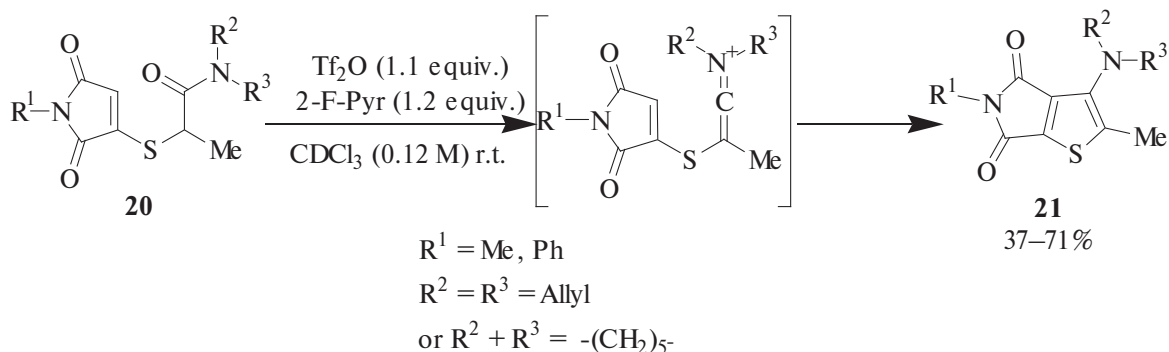
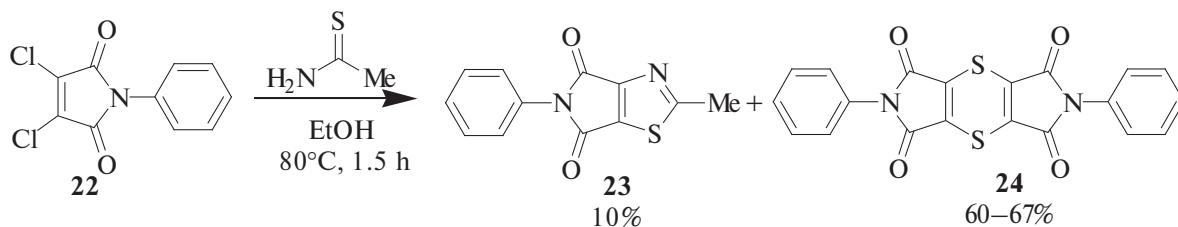


Схема 7



Также перспективен метод активации амидов, при помощи которого из 2-(винилтио)ацетамидов **20** были получены новые аминзамещенные производные тиафена **21**, конденсированные с малеимидным циклом (схема 6) [37].

Пиррол[3,4-*d*]тиазол-4,6-дионы **23**, находящие применение в качестве гербицидов, могут быть получены реакцией 3,4-дихлормалеимидов **22** с тиоамидами или тиомочевинами (схема 7) [38, 39]. При этом образуются также производные 1,4-дитиана **24**.

2.2 Пирролы и пиразолы

1,3-Диполярное присоединение к азометиновым илидам представляет собой мощный метод для создания пятичленных гетероциклов, и этот метод также применим к синтезу производных малеимида. Реакция эфиров 2-(тетрагидроизохинолин-2-ил)

уксусных кислот **25** с *N*-замещенными малеимидами **16** приводит к пирролмалеидам **26**, аннелированным с тетрагидроизохинолиновым циклом (схема 8) [40]. В реакции требуется окислитель, но набор вариантов чрезвычайно широк: помимо перекиси водорода в присутствии иода [40], пригоден кислород воздуха при облучении видимым светом в присутствии фотокатализаторов [41, 42] (в том числе метиленового синего [43] или сульфида кадмия [44]); диэтилазидикарбоксилат [45] или трет-бутилгидропероксид [46]; возможно также электрохимическое окисление [47]. Описана аналогичная реакция, при которой ацетофенон **28** реагирует с пиридином **27** в присутствии окислителя и иодида трет-бутиламмония с образованием илида, который затем вступает в реакцию присоединения с *N*-замещенными малеимидами **16** с образованием аннелированных пирролов **29** (схема 9) [48].

Также известна реакция с участием илидов бензимидазолия, образуемых из замещенного бензимидазола **31** и диазосоединений **30** (схема 10) [49]. Получение конденсированного малеимида описано только на одном примере, когда в реакцию вводили *N*-метилмалеимид **16b**. В других

случаях использовали эфиры фумаровой кислоты **32** (или ацетилендикарбоновой кислоты), которые приводили к эфирам соответствующих пирол-3,4-дикарбоновых кислот **33**. Они являются прямыми прекурсорами для построения малеимидного цикла.

Схема 8

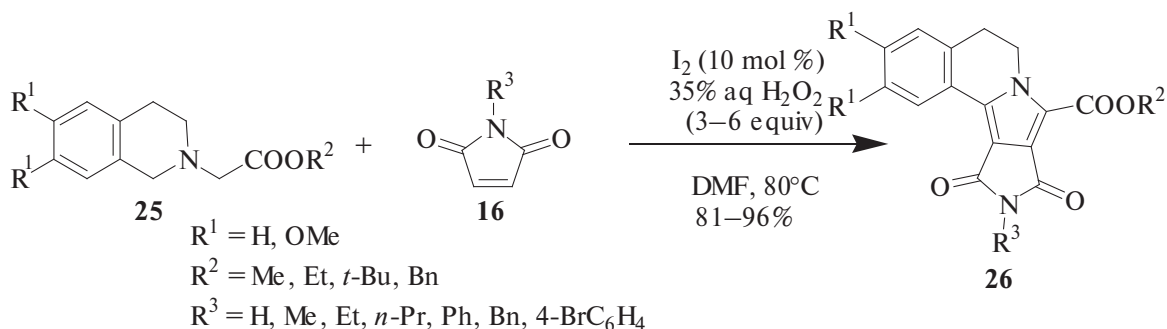


Схема 9

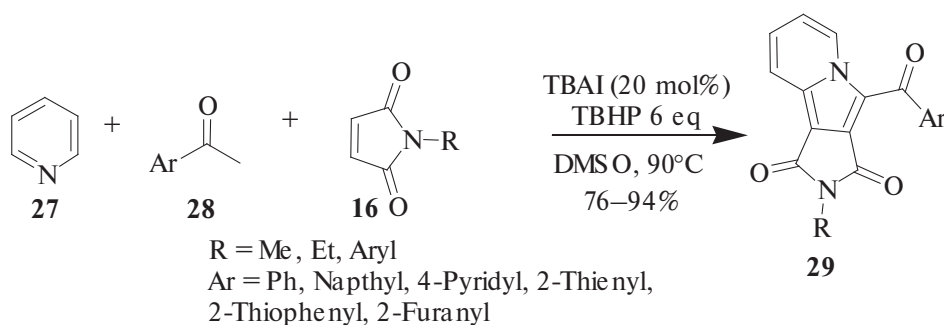


Схема 10

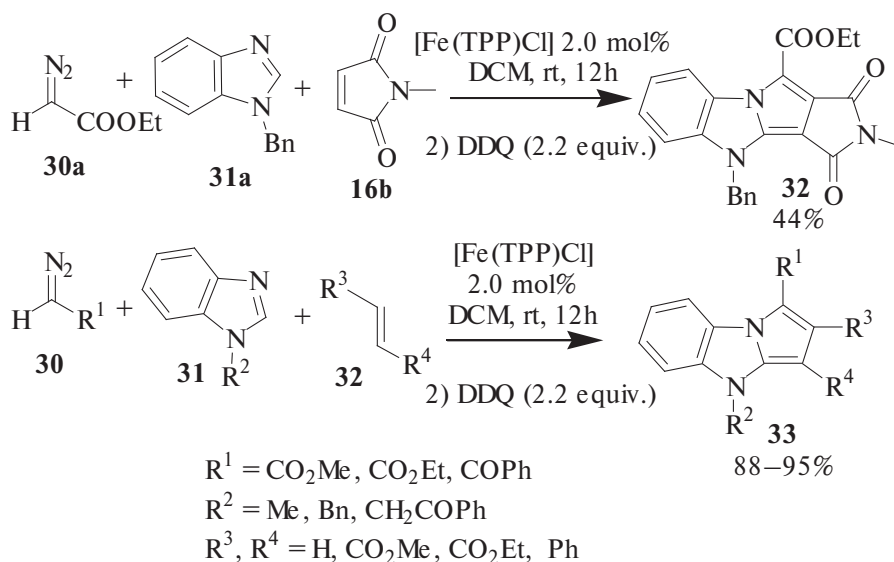
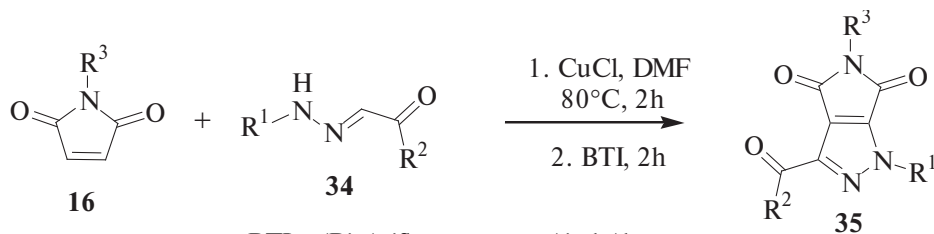


Схема 11



BTI = (Bis (trifluoroacetoxy)iodo)benzene

 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{OEt}, \text{Ph}$ $\text{R}^2 = i\text{-Pr}, \text{Cy}, \text{Ph}, \text{Bn}$ $\text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Cy}, \text{Ph}, \text{Bn}$

Схема 12

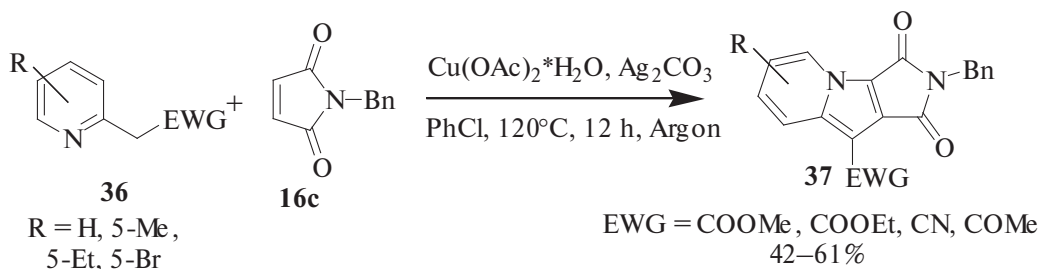
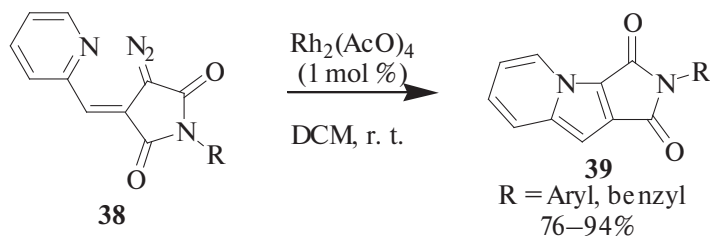


Схема 13



Аналогичное присоединение малеимидов **16** к гидразонам **34** в присутствии соли меди(I) и [бис(трифторацетокси)иод]бензола (BTI) в качестве окислителя приводит к производным пиррол[3,4-*c*]пиразола **35** (схема 11) [50]. Также в роли окислителя могут выступать DDQ, персульфат калия или (диацетокси)иод)бензол.

Пиррол[3,4-*b*]индолизин-1,3-дионы **37** могут быть получены [3+2]-присоединением эфиров 2-(пиридин-2-ил)уксусных кислот **36** к малеимиду **16c** (схема 12) [51] или циклизацией карбенов, образуемых из (*E*)-3-(2-пиридилметил)-4-дiazапирролидин-2,5-дионов **38** (схема 13) [52]. Таким образом были получены неизученные ранее производные индолизина **39**, обладающие флуоресцентными свойствами.

В присутствии солей меди протекает трехкомпонентная циклизация малеимидов **16** с алкинами **40** и аминами **41**, приводящая к полизамещенным пирролмалеимидам **42** (схема 14) [53]. Реакция также требует окислителя, так как проходит через стадию образования сукцинимиды. Использование персульфата калия дает наилучшие результаты, но также пригодны DDQ и *трет*-бутилгидропероксид. Двухокись марганца, перекись водорода или надуксусная кислота не дали желаемого продукта.

В присутствии родиевого катализатора была достигнута C–H функционализация/кросс-дегидрогенативное аннелирование бензольного цикла в *N*-ацетилфенилгидразах **43** с образованием ан-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

Схема 14

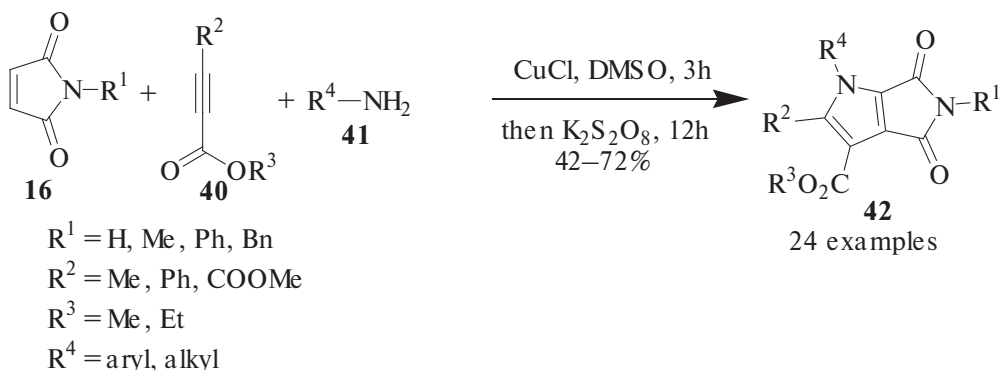


Схема 15

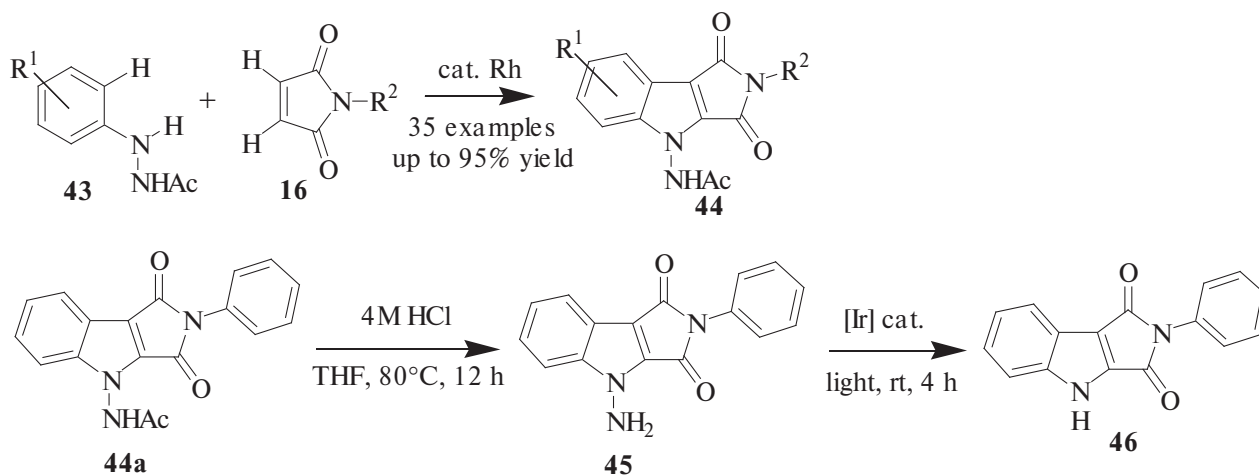
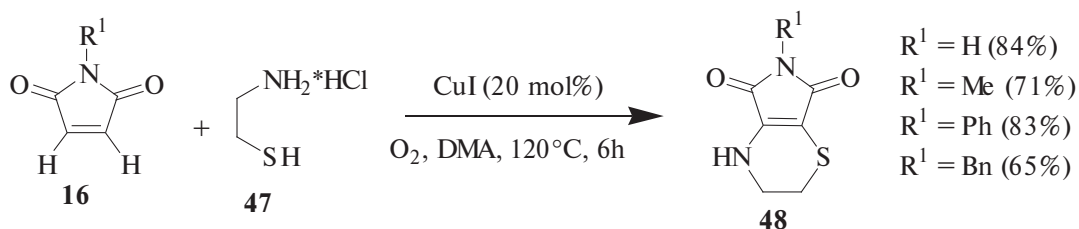


Схема 16



нелированных *N*-(ацетиламино)индолов **44** (схема 15) [54]. Продемонстрирована возможность дальнейшего превращения продуктов реакции в 4-амино-2-фенилпиррол[3,4-*b*]индол-1,3(2*H*,4*H*)-дион (**45**) и деаминирование в 2-фенилпиррол[3,4-*b*]индол-1,3(2*H*,4*H*)-дион (**46**).

3. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

3.1 Дитианы и тиазины

Из 1-фенил-3,4-дихлормалеимида (**22**) в реакции с тиомочевинной было получено, наряду с ожидаемым тиазолом **23**, производное 1,4-дитиана **24**

(схема 7). Родственные 1,4-дитианы обладают ценными фотоэлектрическими свойствами, а также активны в качестве диенофилов в реакции Дильса–Альдера [55]. 3,4-Дигидропиррол[3,4-*b*][1,4]тиазин-5,7(2*H*,6*H*)-дионы **48** впервые получены тиаминированием малеимидов **16** 2-меркаптоэтиламино (**47**) в присутствии CuI в атмосфере кислорода (схема 16) [56]. Получение подобных производных тиазина из 3,4-дигаломалеимидов до сих пор не описано и, по-видимому, представляет трудности, так как в вышеприведенных условиях 2-аминотиофенол **49** дает не аналогичное произ-

Схема 17

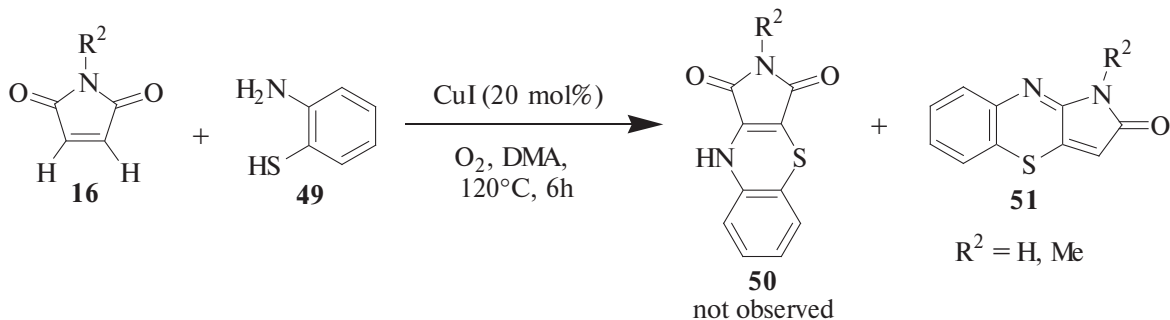
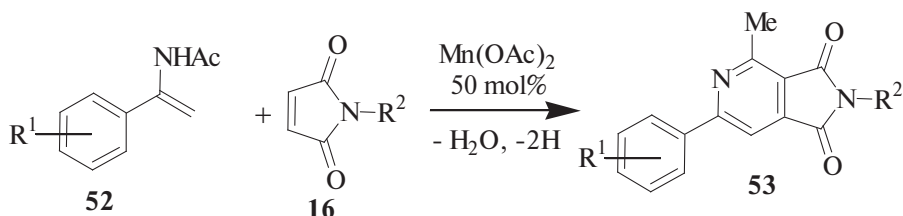


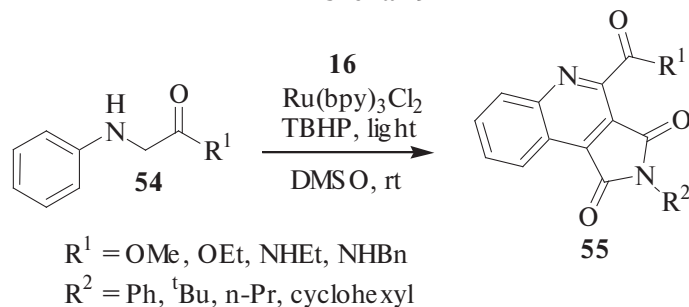
Схема 18



$R^1 = 4\text{-Me, 4-MeO, 3-MeO, 2-MeO, 4-F, 4-Br, 4-Ph}$ (16 examples)

$R^2 = \text{H, Me, Bn, Ph, Cy, substituted phenyl}$ (20 examples)

Схема 19



водное бензотиазина **50**, а бензо[*b*]пиррол[2,3-*e*] [1,4]тиазин-2-он **51** (схема 17). Иные производные 2-меркаптоэтиламина, этилендиамин и этиленди-тиол, также не дали ожидаемых продуктов.

3.2 Азафталимиды и родственные соединения

Описаны способы получения пиррол[3,4-*c*] пиридин-1,3(2*H*)-дионов и 5*H*-пиррол[3,4-*b*]пиридин-5,7(6*H*)-дионов (азафталимидов) [14]. С тех пор, однако, открыты новые методы: синтез арил-замещенных азафталимидов **53** [4+2]-циклоприсоединением *N*-(1-фенилвинил)ацетамидов **52**

к *N*-замещенным малеидами **16** в присутствии солей марганца или меди (схема 18) [57], а также применение реакции Поварова для присоединения малеимидов **16** к *N*-арильным производным глицина **54** с получением аннелированных азафталимидов **55** (схема 19) [58].

Реакция Дильса–Альдера между изоксазолами и малеимидами (реакция Кондратьевой) широко применяется не только для получения азафталимидов, но и для целей биоконъюгации [59]. Недавно впервые была проведена реакция Кондратьевой с участием 4-метоксиоксазолов **56** для

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

Схема 20

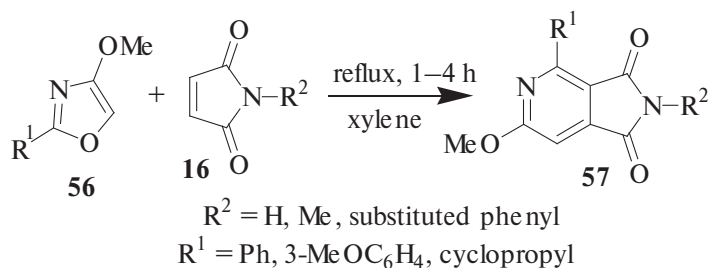


Схема 21

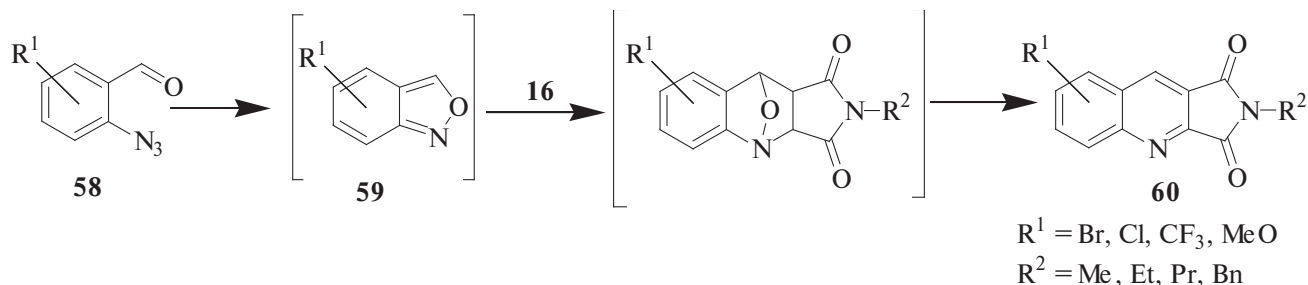


Схема 22

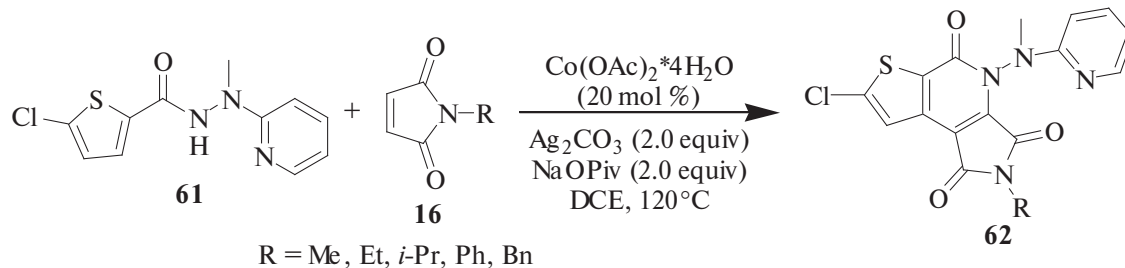
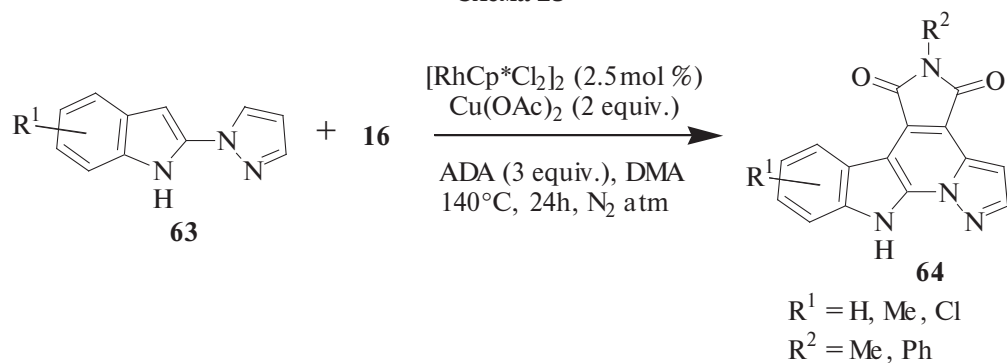


Схема 23



получения метоксизамещенных азафталимидов **57** (схема 20) [60]. Реакция 2-азидобензальдегидов **58** с малеимидом, приводящая к производным 1*H*-пиррол[3,4-*b*]хинолин-1,3(2*H*)-диона **60**, тоже, как предполагается, протекает через образование бензизоксазолов **59** (схема 21) [61].

При использовании соли кобальта и карбоната серебра в качестве окислителя достигнута C–H функционализация тиофенового цикла в гидразидах тиофен-2-карбоновых кислот (на примере соединения **61**) с получением *N*-аминопиридинов **62** (схема 22) [62, 63], а при использовании роди-

Схема 24

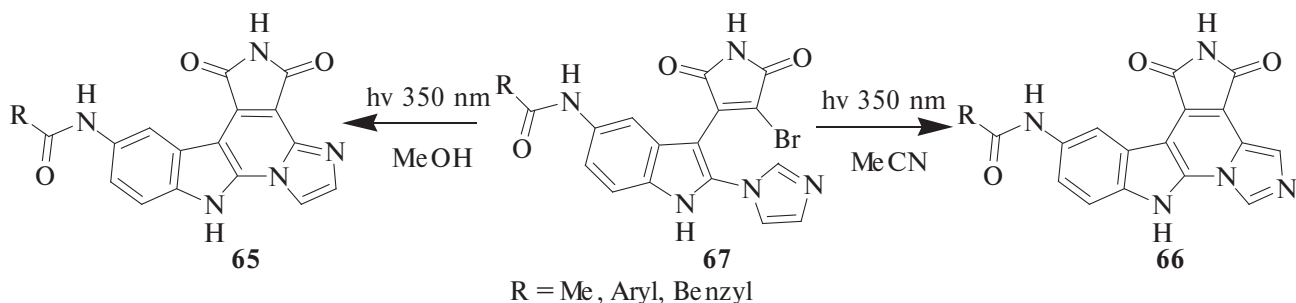


Схема 25

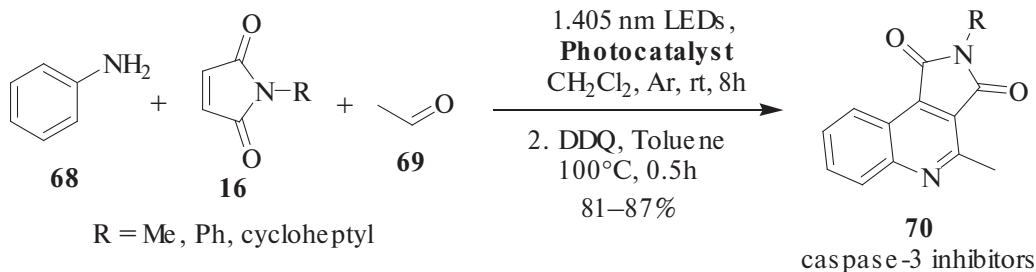
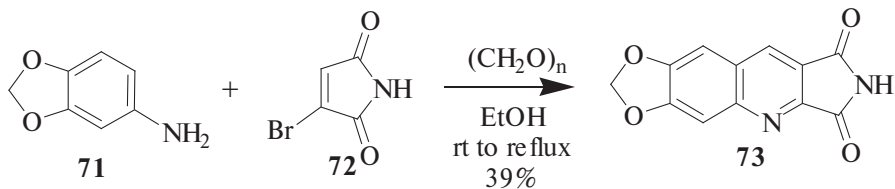


Схема 26



евого катализатора — функционализация 2-ариллиндов [64] и 2-арилимидазол[1,2-*a*]пиридинов **63** (схема 23) [65]. Аннелированные с малеимидом полициклические производные бензокарбазола/имидазол[1,2-*a*]пиридинов **64–66** продолжают привлекать к себе внимание как ингибиторы протеинкиназ (в частности, Chk1), обладающие антипролиферативной активностью [66–68]. Разработана методика фотоциклизации бромзамещенного малеимида **67** с образованием пиридинового цикла, причем направление циклизации зависело от растворителя (схема 24).

Серия биологически активных азафталиминов **70** — ингибиторов каспазы-3 — была получена трехкомпонентной конденсацией анилина **68**, ацетальдегида **69** и *N*-замещенных малеимидов **16** с использованием фотокатализатора на основе иридия (схема 25) [69].

Реакция замещенного анилина **71**, 3-броммалеимида **72** и параформа приводит к 1*H*-пиррол[3,4-*b*]хинолин-1,3(2*H*)-диону **73** (схема 26) [70]. Аналогично протекает трехкомпонентная реакция 3-ариламиномалеимидов с альдегидами и малонитрилом [71]. При использовании кетонов образуются спиро[дигидропиридины] [72, 73]. Реакция 1-метил-3-(ариламино)малеимидов **74** с коричневыми альдегидами **75** дает производные дигидропиридина **76**, но в этом случае исходный анилиновый цикл не аннелирован (схема 27) [74].

Также отдельно стоит отметить реакцию малеимидов с непредельными бензоилоксимами **77**, приводящую к пиридинмалеимидам **78**. Эта реакция пригодна также для модификации биологически активных соединений (схема 28) [75]. Для синтеза фторзамещенных пиридинов **80**, аннелированных с малеимидным циклом, был опробован новый метод синтеза, исходящий из трифторметилсодержащего

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

Схема 27

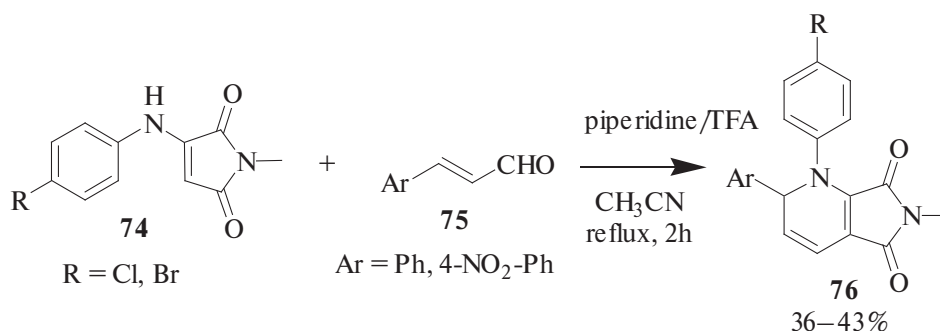


Схема 28

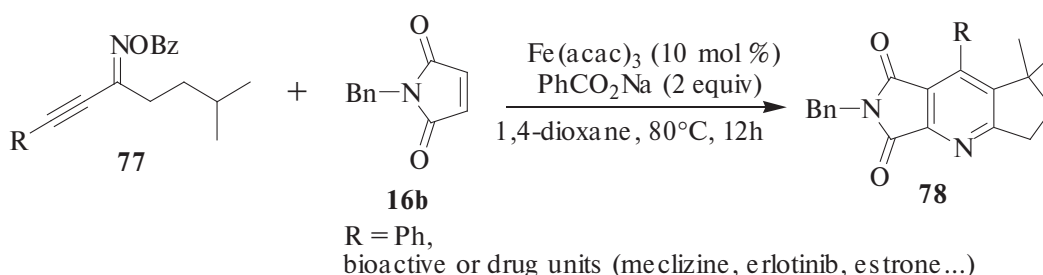
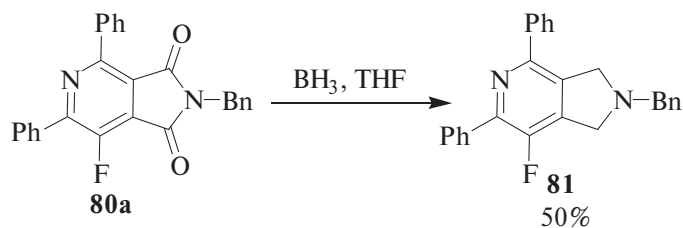
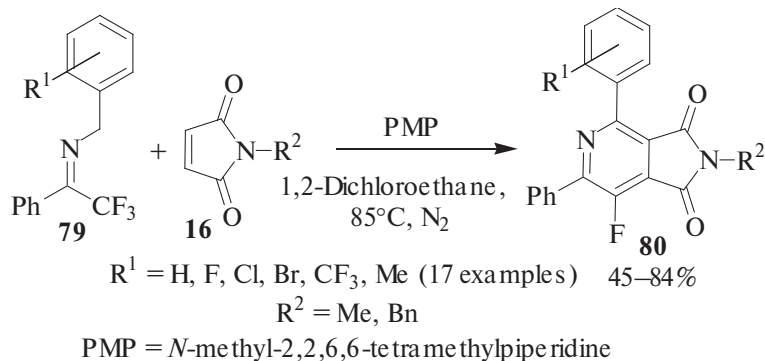


Схема 29



жащих иминов **79** (схема 29) [76]. Актуальность этого метода подтверждают тем, что полученные фторзамещенные пиридины можно восстановить действием BH₃ в ТГФ в производные изоиндолина **81**, представляющие интерес как возможные ингибиторы протеинкиназы SYK (Spleen Tyrosine Kinase).

3.3. Пиридазины и пиразины

Новые аннелированные пиридазины были получены по реакции Дильса–Альдера с обращенной полярностью [77]. Также разработана методика окисления метильной группы в арилкарбоксомидах **82** с образованием 5-гидрокси-пирролидин-2-онов **83**, которые могут быть окислены

Схема 30

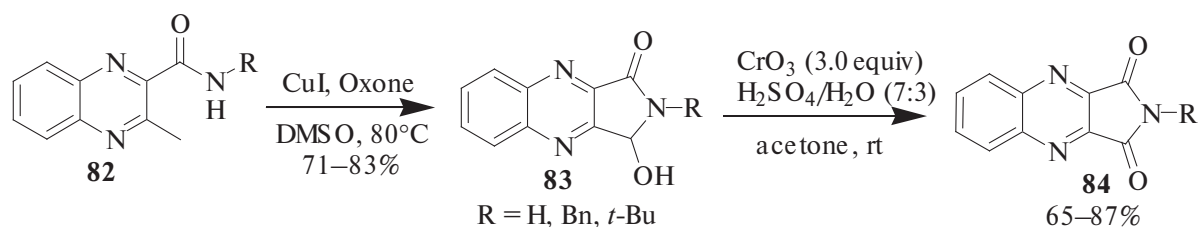


Схема 31

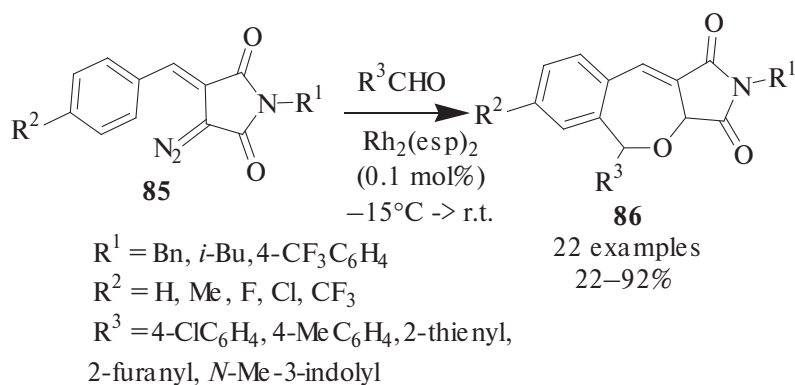


Схема 32

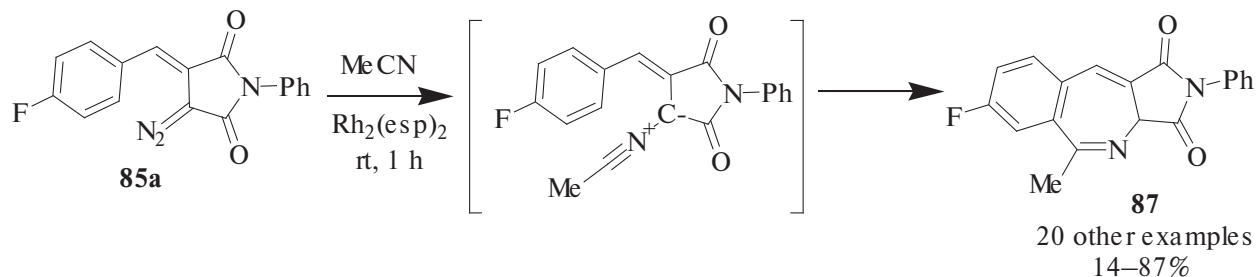
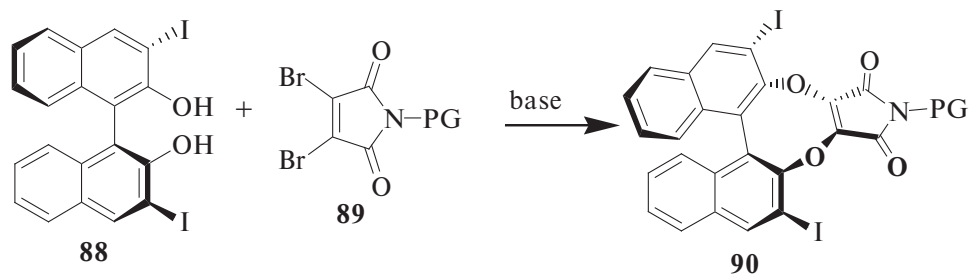


Схема 33



в производные малеимида **84** (схема 30) [78]. Реакция специфична только для аннелированных пиразинов: хиноксалинов, пиридо[2,3-*b*]пиразинов и тиено[3,4-*b*]пиразинов.

4. СЕМИ- И ВОСЬМИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛЫ

Карбены, образуемые из (диазоарилиден)сукцинимидов **85**, в присутствии карбонильных соединений могут циклизоваться в бензоксепины **86**

при катализе соединениями родия [79, 80] и серебра (схема 31) [81]. При использовании нитрилов в аналогичных условиях образуются бензазепины **87** (схема 32) [82].

Конденсацией иодзамещенного β -бинафтола **88** с диброммалеимидами **89** были получены восьмичленные циклы с 2 атомами кислорода **90**, то есть производные диоксана (схема 33) [83], нашедшие применение в качестве хиральных катализаторов [84].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конденсированные и поликонденсированные производные малеимида продолжают представлять значительный интерес. Высокая реакционная способность малеимидного цикла позволяет осуществлять реакции аннелирования с непредельными соединениями, а в присутствии катализаторов возможна C–H функционализация ароматических циклов, в том числе неактивированного фенильного цикла. Большинство исследований посвящено именно реакциям присоединения *N*-замещенных малеимидов, катализируемым переходными металлами. Галогензамещенные малеимиды в настоящее время используются значительно реже. Реакция Дильса–Альдера, напротив, продолжает оставаться актуальной для синтеза новых аннелированных малеимидов.

Большой интерес представляют полизамещенные азафталимиды, разработка методов синтеза которых продолжает оставаться актуальной задачей. Также активно исследуются аннелированные пирролы, индолы и карбазолы. Новые методы синтеза малеимидов, содержащих аннелированный тиофеновый цикл, относительно малочисленны, несмотря на их востребованность. Кислородсодержащие гетероциклы представлены только оксепинами и диоксацинами; прочие гетероциклы малоизвестны, видимо, вследствие их неустойчивости при аннелировании с малеимидным циклом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Панов Алексей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6654-4081>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cappuccino C., Catalano L., Marin F., Dushaq G., Raj G., Rasras M., Rezgui R., Zambianchi M., Melucci M., Naumov P., Maini L. *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 884–891. doi 10.1021/acs.cgd.9b01281
2. Cappuccino C., Canola S., Montanari G., Lopez S.G., Toffanin S., Melucci M., Negri F., Maini L. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 2594–2603. doi 10.1021/acs.cgd.8b01712
3. Chen K., Xie H., Jiang K., Mao J. *Chem. Phys. Lett.* **2016**, *657*, 135–141. doi 10.1016/j.cplett.2016.05.069
4. Benz S., Lopez-Andarias J., Mareda J., Sakai N., Matile S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 812–815. doi 10.1002/anie.201611019
5. Caruso M., Petroselli M., Cametti M. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 12975–12980. doi 10.1002/slct.202103792
6. Imoto H., Fujii R., Naka K. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 837–843. doi 10.1002/ejoc.201701479
7. Danilenko V.N., Simonov A.Y., Lakatos S.A., Kubbutat M.H.G., Totzke F., Schachtele C., Elizarov S.M., Bekker O.B., Printsevskaya S.S., Luzikov Y.N., Reznikova M.I., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7731–7736. doi 10.1021/jm800758s
8. Vandyshev D.Y., Shikhaliev K.S. *Molecules* **2022**, *27*, 5268. doi 10.3390/molecules27165268
9. Chung C.-Y., Tseng C.-C., Li S.-M., Tsai S.-E., Lin H.-Y., Wong F.F. *Molecules* **2021**, *26*, 2907. doi 10.3390/molecules26102907
10. Panov A.A., Simonov A.Y., Lavrenov S.N., Lakatos S.A., Trenin A.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 103–113. doi 10.1007/s10593-018-2240-z
11. Volvoikar P., Torney P., *Tetrahedron* **2021**, *82*, 131756. doi 10.1016/j.tet.2020.131756
12. Bansal M., Upadhyay C., Poonam; Rathi S.K.B. *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 1854–1867. doi 10.1039/D1MD00244A
13. Das S. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 20519–20536. doi 10.1039/D1NJ03924E
14. Ershov O.V., Ershova A.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 518–520. doi 10.1007/s10593-020-02693-6
15. Kavitha K., Praveena K.S.S., Ramarao E.V.V.S., Murthy N.Y.S., Pal S. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 1955–2001. doi 10.2174/1385272820666160530145014
16. Mikie T., Okamoto K., Iwasaki Y., Koganezawa T., Sumiya M., Okamoto T., Osaka I. *Chem. Mater.* **2022**, *34*, 2717–2729. doi 10.1021/acs.chemmater.1c04196
17. Kobayashi K., Kunitomura R., Kogen H. *Molecules* **2019**, *24*, 4230. doi 10.3390/molecules24234230
18. Caruso M., Petroselli M., Cametti M. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 12975–12980. doi 10.1002/slct.202103792
19. Khitrov M.D., Platonov D.N., Belyy A. Yu., Trainov K.P., Velmiskina J.A., Medvedev M.G., Salikov R.F., Tomi-

- lov Y.V. *Dyes Pigm.* **2022**, *203*, 110344. doi 10.1016/j.dyepig.2022.110344
20. Kumar A., Banerjee S., Roy P., Sondhi S.M., Sharma A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 501–504. doi 10.1016/j.bmcl.2016.12.031
21. Yin Z., Shi W., Wu X.-F. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 4975–4994. doi 10.1021/acs.joc.2c00655
22. Kang C., Xu J., Li X., Wang S., Jiang G., Ji F. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 10390–10397. doi 10.1021/acs.joc.2c00673
23. Ram S., Mehara P., Kumar A., Sharma A.K., Chauhan A.S., Kumar A., Das P. *Mol. Catal.* **2022**, *530*, 112606. doi 10.1016/j.mcat.2022.112606
24. Wang Y., Zhou Y., Lei M., Hou J., Jin Q., Guo D., Wu W. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1180–1185. doi 10.1016/j.tet.2019.01.023
25. Fu L.-Y., Ying J., Wu X.-F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12648–12655. doi 10.1021/acs.joc.9b01890
26. Panda B., Albano G. *Catalysts* **2021**, *11*, 1531. doi 10.3390/catal11121531
27. Zeng L., Li H., Tang S., Gao X., Deng Y., Zhang G., Pao C.-W., Chen J.-L., Lee J.-F., Lei A. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5448–5453. doi 10.1021/acscatal.8b00683
28. Barsu N., Kalsia D., Sundararaju B. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 5963–5969. doi 10.1039/C8CY02060D
29. Chen L.-P., Chen J.-F., Zhang Y.-J., He X.-Y., Han Y.-F., Xiao Y.-T., Lv G.-F., Lu X., Teng F., Sun Q., Li J.-H. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6067–6073. doi 10.1039/D1QO01147B
30. Takacs A., Varga G.M., Kardos J., Kollar L. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2131–2138. doi 10.1016/j.tet.2017.02.062
31. Favaretto L., Zambianchi M., Lopez S.G., Mazzanti A., Zanardi C., Seeber R., Gentili D., Valle F., Benvenuti E., Muccini M., Ruani G., Mercuri F., Milita S., Liscio F., Cavallini M., Toffanin S., Melucci M. *J. Mater. Chem. C* **2017**, *5*, 10320–10331. doi 10.1039/C7TC03930A
32. Ikai T., Kudo T., Nagaki M., Yamamoto T., Maeda K., Kanoh S. *Polymer* **2014**, *55*, 2139–2145. doi 10.1016/j.polymer.2014.03.021
33. Maini L., Gallino F., Zambianchi M., Durso M., Gazzano M., Rubini K., Gentili D., Manet I., Muccini M., Toffanin S., Cavallini M., Melucci M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2033–2035. doi 10.1039/C4CC09177A
34. Punzi A., Coppi D.I., Matera S., Capozzi M.A.M., Operamolla A., Ragni R., Babudri F., Farinola G.M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4754–4757. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02114>
35. Warnan J., Labban A.E., Cabanetos C., Hoke E.T., Shukla P.K., Risko C., Bredas J.-L., McGehee M.D., Beaujuge P.M. *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 2299–2306. doi 10.1021/cm500172w
36. Shi W., Sun S., Hu Y., Gao T., Peng Y., Wu M., Guo H., Wang J., *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3861–3863. doi 10.1016/j.tetlet.2015.04.097
37. Dagoneau D., Kolleth A., Lumbroso A., Tanriver G., Catak S., Sulzer-Mosse S., De Mesmaeker A. *Helv. Chim. Acta* **2019**, *102*, e19000. doi 10.1002/hlca.201900031
38. Katritzky A.R., Fan W.-Q. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 901–906. doi 10.1002/jhet.5570250338
39. Kharitonova O.V., Solomentseva T.A., Golubtsov I.S., Mironov A.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 45–47. doi 10.1134/S1070428014010084
40. Huang H.-M., Li Y.-J., Ye Q., Yu W.-B., Han L., Jia J.-H., Gao J.-R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1084–1092. doi 10.1021/jo402540j
41. Koohgard M., Hosseinpour Z., Hosseini-Sarvari M. *Tetrahedron* **2021**, *89*, 132166. doi 10.1016/j.tet.2021.132166
42. Wang L., Ma T., Qiao M., Wu Q., Shi D., Xiao W. *Synthesis* **2019**, *51*, 522–529. doi 10.1055/s-0037–1610907
43. Fujiya A., Tanaka M., Yamaguchi E., Tada N., Itoh A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7262–7270. doi 10.1021/acs.joc.6b00439
44. Firoozi S., Hosseini-Sarvari M., Koohgard M. *Green Chem.* **2018**, *20*, 5540–5549. doi 10.1039/C8GC03297A
45. Xu Y.-W., Wang J., Wang G., Zhen L. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 91–102. doi 10.1021/acs.joc.0c01567
46. Nekkanti S., Kumar N.P., Sharma P., Kamal A., Nachtigall F.M., Forero-Doria O., Santos L.S., Shankaraiah N. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 2671–2677. doi 10.1039/C5RA24629F
47. Wang Q., Yuan T., Liu Q., Xu Y., Xie G., Lv X., Ding S., Wang X., Li C. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8398–8401. doi 10.1039/C9CC04336E
48. Zhang Q., Wang B., Ma H., Ablajan K. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 17000–17003. doi 10.1039/C9NJ03076J
49. Zhou K., Bao M., Huang J., Kang Z., Xu X., Hu W., Qian Y. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 409–414. doi 10.1039/C9OB02571E
50. Zhu J.-N., Wang W.-K., Jin Z.-H., Wang Q.-K., Zhao S.-Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5046–5050. doi 10.1021/acs.orglett.9b01641
51. Lv K.-H., Zhao Q.-S., Zhao K.-H., Yang J.-M., Yan S.-J. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 15301–15311. doi 10.1021/acs.joc.2c01879
52. Chupakhin E., Bakulina O., Dar'in D., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *85*, 153467. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153467
53. Zhu J.-N., Chen L.-L., Zhou R.-X., Li B., Shao Z.-Y., Zhao S.-Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6044–6047. doi 10.1021/acs.orglett.7b02670
54. Li H., Zhang S., Feng X., Yu X., Yamamoto Y., Bao M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8563–8567. doi 10.1021/acs.orglett.9b03107
55. Botes D.S., Khorasani S., Duminy W., Levendis D.C., Fernandes M.A., *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 291–299. doi 10.1021/acs.cgd.9b01167

56. Yang Z.-H., Tan H.-R., An Y.-L., Zhao Y.-W., Lin H.-P., Zhao S.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 173–179. doi 10.1002/adsc.201700955
57. Li X., Zhang X., Zhang F., Luo X., Luo H. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1683–1688. doi 10.1002/adsc.202200251
58. Zhang Y., Jiang W., Bao X., Qiu Y., Yuan Y., Yang C., Huo C. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 3238–3244. doi 10.1002/cjoc.202100401
59. Lossouarn A., Renault K., Bailly L., Frisby A., Le Nahenec-Martel P., Renard P.-Y., Sabot C., *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3874–3887. doi 10.1039/D0OB00403K
60. Klyuchko S.V., Chumachenko S.A., Shablykin O.V., Brovarets V.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 348–356. doi 10.1134/S1070363221030026
61. Zhang X., Dhawan G., Muthengi A., Liu S., Wang W., Legrisa M., Zhang W. *Green Chem.* **2017**, *19*, 3851–3855. doi 10.1039/C7GC01380A
62. Zhao H., Wang T., Qing Z., Zhai H. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5524–5527. doi 10.1039/D0CC01582B
63. Pati B.V., Sagara P.S., Ghosh A., Mohanty S.R., Ravikumar P.C. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 6551–6565. doi 10.1021/acs.joc.1c00367
64. Shinde V. N., Rangan K., Kumar D., Kumar A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2328–2338. doi 10.1021/acs.joc.0c02467
65. Li B., Guo C., Shen N., Zhang X., Fan X. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3698–3704. doi 10.1039/D0QO01109F
66. Lavrard H., Rodriguez F., Delfourne E., *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4961–4967. doi 10.1016/j.bmc.2014.06.028
67. Lavrard H., Salvetti B., Mathieu V., Rodriguez F., Kiss R., Delfourne E. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 607–609. doi 10.1002/cmdc.201500025
68. Salvetti B., Lavrard H., Delfourne E., *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6463–6464. doi 10.1016/j.tetlet.2014.10.002
69. He J., Bai Z.-Q., Yuan P.-F., Wu L.-Z., Liu Q. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 446–455. doi 10.1021/acscatal.0c05005
70. Akin K., Bontemps A., Farce A., Merlet E., Belmont P., Helissey P., Chavatte P., Sari M.-A., Giorgi-Renault S., Desbene-Finck S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2022**, *37*, 252–268. doi 10.1080/14756366.2021.2001806
71. Jiang Y.-H., Xiao M., Yan C.-G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 35609–35616. doi 10.1039/C6RA03165J
72. Xiao M., Jiang Y.-H., Yan C.-G. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 2803–2806. doi 10.1002/slct.201602042
73. Xiao M., Sun Q., Sun J., Yan C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *46*, 6861–6866. doi 10.1002/ejoc.201701356
74. Jiang Y., Yan C. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 1255–1262. doi 10.1002/cjoc.201600504
75. Du F., Li S.-J., Jiang K., Zeng R., Pan X.-C., Lan Y., Chen Y.-C., Wei Y., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 23755–23762. doi 10.1002/anie.202010752
76. Zhao J., Chen M., Wu M., Shi L., Li H. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200042. doi 10.1002/ajoc.202200042
77. Singh B., Bhatia R., Pani B., Gupta D. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1200*, 127084. doi 10.1016/j.molstruc.2019.127084
78. Zhang Z., Wang S., Hu C., Ma N., Zhang G., Liu Q. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 7472–7479. doi 10.1016/j.tet.2018.11.023
79. Vepreva A., Kantin G., Krasavin M., Dar'in D. *Synthesis* **2022**, *54*, 5128–5138. doi 10.1055/s-0037–1610790
80. Inyutina A., Kantin G., Dar'in D., Krasavin M. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13673–13683. doi 10.1021/acs.joc.1c01710
81. Laha D., Meher K.B., Bankar O.S., Bhat R.G. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200062. doi 10.1002/ajoc.202200062
82. Inyutina A., Dar'in D., Kantina G., Krasavin M. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5068–5071. doi 10.1039/D1OB00773D
83. Brenet S., Baptiste B., Philouze C., Berthiol F., Einhorn J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1041–1045. doi 10.1002/ejoc.201201525
84. Brenet S., Berthiol F., Einhorn J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 8094–8096. doi 10.1002/ejoc.201301329

New Methods of Synthesis of Annealed Maleimides

A. A. Panov*

Gause Institute of New Antibiotics, ul. B. Pirogovskaya, 11, Moscow, 119021 Russia

*e-mail: 7745243@mail.ru

Received August 21, 2023; revised September 4, 2023; accepted September 6, 2023

This review covers the new synthetic methods for annealed maleimide derivatives, namely pyrrolo[3,4-*b*]-pyrrolo-4,6(1*H*,5*H*)-diones, 4*H*-thieno[2,3-*c*]-pyrrolo-4,6(5*H*)-diones, 4*H*-pyrrolo[3,4-*d*]thiazole-4,6(5*H*)-diones, 5*H*-pyrrolo-[3,4-*b*]pyridine-5,7(6*H*)-diones, 1*H*-pyrrolo-[3,4-*c*]pyridine-1,3(2*H*)-diones, and other related compounds. The publications for the last 10 years are considered, including the methods for *de novo* synthesis of the maleimide core and the ones which use *N*-substituted maleimide or halogen-substituted maleimide derivatives as the main precursor.

Keywords: maleimides, annealed heterocycles, imides

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-(3-АРИЛАКРИЛОИЛ)-2Н-ХРОМЕН-2-ОНОВ С МЕТИЛ-1-БРОМЦИКЛОПЕНТАНКАРБОКСИЛАТОМ И ЦИНКОМ

© 2024 г. Е. А. Никифорова*, Д. П. Зверев, М. В. Дмитриев, Н. Ф. Кириллов

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: vikro@ya.ru

Поступила в редакцию 15.05.2023 г.

После доработки 25.05.2023 г.

Принята к публикации 27.05.2023 г.

Реактив Реформатского, образованный из метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты и цинка, селективно присоединяется к двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента 3-(3-арилакрилоил)-2Н-хромен-2-онов, давая после гидролиза реакционной смеси продукты присоединения, существующие в енольной форме. Структура продуктов подтверждена рентгеноструктурным анализом. Взаимодействие по углерод-углеродной связи акрилоильного фрагмента и внутримолекулярная циклизация продуктов присоединения не обнаружены, несмотря на использование избытка реактива Реформатского, повышение температуры и увеличение времени проведения синтеза.

Ключевые слова: реакция Реформатского, алициклические реактивы Реформатского, метил-1-бромциклопентанкарбоксилат, 2-оксохромены, α , β -непредельные карбонильные соединения, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749224040024, EDN: RZSBQJ

ВВЕДЕНИЕ

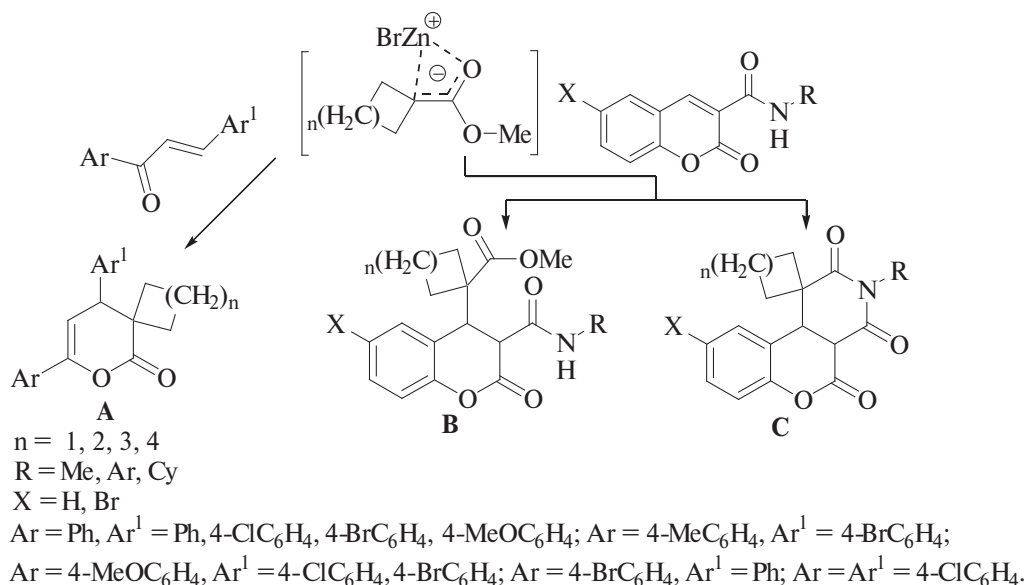
Карбоциклические реактивы Реформатского взаимодействуют с халконами с образованием замещенных спиродигидропиран-2-онов **A**, обладающих анальгетической активностью (схема 1). Образование спирогетероциклических соединений связано с внутримолекулярной циклизацией первоначальных продуктов присоединения в результате нуклеофильной атаки енолятного атома кислорода на карбонильный атом углерода, причем циклизация наблюдается при проведении взаимодействия с реактивами Реформатского, содержащими алициклические фрагменты от циклобутанового до циклогептанового при кипячении в смеси бензол–ГМФТА, 20 : 1, в течение 2 ч [1–3].

Замещенные амиды 2-оксохромен-3-карбоновых кислот, представляющие собой более стериче-

чески загруженные электрофильные субстраты, нежели халконы, могут давать в результате взаимодействия с алициклическими реактивами Реформатского продукты присоединения по двойной связи гетероциклического фрагмента **B** или спирохроменопиридинтрионы **C**, образующиеся в результате внутримолекулярной циклизации первоначальных продуктов присоединения. Образование соединений **B** или **C** в реакции зависит от природы заместителя при атоме азота, размера цикла в цинкорганическом реагенте и температуры проведения синтеза (схема 1) [4–7].

Ранее нами было обнаружено, что взаимодействие реактива Реформатского **1**, полученного из метил-1-бромциклопентанкарбоксилата и цинка, с 3-(3-фенилакрилоил)- и 3-[3-(4-хлорфенил)акрилоил]-2Н-хромен-2-онами **2a**, **b** при кипячении в смеси бензол–ТГФ–ГМФТА,

Схема 1



20 : 20 : 1, в течение 4 ч приводит к образованию метил-1-[(*Z*)-3-((*E*)-3-арил-1-гидроксиаллилиден)-2-оксохроман-4-ил]циклопентанкарбоксилатов **4a**, **b** (схема 2), структура которых подтверждена данными ИК и ЯМР спектроскопии [8].

В продолжение этих исследований и с целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие реактива Реформатского (**1**) с более широким рядом 3-(3-арилакрилоил)-2Н-хромен-2-онов **2a–i**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для установления влияния температуры реакцию 3-(3-арилакрилоил)-2Н-хромен-2-онов **2** с реактивом Реформатского **1** проводили в различ-

ных условиях (таблица). Использование ГМФТА обусловлено низкой растворимостью в углеводородах и ТГФ промежуточно образующихся циклогангических продуктов **3**.

Оказалось, что во всех изученных условиях взаимодействие соединения **2b** с циклогангическим реагентом **1**, взятым в двукратном избытке, происходит аналогично описанному ранее [8], а именно: происходит присоединение реактива **1** к двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента, и после гидролиза реакционной массы выделяется метил-1-[(*Z*)-3-[(*E*)-1-гидрокси-3-(4-хлорфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилат (**4b**) (схема 2).

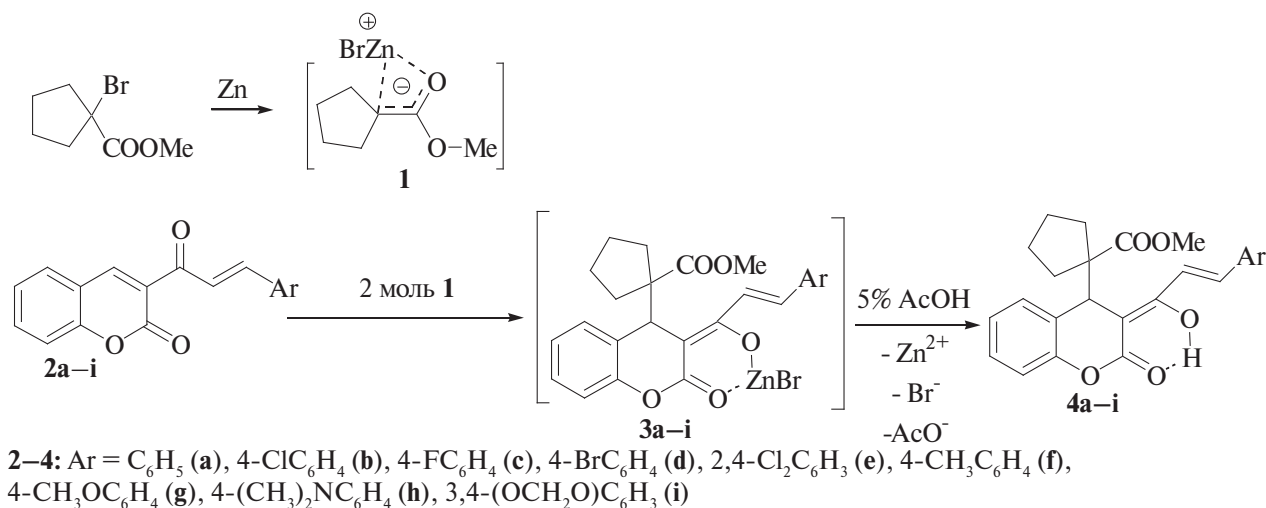
Таблица. Влияние условий реакции на выход продукта **4b**

Растворитель	Условия	Выход, %
Бензол–ТГФ–ГМФТА ^a	4 ч, кипячение	56 [8]
Бензол–ГМФТА ^b	4 ч, кипячение	59
Толуол–ГМФТА ^b	4 ч, выдерживание при 95°C	63
Толуол–ГМФТА ^b	4 ч, кипячение	61
Толуол–ГМФТА ^b	6 ч, кипячение	58
о-Ксилол–ГМФТА ^b	4 ч, кипячение	38

^a Соотношение растворителей в смеси 20 : 20 : 1.

^b Соотношение растворителей в смеси 10 : 1.

Схема 2



Так как в ходе работы было обнаружено, что низкая растворимость некоторых исходных соединений (**2d**, **e**, **h**) в смеси бензол–ТГФ–ГМФТА, 20 : 20 : 1 и 5 : 5 : 1, препятствует проведению их взаимодействия с реактивом Реформатского по методике, описанной в литературе [8], решено было выбрать другие условия проведения синтеза. Растворимость этих соединений оказалась недостаточной и в смеси бензол–ГМФТА 10 : 1, а в смеси толуол–ГМФТА 10 : 1 резко повышалась при значениях температуры, близких значениям температуры кипения смеси растворителей. Использование смеси толуол–ГМФТА также представлялось более предпочтительным в связи с большей безопасностью толуола по сравнению с бензолом. Поскольку было установлено, что выходы ранее описанных соединений **4a**, **b** при кипячении в смеси толуол–ГМФТА 10 : 1 в течение 4 ч близки к достигнутому ранее [8], синтез ряда соединений **4a–i** выполняли в данных условиях.

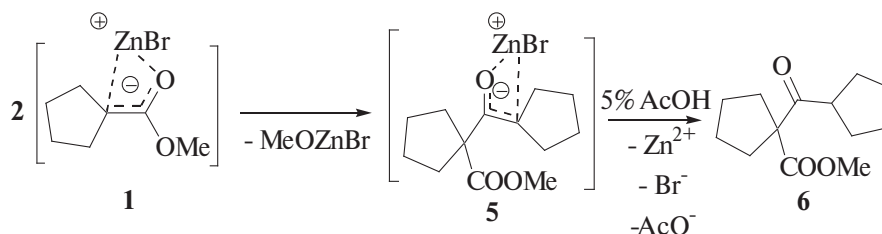
При исследовании реакционных масс после гидролиза методом ТСХ было обнаружено присутствие исходных соединений, в некоторых случаях (синтез продуктов **4d**, **h**) исходные соединения **2** были выделены из реакционной массы (9.7 и 7.1% от первоначальной загрузки соответственно). Увеличение времени проведения реакции к заметному увеличению выходов продуктов **4** и полной конверсии исходных соединений **2** не привело. При взаимодействии цинкорганического реагента

1 с соединениями **2a**, **b**, **f** при кипячении в смеси *o*-ксилол–ГМФТА, 10 : 1, в течение 4 ч наблюдалось значительное осмоление реакционной массы и снижение выхода продуктов **4**, в то время как полная конверсия исходных соединений не была достигнута. Также при использовании смеси растворителей *o*-ксилол–ГМФТА и увеличении времени нагревания реакционной смеси обнаружено образование неидентифицируемых продуктов реакции. Присутствие следовых количеств этих продуктов выявлено и при исследовании методом ТСХ реакционных масс после проведения синтеза соединений **4** в других смесях растворителей.

Внутримолекулярная циклизация продуктов присоединения **3**, несмотря на увеличение температуры реакции, не идет во всех случаях. Это, вероятно, связано с возникновением координационной связи между цинком и кислородом карбонильной группы 2-оксохроменового фрагмента, из-за чего не происходит сближение метоксикарбонильной группы и енолятного атома кислорода и не может быть осуществлена атака последнего на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы, а также может объясняться недостаточной нуклеофильностью енолятного атома кислорода.

Селективность присоединения реагента Реформатского к двойной связи C=C лактонного цикла объясняется большей реакционной способностью этой связи, за счет активации 2 электроноакцепторными группами, по сравнению со связью

Схема 3



$\text{C}=\text{C}$ арилакрилоильного фрагмента. Аналогичное присоединение по двойной связи гетероциклического фрагмента наблюдалось при взаимодействии соединений **2** с α, α -дибромкетонами и цинком [9], а также при взаимодействии алициклических реактивов Реформатского с арилметиленгидразидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот [10].

Несмотря на проведение реакции соединений **2** с двукратным избытком реактива Реформатского, продукты взаимодействия по двойной связи $\text{C}=\text{C}$ акрилоильного фрагмента не были зафиксированы ни в одном из случаев. Дальнейшему присоединению второй молекулы реагента **1** препятствует не только стерическая загруженность самого реагента и промежуточного продукта **3**, но и, в большей степени, дезактивация двойной связи за счет енолизации сопряженной с ней карбонильной группы.

При исследовании реакционных масс методами ТСХ и ГХ–МС также было зафиксировано присутствие метилового эфира 1-(циклопентилкарбонил)циклопентанкарбоновой кислоты (**6**), образующегося при взаимодействии между собой 2 молекул реактива Реформатского (схема 3).

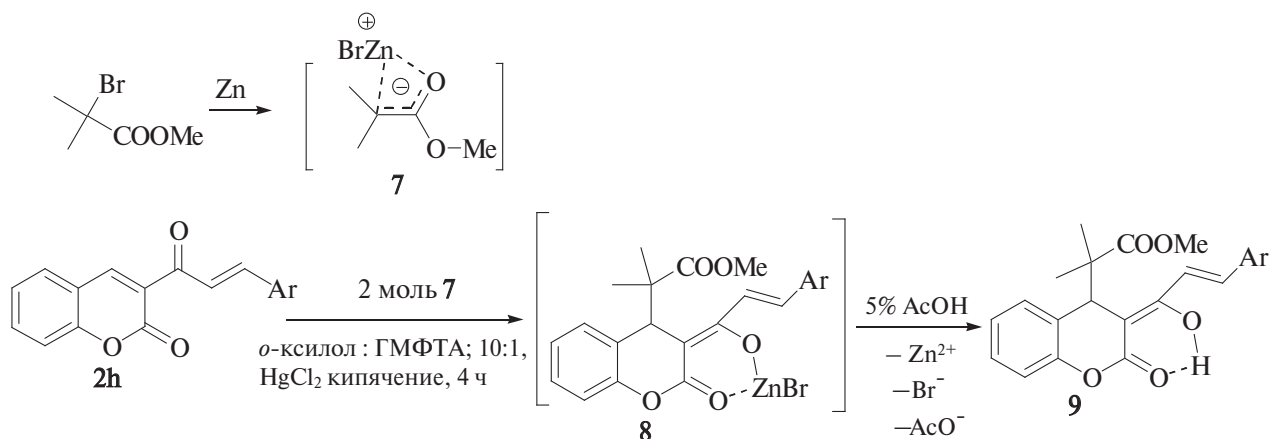
Образование подобного соединения наблюдалось ранее для реактива Реформатского, полученного из метил-1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка в отсутствие в реакционной массе электрофильного субстрата [11]. Соединение **6** было получено ранее при взаимодействии реактива Реформатского **1** с хлорангидридом циклопентанкарбоновой кислоты [12]. Образование продукта **6** в данном случае связано, вероятно, с неактивностью двойной связи $\text{C}=\text{C}$ промежуточного продукта **3** в отношении реактива Реформатского.

Таким образом, можно сделать вывод о влиянии на региоселективность реакции и отсутствие циклизации интермедиата в большей степени электронных, нежели стерических факторов. Для подтверждения этого предположения было проведено взаимодействие соединения **2h** с модельным, менее стерически загруженным реактивом Реформатского **7**, образованным из метил- α -бромизобутирата и цинка, при кипячении в смеси *o*-ксилол–ГМФТА, 10 : 1, в течение 4 ч. Обнаружено, что реакция протекает аналогично описанному выше, и в результате образуется метил-2-[(*Z*)-3-[(*E*)-3-(4-диметиламинофенил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохромен-4-ил]-2-метилпропаноат (**9**), а продукты внутримолекулярной циклизации интермедиата **8** или взаимодействия бромцинкенолята **7** с двойной связью акрилоильного фрагмента соединения **2h** не были обнаружены (схема 4).

В спектрах ЯМР ^1H продуктов **4** и **9** наиболее характерными являются сигналы протонов енольных гидроксильных групп в области 12.85–13.13 м.д., синглеты метоксильных групп при 3.52–3.61 м.д., сигналы только одного протона пиран-2-онового цикла в виде синглетов в области 4.33–4.43 м.д., а также дублеты с химическими сдвигами 6.71–7.08 и 7.55–7.98 м.д. (J 15.2–15.6 Гц), принадлежащие протонам при кратной углерод–углеродной связи в *транс*-положении. В некоторых случаях сигнал, соответствующий протону в положении 2 аллилденового заместителя, представляет собой дублет дублетов благодаря спин-спиновому взаимодействию с протоном енольной гидроксильной группы (J 0.8–1.6 Гц).

Наличие одного набора сигналов в спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **4** и **9** свидетельствует о том, что данные соединения существуют полностью в енольной форме, устойчивость

Схема 4



которой, вероятно, придает существующая в молекуле система сопряжений, а также внутримолекулярная водородная связь. Низкая частота полос поглощения в ИК спектрах лактонных карбонильных групп (1650–1633 см⁻¹) также указывает на образование с их участием водородных связей и системы сопряжений с двойными связями C=C.

Рентгеноструктурный анализ (РСА) монокристалла соединения **4e** подтвердил, что данное соединение существует в енольной форме не только в растворе, но и в кристаллическом состоянии (рисунок).

По данным РСА, соединение **4e** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии (рисунок). Пира-

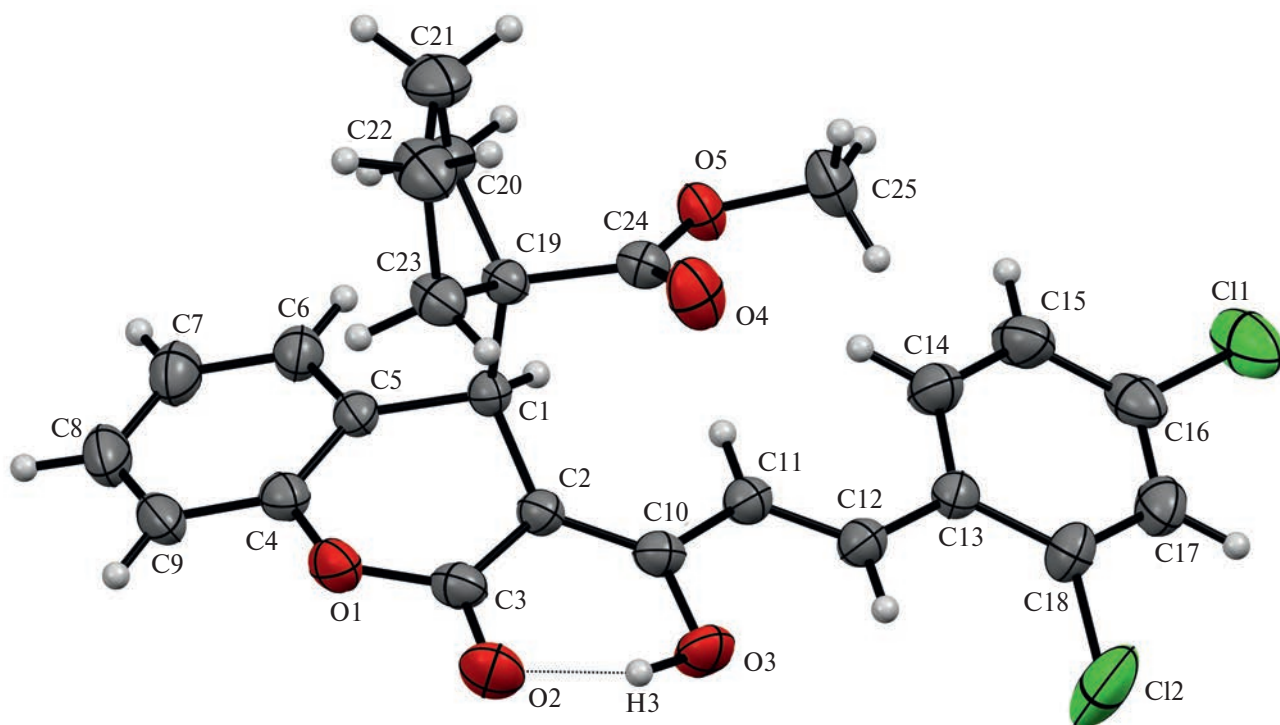


Рисунок. Общий вид молекулы 1-[(Z)-3-[(E)-3-(2,4-дихлорфенил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохроман-4-ил]циклопентанкарбоксилата (**4e**) в тепловых эллипсоидах 30% вероятности по данным РСА

новый цикл находится в конформации *искаженная ванна*, атомы C² и C³ отклонены от плоскости C¹C⁵C⁴O¹ на 0.70 и 0.49 Å соответственно. Существование соединения в енольной форме с локализацией атома водорода у атома O³ однозначно подтверждается распределением длин связей в 1,3-дикарбонильном фрагменте. Так, связь C¹⁰—O³ имеет длину 1.341(4) Å, характерную для енольных групп, и заметно большую, чем длина связи C₃=O² 1.231(4) Å. РСА также подтверждает образование внутримолекулярной водородной связи O³—H³...O² [H³...O² 1.64(4) Å, O³...O² 2.529(4) Å, O³—H³ 0.98(4) Å, O³H³O² 148(4)°].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерены на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo (Швейцария). ИК-спектры синтезированных соединений записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре Spectrum Two фирмы PerkinElmer (США). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD400 (Швейцария) (рабочая частота 400 МГц (¹H) и 100 МГц (¹³C)) в CDCl₃, внутренний стандарт — остаточные сигналы растворителя (7.26 м.д. для ядер ¹H, 77.2 м.д. для ядер ¹³C). Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Газовую хроматографию и масс-спектрометрию проводили на приборе “Agilent 7890”, оснащенный масс-селективным детектором “Agilent 5977A”. ТСХ проводили на пластинках Sorbfil, элюенты — петролейный эфир—этилацетат, 5 : 1, петролейный эфир—этилацетат, 2 : 1, — проявляли УФ излучением 254 нм и 15%-ным водным раствором серной кислоты, насыщенным Ce(SO₄)₂, с последующим прокаливанием.

Для РСА использован обломок желтого кристалла размером 0.55 × 0.09 × 0.05 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа *P*₂₁/с, *a* 15.095(4) Å, *b* 11.196(3) Å, *c* 13.360(3) Å, β 93.55(2)°, *V* 2253.6(10) Å³, C₂₅H₂₂Cl₂O₅, *Z* 4. Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором (MoKα-излучение, 295(2) К, ω-сканирование, шаг сканирования 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [13]. Всего измерено 11103 отражений, из них независимых 5374, 2705 отражений с *I* > 2σ(*I*). Структура расшифрована с помощью программы

SUPERFLIP [14] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [15] с графическим интерфейсом OLEX2 [16]. Атомы водорода включены в уточнение на модели *наездник* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами (за исключением атома водорода группы OH, уточненного независимо в изотропном приближении). Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0690 (для отражений с *I* > 2σ(*I*)), *wR*₂ 0.2175 (для всех отражений), *S* 1.025. Результаты рентгеноструктурного исследования зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC2260471. Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

Исходные метиловые эфиры 1-бромциклопентанкарбоновой и α-бромизомасляной кислот синтезировали последовательным взаимодействием циклопентанкарбоновой или изомасляной кислоты соответственно с тионилхлоридом, бромом и метанолом по ранее описанным методикам [17]. Исходные 3-(3-арилакрилоил)-2Н-хромен-2-оны **2a–i** получены по известным методикам [18] взаимодействием 3-ацетилхромен-2-она с ароматическими альдегидами при кипячении в хлороформе в присутствии пиперидина. 3-Ацетилхромен-2-он получен из салицилового альдегида и ацетоуксусного эфира [18]. Для синтеза всех исходных соединений использовали коммерчески доступные реагенты (Acros Organics, Alfa Aesar, Sigma Aldrich, ВЕКТОН).

1-[(*Z*)-3-((*E*)-3-Арил-1-гидроксиаллилиден)-2-оксохромен-4-ил]циклопентан-1-карбоксилаты (4a–i). *Общая методика.* В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 3.5 ммоль соответствующего 3-(3-арилакрилоил)-2Н-хромен-2-она **2**, 1.45 г (7 ммоль) метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты, 0.65 г (10 ммоль) цинка, 15 мл толуола, 1.5 мл ГМФТА и 10 мг (0.04 ммоль) сулемы. Смесь нагревали в течение 4 ч, охлаждали, декантировали с избытка цинка, гидролизovali 5%-ной уксусной кислотой. Органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды

экстрагировали этилацетатом. Сушили экстракт безводным сульфатом натрия, растворители отгоняли, прибавляли 5 мл этанола и оставляли кристаллизоваться. Полученные продукты перекристаллизовывали из этилацетата. Выходы продуктов приведены после очистки без учета конверсии исходного соединения.

Кроме того, для соединений **2a**, **b** было проведено взаимодействие по аналогичной методике, но при кипячении реакционной смеси в течение 6 ч, для соединений **2a**, **b**, **f** — с использованием вместо толуола того же объема *o*-ксилола, а для соединения **2b** — с использованием вместо толуола того же объема бензола, а также при выдерживании реакционной массы в смеси толуол—ГМФТА, 10 : 1, при температуре 95°C, вместо кипячения, в течение 4 ч. Выходы продуктов **4a**, **b**, **f** приведены для каждого соединения с указанием растворителя и времени нагревания реакционной массы.

Метил-1-[(Z)-3-((E)-1-гидрокси-3-фенилаллилиден)-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилат (4a). Получен из 0.97 г соединения **2a**. Выход 0.76 г (54%) (толуол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), 0.79 г (56%) (толуол—ГМФТА, 10 : 1, 6 ч), 0.48 г (34%) (*o*-ксилол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), белое кристаллическое вещество, т.пл. 158–159°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1727, 1643 (C=O), 1617 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.40–1.69 м (6H), 1.96–2.04 м (1H), 2.05–2.10 м (1H) [(CH₂)₄], 3.60 с (3H, MeO), 4.43 с (1H, CH), 7.02 д.д. (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.10 т, 7.13 д.д., 7.16 д.д., 7.29 т.д. (4H, H^{Ar}, хроман, *J* 7.5, 2.0 Гц), 7.40 т (1H), 7.42 т (2H), 7.60 д (2H) (Ph, *J* 7.8 Гц), 7.67 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.97 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.0, 23.3, 31.9, 32.8, 63.3 (С_{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 95.3, 117.1, 117.9, 123.3, 124.5, 128.2, 128.9, 128.9, 129.2, 130.18, 135.53, 140.09, 151.22 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 169.4, 171.0, 176.4 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 72.37; H 5.82. C₂₅H₂₄O₅. Вычислено, %: C 74.24; H 5.98.

Метил-1-[(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(4-хлорфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилат (4b). Получен из 1.09 г соединения **2b**. Выход 0.94 г (61%) (толуол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), 0.89 г (58%) (толуол—ГМФТА, 10 : 1, 6 ч), 0.59 г (38%) (*o*-ксилол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), 0.91 г (59%) (бензол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), 0.96 г (63%)

(толуол—ГМФТА, 10 : 1, 95°C, 4 ч), светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 178–179°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1718, 1646 (C=O), 1623 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.38–1.60 м (6H), 1.97–2.12 м (2H) [(CH₂)₄], 3.59 с (6H, MeO), 4.41 с (1H, CH), 7.00 д.д. (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.07–7.15 м (2H), 7.17 д.д. (1H, *J* 7.6, 1.6 Гц), 7.29 т.д. (1H, *J* 7.6, 2.0 Гц) (H^{Ar}, хроман), 7.40 д, 7.53 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.61 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.93 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.9, 23.3, 32.0, 32.6, 63.2 (С_{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 95.7, 117.1, 118.4, 123.1, 124.6, 129.0, 129.0, 129.3, 129.5, 134.0, 136.1, 138.5, 151.2 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 168.9, 170.9, 176.4 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 68.53; H 5.37. C₂₅H₂₃ClO₅. Вычислено, %: C 68.41; H 5.28.

Метил-1-[(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(4-фторфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилат (4c). Получен из 1.03 г соединения **2c**. Выход 0.77 г (52%), желтоватое кристаллическое вещество, т.пл. 179–180°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1725, 1644 (C=O), 1624 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.38–1.61 м (6H), 1.97–2.00 м (1H), 2.03–2.12 м (1H) [(CH₂)₄], 3.60 с (6H, MeO), 4.41 с (1H, CH), 6.94 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 7.07–7.18 м (5H), 7.25–7.31 м (1H) 7.56–7.65 м (3H) (H^{Ar}, хроман, 4-FC₆H₄, CH=), 12.96 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.9, 23.3, 31.9, 32.7, 63.3 (С_{циклопентан}); 45.9 (CH); 51.9 (MeO); 95.3, 116.2, 116.4, 117.1, 117.7 (2 сигнала), 123.2, 124.5, 128.9, 129.0, 130.0, 130.1, 131.8 (2 сигнала), 138.7, 151.2, 162.7, 165.2 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 169.2, 170.9, 176.5 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 70.91; H 5.56. C₂₅H₂₃FO₅. Вычислено, %: C 71.08; H 5.49.

Метил-1-[(Z)-3-[(E)-3-(4-бромфенил)-1-гидроксипаллидилен]-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилат (4d). Получен из 1.24 г соединения **2d**. Выход 1.13 г (67%), белое кристаллическое вещество, т.пл. 191–192°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1717, 1645 (C=O), 1623 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37–1.58 м (6H), 1.94–2.12 м (2H) [(CH₂)₄], 3.58 с (3H, MeO), 4.40 с (1H, CH), 7.08 д (1H, CH=, *J* 15.6, 0.8 Гц), 7.11–7.19 м (3H), 7.28 т.д. (1H, *J* 7.6, 1.6 Гц) (H^{Ar}, хроман), 7.44 д, 7.54 д (4H, 4-BrC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.58 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.85 д (1H, OH, *J* 0.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.9, 23.3, 32.0, 32.6, 63.2 (С_{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 95.8, 117.1, 118.5, 123.1, 124.4, 124.5, 129.0 (2 сигнала),

129.5, 132.4, 134.4, 138.5, 151.1 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 168.8, 170.9, 176.4 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 61.93; H 4.67. C₂₅H₂₃BrO₅. Вычислено, %: C 62.12; H 4.80.

Помимо продукта из реакционной массы выделено 0.12 г (0.34 ммоль) исходного соединения **2d**.

Метил-1-{(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(2,4-дихлорфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4e). Получен из 1.21 г соединения **2e**. Выход 1.09 г (66%), светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 152–153°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1731, 1645 (C=O), 1627 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.40–1.63 м (6H), 1.97–2.14 м (2H) [(CH₂)₄], 3.61 с (3H, MeO), 4.41 с (1H, CH), 7.03 д.д (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.10–7.20 м (3H), 7.28–7.35 м (2H), 7.46 д (1H, *J* 2.0 Гц), 7.68 д (1H, *J* 8.8 Гц) (H^{Ar}, хроман, 2,4-Cl₂C₆H₃), 7.98 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.91 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.9, 23.3, 32.1, 32.5, 63.2 (С_{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 96.5, 117.1, 120.8, 122.9, 124.6, 127.8, 128.5, 129.0, 129.0, 130.2, 132.4, 134.4, 135.6, 136.1, 151.1 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 168.3, 170.7, 176.4 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 63.62; H 4.54. C₂₅H₂₂Cl₂O₅. Вычислено, %: C 63.44; H 4.68.

Метил-1-{(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(4-метилфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4f). Получен из 1.02 г соединения **2f**. Выход 0.74 г (51%) (толуол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), 0.39 г (27%) (о-ксилол—ГМФТА, 10 : 1, 4 ч), желтоватое кристаллическое вещество, т.пл. 155–156°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1716, 1647 (C=O), 1623 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.39–1.62 м (6H), 1.97–2.00 м (1H), 2.07–2.10 м (1H) [(CH₂)₄], 2.40 (3H, Me), 3.60 с (3H, MeO), 4.42 с (1H, CH), 6.99 д.д (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.08–7.18 м (3H), 7.29 м (1H) (H^{Ar}, хроман), 7.23 д, 7.50 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 8.0 Гц), 7.66 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.99 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.6 (Me), 22.9, 23.3, 31.8, 32.3, 63.3 (С_{циклопентан}); 42.0 (CH); 52.2 (MeO); 94.8, 116.8, 117.0, 123.3, 124.5, 128.2, 128.8, 128.9, 129.9, 132.8, 140.2, 140.7, 151.2 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 169.8, 171.0, 176.4 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 74.78; H 6.38. C₂₆H₂₆O₅. Вычислено, %: C 74.62; H 6.26.

Метил-1-{(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(4-метоксифенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}цикло-

пентан-1-карбоксилат (4g). Получен из 1.07 г соединения **2g**. Выход 0.96 г (63%), светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 151–152°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1728, 1642 (C=O), 1616 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.29–1.52 м (6H), 1.86–2.06 м (2H) [(CH₂)₄], 3.52 с, 3.77 с (6H, 2 MeO), 4.34 с (1H, CH), 6.80 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 6.86 д, 7.47 д (4H, 4-MeOC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 6.99–7.09 м (3H), 7.19 м (1H) (H^{Ar} хроман), 7.55 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 12.95 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.8, 23.1, 31.6, 32.7, 63.1 (С_{циклопентан}); 42.8 (CH); 52.1, 55.4 (2 MeO); 94.1, 114.5, 115.4, 116.9, 123.2, 124.2, 128.1, 128.6, 128.7, 129.7, 139.7, 151.1, 161.4 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 170.0, 170.9, 176.3 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 71.97; H 5.91. C₂₆H₂₆O₆. Вычислено, %: C 71.87; H 6.03.

Метил-1-{(Z)-3-[(E)-1-гидрокси-3-(4-диметиламинофенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4h). Получен из 1.12 г соединения **2h**. Выход 1.08 г (69%), красно-оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 158–159°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1728, 1647 (C=O), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37–1.69 м (6H), 1.90–2.01 м (1H), 2.03–2.13 м (1H) [(CH₂)₄], 3.04 с (6H, Me₂N), 3.61 с (3H, MeO), 4.43 с (1H, CH), 6.72 д, 7.50 д (4H, 4-Me₂NC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 6.71 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 7.06–7.16 м (3H), 7.24–7.28 м (1H, H^{Ar} хроман), 7.63 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 13.12 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.0, 23.3, 31.5, 33.0, 63.4 (С_{циклопентан}); 40.3 (Me₂N); 41.9 (CH); 52.2 (MeO); 92.8, 112.2, 112.6, 117.1, 123.4, 123.7, 124.5, 128.6, 128.8, 130.0, 140.9, 151.4, 151.9 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 171.1, 171.3, 176.6 (=C—OH, 2 CO). Найдено, %: C 72.63; H 6.41; N 3.05. C₂₇H₂₉NO₅. Вычислено, %: C 72.46; H 6.53; N 3.13.

Помимо продукта из реакционной массы выделено 0.08 г (0.25 ммоль) исходного соединения **2h**.

Метил-1-{(Z)-3-[(E)-3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4i). Получен из 1.12 г соединения **2i**. Выход 0.84 г (54%), желтое кристаллическое вещество, т.пл. 158–159°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1726, 1633 (C=O), 1617 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37–1.63 м (6H), 1.93–2.14 м (2H) [(CH₂)₄], 3.57 с (3H, MeO), 4.40 с (1H, CH), 6.02 с (2H, OCH₂O), 6.78–6.90 м (2H), 7.02–7.20 м (5H), 7.23–7.31 м (1H) (CH=, H^{Ar}), 7.58 д (1H, CH=, *J* 15.4 Гц), 12.99 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.9, 23.3, 31.8, 32.8, 63.2 ($\text{C}_{\text{циклопентан}}$); 42.0 (CH); 52.2 (MeO); 101.7 (OCH_2O); 94.6, 106.6, 108.9, 116.0, 117.0, 123.3, 124.4, 124.6, 128.8, 128.9, 130.0, 139.8, 148.7, 149.7, 151.2 ($\text{C}=\text{C}^{\text{Ar}}$, $\text{CH}=\text{CH}$); 169.8, 171.0, 176.4 ($=\text{C}-\text{OH}$, 2 CO). Найдено, %: C 69.81; H 5.47. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_7$. Вычислено, %: C 69.63; H 5.39.

Метил-2-[(Z)-3-[(E)-3-(4-диметиламинофенил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохроман-4-ил]-2-метилпропаноат (9). Получен из 1.12 г соединения **2h** аналогично соединениям **4**, вместо толуола был взят тот же объем *o*-ксилола, а вместо метил-1-бромциклопентанкарбоксилата 7 ммоль (1.27 г) метил- α -бромизобутирата. Выход 0.84 г (57%), красно-оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 113–114°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1725, 1650 ($\text{C}=\text{O}$), 1593 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.07 с (3H), 1.12 с (3H) [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 3.04 с (6H, Me_2N), 3.57 с (3H, MeO), 4.32 с (1H, CH), 6.72 д, 7.50 д (4H, 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, J 8.8 Гц), 6.81 д (1H, CH=, J 15.3 Гц), 7.08–7.12 м (2H), 7.19 д (1H, J 7.6 Гц), 7.25–7.30 м (1H) (H^{Ar} хроман), 7.63 д (1H, CH=, J 15.3 Гц), 13.13 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.5, 22.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$]; 40.3 (Me_2N); 44.1 (CH); 50.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$]; 52.2 (MeO); 92.3, 112.2, 112.7, 117.0, 123.1, 123.4, 124.2, 128.8, 129.2, 130.1, 140.9, 151.7, 151.9 ($\text{C}=\text{C}^{\text{Ar}}$, $\text{CH}=\text{CH}$), 171.3 (2 сигнала), 177.0 ($=\text{C}-\text{OH}$, 2 CO). Найдено, %: C 72.13; H 6.54; N 3.27. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 71.24; H 6.46; N 3.32.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие 3-(3-арилакрилоил)-2H-хромен-2-онов с метил-1-бромциклопентанкарбоксилатом и цинком, взятыми в избытке, происходит исключительно по двойной связи гетероциклического фрагмента и приводит после гидролиза реакционной смеси к продуктам присоединения, существующим в енольной форме. Структура продуктов подтверждена методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и РСА.

Получены новые продукты присоединения реактива Реформатского на основе 1-бромциклопентанкарбоксилата к 3-арилакрилоилхромен-2-онам. Установлено, что повышение температуры и увеличение времени нагревания реакционной смеси не приводит ни к циклизации первоначальных продуктов присоединения,

ни к взаимодействию цинкорганического реагента с двойной связью акрилоильного фрагмента.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра мирового уровня “Рациональное недропользование”, 2024 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена Александровна Никифорова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9154>

Дмитрий Павлович Зверев, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6060-7678>

Максим Викторович Дмитриев, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

Николай Федорович Кириллов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6149-6829>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. *ЖОХ*. **2008**, 78, 1189–1191. [Kirillov N.F., Gavrilov A.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, 78, 1422–1424.] doi 10.1134/S1070363208070244
2. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. *ЖОрХ*. **2008**, 44, 975–976. [Kirillov N.F., Gavrilov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 963–964.] doi 10.1134/S1070428008070051
3. Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Гаврилов А.Г., Марданова Л.Г., Вахрин М.И. *Хим. фарм. ж.* **2013**, 47, 41–42. [Kirillov N.F., Makhmudov R.R., Gavrilov A.G., Mardanova L.G., Vakhnin M.I. *Pharm. Chem. J.* **2013**, 47, 40–41.] doi 10.1007/s11094-013-0892-7
4. Шепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. *ЖОХ*. **2006**, 76, 1194–1197. [Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhnin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N., Silaichev P.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76, 1146–1149.] doi 10.1134/S1070363206070255
5. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Байбародских Д.В. *ЖОрХ*. **2015**, 51, 535–538. [Nikiforova E.A., Kirillov N.F., Baybarodskikh D.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 518–521.] doi 10.1134/S1070428015040090
6. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В. *ЖСХ*. **2016**, 57, 1327–1329. [Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V. *J. Struct. Chem.* **2016**, 57, 1263–1265.] doi 10.1134/S0022476616060275

7. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 1549–1551. [Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhrin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1545–1547.] doi 10.1134/S1070428007100235
8. Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1304–1306. [Nikiforova E.A., Kirillov N.F., Baibarodskikh D.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1244–1245. doi 10.1134/S1070428019080281]
9. Щепин В.В., Калюжный М.М., Русских Н.Ю. *ХГС*. **2004**, *40*, 1108–1109. [Shchepin V.V., Kalyugnii M.M., Russkikh N.Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 956–957.] doi 10.1023/B:СОНС.0000044582.88939.04
10. Никифорова Е.А., Махмудов Р.Р., Рудин А.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф., Зверев Д.П., Романов А.М. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 76–84. [Nikiforova E.A., Makhmudov R.R., Rudin A.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., Zverev D.P., Romanov A.M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 64–71.] doi 10.1134/S1070363221010060
11. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Васянин А.Н., Дмитриев М.В. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 530–534. [Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Vasyanin A.N., Dmitriev M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 513–517.] doi 10.1134/S1070428015040089
12. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. *ЖОрХ*. **2004**, *74*, 1009–1012. [Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhrin M.I. **2004**, *74*, 933–936.] doi 10.1023/B:RUGC.0000042430.44366.01
13. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27–03–2014 CrysAlis171.NET).
14. Palatinus L., Chapuis G.J. *Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, 786–790. doi 10.1107/s0021889807029238
15. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
16. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. *Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/s0021889808042726
17. *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4th ed., vol. 9, p. 9.
18. Čačić M., Molnar M., Strelec I. *Heterocycles*. **2011**, *83*, 1553–1566. doi 10.3987/com-11–12196

Reaction of 3-(3-Arylacryloyl)-2H-chromen-2-ones with Methyl 1-Bromocyclopentanecarboxylate and Zinc

E. A. Nikiforova*, D. P. Zverev, M. V. Dmitriev, and N. F. Kirillov

Perm State National Research University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

*e-mail: vikro@ya.ru

Received May 15, 2023; revised May 25, 2023; accepted May 27, 2023

The Reformatsky reagent, derived from the methyl 1-bromocyclopentanecarboxylate and zinc, selectively attaches to the double carbon-carbon bond of the heterocyclic fragment 3-(3-arylacryloyl)-2H-chromen-2-ones, resulting after hydrolysis of the reaction mixture the adducts that exist in enolic form. The structure of the adducts was confirmed by X-ray diffraction analysis. The addition to the carbon-carbon bond of the acryloyl fragment or the intramolecular cyclization of the adducts was not detected, despite the use of the excess of Reformatsky reagent, increase of the temperature, and increase of the duration of heating of the reaction mixture.

Keywords: Reformatsky reaction, alicyclic Reformatsky reagents, methyl 1-bromocyclopentanecarboxylate, 2-oxochromenes, α , β -unsaturated carbonyl compounds, X-ray diffraction analysis

УДК 547.853.3 + 577.113.3

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ДИМЕРОВ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВЫХ АНАЛОГОВ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

© 2024 г. О. В. Андреева^{а,*}, Л. Ф. Сайфина^а, М. М. Шулаева^а, М. Г. Беленок^а,
В. В. Зарубаев^б, А. В. Слита^б, А. С. Волобуева^б, В. Э. Семенов^а, В. Е. Катаев^а

^а 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

^б ФБУН Институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,
Россия, 197101 Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

*e-mail: andreeva@iopc.ru

Поступила в редакцию 03.05.2023 г.

После доработки 18.05.2023 г.

Принята к публикации 20.05.2023 г.

Синтезирована серия новых димеров, представляющих собой две молекулы пиримидиновых нуклеозидных аналогов, соединенных по атомам N3 полиметиленовым линкером, которые содержат β-D-рибофуранозный остаток, присоединенный к атому N1 нуклеинового основания (урацил или тимин) через 1,2,3-триазилолалкильный мостик. Биологические испытания выявили димеры показавшие *in vitro* противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) (IC₅₀ = 13 мкМ) и энтеровируса Коксаки В3 (IC₅₀ = 4.5 мкМ).

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

DOI: 10.31857/S0514749224040036, EDN: RZMGOA

ВВЕДЕНИЕ

Димеры (биспроизводные) нуклеиновых оснований, а также нуклеозидов получают их ковалентным связыванием полиметиленовым линкером. Открытие двойной спирали ДНК [1] и двух структурных типов связывания пар оснований аденин–тимин и гуанин–цитозин за счет водородных связей (тип Уотсона–Крика, реализуемый в двойных спиралях ДНК [1], и тип Хугстина, реализуемый в G-квадруплексах ДНК и мРНК [2]) вызвало интерес химиков к природе возможных взаимодействий нуклеиновых оснований, расположенных в двойных спиралях и G-квадруплексах ДНК друг над другом по типу вертикальных стопок (стеков). В начале 1960-х гг. появились сведения о том, что пиримидины, пурины и некоторые

нуклеозиды ассоциируются в водных растворах в виде аналогичных вертикальных стопок (стеков) без образования водородных связей [3]. Для исследования взаимодействия между нуклеиновыми основаниями в такого рода структурах в растворах в настоящее время в качестве модельных соединений синтезированы 4 большие серии димеров (биспроизводных) нуклеиновых оснований и их производных. В первой серии 2 молекулы урацила, тимина, аденина и их производных были ковалентно связаны полиметиленовым линкером ($n = 2–10$) по атомам N¹ [3–9]. Во второй серии 2 молекулы урацила, тимина и их производных, а также теобромина были ковалентно связаны полиметиленовым линкером ($n = 2–12$) по атомам N³ [10–14]. В третьей серии 2 молекулы урацила, цитозина и их производных были ковалентно связаны лин-

керами различной природы по атомам C^5 [15, 16]. В четвертой серии 2 молекулы тимина были ковалентно связаны полиметиленовым линкером ($n = 2-4$) по атомам N^1 у одной молекулы и N^3 или N^5 у другой [10]. Наиболее интересной оказалась внутримолекулярная циклизация биспроизводных нуклеиновых оснований под действием УФ облучения в циклобутановые димеры с *син*- или *анти*-конфигурацией пиримидиновых фрагментов [4, 9, 10, 12, 14]. Кроме того, была продемонстрирована возможность межмолекулярной циклизации димеров (биспроизводных) нуклеиновых оснований с образованием макроциклов, содержащих 3 или 4 пиримидиновых фрагмента [17].

Что касается синтеза димеров (биспроизводных) нуклеозидов, то он был начат в 1977 г. с получения 1, ω -бис(аденозин- N^6 -ил)алканов [18]. В дальнейшем синтезированы димеры тимидина [19, 20], уридина [21], 2'-дезоксйуридина [22, 23], β -D-ксилофуранозил-5-фторурацила [24], 3'-азидо-3'-дезокситимидина (азидотимидин) [25, 26], в которых нуклеиновые основания были связаны полиметиленовым линкером. Димеры нуклеозидов использовали для синтеза коротких ДНК, в которых пара нуклеиновых оснований двух олигонуклеотидных ветвей была ковалентно связана полиметиленовым линкером [20, 27, 28]. Интересно отметить, что, за редким исключением [24, 25], биологическую активность димеров (биспроизводных) нуклеиновых оснований и нуклеозидов ранее не исследовали.

В продолжение изучения синтеза и биологической активности 1,2,3-триазоловых аналогов пиримидиновых нуклеозидов [29–33] в настоящей работе сообщаем о получении новых димеров 1,2,3-триазоловых аналогов пиримидиновых нуклеозидов и их противовирусной активности в отношении вирусов гриппа А (H1N1) и Коксаки В3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По аналогии с методом [34] синтез целевых соединений проводили по конвергентной схеме, состоящей из пиримидиновой ветви, приводящей к димерам алкинилпиримидинов, и рибофуранозной ветви, приводящей к азиду 2,3,5-три-*O*-ацетил- β -D-рибофуранозы. На заключительном этапе димеры алкинилпиримидинов и азид 2,3,5-три-

O-ацетил- β -D-рибофуранозы вовлекали в катализируемую медью реакцию азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC).

Синтез алкинилпиримидинов, проведенный по аналогии с методикой из литературы [30], представлен на схеме 1. Дегидрированием урацила **1** и тимина **2** стехиометрическим количеством гидрида натрия в диметилформамиде (ДМФА) получена смесь моноватриевых солей **4** и **5**, которые алкилировали бромистым пропаргилом, 5-иод-1-пентином и 6-иод-1-гексином с образованием смеси 1- и 3-алкинилпиримидинов. После хроматографирования этой смеси на силикагеле с выходами 38–64% были получены 1-алкинилпроизводные урацила **1a–c** и 1-алкинил-5-метилурацила (тимина) **2a–c**. Затем алкинилурацилы **1a–c** и алкинилтимины **2a–c** были попарно связаны по атомам N^3 сначала пентаметиленовым линкером. Выбор в качестве линкера пентаметиленовой цепочки обусловлен имеющимися данными о том, что именно такое расстояние между урацилсодержащим фрагментом и фармакофорной группой является оптимальным для проявления биологической активности (противомикробной [35] и антихолинэстеразной [36, 37]). Полагая, что в случае целевых димеров настоящего исследования длина полиметиленового линкера, связывающего урацил- и тиминсодержащие фрагменты, может влиять на их противовирусную активность, в качестве линкера были использованы также пропиленовая и гептаметиленовая цепочки.

Кипячением соединений **1a–c** и **2a–c** с 1,5-дибромпентаном в ДМФА в присутствии поташа с выходами 50–79% были получены димеры урацила **1d–f** и тимина **2d–f**, в которых 2 молекулы нуклеиновых оснований с алкиновым фрагментом у атома N^1 ковалентно связаны пентиленовой цепочкой по атомам N^3 . Проведенные в аналогичных условиях реакции алкинового производного тимина **2c** с 1,3-дибромпропаном и 1,7-дибромгептаном привели к димерам тимина **2g** и **2h** с выходами 73 и 68% соответственно (схема 1).

Синтез азидной компоненты реакции CuAAC [30] представлен на схеме 2. Коммерческая D-рибоза (**6**) действием метанола в присутствии H_2SO_4 с последующим ацилированием в пиридине превращена в метил-2,3,5-три-*O*-ацетил- β -D-ри-

Схема 1

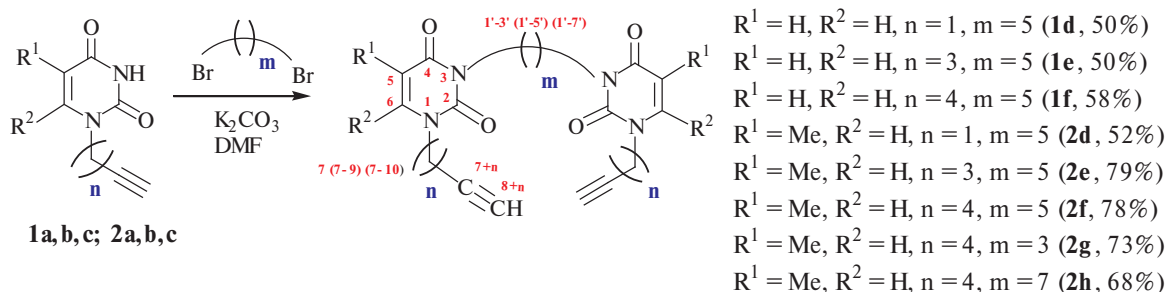
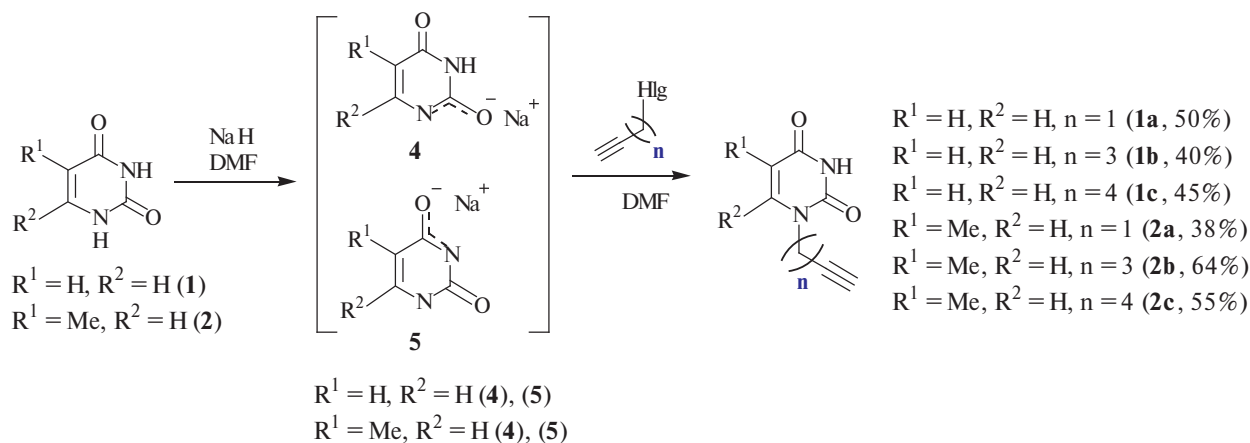
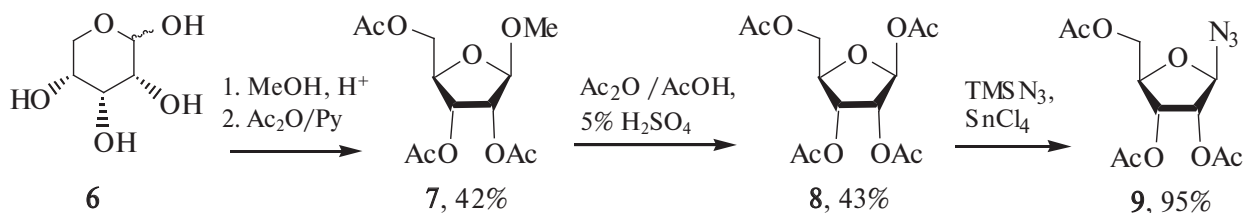


Схема 2



бофуранозид (7). Далее метоксильная группа у аномерного углерода заменена на ацетоксильную, а затем полученная 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил- β -D-рибофураноза (8) действием триметилсилилазида (TMSN_3) в присутствии тетраоксида олова превращена (схема 2) в азидо-2,3,5-три-*O*-ацетил- β -D-рибофуранозид (9).

Реакцию CuAAC между димерами алкинилпиримидинов **1d–f**, **2d–h** и азидом 2,3,5-три-*O*-ацетилированной β -D-рибофуранозы (9) проводили по описанной ранее [30,31,33,34] методике (схема 3). Димеры 1,2,3-триазоловых аналогов нуклеозидов с защищенными гидроксильными группами **1g–i**, **2i–n** получены с выходами 23–96%. На образование 1,2,3-триазольного кольца указывало присутствие в спектрах ЯМР ^1H соединений **1g–i**, **2i–n**

сигнала протона 5''-H в диапазоне 7.46–7.92 м.д. Сигналы атомов $\text{C}^{4''}$ наблюдались в спектрах ЯМР ^{13}C в диапазоне 142.79–147.57 м.д., а атомы $\text{C}^{5''}$ резонировали в спектрах ЯМР ^{13}C в диапазоне 120.12–123.70 м.д. Все эти данные полностью соответствуют данным с характерными особенностями спектров ЯМР ^1H и ^{13}C 1,2,3-триазолов, описанных ранее в литературе [30, 33]. Отметим, что димеры **1g–i**, **2i–n** были получены с β -ориентированными гликозидными связями. Аномерные атомы $\text{C}^{1''}$ этих соединений наблюдали в спектрах ЯМР ^1H в виде дублетов с вицинальными константами спин-спинового взаимодействия (KCCB) 3.6–3.8 Гц в диапазоне 6.02–6.13 м.д., что соответствовало литературным данным [30, 33]. Дальнейшее удаление защитных *O*-ацетильных групп 0.1 н. раство-

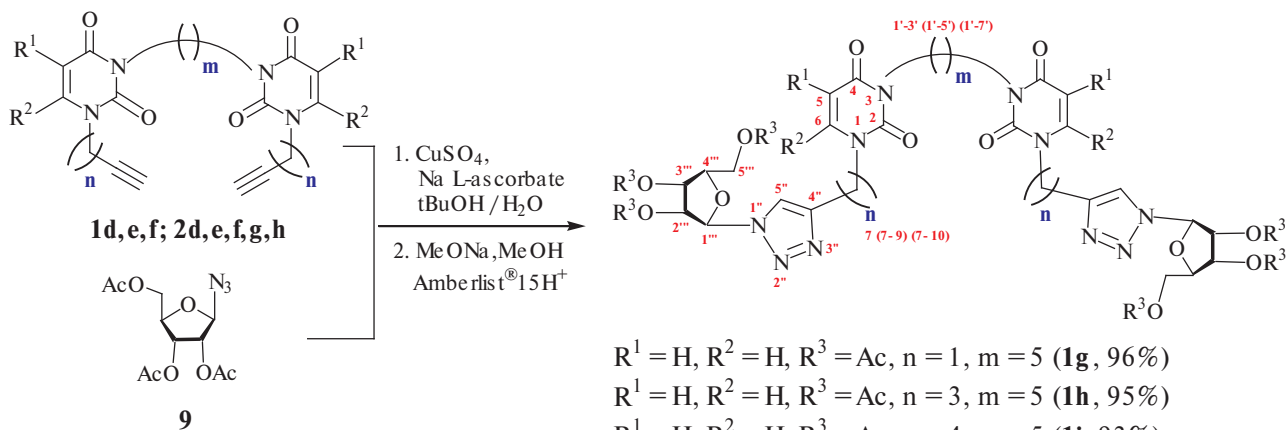
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

ром MeONa/MeOH привело к целевым димерам 1,2,3-триазоловых аналогов пиримидиновых нуклеозидов **1j–m**, **2o–s** с выходами 72–91%.

Для нескольких синтезированных соединений проведена оценка *in vitro* противовирусной активности в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и вируса Коксаки В3. Результаты исследований концентрации полумаксимального ингибирования IC₅₀, концентрации, вызывающей гибель 50% клеток-хозяев CC₅₀, и индекса селективности SI, вычисляемого как CC₅₀/IC₅₀, представлены в табл. 1 и 2. Данные табл. 1 свидетельствуют о выраженной зависимости противовирусной активности исследованных соединений в отношении вируса гриппа А (H1N1) от их структуры. При одинаковом расстоянии между нуклеозидными фрагментами димеров **2j**, **k**, **m** (пентиленовый линкер между атомами N³ фраг-

ментов) увеличение длины полиметиленовых линкеров между тиминовыми (5-метилурацильными) и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидными остатками от $n = 1$ до $n = 4$ изменений в активности не вызывает. Точно так же не влияет на активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) уменьшение длины линкера между нуклеозидными фрагментами от пентиленового (димер **2m**) до пропиленового (димер **2r**) при сохранении у этих димеров бутиленовых линкеров между тиминовыми и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидными остатками. Однако увеличение длины линкера между нуклеозидными фрагментами от пентиленового (димер **2m**) до гептиленинового (димер **2s**) при сохранении у этих димеров бутиленовых линкеров между тиминовыми и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидными остатками приводит к 9-кратному увеличению противовирусной активности, величина IC₅₀ при переходе от димера **2m** к димеру

Схема 3



- $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 1, m = 5$ (**1g**, 96%)
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 3, m = 5$ (**1h**, 95%)
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 4, m = 5$ (**1i**, 93%)
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, n = 1, m = 5$ (**1j**, 84%)
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, n = 3, m = 5$ (**1k**, 86%)
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, n = 4, m = 5$ (**1m**, 87%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 1, m = 5$ (**2i**, 77%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 3, m = 5$ (**2j**, 66%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 4, m = 5$ (**2k**, 90%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 4, m = 3$ (**2m**, 36%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 4, m = 7$ (**2n**, 23%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, n = 1, m = 5$ (**2o**, 91%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, n = 3, m = 5$ (**2p**, 85%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, n = 4, m = 5$ (**2q**, 85%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, n = 4, m = 3$ (**2r**, 85%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, n = 4, m = 7$ (**2s**, 72%)

Таблица 1. Противовирусная активность некоторых синтезированных соединений в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

Соединение	Структура	CC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ	SI ^c
1j		>417.4	136.6 ± 15.1	3
2j		>401.8	121.6 ± 14.7	3
2k		>373.7	114.2 ± 13.6	3
2m		>361.1	122.8 ± 15.7	3
2r		>374	>374	1
2s		16.6 ± 29	13 ± 0.9	1
	Римантадин	340 ± 16	77 ± 8	4
	Осельтамивир	>200	0.3 ± 0.06	>667

2s уменьшается от 122.8 до 13 мкМ соответственно (табл. 1). К сожалению, в этом же направлении резко уменьшается концентрация, вызывающая гибель 50% клеток-хозяев CC_{50} , достигая значения 16.6 мкМ для димера **2s** (табл. 1). То есть инфицированная клетка-хозяин погибала практически одновременно с находящимся в ней вирусом.

Интересно отметить, что димеры **2k** и **2m**, будучи неактивными в отношении вируса гриппа А (H1N1) (табл. 1), оказались активными в отношении вируса Коксаки В3 (табл. 2). Димер **2k** проявил умеренную ($IC_{50} = 41.1$ мкМ), а димер **2m** высокую ($IC_{50} = 4.5$ мкМ) активность в отношении этого вируса. Данные табл. 2 свидетельствуют о выраженной зависимости противовирусной активности исследованных соединений в отношении вируса Коксаки В3 от длины полиметиленовых линкеров, соединяющих тиминового и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидные остатки. Так, увеличение длины этих линкеров всего на одну метиленовую единицу (переход от димера **2k** к димеру **2m**) повысило противовирусную активность в 9 раз. Таким образом, димер **2m** оказался в 5 раз более активным в отношении вируса Коксаки В3, чем противовирусный препарат плеконарил (табл. 2). К сожалению, димер **2m** показал высокую токсичность ($CC_{50} = 7.6$ мкМ) в отношении клеток-хозяев, тогда как плеконарил был нетоксичен ($CC_{50} > 1000$ мкМ).

Таблица 2. Противовирусная активность некоторых синтезированных соединений в отношении вируса Коксаки В3

Соединение	CC_{50} , мкМ	IC_{50} , мкМ	SI
1j	310.3 ± 26.1	>139.1	2
2j	>401.8	>401.8	1
2k	78.6 ± 5.2	41.1 ± 3.1	2
2m	7.6 ± 0.3	4.5 ± 0.4	2
Плеконарил	>1000	21.6	46

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C регистрировали на спектрометре Avance-400 и Avance 600 (Bruker, Германия) с рабочими частотами 600, 400, 500 МГц (1H) и 100 МГц (^{13}C) с калибровкой по использованному растворителю ($CDCl_3$, CD_3OD , $DMCO-d_6$).

Масс-спектры МАЛДИ получали на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия), оснащенном лазером Nd: YAG ($\lambda = 355$ нм, частота 100 Гц), в линейном режиме с регистрацией положительно заряженных ионов. Масс-спектры получали с ускоряющим напряжением 25 кВ и временем задержки экстракции ионов 30 нс. Использовали металлическую мишень MTP AnchorChipTM. Полноту протекания реакций и чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинах Alugram Xtra SIL G/UV (Германия), вещества визуализировали в УФ свете или обработкой пластин 5%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием. Использовали коммерческие урацил и D-рибозу (Acros, Бельгия).

Соединения **1a–c**, **2a–c** и **9** синтезированы по аналогии с методикой [30], а димеры **1d**, **g**, **j** – по аналогии с методикой [34]. Спектральные характеристики соответствуют приведенным в литературе [30, 34].

1',ω-бис(1-Алкилпиримидин-3-ил)алканы 1e, f, 2d–h. *Общая методика.* К смеси 7 ммоль 1-алкинилурацила **1b**, **c** или 1-алкинил-5-метилурацила **2a–c** [30] и 0.97 г (7 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл абсолютного ДМФА прикапывали 3.5 ммоль 1,ω-дибромалкана в 20 мл абсолютного ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при температуре 65–70°C в течение 48 ч. Растворитель упаривали, в остаток прибавляли 100 мл $CHCl_3$, осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле (60 mesh), элюируя колонку последовательно петролейным эфиром (легкие фракции) и смесью (об.%) петролейный эфир–этилацетат, 1.5:1. Из фракций смеси растворителей получали целевой димер урацила **1e**, **f** или 5-метилурацила (тимина) **2d–h**.

1',5'-бис[1-(Пент-10-ин-7-ил)урацил-3-ил]пентан (1e). В реакции использовали 1.25 г соединения **1b**. Выход 0.74 г (50%), т.пл. 118–120°C. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ, м.д.: 1.20–1.24 м (2H, H_2C^3), 1.48–1.53 м (4H, H_2C^2 , H_2C^4), 1.76–1.81 м (4H, $2H_2C^8$), 1.91 м (2H, $2HC^{11}$), 2.19–2.21 м (4H, $2H_2C^9$), 3.74–3.78 м (8H, $2H_2C^7$, $H_2C^{1'}$, H_2C^5), 5.65 д (2H, $2H_2C^5$, J 7.8 Гц), 7.61 д (2H, $2H_2C^6$, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $DMCO-d_6$), δ, м.д.: 15.7 (C^3), 27.0, 27.1, 27.3 ($2C^8$, C^2 , C^4), 37.8 ($2C^9$),

48.2 (2C⁷, C^{1'}, C^{5'}), 71.7 (2C¹¹), 83.8 (2C¹⁰), 100.6 (2C⁵), 144.4 (2C⁶), 151.6 (2C²), 162.8 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 425.2 [M+ H]⁺. Найдено, %: С 65.00; Н 6.60; N 13.13. C₂₃H₂₈N₄O₄. Вычислено, %: С 65.08; Н 6.65; N 13.20. *M* 424.21.

1',5'-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)урацил-3-ил]пентан (1f). В реакции использовали 1.34 г соединения **1с**. Выход 0.92 г (58%), т.пл. 90°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.38–1.43 м (2Н, Н₂C^{3'}), 1.60–1.70 м (8Н, 2Н₂C⁹, Н₂C^{2'}, Н₂C^{4'}), 1.81–1.86 м (4Н, 2Н₂C⁸), 1.98 м (2Н, 2НC¹²), 2.25–2.28 м (4Н, 2Н₂C¹⁰), 3.75–3.78 м (4Н, 2Н₂C⁷), 3.92–3.95 м (4Н, Н₂C^{1'}, Н₂C^{5'}), 5.71 д (2Н, 2Н₂C⁵, ³*J* 7.8 Гц), 7.10 д (2Н, 2Н₂C⁶, ³*J* 7.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 18.0 (C^{3'}), 24.3, 25.2, 27.3, 28.1 (2C⁸, 2C⁹, C^{2'}, C^{4'}), 40.9 (2C¹⁰), 49.5 (2C⁷, C^{1'}, C^{5'}), 69.3 (2C¹²), 83.1 (2C¹¹), 101.8 (2C⁵), 141.9 (2C⁶), 151.1 (2C²), 163.1 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 453.2 [M+ H]⁺. Найдено, %: С 66.28; Н 7.18; N 12.44. C₂₅H₃₂N₄O₄. Вычислено, %: С 66.35; Н 7.13; N 12.38. *M* 452.24.

1',5'-бис[1-(Проп-8-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пентан (2d). В реакции использовали 1.15 г соединения **2а**. Выход 0.72 г (52%), т.пл. 163–164°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.39–1.42 м (2Н, Н₂C^{3'}), 1.64–1.69 м (4Н, Н₂C^{2'}, Н₂C^{4'}), 1.94 с (6Н, 2Н₃C), 2.45 т (2Н, 2НC⁹, ⁴*J* 2.4 Гц), 3.93–3.96 м (4Н, 2Н₂C^{1'}, Н₂C^{5'}), 4.54 д (4Н, 2Н₂C⁷, ⁴*J* 1.8 Гц), 7.21 с (2Н, 2Н₂C⁶). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.9 (2СН₃), 24.5, 27.3 (C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}), (2C⁹), 37.3 (C⁷), 41.4 (C⁷), 71.7 (2C⁹), 75.1 (2C⁸), 110.4 (2C⁵), 136.0 (2C⁶), 151.0 (2C²), 163.4 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 397.1 [M+ H]⁺. Найдено, %: С 63.54; Н 6.02; N 14.05. C₂₁H₂₄N₄O₄. Вычислено, %: С 63.62; Н 6.10; N 14.13. *M* 396.18.

1',5'-бис[1-(Пент-10-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пентан (2e). В реакции использовали 1.34 г соединения **2b**. Выход 1.25 г (79%), масло. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.36–1.39 м (2Н, Н₂C^{3'}), 1.64–1.68 м (4Н, Н₂C^{2'}, Н₂C^{4'}), 1.86–1.90 м (4Н, 2Н₂C⁸), 1.92 с (6Н, 2Н₃C), 2.04 м (2Н, 2НC¹¹), 2.26–2.28 м (4Н, 2Н₂C⁹), 3.83–3.85 м (4Н, 2Н₂C⁷), 3.93–3.95 м (4Н, Н₂C^{1'}, Н₂C^{5'}), 7.01 с (2Н, 2Н₂C⁶). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 13.2 (2СН₃), 15.6 (C^{3'}), 24.5, 27.3 (2C⁸, C^{2'}, C^{4'}), 41.5 (2C⁹), 48.4 (2C⁷, C^{1'}, C^{5'}), 70.0 (2C¹¹), 82.4 (2C¹⁰), 109.6 (2C⁵), 138.5 (2C⁶), 151.3 (2C²), 163.4 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 453.2 [M+ H]⁺. Найдено, %:

С 66.44; Н 7.04; N 12.30. C₂₅H₃₂N₄O₄. Вычислено, %: С 66.35; Н 7.13; N 12.38. *M* 452.24.

1',5'-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пентан (2f). В реакции использовали 1.44 г соединения **2с**. Выход 1.30 г (78%), т.пл. 84°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.36–1.40 м (2Н, Н₂C^{3'}), 1.54–1.64 м (8Н, 2Н₂C⁹, Н₂C^{2'}, Н₂C^{4'}), 1.77–1.80 м (4Н, 2Н₂C⁸), 1.90 с (6Н, 2Н₃C), 1.97 м (2Н, 2НC¹²), 2.23–2.25 м (4Н, 2Н₂C¹⁰), 3.71–3.73 м (4Н, 2Н₂C⁷), 3.91–3.94 м (4Н, Н₂C^{1'}, Н₂C^{5'}), 6.95 с (2Н, 2Н₂C⁶). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.9 (2СН₃), 17.9 (C^{3'}), 24.3, 25.2, 27.3, 28.0 (2C⁸, 2C⁹, C^{2'}, C^{4'}), 41.2 (2C¹⁰), 48.7 (2C⁷, C^{1'}, C^{5'}), 69.2 (2C¹²), 83.4 (2C¹¹), 109.7 (2C⁵), 138.0 (2C⁶), 151.1 (2C²), 163.8 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 481.3 [M+ H]⁺. Найдено, %: С 67.55; Н 7.58; N 11.74. C₂₇H₃₆N₄O₄. Вычислено, %: С 67.48; Н 7.55; N 11.66. *M* 481.27.

1',3'-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пропан (2g). В реакции использовали 0.72 г соединения **2с**. Выход 1.15 г (73%), масло. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.48–1.55 м (4Н, 2Н₂C⁹), 1.74–1.80 м (4Н, 2Н₂C⁸), 1.86 с (6Н, 2Н₃C), 1.92–1.95 м (4Н, 2НC¹², Н₂C^{2'}), 2.18–2.22 м (4Н, 2Н₂C¹⁰), 3.67–3.70 м (4Н, 2Н₂C⁷), 3.96–4.00 м (4Н, Н₂C^{1'}, Н₂C^{3'}), 6.93 с (2Н, 2Н₂C⁶). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.9 (2СН₃), 17.9 (C^{1'}), 25.0, 26.2, 27.9 (2C⁸, 2C⁹), 39.0 (2C¹⁰), 48.7 (2C⁷, C^{1'}, C^{3'}), 68.9 (2C¹²), 83.4 (2C¹¹), 109.8 (2C⁵), 138.1 (2C⁶), 150.9 (2C²), 163.6 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 453.3 [M+ H]⁺, 475.5 [M+ Na]⁺, 491.5 [M+ K]⁺. Найдено, %: С 66.42; Н 7.08; N 12.44. C₂₅H₃₂N₄O₄. Вычислено, %: С 66.35; Н 7.13; N 12.38. *M* 452.24.

1',7'-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]гептан (2h). В реакции использовали 0.71 г соединения **2с**. Выход 1.20 г (68%), масло. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.32–1.36 м (6Н, Н₂C^{3'}, Н₂C^{4'}, Н₂C^{5'}), 1.50–1.57 м (8Н, 2Н₂C⁹, Н₂C^{2'}, Н₂C^{6'}), 1.75–1.82 м (4Н, 2Н₂C⁸), 1.89 с (6Н, 2Н₃C), 1.96 м (2Н, 2НC¹²), 2.21–2.24 м (4Н, 2Н₂C¹⁰), 3.69–3.73 м (4Н, 2Н₂C⁷), 3.87–3.91 м (4Н, Н₂C^{1'}, Н₂C⁷), 6.94 с (2Н, 2Н₂C⁶). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.9 (2СН₃), 17.9 (C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}), 25.1, 26.8, 27.5, 28.0, 29.0 (2C⁸, 2C⁹, C^{2'}, C^{6'}), 41.0 (2C¹⁰), 48.5 (2C⁷, C^{1'}, C^{7'}), 69.0 (2C¹²), 83.4 (2C¹¹), 109.5 (2C⁵), 138.2 (2C⁶), 151.1 (2C²), 163.3 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 509.7 [M+ H]⁺, 531.7 [M+ Na]⁺, 447.7 [M+ K]⁺. Найдено, %: С 68.41;

H 8.06; N 10.95. $C_{29}H_{40}N_4O_4$. Вычислено, %: C 68.48; H 7.93; N 11.01. M 508.30.

1', ω -бис{1-[Алкил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил-1'''- β -D-рибофуранозил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-пиримидин-3-ил}алканы 1h, i, 2i-2n. *Общая методика.* Раствор $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (2 моль) в 5 мл воды и аскорбата натрия (2 моль) в 5 мл воды прибавляли при перемешивании к раствору 1, ω -бис(1-алкинилпиримидин-3-ил)алкана **1e, f, 2d–h** (1 моль) и азида 2.3.5-триацетил- β -D-рибофуранозы **9** [30] (2 моль) в 40 мл смеси *t*-BuOH– H_2O , 1:1. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 40°C, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой, экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промывали водой, сушили над Mg_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении.

1',5'-бис{1-[Пропил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}пентан (1h). В реакции использовали 0.25 г соединения **1e**. Выход 0.56 г (95%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.28–1.40 м (2H, H_2C^3), 1.53–1.70 м (4H, H_2C^2 , H_2C^4), 1.99–2.10 м (22H, 6OAc, $2H_2C^8$), 2.73 т (4H, $2H_2C^9$, J 6.8 Гц), 3.78 т (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$, J 6.7 Гц), 3.87 т (4H, $2H_2C^7$, J 7.2 Гц), 4.18 д.д (2H, $2H^{5''b}$, J 12.3, 4.7 Гц), 4.34 д.д (2H, $2H^{5''a}$, J 12.3, 3.1 Гц), 4.39–4.45 м (2H, $2H^{4''}$), 5.56 т (2H, $2H^{2''}$, J 5.3 Гц), 5.64 д (2H, $2H^5$, J 7.8 Гц), 5.74–5.80 м (2H, $2H^{3''}$), 6.07 д (2H, $2H^{1''}$, J 3.7 Гц), 7.22 д (2H, $2H^6$, J 7.8 Гц), 7.56 с (2H, $2H^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 20.07, 20.12, 20.34 [$6H_3C-C(O)$], 21.81 ($2C^8$), 23.98 (C^3), 26.94 (C^2 , C^4), 27.85 ($2C^9$), 40.65 ($C^{1'}$, $C^{5'}$), 48.48 ($2C^7$), 62.69 ($2C^{5''}$), 70.50 ($2C^{2''}$), 73.88 ($2C^{3''}$), 80.45 ($2C^{4''}$), 89.57 ($2C^{1''}$), 101.13 ($2C^5$), 120.43 ($2C^{5''}$), 142.40 ($2C^6$), 146.57 ($2C^{4''}$), 151.17 ($2C^2$), 162.74 ($2C^4$), 168.97, 169.14, 169.98 [$6H_3C-C(O)$]. Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 1049.9 [$M+Na$] $^+$. Найдено, %: C 52.67; H 5.72; N 13.62. $C_{45}H_{58}N_{10}O_{18}$. Вычислено, %: C 52.63; H 5.69; N 13.64. M 1027.01.

1',5'-бис{1-[Бутил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}пентан (1i). В реакции использовали 0.4 г соединения **1f**. Выход 0.87 г (93%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.28–1.40 м (2H, H_2C^3), 1.54–1.77 м (12H, H_2C^2 , H_2C^4 , $2H_2C^8$, $2H_2C^9$), 2.01, 2.06, 2.07 с (18H, 6OAc), 2.67–2.77 м (4H, $2H_2C^{10}$), 3.64–3.75 м (4H,

$H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 3.87 т (4H, $2H_2C^7$, J 7.3 Гц), 4.17 д.д (2H, $2H^{5''b}$, J 12.3, 4.6 Гц), 4.35 д.д (2H, $2H^{5''a}$, J 12.3, 3.2 Гц), 4.39–4.45 м (2H, $2H^{4''}$), 5.56 т (2H, $2H^{2''}$, J 5.4 Гц), 5.63 д (2H, $2H^5$, J 7.9 Гц), 5.74–5.80 м (2H, $2H^{3''}$), 6.06 д (2H, $2H^{1''}$, J 3.7 Гц), 7.08 д (2H, $2H^6$, J 7.8 Гц), 7.47 с (2H, $2H^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 20.25, 20.30, 20.52 [$6H_3C-C(O)$], 24.19 (C^3), 24.77, 25.96, 27.14, 28.26 (C^2 , C^4 , $2C^8$, $2C^9$, $2C^{10}$), 40.89 ($C^{1'}$, $C^{5'}$), 49.24 ($2C^7$), 62.84 ($2C^{5''}$), 70.69 ($2C^{2''}$), 74.13 ($2C^{3''}$), 80.66 ($2C^{4''}$), 89.77 ($2C^{1''}$), 101.49 ($2C^5$), 120.12 ($2C^{5''}$), 141.99 ($2C^6$), 147.52 ($2C^{4''}$), 151.27 ($2C^2$), 162.85 ($2C^4$), 169.12, 169.27, 170.15 [$6H_3C-C(O)$]. Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 1077.6 [$M+Na$] $^+$. Найдено, %: C 53.49; H 5.95; N 13.31. $C_{47}H_{62}N_{10}O_{18}$. Вычислено, %: C 53.51; H 5.92; N 13.28. M 1055.07.

1',5'-бис{1-[Метил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}пентан (2i). В реакции использовали 0.3 г соединения **2d**. Выход 0.58 г (77%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.28–1.40 м (2H, H_2C^3), 1.58–1.68 м (4H, H_2C^2 , H_2C^4), 1.89 с (6H, $2CH_3$), 2.07, 2.09, 2.15 с (18H, 6OAc), 3.86–3.94 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 4.21 д.д (2H, $2H^{5''b}$, J 12.3, 4.5 Гц), 4.38 д.д (2H, $2H^{5''a}$, J 12.3, 3.1 Гц), 4.43–4.48 м (2H, $2H^{4''}$), 4.96 к (4H, $2H_2C^7$, J 15.3 Гц), 5.60 т (2H, $2H^{2''}$, J 5.5 Гц), 5.78–5.83 м (2H, $2H^{3''}$), 6.13 д (2H, $2H^{1''}$, J 3.6 Гц), 7.27 с (2H, $2H^6$), 7.92 с (2H, $2H^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 12.94 ($2CH_3$), 20.31, 20.38, 20.58 [$6H_3C-C(O)$], 24.29 (C^3), 27.28, 41.27 (C^2 , C^4 , $C^{1'}$, $C^{5'}$), 43.71 ($2C^7$), 62.83 ($2C^{5''}$), 70.71 ($2C^{2''}$), 74.34 ($2C^{3''}$), 80.97 ($2C^{4''}$), 90.17 ($2C^{1''}$), 100.00 ($2C^5$), 123.20 ($2C^{5''}$), 137.91 ($2C^6$), 142.79 ($2C^{4''}$), 151.43 ($2C^2$), 163.51 ($2C^4$), 169.13, 169.34, 170.29 [$2H_3C-C(O)$]. Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 1021.8 [$M+Na$] $^+$. Найдено, %: C 51.74; H 5.49; N 13.97. $C_{43}H_{54}N_{10}O_{18}$. Вычислено, %: C 51.70; H 5.45; N 14.02. M 998.96.

1',5'-бис{1-[Пропил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}пентан (2j). В реакции использовали 0.33 г соединения **2e**. Выход 0.51 г (66%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.30–1.40 м (2H, H_2C^3), 1.55–1.70 м (4H, H_2C^2 , H_2C^4), 1.87 с (6H, $2CH_3$), 1.97–2.17 м (22H, 6OAc, $2H_2C^8$), 2.74 т (4H, $2H_2C^9$, J 7.2 Гц), 3.77 т (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$, J 7.1 Гц), 3.91 т (4H, $2H_2C^7$, J 7.4 Гц), 4.20

д.д (2H, 2H^{5''b}, *J* 12.2, 4.7 Гц), 4.36 д.д (2H, 2H^{5''a}, *J* 12.2, 3.2 Гц), 4.40–4.47 м (2H, 2H^{4''}), 5.58 т (2H, 2H^{2''}, *J* 5.3 Гц), 5.76–5.82 м (2H, 2H^{3''}), 6.09 д (2H, 2H^{1''}, *J* 3.8 Гц), 7.05 д (2H, 2H⁶, *J* 1.1 Гц), 7.57 с (2H, 2H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.84 (2CH₃), 20.29, 20.35, 20.58 [6H₃C–C(O)], 22.16 (2C⁸), 24.31 (C³), 27.28, 28.18 (C², C⁴, 2C⁹), 41.16 (C^{1'}, C⁵), 48.41 (2C⁷), 62.93 (2C^{5''}), 70.78 (2C^{2''}), 74.17 (2C^{3''}), 80.78 (2C^{4''}), 89.82 (2C^{1''}), 109.70 (2C⁵), 120.44 (2C^{5''}), 138.45 (2C⁶), 146.91 (2C^{4''}), 151.39 (2C²), 163.60 (2C⁴), 169.15, 169.31, 170.19 [6H₃C–C(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1056.0 [*M*+H]⁺. Найдено, %: C 53.55; H 5.94; N 13.26. C₄₇H₆₂N₁₀O₁₈. Вычислено, %: C 53.51; H 5.92; N 13.28. *M* 1055.07.

1',5'-бис{1-[Бутил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил-β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}пентан (2k). В реакции использовали 0.32 г соединения 2f. Выход 0.65 г (90%), аморфная пена. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.28–1.40 м (2H, H₂C^{3'}), 1.56–1.75 м (12H, H₂C^{2'}, H₂C^{4'}, 2H₂C⁸, 2H₂C⁹), 1.85 с (6H, 2CH₃), 2.02, 2.07, 2.07 с (18H, 6OAc), 2.70–2.75 м (4H, 2H₂C¹⁰), 3.66–3.72 м (4H, H₂C^{1'}, H₂C⁵), 3.87 т (4H, 2H₂C⁷, *J* 7.4 Гц), 4.17 д.д (2H, 2H^{5''b}, *J* 12.4, 4.5 Гц), 4.35 д.д (2H, 2H^{5''a}, *J* 12.4, 2.9 Гц), 4.39–4.44 м (2H, 2H^{4''}), 5.56 т (2H, 2H^{2''}, *J* 5.4 Гц), 5.77 т (2H, 2H^{3''}, *J* 4.5 Гц), 6.06 д (2H, 2H^{1''}, *J* 3.7 Гц), 6.93 с (2H, 2H⁶), 7.47 с (2H, 2H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.87 (2CH₃), 20.28, 20.33, 20.55 [6H₃C–C(O)], 24.25 (C³), 24.82, 26.02, 27.21, 28.34 (C², C⁴, 2C⁸, 2C⁹, 2C¹⁰), 41.11 (C^{1'}, C⁵), 48.95 (2C⁷), 62.83 (2C^{5''}), 70.67 (2C^{2''}), 74.13 (2C^{3''}), 80.64 (2C^{4''}), 89.73 (2C^{1''}), 109.62 (2C⁵), 120.14 (2C^{5''}), 138.17 (2C⁶), 147.57 (2C^{4''}), 151.23 (2C²), 163.56 (2C⁴), 169.15, 169.30, 170.18 [6H₃C–C(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1106.1 [*M*+Na]⁺. Найдено, %: C 54.31; H 6.16; N 12.90. C₄₉H₆₆N₁₀O₁₈. Вычислено, %: C 54.34; H 6.14; N 12.93. *M* 1083.12.

1',3'-бис{1-[Бутил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил-β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}пропан (2m). В реакции использовали 0.26 г соединения 2g. Выход 0.21 г (36%), аморфная пена. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.55–1.71 м (8H, 2H₂C⁸, 2H₂C⁹), 1.78 с (6H, 2CH₃), 1.83–1.91 м (2H, H₂C²), 1.95, 2.01, 2.01 с (18H, 6OAc), 2.62–2.70 м (4H, 2H₂C¹⁰), 3.59–3.66 м (4H, H₂C^{1'}, H₂C³), 3.91 т (4H, 2H₂C⁷, *J* 7.1 Гц), 4.11 д.д (2H, 2H^{5''b}, *J* 12.3, 4.6 Гц), 4.29 д.д (2H, 2H^{5''a}, *J* 12.3,

3.2 Гц), 4.33–4.39 м (2H, 2H^{4''}), 5.52 т (2H, 2H^{2''}, *J* 5.4 Гц), 5.70–5.75 м (2H, 2H^{3''}), 6.02 д (2H, 2H^{1''}, *J* 3.6 Гц), 6.91 д (2H, 2H⁶, *J* 1.1 Гц), 7.46 с (2H, 2H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.69 (2CH₃), 20.11, 20.16, 20.37 [6H₃C–C(O)], 24.63, 25.78 (2C⁸, 2C⁹), 26.00 (C²), 28.12 (2C¹⁰), 38.95 (C^{1'}, C³), 48.68 (2C⁷), 62.66 (2C^{5''}), 70.50 (2C^{2''}), 73.92 (2C^{3''}), 80.41 (2C^{4''}), 89.54 (2C^{1''}), 109.29 (2C⁵), 120.17 (2C^{5''}), 138.26 (2C⁶), 147.41 (2C^{4''}), 151.05 (2C²), 163.40 (2C⁴), 168.99, 169.16, 170.03 [6H₃C–C(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1055.5 [*M*+H]⁺. Найдено, %: C 53.53; H 5.96; N 13.25. C₄₇H₆₂N₁₀O₁₈. Вычислено, %: C 53.51; H 5.92; N 13.28. *M* 1054.42.

1',7'-бис{1-[Бутил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил-β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}гептан (2n). В реакции использовали 0.3 г соединения 2h. Выход 0.14 г (23%), аморфная пена. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.25–1.35 м (6H, H₂C^{3'}, H₂C^{4'}, H₂C^{5'}), 1.49–1.59 м (4H, H₂C^{2'}, H₂C^{6'}), 1.64–1.76 м (8H, 2H₂C⁸, 2H₂C⁹), 1.86 с (6H, 2CH₃), 2.01, 2.06, 2.11 с (18H, 6OAc), 2.69–2.76 м (4H, 2H₂C¹⁰), 3.65–3.71 м (4H, H₂C^{1'}, H₂C⁷), 3.83–3.90 м (4H, 2H₂C⁷), 4.17 д.д (2H, 2H^{5''b}, *J* 12.3, 4.6 Гц), 4.35 д.д (2H, 2H^{5''a}, *J* 12.3, 3.2 Гц), 4.39–4.44 м (2H, 2H^{4''}), 5.56 т (2H, 2H^{2''}, *J* 5.4 Гц), 5.75–5.79 м (2H, 2H^{3''}), 6.06 д (2H, 2H^{1''}, *J* 3.7 Гц), 6.93 д (2H, 2H⁶, *J* 0.9 Гц), 7.46 с (2H, 2H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.86 (2CH₃), 20.26, 20.32, 20.53 [6H₃C–C(O)], 24.81, 26.01, 26.79, 27.43, 28.33, 30.74 (C², C³, C⁴, C⁵, C⁶, 2C⁸, 2C⁹, 2C¹⁰), 41.30 (C^{1'}, C⁵), 48.94 (2C⁷), 62.82 (2C^{5''}), 70.66 (2C^{2''}), 74.12 (2C^{3''}), 80.64 (2C^{4''}), 89.73 (2C^{1''}), 109.61 (2C⁵), 120.12 (2C^{5''}), 138.16 (2C⁶), 147.56 (2C^{4''}), 151.25 (2C²), 163.58 (2C⁴), 169.14, 169.29, 170.16 [6H₃C–C(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1111.5 [*M*+H]⁺. Найдено, %: C 54.15; H 6.39; N 12.58. C₅₁H₇₀N₁₀O₁₈. Вычислено, %: C 54.13; H 6.35; N 12.61. *M* 1110.49.

1',ω-бис{1-[Алкил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]пиримидин-3-ил}алканы 1k, m, 2i–n. *Общая методика.* Свежеприготовленный 0.1 М раствор MeONa в MeOH прикапывали к раствору соединений **1g–i**, **2o–s** в абс. MeOH до значения pH 8.0–9.0. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ. Реакционную смесь нейтрализовали ионообменной смолой Amberlyst 15,

фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении.

1',5'-бис{1-[Пропил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}-пентан (1k). В реакции использовали 0.47 г соединения **1h**. Выход 0.31 г (86%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 1.24–1.43 м (2H, $\text{H}_2\text{C}^{3''}$), 1.50–1.68 м (4H, $\text{H}_2\text{C}^{2''}$, $\text{H}_2\text{C}^{4''}$), 2.02–2.14 м (4H, $2\text{H}_2\text{C}^8$), 2.81 т (4H, $2\text{H}_2\text{C}^9$, J 7.4 Гц), 3.51–4.03 м (12H, $\text{H}_2\text{C}^{1''}$, $\text{H}_2\text{C}^{5''}$, $2\text{H}_2\text{C}^7$, 2H^{5b} , 2H^{5a}), 4.09–4.14 м (2H, 2H^4), 4.48 т (2H, 2H^2 , J 5.1 Гц), 5.18 д (2H, 2H^5 , J 7.8 Гц), 5.66–5.69 м (2H, 2H^3), 5.99 д (2H, 2H^1 , J 3.9 Гц), 7.54 д (2H, 2H^6 , J 7.8 Гц), 8.06 с (2H, 2H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 23.23 (2C^8), 25.17 ($\text{C}^{3''}$), 28.02 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{4''}$), 29.03 (2C^9), 41.96 ($\text{C}^{1''}$, $\text{C}^{5''}$), 50.08 (2C^7), 62.88 (2C^5), 71.89 (2C^2), 76.99 (2C^3), 87.14 (2C^4), 94.38 (2C^1), 101.75 (2C^5), 122.30 ($2\text{C}^{5''}$), 145.25 (2C^6), 145.45 ($2\text{C}^{4''}$), 152.93 (2C^2), 165.39 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 797.4 [$M+\text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 51.18; Н 5.95; N 18.05. $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 51.16; Н 5.98; N 18.08. M 774.7.

1',5'-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}-пентан (1m). В реакции использовали 0.7 г соединения **1i**. Выход 0.49 г (87%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 1.24–1.39 м (2H, $\text{H}_2\text{C}^{3''}$), 1.51–1.80 м (12H, $\text{H}_2\text{C}^{2''}$, $\text{H}_2\text{C}^{4''}$, $2\text{H}_2\text{C}^8$, $2\text{H}_2\text{C}^9$), 2.69–2.83 м (4H, $2\text{H}_2\text{C}^{10}$), 3.50–4.04 м (12H, $\text{H}_2\text{C}^{1''}$, $\text{H}_2\text{C}^{5''}$, $2\text{H}_2\text{C}^7$, 2H^{5b} , 2H^{5a}), 4.04–4.15 м (2H, 2H^4), 4.30 т (2H, 2H^2 , J 5.0 Гц), 4.48 т (2H, 2H^3 , J 4.5 Гц), 5.68 д (2H, 2H^5 , J 7.8 Гц), 5.99 д (2H, 2H^1 , J 3.9 Гц), 7.53 д (2H, 2H^6 , J 7.8 Гц), 8.02 с (2H, 2H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 25.15 ($\text{C}^{3''}$), 25.65, 27.13, 28.20, 29.21 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{4''}$, 2C^8 , 2C^9 , 2C^{10}), 41.94 ($\text{C}^{1''}$, $\text{C}^{5''}$), 50.33 (2C^7), 62.88 (2C^5), 71.91 (2C^2), 76.98 (2C^3), 87.15 (2C^4), 94.34 (2C^1), 101.69 (2C^5), 122.15 ($2\text{C}^{5''}$), 145.26 (2C^6), 148.60 ($2\text{C}^{4''}$), 152.91 (2C^2), 165.43 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 825.7 [$M+\text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 52.39; Н 6.24; N 17.42. $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 52.36; Н 6.28; N 17.45. M 802.84.

1',5'-бис{1-[Метил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}-пентан (2o). В реакции использовали 0.45 г соединения **2i**. Выход 0.31 г (91%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.18–

1.32 м (2H, $\text{H}_2\text{C}^{3''}$), 1.45–1.59 м (4H, $\text{H}_2\text{C}^{2''}$, $\text{H}_2\text{C}^{4''}$), 1.81 с (6H, 2CH_3), 3.51 д.д (2H, 2H^{5b} , J 12.0, 4.3 Гц), 3.61 д.д (2H, 2H^{5a} , J 12.0, 3.6 Гц), 3.72–3.83 м (4H, $\text{H}_2\text{C}^{1''}$, $\text{H}_2\text{C}^{5''}$), 3.93–4.02 м (2H, 2H^4), 4.09–4.17 м (2H, 2H^2), 4.33–4.42 м (2H, 2H^3), 4.98 с (4H, $2\text{H}_2\text{C}^7$), 5.93 д (2H, 2H^1 , J 4.5 Гц), 7.67 с (2H, 2H^6), 8.30 с (2H, 2H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 12.59 (2CH_3), 23.88 ($\text{C}^{3''}$), 26.91, 40.49 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{4''}$, $\text{C}^{1''}$, $\text{C}^{5''}$), 43.32 (2C^7), 61.36 (2C^5), 70.38 (2C^2), 75.12 (2C^3), 85.94 (2C^4), 92.18 (2C^1), 108.21 (2C^5), 122.31 ($2\text{C}^{5''}$), 139.71 (2C^6), 142.68 ($2\text{C}^{4''}$), 150.76 (2C^2), 163.07 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 769.5 [$M+\text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 49.82; Н 5.70; N 18.77. $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 49.86; Н 5.67; N 18.76. M 746.74.

1',5'-бис{1-[Пропил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}-пентан (2p). В реакции использовали 0.55 г соединения **2j**. Выход 0.36 г (85%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 1.25–1.37 м (2H, $\text{H}_2\text{C}^{3''}$), 1.56–1.77 м (8H, $\text{H}_2\text{C}^{2''}$, $\text{H}_2\text{C}^{4''}$, $2\text{H}_2\text{C}^8$), 1.87 д (6H, 2CH_3 , J 1.0 Гц), 2.74 т (4H, $2\text{H}_2\text{C}^9$, J 6.9 Гц), 3.6–3.99 м (12H, $\text{H}_2\text{C}^{1''}$, $\text{H}_2\text{C}^{5''}$, $2\text{H}_2\text{C}^7$, 2H^{5b} , 2H^{5a}), 4.07–4.14 м (2H, 2H^4), 4.30 т (2H, 2H^2 , J 5.1 Гц), 4.45–4.49 м (2H, 2H^3), 5.98 д (2H, 2H^1 , J 4.0 Гц), 7.40 д (2H, 2H^6 , J 1.1 Гц), 8.01 с (2H, 2H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 12.91 (2CH_3), 25.69, 27.17, 28.31, 29.27 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{4''}$, 2C^9 , 2C^8), 42.19 ($\text{C}^{1''}$, $\text{C}^{5''}$), 50.04 (2C^7), 62.90 (2C^5), 71.92 (2C^2), 77.01 (2C^3), 87.15 (2C^4), 94.36 (2C^1), 110.44 (2C^5), 122.14 ($2\text{C}^{5''}$), 141.30 (2C^6), 148.67 ($2\text{C}^{4''}$), 152.92 (2C^2), 165.75 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 825.4 [$M+\text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 52.40; Н 6.31; N 17.41. $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 52.36; Н 6.28; N 17.45. M 802.84.

1',5'-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}-пентан (2q). В реакции использовали 0.45 г соединения **2k**. Выход 0.29 г (85%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 1.26–1.40 м (2H, $\text{H}_2\text{C}^{3''}$), 1.57–1.69 м (8H, $2\text{H}_2\text{C}^8$, $2\text{H}_2\text{C}^9$), 1.87 с (6H, 2CH_3), 2.01–2.14 м (4H, $\text{H}_2\text{C}^{2''}$, $\text{H}_2\text{C}^{4''}$), 2.75 т (4H, $2\text{H}_2\text{C}^{10}$, J 7.3 Гц), 3.63–3.98 м (12H, $\text{H}_2\text{C}^{1''}$, $\text{H}_2\text{C}^{5''}$, $2\text{H}_2\text{C}^7$, 2H^{5a} , 2H^{5b}), 4.08–4.13 м (2H, 2H^4), 4.29 т (2H, 2H^2 , J 5.1 Гц), 4.45–4.49 м (2H, 2H^3), 5.98 д (2H, 2H^1 , J 3.9 Гц), 7.39 д (2H, 2H^6 , J 1.0 Гц), 8.04 с (2H, 2H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD),

δ , м.д.: 12.90 (2CH₃), 23.30, 25.26, 28.30, 29.22, 28.34 (C^{2''}, C^{3''}, C^{4''}, 2C⁸, 2C⁹, 2C¹⁰), 42.22 (C^{1'''}, C^{5'''}), 49.84 (2C⁷), 62.92 (2C⁵), 71.92 (2C²), 77.02 (2C³), 87.16 (2C⁴), 94.41 (2C¹), 110.45 (2C⁵), 122.23 (2C^{5''}), 141.33 (2C⁶), 148.02 (2C^{4''}), 152.95 (2C²), 165.76 (2C⁴). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 854.1 [M+Na]⁺. Найдено, %: C 53.44; H 6.59; N 16.88. C₃₇H₅₄N₁₀O₁₂. Вычислено, %: C 53.49; H 6.55; N 16.86. M 830.90.

1',3'-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}-пропан (2г). В реакции использовали 0.15 г соединения **2м**. Выход 0.09 г (85%), аморфная пена. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD), δ , м.д.: 1.65–1.77 м (8H, 2H₂C⁸, 2H₂C⁹), 1.87 с (6H, 2CH₃), 1.88–1.93 м (2H, H₂C^{2'''}), 2.76 т (4H, 2H₂C¹⁰, J 7.1 Гц), 3.69 д.д (2H, 2H^{5b}, J 12.0, 4.4 Гц), 3.77 т (4H, H₂C^{1'''}, H₂C^{3'''}, J 7.1 Гц), 3.80 д.д (2H, 2H^{5a}, J 12.0, 3.3 Гц), 3.95 т (4H, 2H₂C⁷, J 7.1 Гц), 4.10–4.14 м (2H, 2H⁴), 4.30 т (2H, 2H², J 4.9 Гц), 4.47–4.50 м (2H, 2H³), 6.00 д (2H, 2H¹, J 3.8 Гц), 7.42 д (2H, 2H⁶, J 1.1 Гц), 8.10 с (2H, 2H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CD₃OD), δ , м.д.: 12.93 (2CH₃), 25.61, 27.04, 27.22, 29.24 (2C⁸, 2C⁹, C^{2''}, 2C¹⁰), 40.23 (C^{1'''}, C^{3'''}), 49.97 (2C⁷), 62.84 (2C⁵), 71.89 (2C²), 77.01 (2C³), 87.18 (2C⁴), 94.45 (2C¹), 110.39 (2C⁵), 122.49 (2C^{5''}), 141.43 (2C⁶), 148.62 (2C^{4''}), 152.88 (2C²), 165.73 (2C⁴). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 825.4 [M+Na]⁺. Найдено, %: C 52.39; H 6.32; N 17.40. C₃₅H₅₀N₁₀O₁₂. Вычислено, %: C 52.36; H 6.28; N 17.45. M 802.84.

1',7'-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}-гептан (2с). В реакции использовали 0.1 г соединения **2н**. Выход 0.06 г (72%), аморфная пена. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD), δ , м.д.: 1.26–1.39 м (6H, H₂C^{3'''}, H₂C^{4'''}, H₂C^{5'''}), 1.54–1.61 м (4H, H₂C^{2'''}, H₂C^{6'''}), 1.65–1.75 м (8H, 2H₂C⁸, 2H₂C⁹), 1.87 с (6H, 2CH₃), 2.75 т (4H, 2H₂C¹⁰, J 7.1 Гц), 3.68 д.д (2H, 2H^{5b}, J 12.2, 4.4 Гц), 3.77 т (4H, H₂C^{1'''}, H₂C^{7'''}, J 7.1 Гц), 3.80 д.д (2H, 2H^{5a}, J 12.2, 3.3 Гц), 3.90 е (4H, 2H₂C⁷, J 7.2 Гц), 4.09–4.13 м (2H, 2H⁴), 4.30 т (2H, 2H², J 5.0 Гц), 4.48 т (2H, 2H³, J 5.0 Гц), 6.06 д (2H, 2H¹, J 3.8 Гц), 7.40 д (2H, 2H⁶, J 1.1 Гц), 8.03 с (2H, 2H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CD₃OD), δ , м.д.: 12.89 (2CH₃), 24.82, 25.63, 27.59, 30.63, 31.43, 31.55 (C^{2''}, C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}, C^{6''}, 2C⁸, 2C⁹, 2C¹⁰), 42.22 (C^{1'''}, C^{5'''}), 49.83 (2C⁷), 62.91 (2C⁵), 71.91 (2C²), 76.21 (2C³), 84.93 (2C⁴), 93.40 (2C¹), 110.44 (2C⁵), 122.23 (2C^{5''}),

141.30 (2C⁶), 148.01 (2C^{4''}), 152.95 (2C²), 165.75 (2C⁴). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 881.4 [M+Na]⁺. Найдено, %: C 54.50; H 6.86; N 16.33. C₃₉H₅₈N₁₀O₁₂. Вычислено, %: C 54.54; H 6.81; N 16.31. M 858.95.

Вирус гриппа культивировали в клетках MDCK (ATCC CCL-34), вирус Коксаки В3 – в клетках Vero (ATCC CCL-81) в среде MEM с добавлением 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота. Клетки рассевали в 96-луночные планшеты в количестве 10⁴ кл./лунку и объеме 100 мкл/лунку полной среды MEM. Инкубацию проводили в течение 1 суток в CO₂-инкубаторе при 36°C в 5% атмосфере CO₂. Непосредственно перед экспериментом клетки промывали средой MEM, дальнейшие манипуляции проводили в бессывороточной среде.

Изучение токсичности соединений проводили на основе оценки жизнеспособности клеток с помощью реакции восстановления тетразолиевого красителя МТТ (3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2H-тетразолия бромид) клетками в культуре, интенсивность которой отражает степень жизнеспособности клеток в результате восстановления красителя митохондриальными и частично цитоплазматическими дегидрогеназами.

Исследуемые вещества в диапазоне концентраций 4–300 мкг/мл для вируса гриппа и 12.5–400 мкг/мл для вируса Коксаки В3, растворенные в среде для культивирования клеток, вносили в лунки планшета в объеме 200 мкл и инкубировали в течение 48 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. По истечении срока инкубации клетки промывали средой MEM и в лунки планшетов прибавляли по 100 мкл раствора (0,5 мг/мл) 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолия бромид на среде для клеток. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 2 ч и промывали в течение 5 минут физиологическим раствором. Осадок растворяли в 100 мкл ДМСО на 1 лунку, после чего оптическую плотность измеряли с помощью планшетного анализатора Multiscan FC (Thermo Scientific) при длине волны 540 нм. На основании полученных данных рассчитывали 50% цитотоксическую концентрацию (CC₅₀), т.е. концентрацию соединения, снижающую оп-
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

тическую плотность в лунках вдвое по сравнению с контрольными клетками без препаратов.

Изучение противовирусной активности веществ проводили следующим образом. Исследуемые образцы в объеме 100 мкл вносили в лунки планшетов с монослоем клеток MDCK. Планшеты с клетками инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при 37°C в течение 1 ч. После этого в лунки вносили по 0,1 мл соответствующего вируса (m.o.i. 0.01) в среде альфа-МЕМ и инкубировали в течение 48 ч в атмосфере 5% CO₂ при 37°C. По истечении срока инкубации клетки промывали средой МЕМ и проводили анализ жизнеспособности клеток, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали значение 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) – той концентрации соединения, которая приводила к 50% снижению цитодеструктивного действия вируса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована серия новых димеров, представляющих собой две молекулы пиримидиновых нуклеозидных аналогов, соединенных по атомам N3 полиметиленовым линкером, которые содержат β-D-рибофуранозный остаток, присоединенный к атому N1 нуклеинового основания (урацил или тимин) через 1,2,3-триазолилалкильный мостик. Биологические испытания выявили димеры, показавшие *in vitro* противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) (IC₅₀ = 13 мкМ) и энтеровируса Коксаки В3 (IC₅₀ = 4.5 мкМ). Анализ полученных данных позволяет сделать важные выводы. Во-первых, димеры **2k** и **2m**, проявившие *in vitro* противовирусную активность в отношении вируса Коксаки В3, оказались неактивны в отношении вируса гриппа А (H1N1). И наоборот, димер **2s**, показавший выраженную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1), оказался неактивен в отношении вируса Коксаки В3. Во-вторых, противовирусная *in vitro* активность исследованных соединений в отношении обоих использованных вирусов существенно зависит от структуры, а именно от длины полиметиленовых линкеров, соединяющих аналоги нуклеозидов между собой в димеры и соединяющих нуклеиновое основание с 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидным остатком. Причем, если для *in*

vitro противовирусной активности в отношении вируса гриппа А (H1N1) критичным является увеличение длины линкера, объединяющего аналоги нуклеозидов в димеры, то для *in vitro* противовирусной активности в отношении вируса Коксаки В3 критичным является увеличение длины линкера, соединяющего нуклеиновое основание с 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидным остатком.

Небольшая выборка исследованных соединений позволяет считать сделанные выводы предварительными, поэтому скрининг противовирусной активности уже полученных соединений и синтез новых димеров 1,2,3-триазолильных аналогов нуклеозидов являются актуальными и в настоящее время продолжают.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреева Ольга Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-8395>

Сайфина Лилия Фуадовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-1331>

Шулаева Марина Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6014-0177>

Беленок Майя Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0906-8226>

Зарубаев Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-3771>

Слита Александр Валентинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8229-0715>

Волобуева Александрина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-852X>

Вячеслав Энгельсович Семенов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8350-2433>

Владимир Евгеньевич Катаев, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2767-2793>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Watson J.D., Crick F.H.C. *Nature*, **1953**, *171*, 737–738. doi 10.1038/171737a0
2. Hoogsteen K. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 907–916. doi 10.1107/S0365110X63002437
3. Browne D.T., Eisinger J., Leonard N.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7302–7323. doi 10.1021/ja01028a023
4. Leonard N.L., McCredie R.S., Logue M.W., Cundall R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2320–2324. doi 10.1021/ja00788a036
5. Itahara T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2239–2247. doi 10.1246/bcsj.70.2239
6. Semenov V.E., Akamsin V.D., Reznik V.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, *71*, 1088–1090. doi 10.1023/A:1013161906788
7. Raza A., Dreis C.D., Vince R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 620–623. doi 10.1016/j.bmcl.2012.12.023
8. Aparici-Espert I., Garcia-Lainez G., Andreu I., Miranda M.A., Lhiaubet-Vallet V. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 542–547. doi 10.1021/acscchembio.7b01097
9. Alzueta O.R., Consuelo Cuquerella M., Miranda M.A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13329–13335. doi 10.1021/acs.joc.9b01423
10. Leonard N.J., Cundall R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5904–5910. doi 10.1021/ja00825a030
11. Kinoshita T., Odawara S., Fukumura K., Furukawa S. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1573–1576. doi 10.1002/jhet.5570220621
12. Diogo H.P., Dias A.R., Dhalla A., Minas da Piedade M.E., Begley T.P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7340–7341. doi 10.1021/jo00026a029
13. Itahara T., Imamura K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 203–209. doi 10.1246/bcsj.67.203
14. Alqarni Y., Bell T.D.M., Tabor R.F., Saito K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8596–8601. doi 10.1021/acs.joc.9b00913
15. Zoorob H.H., Ismail M.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 359–363. doi 10.1002/ejoc.201001581
16. Das S., Thakur A.J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *12*, 2301–2308. doi 10.1002/ejoc.201001581
17. Semenov V.E., Akamsin V.D., Reznik V.S., Chernova A.V., Dorozhkina G.M., Efremov Y.Ya., Nafikova A.A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9683–9686. doi 10.1016/S0040–4039(02)02424–3
18. Zemlicka J., Owens J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 517–523. doi 10.1021/jo00423a026
19. Ogilvie K.K., Beaucage S.L., Gillen M.F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1663–1666. doi 10.1016/S0040–4039(01)94634–9
20. Wilds C.J., Noronha A.M., Robidoux S., Miller P.S., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9257–9265. doi 10.1021/ja0498540
21. Ariza X., Farras J., Serra C., Vilarrasa J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1547–1549. doi 10.1021/jo9615514
22. Ogilvie K.K., Beaucage S.L., Gillen M.F., Entwistle D., Quilliam M. *Nucleic Acids Res.* **1979**, *6*, 1695–1708. doi 10.1093/nar/6.4.1695
23. Tanabe K., Sugiura M., Ito T., Nishimoto S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5164–5168. doi 10.1016/j.bmc.2012.07.008
24. Kaz'mina E.M., Fedorov I.I., Bezchinskii Ya.E., Kiseleva N.V., Novikov N.A., Galegov G.G., Arzamastsev A.P. *Pharm. Chem. J.* **1989**, *23*, 830–836. doi 10.1007/BF00764813
25. Li G.-R., Liu J., Pan Q., Song Z.-B., Luo F.-L., Wang S.-R., Zhang X.-L., Zhou X. *Chem. Biodivers.* **2009**, *6*, 2200–2208. doi 10.1002/cbdv.200800281
26. Mainkar P.S., Sridhar C., Sudhakar A., Chandrasekhar S. *Helv. Chim. Acta*, **2013**, *96*, 99–108. doi 10.1002/hlca.201200060
27. Murata S., Mizumura Y., Hino K., Ueno Y., Ichikawa S., Matsuda A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10300–10301. doi 10.1021/ja071335k
28. Sun G., Noronha A., Wilds C. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7787–7793. doi 10.1016/j.tet.2012.07.043
29. Семенов В.Э., Николаев А.Е., Крылова Е.С., Шарафутдинова Д.Р., Резник В.С. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 584–589. [Semenov V.E., Nikolaev A.E., Krylova E.S., Sharafutdinova D.R., Reznik V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 582–587.] doi 10.1134/S1070428012040203
30. Andreeva O.V., Belenok M.G., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Dobrynin A.B., Sharipova R.R., Voloshina A.D., Saifina A.F., Gubaidullin A.T., Khairutdinov B.I., Zuev Yu.F., Semenov V.E., Kataev V.E. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151276. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151276
31. Шарипова Р.Р., Беленок М.Г., Семенов В.Э., Катаев В.Е. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 148–152. [Sharipova R.R., Saifina L.F., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 181–184.] doi 10.1134/S1070428020010285
32. Strobukina I. Yu., Andreeva O.V., Belenok M.G., Semenova M.N., Semenov V.V., Chuprov-Netochin R.N., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Dobrynin A.B., Semenov V.E., Kataev V.E. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 2203–2217. doi 10.1007/s00044–020–02629-x
33. Andreeva O.V., Garifullin B.F., Zarubaev V.V., Slita A.V., Yesaulkova I.L., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Mol. Divers.* **2021**, *25*, 473–490. doi 10.1007/s11030–020–10141-y
34. Андреева О.В., Сайфина Л.Ф., Беленок М.Г., Семенов В.Э., Катаев В.Е. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 291–296. [Andreeva O.V., Saifina L.F., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 292–296.] doi 10.1134/S1070428021020226

35. Семенов В.Э., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Стробыкина А.С., Гиниятуллин Р.Х., Сайфина Л.Ф., Николаев А.Е., Крылова Е.С., Зобов В.В., Резник В.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *12*, 2885–2896. [Semenov V.E., Voloshina A.D., Kulik N.V., Strobkyina A.S., Giniyatullin R.K., Saifina L.F., Nikolaev A.E., Krylova E.S., Zobov V.V., Reznik V.S. *Russ. Chem. Bull. Intern. Ed.* **2015**, *64*, 2885–2896.] doi 10.1007/s11172–015–1243–5
36. Semenov V.E., Zueva I.V., Lushchekina S.V., Suleimanov E.G., Gubaidullina L.M., Shulaeva M.M., Lennina O.A., Petrov K.A. *Molecules*. **2022**, *27*, 7855. doi 10.3390/molecules27227855
37. Saifina L.F., Abdalla M., Gubaidullina L.M., Zueva I.V., Eltayb W.A., El-Arabey A.A., Kharlamova A.D., Lennina O.A., Semenov V.E., Petrov K.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *246*, 114949. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114949

Synthesis and Antiviral Activity of New Dimers of 1,2,3-Triazolyl Pyrimidine Nucleoside Analogues

O. V. Andreeva^{a,*}, L. F. Saifina^a, M. M. Shulaeva^a, M. G. Belenok^a, V. V. Zarubaev^b, A. V. Slita^b, A. S. Volobueva^b, V. E. Semenov^a, and V. E. Kataev^a

^aArbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Science, Arbuzov str., 8, Kazan, 420088 Russia

^bPasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Mira Str., 14, Saint Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: andreeva@iopc.ru

Received May 3, 2023; revised May 18, 2023; accepted May 20, 2023

A series of new dimers of pyrimidine nucleoside analogues have been synthesized. The dimers are composed of two uracil or thymine fragments linked at N³ through a polymethylene bridge and bearing a β-D-ribofuranose residue linked to N¹ of the nucleobase through a 1,2,3-triazolylalkyl spacer. Biological screening revealed that some of the synthesized dimers are active against influenza A (H1N1) virus and coxsackievirus B3 with IC₅₀ values of 13 and 4.5 μM, respectively.

Keywords: nucleosides, nucleosides analogues, click chemistry, 1,2,3-triazoles, antiviral activity

УДК 547.594.3+547.825+547.828+547.834+548.737

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНАМИДА И ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНА

© 2024 г. И. В. Дяченко^а, В. Д. Дяченко^а, П. В. Дороватовский^б,
В. Н. Хрусталева^{с, д}, В. Г. Ненайденко^{е, *}

^аФГБОУ ВО “Луганский государственный педагогический университет”,
Россия, 291011 Луганск, ул. Оборонная, 2

^бНациональный исследовательский центр “Курчатовский институт”,
Россия, 123182 Москва, ул. Акад. Курчатова, 1

^сФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”,
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

^дФГБУН “Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского”,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

^еФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 05.06.2023 г.

После доработки 15.06.2023 г.

Принята к публикации 17.06.2023 г.

Осуществлен синтез новых производных никотинамида, инициируемый реакцией енаминокетонов, арил(гетарил)метиленцианотиоацетамидов, алкилирующих реагентов, формамида и циклоалканов. Ряд полученных соединений изучен методом PCA.

Ключевые слова: реакция Сторка, никотинамид, тиено[2,3-*b*]пиридины, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749224040044, EDN: RZIKUR

ВВЕДЕНИЕ

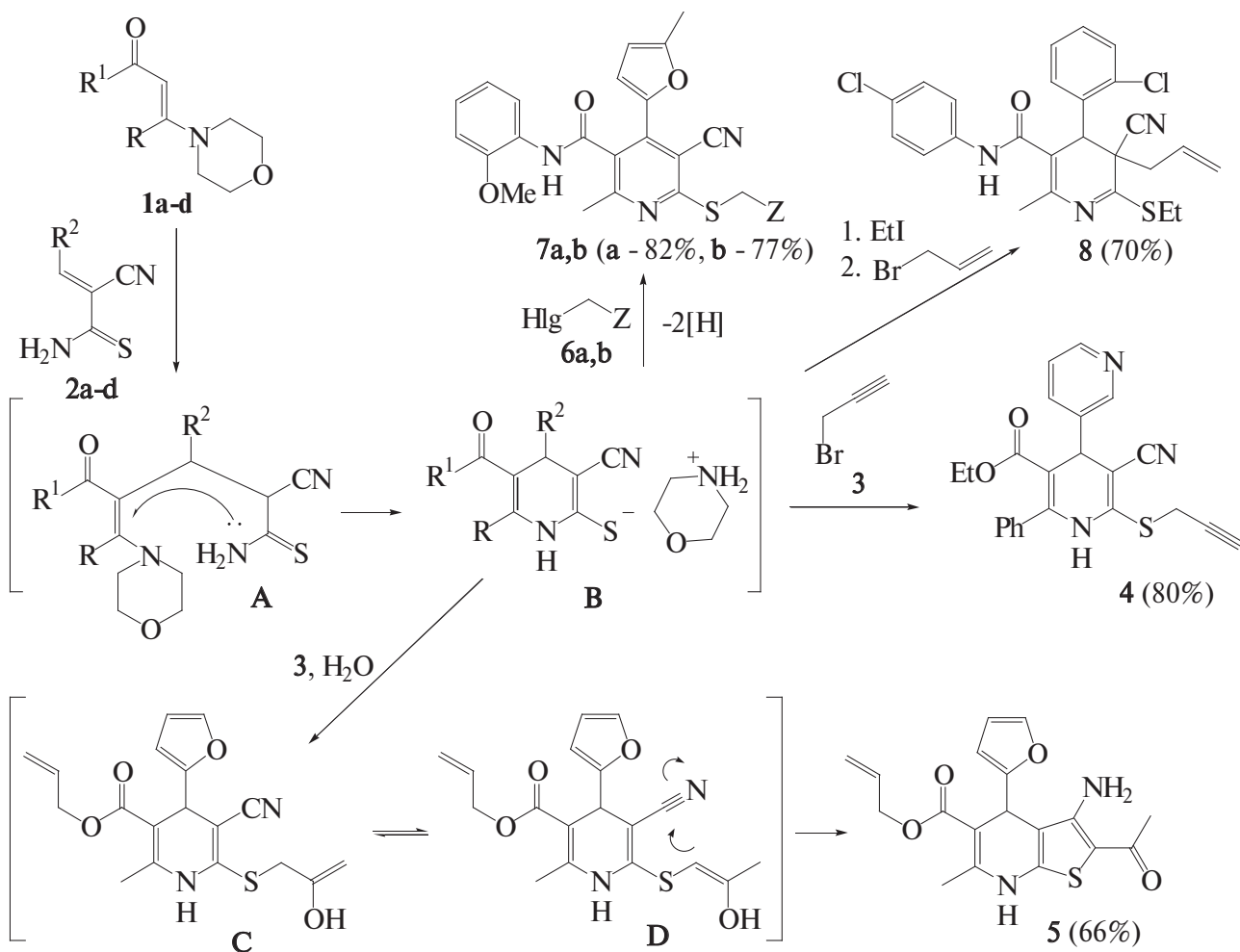
Среди производных нитрилов и амидов никотиновой кислоты обнаружены антагонисты аденозиновых рецепторов A2A человека [1], ингибиторы холинэстеразы [2], антиоксиданты [3], блокаторы кальциевых каналов [4], а также соединения, проявляющие кардиоваскулярную [5], противомикробную [6], противовирусную [7, 8] активность. Основные методы их синтеза основаны на следующих подходах: конденсация 1,3-дикарбонильных соединений с цианотиоацетамидом [9, 10]; кросс-рециклизация 4Н-тиопиранов с аминами [11] или алкилирующими реагентами [12]; реакция нуклеофильного винильного замещения [13]; внутримолекулярная циклизация 1,3-бутадиен-1-тиолатов [14]; конденсация енаминокетонов с цианотиоацетамидом [15, 16]; взаимодействие

халконов с СН-кислотами [17, 18]; реакция альдегидов с двумя СН-кислотами [19–21] и взаимодействие арил(гетарил)метиленцианотиоацетамидов с СН-кислотами [22, 23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом приведенных данных по высокому фармацевтическому потенциалу функционализированных производных никотинамида и в продолжение работ по химии пиридина [24–27] нами разработан новый перспективный многокомпонентный метод синтеза [28–33] нитрилов, эфиров и амидов никотиновой кислоты. Показано, что конденсация этил-3-морфолино-3-фенилакрилата (**1a**) с пиридин-3-илметиленцианотиоацетамидом (**2a**) и пропаргилбромидом (**3**) протекает в абсолютном этаноле при 20°C с образованием

Схема 1



этил-2'-метил-6'-(проп-2-ин-1-илтио)-5'-циано-1',4'-дигидро[3,4'-бипиридин]-3'-карбоксилата (4). Вероятно, на первой стадии реакции осуществляется взаимодействие алкена 2 с енамином 1 по Сторку [34, 35] с образованием аддукта А. Затем происходит его внутримолекулярная циклизация, приводящая к формированию 1,4-дигидропиридиновой системы, стабилизирующейся в форме соли В. Реализующееся впоследствии алкилирование тиолата В пропаргилбромидом (3) приводит к образованию тиоэфира 4 (схема 1).

К иному результату приводит взаимодействие соединения 1b с 2-фурфуриденцианотиоаце-

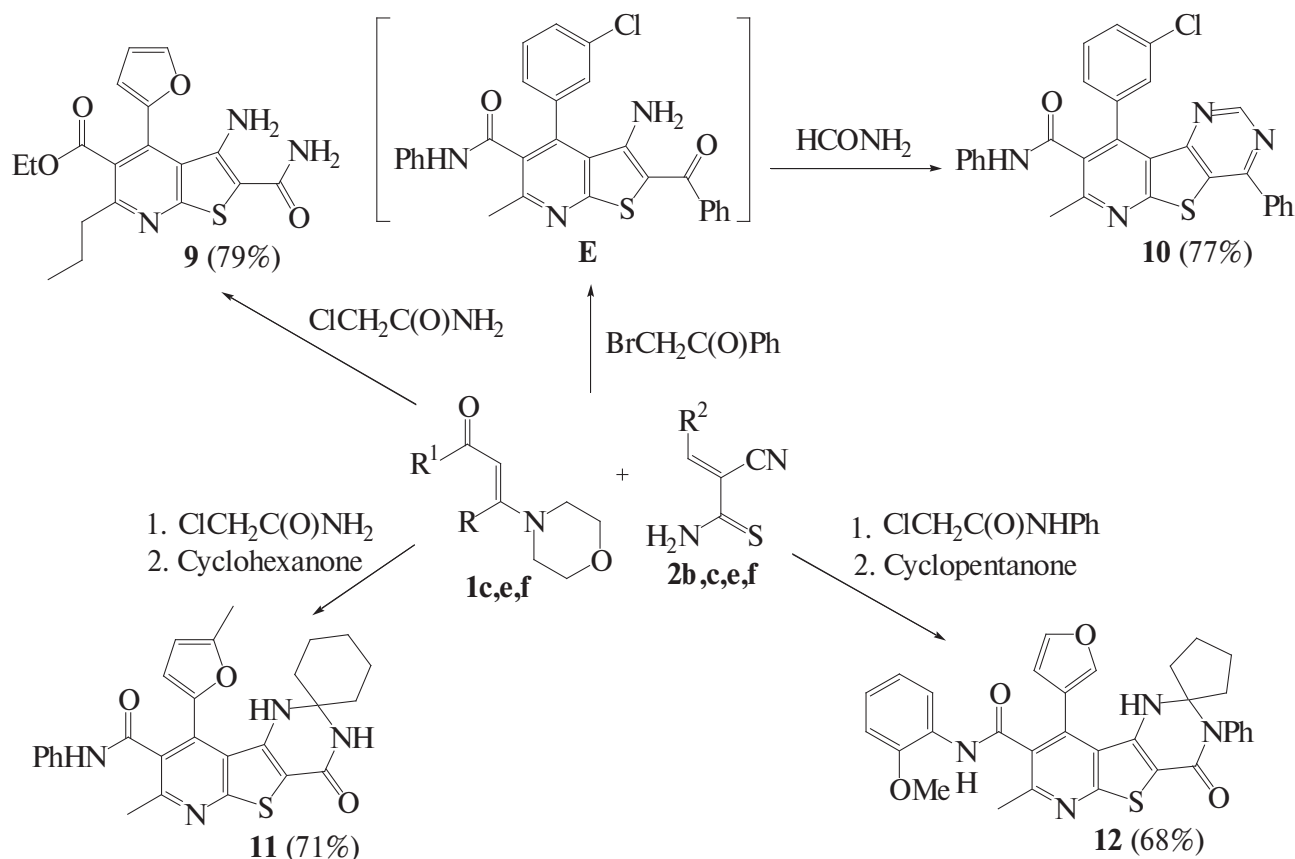
тамидом (2b) и пропаргилбромидом (3) в аналогичных указанным выше условиях. Результатом этой конденсации явилось образование аллил-3-амино-2-ацетил-6-метил-4-(фуран-2-ил)-4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (5). Вероятно, разбавление реакционной смеси водой привело к гидролизу тройной связи. Образующиеся интермедиаты С и D внутримолекулярно циклизуются в конечную структуру 5, претерпев предварительно прототропную таутомеризацию. Конденсация соединения 1c с 5-метил-2-фурфуриденцианотиоацетамидом (2c) и алкилирующими реагентами 6a,b приводит к производным пиридина 7a и 7b.

Четырехкомпонентная конденсация *N*-(4-хлорфенил)-3-морфолинобут-2-енамида (**1d**), 2-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2d**) и алкилирующих реагентов — этилиодида и аллилбромид — позволила синтезировать 5-аллил-2-метил-4-(2-хлорфенил)-*N*-(4-хлорфенил)-5-циано-6-этилтио-4,5-дигидропиридин-3-карбоксамид (**8**). Взаимодействие осуществляется в аналогичных указанным выше условиях. Вероятный путь реакции включает образование в качестве интермедиатов аддукта **A**, соли **B** и этилтиоэфира типа **4**. Затем в щелочной среде происходит аллилирование *NH*-группы и последующая [3,3]-сигматропная аза-перегруппировка Кляйзена [36]. Нельзя исключать и альтернативный вариант последней стадии данной многокомпонентной конденсации — прямое аллилирование положения 5 дигидропиридинового цикла. Отметим, что такого рода перегруппировки в ряду 2-аллилтио(селено, аза)-1,4-дигидропиридинов впервые обнаружены нами [37–39].

Трехкомпонентная конденсация соединения **1e** с 2-фурфуриденцианотиоацетамидом (**2b**) и α -хлорацетамидом приводит к образованию этил-3-амино-2-карбамоил-6-пропил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (**9**) (схема 2). Вероятный механизм реакции включает возникновение интермедиатов **A**, **B** и тиоэфира типа **7**. Тиофеновый цикл образуется на последней стадии процесса под действием щелочи. Четырехкомпонентная конденсация соединения **1f**, 3-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2e**), фенацилбромида и формамида заканчивается формированием 7-метил-*N*,4-дифенил-9-(3-хлорфенил)пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8-карбоксамид (**10**). В ходе реакции в качестве интермедиата логично предположить образование тиенопиридина **E** (схема 2).

Енаминокетон **1f**, 2-фурфуриденцианотиоацетамид (**2c**), α -хлорацетамид и циклогексанон конденсируются с образованием 7'-метил-9'-(5-ме-

Схема 2



1: R = Pr, R¹ = EtO (**e**); Me, PhNH (**f**). **2**: R² = 3-ClC₆H₄ (**e**), фур-3-ил (**f**).

тилфуран-2-ил)-4'-оксо-*N*-фенил-3',4'-дигидро-1'-Н-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-8'-карбоксамида (**11**). По этой же схеме синтезирован и продукт **12**. Укажем на перспективность использования соединений **11** и **12** при создании лигандов mGluR1 рецепторов для позитронно-эмиссионной томографии [40], противомикробных [41] и антибактериальных [42] препаратов.

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **4**, **5**, **7a**, **b**, **8–12**. Отметим особенности спектров ЯМР ^1H тиоэфира **4** и тиенопиридина **5**, в которых сигналы протонов SCH_2 и OCH_2 -групп проявляются в 2 дублетах, что указывает на их магнитную неэквивалентность вследствие отсутствия свободного вращения вокруг одинарных связей в рассматриваемых фрагментах. В группе SCH_2 константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) $^2J = 14.0$ Гц, а в OCH_2 —19.4 Гц. С целью выяснения селективности рассмотренных реакций конденсации и однозначного установления строения продуктов соединения **5**, **7b**, **8** и **9** изучены методом рентгено-

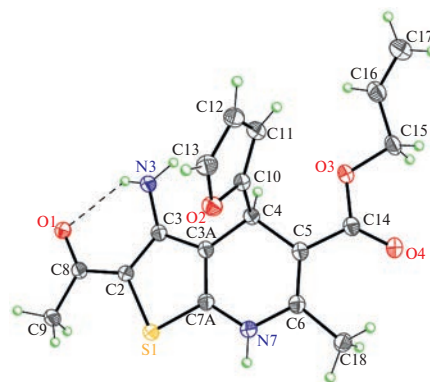


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью по данным РСА. Пунктиром показана внутримолекулярная водородная связь N—H...O

структурного анализа (РСА). Строение молекулы соединения **5** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1.

1,4-Дигидропиридиновый цикл в соединении **5** принимает конформацию *ванна* с отклонением атомов углерода C^4 и азота N^7 от средней плоскости, проведенной через остальные атомы цикла

Таблица 1. Водородные связи в структурах соединений **5**, **7b**, **8** и **9**

Связь	Длина связи, Å			Угол, °
D—H...A	d(D—H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(D—H...A)
Соединение 5				
$\text{N}^3\text{—H}^3\text{A}\cdots\text{O}^1$	0.81(3)	2.21(3)	2.819(2)	132(2)
$\text{N}^3\text{—H}^3\text{B}\cdots\text{O}^2$ ^a	0.90(3)	2.22(3)	3.101(2)	166(2)
$\text{N}^7\text{—H}^7\cdots\text{O}^1$ ^b	0.84(3)	1.97(3)	2.755(2)	156(2)
Соединение 7b				
$\text{N}^3\text{—H}^3\cdots\text{N}^2$ ^c	0.86(2)	2.38(2)	3.209(2)	163.1(17)
Соединение 8				
$\text{N}^3\text{—H}^3\cdots\text{N}^2$ ^d	0.873(16)	2.152(16)	3.0044(14)	165.5(14)
Соединение 9				
$\text{N}^1\text{—H}^1\text{A}\cdots\text{O}^5$ ^e	0.88(3)	2.05(3)	2.893(3)	160(3)
$\text{N}^1\text{—H}^1\text{B}\cdots\text{O}^1$ ^f	0.92(3)	1.99(3)	2.908(3)	173(3)
$\text{N}^2\text{—H}^2\text{A}\cdots\text{O}^1$	0.93(4)	1.99(3)	2.694(3)	131(3)
$\text{N}^2\text{—H}^2\text{B}\cdots\text{O}^2$	0.82(4)	2.42(4)	3.054(3)	135(3)
$\text{O}^5\text{—H}^5\text{A}\cdots\text{O}^3$	0.89(4)	1.96(4)	2.842(3)	169(4)
$\text{O}^5\text{—H}^5\text{B}\cdots\text{N}^7$ ^g	0.85(4)	2.16(4)	2.983(3)	161(4)

Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов:

^a $x - 1, y, z$; ^b $x + 1, -y + 1\frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$; ^c $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; ^d $x - \frac{1}{2}, y, -z + \frac{1}{2}$; ^e $x, y + 1, z$; ^f $x, -y + 2, -z + 2$; ^g $-x, -y + 1, -z + 1$.

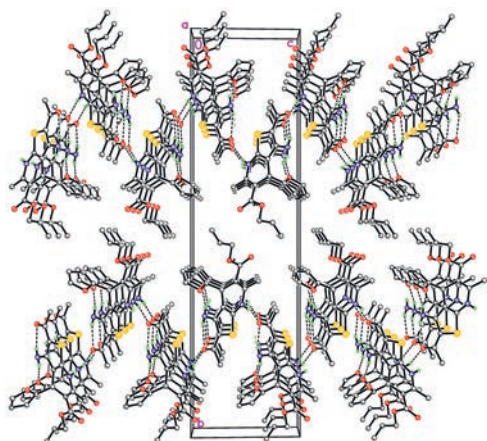


Рис. 2. Кристаллическая структура соединения **5** вдоль кристаллографической оси *a*. Пунктиром показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи

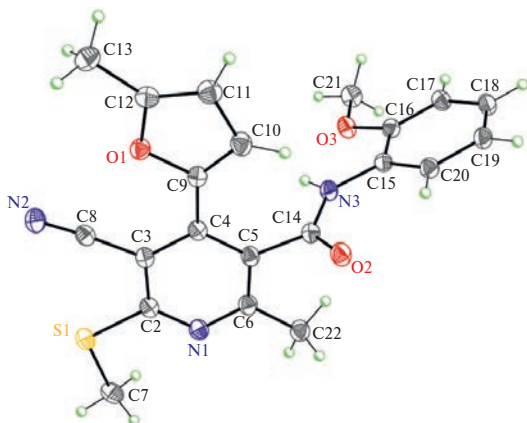


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **7b** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью по данным РСА

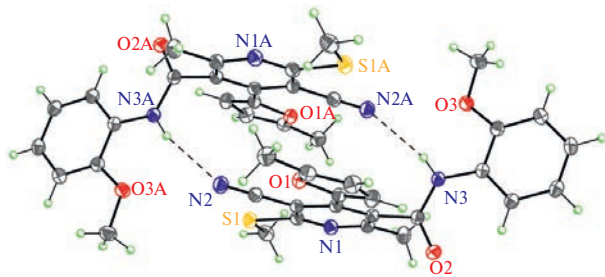


Рис. 4. Центросимметричные димеры в кристалле соединения **7b**. Пунктиром показаны межмолекулярные водородные связи

(среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.011 Å), на 0.259(3) и 0.131(3) Å соответственно. Ацильный заместитель копланарен тиафеновому циклу (торсионный угол $O^1-C^8-C^2-C^3$ равен 1.7(3)°), а карбоксилатный заместитель — базальной плоскости дигидропиридинового цикла (торсионный угол $O^4-C^{14}-C^5-C^6$ равен 4.6(3)°). Атом азота NH_2 -аминогруппы имеет пирамидализованную конфигурацию (сумма валентных углов при атоме азота N^3 равна 348(6)°), а атом азота NH -аминогруппы — планарную конфигурацию (сумма валентных углов при атоме азота N^7 равна 358(4)°). Наблюдаемое строение молекулы **5** стабилизируется внутримолекулярной водородной связью $N^3-H^3A \cdots O^1$ (табл. 1, рис. 1).

Молекула соединения **5** содержит асимметрический центр при атоме углерода C^4 . Кристалл соединения **5** представляет рацемат. В кристалле соединения **5** молекулы образуют гофрированные слои, параллельные плоскости (010), за счет межмолекулярных водородных связей $N-H \cdots O$ (табл. 1, рис. 2). Слои располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 2).

Строение молекулы соединения **7b** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 3. Метилтио- и 2-метилфурановый заместитель в соединении **7b** практически копланарны центральному пиридиновому циклу (торсионные углы $N^1-C^2-S^1-C^7$ и $O^1-C^9-C^4-C^3$ равны 2.16(14)° и 8.3(2)° соответственно). *N*-(2-Метоксифенил)амидный заместитель имеет плоское строение (исключая атомы водорода метильной группы, среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.066 Å) и располагается почти перпендикулярно к центральному пиридиновому циклу (угол между соответствующими плоскостями равен 89.82(5)°). В кристалле соединения **7b** молекулы образуют центросимметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей $N-H \cdots N$ (табл. 1, рис. 4). Димеры упакованы в стопки вдоль кристаллографической оси *c* и располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 5).

Строение молекулы соединения **8** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 6. 3,4-Дигидропиридиновый цикл в соединении **8** принимает конформацию *sofa* с отклонением атома углерода C^4 от средней плоскости, проведенной через остальные атомы цикла (сред-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

неквадратичное отклонение атомов равно $0.011 \text{ \AA}$), на $0.131(3) \text{ \AA}$. Важно отметить, что объемистый винилметильный заместитель занимает менее стерически предпочтительное аксиальное положение. Этилтио-заместитель имеет *gash*-конформацию (торсионный угол $C^2-S^1-C^7-C^8$ равен $82.95(11)^\circ$). Амидогруппа развернута по отношению к базальной плоскости дигидропиридинового цикла на угол $32.39(12)^\circ$, *N*-хлорфенильный заместитель слегка скручен относительно амидного фрагмента (угол между соответствующими плоскостями равен $14.42(17)^\circ$). Молекула соединения **8** содержит 2 асимметрических центра при атомах углерода C^3 и C^4 и может образовывать 4 диастереомера. Кристалл соединения **8** представляет собой рацемат и состоит из энантиомерных пар с относительной конфигурацией хиральных атомов — *3RS,4RS*.

В кристалле соединения **8** молекулы образуют гофрированные слои, параллельные плоскости (010), за счет межмолекулярных водородных связей $N-H\cdots N$ (табл. 1) и невалентных взаимодействий $Cl\cdots Cl$ $3.4941(4) \text{ \AA}$ (рис. 7). Слои располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

Строение молекулы соединения **9** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 8. Соединение кристаллизуется с сольватной молекулой воды в соотношении 1:1, т.е. представляет собой кристаллогидрат **9**• H_2O . Амидо- и аминогруппы в соединении **9** копланарны центральному тиено[2,3-*b*]пиридиновому бициклу (среднеквадратичное отклонение атомов равно $0.053 \text{ \AA}$), а фурановый и карбоксилатный заместители — практически перпендикулярны этому фрагменту (углы между плоскостями равны $72.14(18)^\circ$ и $61.41(19)^\circ$, соответственно). Наблюдаемое строение молекулы **9** стабилизируется как наличием протяженной системы сопряженных связей, так и внутримолекулярными водородными связями $N-H\cdots O$ (табл. 1, рис. 8).

В кристалле молекулы соединения **9** образуют centrosymmetричные димеры благодаря прочным межмолекулярным водородным связям $N-H\cdots O$ (табл. 1, рис. 9).

Далее димеры связаны в двухъярусные слои, параллельные плоскости (100), за счет прочных межмолекулярных водородных связей с сольват-

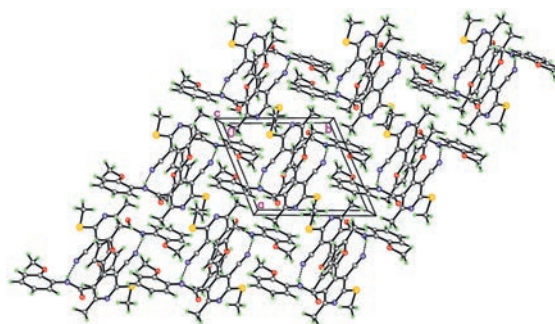


Рис. 5. Кристаллическая структура соединения **7b** вдоль кристаллографической оси *c*

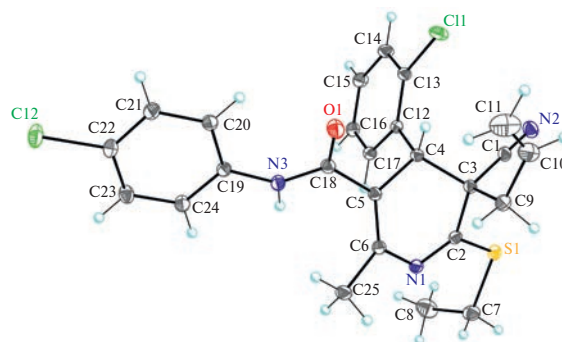


Рис. 6. Молекулярная структура соединения **8** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью по данным PCA

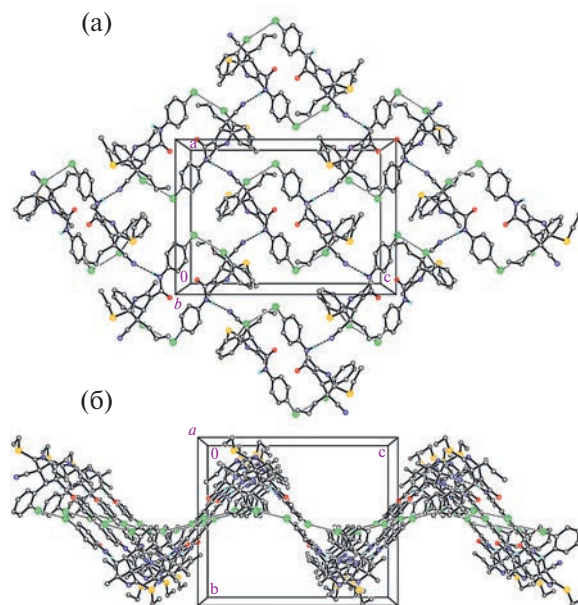


Рис. 7. Кристаллическая структура соединения **8**, демонстрирующая гофрированный слой, параллельный плоскости (010), показаны 2 проекции вдоль кристаллографических осей *b* (а) и *c* (б)

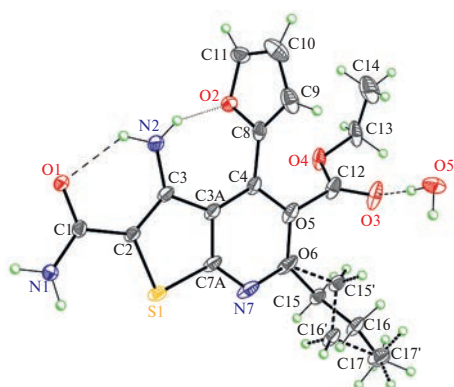


Рис. 8. Молекулярная структура соединения $9 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 40% вероятностью по данным РСА. Пунктиром показаны водородные связи. Утолщенным пунктиром показано альтернативное положение разупорядоченного пропильного заместителя

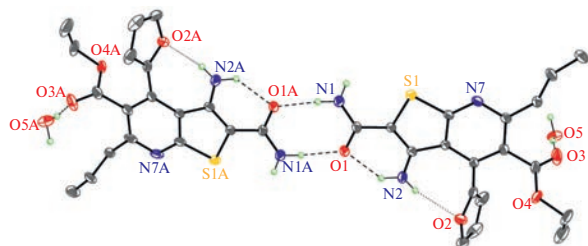


Рис. 9. Центросимметричные димеры в кристалле соединения $9 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Пунктиром показаны водородные связи

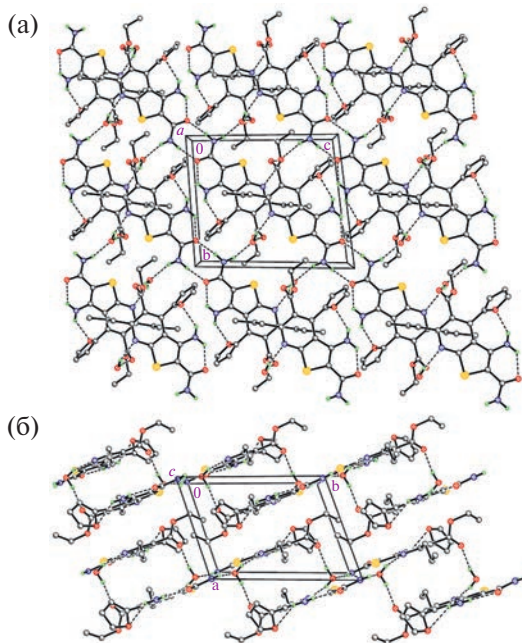


Рис. 10. Кристаллическая структура соединения $9 \cdot \text{H}_2\text{O}$, демонстрирующая двухъярусные слои, параллельные плоскости (100), показаны 2 проекции вдоль кристаллографических осей *a* (а) и *c* (б)

ными молекулами воды (табл. 1, рис. 10). Слои располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивность отражений для кристаллов соединений **5** и **7b** измерены на синхротронной станции РСА Национального исследовательского центра “Курчатовский институт” с использованием двухкоординатного детектора Rayonix SX-165 (ф-сканирование с шагом 1.0°), (страна-производитель – США). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [43]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [44]. Параметры элементарных ячеек и интенсивность отражений для кристаллов соединений **8** и **9** измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III (графитовый монохроматор, ф- и ω -сканирование), (предприятие-изготовитель – фирма “Bruker AXS Inc.”, США). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [45]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [46]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 2. Структуры определены прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. В кристалле соединения **9** выявлена разупорядоченность пропильного заместителя по 2 положениям с заселенностями 0.7:0.3. Атомы водорода аминогрупп и сольватной молекулы воды выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения: $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{N})$ и $1.5U_{\text{экв}}(\text{O})$. Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездник*) и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ для остальных групп). Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [47]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения соединений **5**, **7b**, **8** и $9 \cdot \text{H}_2\text{O}$ депонированы в Кембриджском

Таблица 2. Кристаллоструктурные данные соединений **5**, **7b**, **8** и **9**

Параметр	Соединение			
	5	7b	8	9•H₂O
Элементный состав	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	C ₂₅ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ OS	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₅ S
Молекулярная масса	358.40	393.45	484.42	391.44
λ, Å	0.79272	0.79475	0.71073	0.71073
T, K	100(2)	100(2)	100(2)	150(2)
Размеры монокристалла, мм	0.12×0.20×0.30	0.12×0.15×0.35	0.20×0.25×0.30	0.15×0.20×0.25
Сингония	Моноклинная	Триклинная	Ромбическая	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>Pbca</i>	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	5.0120(4)	9.0750(18)	14.2602(3)	7.9441(8)
<i>b</i> , Å	35.392(3)	10.228(2)	17.0661(4)	10.8362(10)
<i>c</i> , Å	9.4640(7)	11.474(2)	20.2853(5)	12.0762(11)
α, °	90	80.87(3)	90	81.043(3)
β, °	93.513(12)	76.17(3)	90	79.072(3)
γ, °	90	65.87(3)	90	69.346(3)
<i>V</i> , Å ³	1675.6(2)	941.5(4)	4936.8(2)	950.64(16)
<i>Z</i>	4	2	8	2
<i>d_c</i> , г·см ⁻³	1.421	1.388	1.304	1.367
<i>F</i> (000)	752	412	2016	412
μ, мм ⁻¹	0.289	0.265	0.370	0.205
Θ _{макс} , °	2.489-30.931	2.049-30.973	2.115-32.634	2.525-25.031
Измеренных отражений	20801	15316	86455	9285
Независимых отражений, <i>R_{int}</i>	3729, 0.0426	4283, 0.0472	8967, 0.0469	3349, 0.0307
Наблюдаемых отражений (<i>c I</i> > 2σ(<i>I</i>))	3094	3735	7317	2471
Уточняемых параметров	238	261	294	274
<i>R₁</i> (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0486	0.0417	0.0360	0.0525
<i>wR₂</i> (все данные)	0.1326	0.1151	0.0938	0.1263
<i>GOF</i> по <i>F</i> ²	1.036	1.038	1.033	1.043
<i>T_{мин}</i> ; <i>T_{макс}</i>	0.906; 0.955	0.900; 0.960	0.889; 0.918	0.850; 0.945
Коэффициент экстинкции	0.022(3)	0.057(6)	—	—
Δρ _{макс} ; Δρ _{мин} , е·Å ⁻³	0.532; -0.531	0.272; -0.388	0.575; -0.325	0.362; -0.425

банке структурных данных, номера депонирования – CCDC 2251722 (**5**), CCDC 2251723 (**7b**), CCDC 2251724 (**8**) и CCDC 2261487 (**9**•H₂O).

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле и KBr (страна производитель – Россия). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС (предприятие-изготовитель – фирма “Varian”, США). Масс-спектр соединения **5** снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образец вводили в матрице CH₃COOH, ионизация ЭУ, 70 эВ), (страна производитель – США). Для остальных соединений масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH₃CN, вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектры регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион 2ДМСО+H⁺ (*m/z* 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (*m/z* 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ для соединения **5** осуществили на приборе Perkin Elmer CHN-analyser (страна-производитель – США). Температуры плавления определяли на блоке Кофлера (страна-производитель – США). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами иода и УФ-облучением. В работе использованы коммерчески доступные реактивы фирмы “Aldrich”, США.

Этил-2'-метил-6'-(проп-2-ин-1-илтио)-5-циано-1',4'-дигидро[3,4'-бипиридин]-3'-карбоксилат (4). Смесь 2.6 г (10 ммоль) енаминокетона **1a** и 1.9 г (10 ммоль) пиридинилметиленцианотиоацетамида (**2a**) в 20 мл абсолютного этанола при 20°C перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 1.2 мл (10 ммоль) пропаргилбромид (**3**), перемешивали 4 ч и оставляли. Через 48 ч реакционную смесь при перемешивании разбавляли равным объемом воды,

перемешивали 1 ч и отфильтровывали образовавшийся осадок. Последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.2 г (80%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т.пл. 145–147°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3314 (NH), 2218 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.68 т (3H, Me, *J* 7.1 Гц), 3.64 к (2H, CH₂O, *J* 7.1 Гц), 3.82 д (1H, SCH₂, ²*J* 19.4 Гц), 4.11 д (1H, SCH₂, ²*J* 19.4 Гц), 4.63 с (1H⁴), 7.31 д (2H_{аром.}, *J* 7.2 Гц), 7.33–7.49 м (4H_{аром.}), 7.67 д (1H_{аром.}, *J* 8.1 Гц), 8.42 с (1H_{аром.}), 8.50 д (2H_{аром.}, *J* 8.3 Гц), 10.00 уш.с (NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.7, 20.9, 59.9, 75.9, 79.0, 89.6, 100.7, 119.1, 124.6, 128.4, 129.2 (2C), 129.8 (2C), 134.9, 135.5, 140.4, 143.8, 147.8, 148.4 (2C), 149.0, 166.1. Масс-спектр (ESI), *m/z*: Найдено 402.1274 [*M* + H]⁺. C₂₃H₁₉N₃O₂S. Вычислено 402.1198.

Аллил-3-амино-2-ацетил-6-метил-4-(фуран-2-ил)-4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (5) получали аналогично соединению **4**, исходя из 2.1 г (10 ммоль) енаминокетона **1b**, 1.8 г (10 ммоль) 2-фурфуриленцианотиоацетамида (**2b**) и 1.2 мл (10 ммоль) пропаргилбромид (**3**) соответственно. Выход 2.4 г (66%), бесцветные кристаллы, т.пл. 237–239°C (MeOH), при УФ-облучении флуоресцируют. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3448, 3321, 3224, 3147 (NH₂, NH), 1691, 1611 (C=O), 1571 (δNH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.09 с (3H, Me), 2.32 с (3H, MeCO), 4.49 д (1H, OCH₂, ²*J* 14.0 Гц), 4.60 д (1H, OCH₂, ²*J* 14.0 Гц), 5.14 д (1H, CH₂=, *J*_{чис} 10.6 Гц), 5.25 д (1H, CH₂=, *J*_{транс} 17.3 Гц), 5.27 с (1H⁴_{py}), 5.56–5.93 м (1H, =CH), 6.10 с (1H³_{фурил}), 6.27 с (1H⁴_{фурил}), 7.30 уш.с (2H, NH₂), 7.41 с (1H⁵_{фурил}), 10.07 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 19.8, 28.1, 32.3, 64.1, 97.0, 100.0, 105.4, 108.2, 110.7, 117.3, 133.7, 141.9, 144.0, 148.6, 153.5, 157.3, 166.8, 187.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 359.1 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 60.11; H 4.95; N 7.78. C₁₈H₁₈N₂O₄S. Вычислено, %: C 60.32; H 5.06; N 7.82. *M* 358.4.

Пропил-2-[6-метил-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-4-(5-метилфуран-2-ил)-3-цианопиридин-2-илтио]ацетат (7a) получали аналогично соединению **4**, исходя из 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1c**, 1.9 г (10 ммоль) 5-метил-2-фурфуриленцианотиоацетамида (**2c**) и 1.4 мл (10 ммоль) пропилового эфира α-хлоруксусной кислоты (**6a**) соответственно. Выход 3.9 г (82%), желтый порошок, т.пл. 125–127°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3335 (NH), 2219 (C≡N), 1717 (OC=O), 1665 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.85 т (3H, Me, J 6.2 Гц), 1.52–1.68 м (2H, CH_2), 2.19 с (3H, Me), 2.54 с (3H, Me), 3.74 с (3H, MeO), 4.03 т (2H, OCH_2 , J 6.4 Гц), 4.12 с (2H, SCH_2), 6.32 д ($1\text{H}^3_{\text{фурана}}$, J 3.2 Гц), 6.94 т ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.4 Гц), 7.02 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.1 Гц), 7.11–7.21 м (2H, $1\text{H}^4_{\text{фурана}} + 1\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.86 т ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.0 Гц), 9.92 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.7, 13.7, 22.0, 23.1, 32.9, 56.1, 67.0, 98.4, 109.8, 112.0, 116.0, 117.1, 120.4, 123.5, 126.1, 126.2, 126.8, 137.9, 144.6, 151.2, 156.0, 158.9, 161.6, 165.3, 168.9. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 480.1608 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено 480.1515.

2-Метил-4-(5-метилфуран-2-ил)-6-метилтио-*N*-(2-метоксифенил)никотинамид (7b) получали аналогично соединению **4**, исходя из 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1c**, 1.9 г (10 ммоль) 5-метил-2-фурфурилиденцианотиоацетамида (**2c**) и 0.62 мл (10 ммоль) метилиодида соответственно. Выход 3.0 г (77%), желтые кристаллы, т.пл. 178–180°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311 (NH), 2220 (C≡N), 1664 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.21 с (3H, Me), 2.53 с (3H, MeS), 2.63 с (3H, Me), 3.75 с (3H, MeO), 6.35 д ($1\text{H}^3_{\text{фурил}}$, J 3.2 Гц), 6.96 т ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.7 Гц), 7.05 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2 Гц), 7.11–7.19 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.87 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.7 Гц), 9.88 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4, 13.7, 23.4, 56.1, 98.2, 100.1, 109.7, 112.0, 116.3, 117.0, 120.7, 123.5, 126.1, 126.9, 137.2, 144.8, 151.2, 155.9, 159.0, 163.3, 165.5. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 394.1221 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено 394.1147.

5-Аллил-2-метил-4-(2-хлорфенил)-*N*-(4-хлорфенил)-5-циано-6-этилтио-4,5-дигидропиридин-3-карбоксамид (8). Смесь 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1d** и 2.2 г (10 ммоль) 2-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2d**) в 40 мл абсолютного этанола при 20°C перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 0.8 мл (10 ммоль) этилиодида, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH и 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромид, перемешивали 2 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.4 г (70%), бесцветные кристаллы, при УФ-облучении флуорес-

цируют, т.пл. 106–108°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3345 (NH), 2248 (C≡N), 1663 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 т (3H, MeCH_2 , J 7.2 Гц), 2.24 с (3H, Me), 2.55–2.69 м (2H, CH_2), 3.02–3.24 м (2H, SCH_2 , J 7.2 Гц), 4.76 с (1H, H^4_{Py}), 5.38 д (1H, $\text{CH}_2=$, $J_{\text{чис}}$ 6.0 Гц), 5.40 д (1H, $\text{CH}_2=$, $J_{\text{транс}}$ 10.0 Гц), 5.57–6.03 м (1H, $\text{CH}=$), 7.07 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 6.9 Гц), 7.27–7.34 ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.45 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 6.9 Гц), 7.60 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.1 Гц), 10.04 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7, 26.0, 24.9, 38.9, 40.2, 48.4, 115.6, 117.2, 121.0, 121.1, 122.5, 127.3, 127.8, 128.7 (2C), 128.9, 129.8, 129.9, 130.1, 132.5, 133.8, 137.2, 142.9, 163.4, 165.8. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 482.0867 [$M - \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено 482.0939.

Этил-3-амино-2-карбамоил-6-пропил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (9). Смесь 2.3 г (10 ммоль) енаминокетона **1e** и 1.8 г (10 ммоль) 2-фурфурилиденцианотиоацетамида (**2b**) в 40 мл абсолютного этанола при 20°C перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч к перемешиваемой смеси прибавляли 0.94 мл (10 ммоль) α -хлорацетамида, перемешивали 4 ч и прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч реакцию смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.0 г (79%), желтые кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т.пл. 135–137°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405, 3398, 3311, 2990 (NH_2), 1714 (C=O), 1660 (CONH), 1634 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, Me, J 7.4 Гц), 1.08 т (3H, Me, J 7.8 Гц), 1.64–1.76 м (2H, CH_2), 2.78 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 4.13 к (2H, OCH_2 , J 7.4 Гц), 6.15 уш.с (2H, NH_2), 6.73 д ($1\text{H}^4_{\text{фурана}}$, J 2.1 Гц), 6.77 д ($1\text{H}^3_{\text{фурана}}$, J 2.1 Гц), 7.33 уш.с (2H, CONH_2), 7.96 д ($1\text{H}^5_{\text{фурана}}$, J 1.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.2, 14.3, 22.6, 37.8, 62.0, 99.8, 112.5, 114.0, 120.4, 126.7, 132.7, 145.5, 145.7, 145.8, 158.5, 160.0, 167.1, 167.6. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 374.1172 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено 374.1096.

7-Метил-*N*,4-дифенил-9-(3-хлорфенил)пиримидо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8-карбоксамид (10). Смесь 2.5 г (10 ммоль) енаминокетона **1f** и 2.2 г (10 ммоль) 3-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2e**) в 40 мл абсолютного этанола при 20°C перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч к пере-

мешиваемой смеси прибавляли 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромид, перемешивали 2 ч, прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, последовательно промывали водой, этанолом и гексаном, после чего кипятили с обратным холодильником в 15 мл формамида. После охлаждения до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Выход 3.9 г (77%), желтый порошок, при УФ-облучении флуоресцирует, т.пл. 225–227°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330 (NH), 1672 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.76 с (3H, Me), 7.12 т (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.20–7.74 м (10H_{аром.}), 8.12 д (2H_{аром.}, J 8.03 Гц), 9.09 с (1H² пиримидина), 10.52 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.3, 129.2 (2C), 130.8, 131.0, 131.7, 132.0 (2C), 132.6 (2C), 133.8 (2C), 135.4 (2C), 136.6, 137.1, 141.0, 143.2, 144.4, 150.5, 155.2, 157.1, 157.3, 158.6, 159.4, 162.7, 164.8, 164.9, 189.2. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 507.1059 [$M + H$]⁺. C₂₉H₁₉ClN₄OS. Вычислено 507.0968.

7'-Метил-9'-(5-метилфуран-2-ил)-4'-оксо-*N*-фенил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-8'-карбоксамид (11) получали аналогично соединению **9** до стадии выделения осадка, исходя из 2.5 г (10 ммоль) енаминокетона **1f**, 1.9 г (10 ммоль) замещенного акрилонитрила **2c** и 0.94 г (10 ммоль) α -хлорацетамида соответственно. Затем осадок кипятили 3 ч в 25 мл ледяной АсОН и 1 мл (10 ммоль) циклогексанона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Выход 3.5 г (71%), желтый порошок, т.пл. 314–316°C (BuOH), при 220°C сублимируется. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330 (NH), 1660 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.10–1.18 м (2H, CH₂), 1.33–1.61 м (2H, CH₂), 1.64–1.76 м (2H, CH₂), 1.89–2.02 м (2H, CH₂), 2.23 т (2H, CH₂, J 6.4 Гц), 2.27 с (3H, Me), 2.59 с (3H, Me), 4.90 уш.с (1H, NH), 6.29 д (1H³ фурил, J 3.2 Гц), 6.73 д (1H⁴ фурил, J 3.2 Гц), 7.07 т (1H_{аром.}, J 7.7 Гц), 7.29 т (2H_{аром.}, J 7.7 Гц), 7.52 д (2H_{аром.}, J 7.0 Гц), 8.02 уш.с (1H, CONH), 10.50 уш.с (1H, CONHPh). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.7, 21.8, 22.9, 24.7, 24.9, 26.9, 36.1, 41.8, 69.8,

109.1, 114.8, 119.9 (2C), 124.4, 129.3, 130.1 (2C), 131.9, 138.9, 142.2, 144.7, 154.4, 155.3, 161.3, 161.5, 165.6, 211.2. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 487.1814 [$M + H$]⁺. C₂₇H₂₆N₄O₃S. Вычислено 487.1726.

7'-Метил-*N*-(2-метоксифенил)-4'-оксо-3'-фенил-9'-(фуран-3-ил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопента-1,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-8'-карбоксамид (12) получали аналогично соединению **11**, исходя из 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1c**, 1.8 г (10 ммоль) 3-фурфурилендицианотиоацетамида (**2f**), 1.7 г (10 ммоль) α -хлорацетанилида и 0.9 мл (10 ммоль) цикlopentanона соответственно. Выход 3.8 г (68%), желтый порошок, т.пл. 207–209°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3328 (NH), 1675, 1656 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.75 уш.с [4H, (CH₂)₂], 1.91 уш.с (2H, CH₂), 2.12 уш.с (2H, CH₂), 2.63 с (3H, Me), 3.75 с (3H, MeO), 6.84–7.02 м (2H_{аром.}), 7.11–7.15 м (2H_{аром.}), 7.20 т (1H_{аром.}, J 7.9 Гц), 7.32 т (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.64 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.66 с (1H_{аром.}), 7.85 т (2H_{аром.}, J 7.9 Гц), 8.66 уш.с (1H, NH), 10.12 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.6 (2C), 23.0 (2C), 56.1 (2C), 64.4, 102.3, 114.4, 112.3 (2C), 115.0, 120.8, 120.9, 122.1 (2C), 124.2, 124.4, 126.3, 127.3 (2C), 128.9, 134.6, 138.8, 141.4, 149.1, 151.9, 157.0, 158.2, 159.4, 164.9, 167.7. Масс-спектр (ESI), m/z : Найдено 565.1914 [$M + H$]⁺. C₃₂H₂₈N₄O₄S. Вычислено 565.1831.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трехкомпонентная конденсация енаминокетонов, арил(гетарил)метилендицианотиоацетамидов и алкилирующих реагентов, инициируемая реакцией Сторка, приводит к образованию функциональных производных никотинамида.

Увеличение компонентности конденсации до 4 позволяет синтезировать важные в биологическом отношении пиридопиридинопиримидины и их спиро-замещенные аналоги.

БЛАГОДАРНОСТИ

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН стратегического академического лидерства.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amelia T., Veldhoven J.P.D., Falsini M., Liu R., Heitman L.H., Westen G.J.P., Segala E., Verdon G., Cheng R.K.Y., Cooke R.M., Es D., Ijzerman A.P. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 3827–3842. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01856
2. Mekky A.E.M., Sanad S.M.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 4278–4290. doi 10.1002/jhet.4134
3. Тирзите Д., Краузе А., Зубарева А., Тирзитис Г., Дубурс Г. ХГС, **2002**, 38, 902–907. [Tirzite D., Krauze A., Zubareva A., Tirzitis G., Duburs G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38, 795–800.] doi 10.1023/A:1020625519073
4. Leon R., Rioc C., Marco-Contelles J., Lopez M.G., Garcia A.G., Villarroja M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 668–674. doi 10.1016/j.ejmech.2007.06.001
5. Краузе А., Баумане Л., Силе Л., Чернова Л., Вилюмс М., Витолина Р., Дубурс Г., Страдынь Я. ХГС, **2004**, 40, 1022–1035. [Krauze A., Bauman L., Sile L., Chernova L., Vilums M., Vitolina R., Duburs G., Stradins J. *Chem. Heterocyclic Comp.* **2004**, 40, 876–887.] doi 10.1023/B:CONC.0000044570.13567.74
6. Abdel-Fattah A.M., Attaby F.A., Elneairy M.A.A., Gouda M.N.M. *Curr. Bioact. Compd.* **2012**, 8, 176–187. doi 10.2174/157340712801784769
7. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 869–874. doi 10.1021/ml400226s
8. Attia A.M.E., Elshehawy A.A. *Nucleosid., Nucleotid. Nucl. Acids.* **2003**, 22, 1737–1746. doi 10.1081/NCN-120023269
9. Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2006**, 42, 957–958. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 940–941.] doi 10.1134/S1070428006060236
10. Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г., Дядюченко Л.В. *ЖОХ.* **2019**, 89, 1182–1194. [Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G., Dyadyuchenko L.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 1575–1585.] doi 10.1134/S1070363219080061
11. Рыльская Т.А., Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2011**, 47, 779. [Ryl'skaya T.A., Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 787–788.] doi 10.1134/S107042801105023X.
12. Дяченко В.Д., Чернега А.Н., Гарасевич С.Г. *ЖОХ.* **2005**, 75, 1688–1694. [Dyachenko V.D., Chernega A.N., Garasevich S.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 1610–1617.] doi 10.1007/s11176-005-0475-8
13. Дяченко В.Д., Битюкова О.С., Дяченко А.Д. *ЖОХ.* **2011**, 81, 857–868. [Dyachenko V.D., Bityukova O.S., Dyachenko A.D., Shishkin O.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, 81, 944–955.] doi 10.1134/S1070363211050185
14. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ЖОрХ.* **2002**, 38, 768–771. [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 731–734.] doi 10.1023/A:1019675425526
15. Abu-Shanab F.A., Mousa S.A.S., Sherif S.M., Hassan M.I. *Int. J. Org. Chem.* **2014**, 4, 319–330. doi 10.4236/ijoc.2014.45035
16. Дяченко В.Д. *ЖОХ.* **2005**, 75, 483–492. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 447–456.] doi 10.1007/s11176-005-0248-4
17. Elansary A.K., Moneer A.A., Kadry H.H., Gedawy E.M. *Arch. Pharm. Res.* **2012**, 35, 1909–1917. doi 10.1007/s12272-012-1107-6
18. Дяченко В.Д., Красников Д.А. *ЖОрХ.* **2012**, 48, 958–961. [Dyachenko V.D., Krasnikov D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 953–956.] doi 10.1134/S1070428012070111
19. Albrecht-Küpper B.E., Leineweber K., Nell P.G. *Purinergic Signalling.* **2012**, 8 (Suppl. 1), 91–99. doi 10.1007/s11302-011-9274-3
20. Attaby F.A., Elghandour A.H.H., Ali M.A., Ibrahim Y.M. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2007**, 182, 695–709. doi 10.1080/10426500601087277
21. Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2011**, 47, 1508–1511. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1535–1539.] doi 10.1134/S107042801100150
22. Nasr T., Bondock S., Eid S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 491–504. doi 10.1016/j.ejmech.2014.07.052
23. Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. *ЖОрХ.* **2006**, 42, 1107–1108. [Dyachenko V.D., Dyachenko A.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1091–1092.] doi 10.1134/S1070428006070311

24. Дяченко И.В. *ЖОХ*. **2019**, *89*, 701–706. [Dyachenko I. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 896–900.] doi 10.1134/S1070363219050062.
25. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *Изв. АН Сер. хим.* **2021**, *70*, 2145–2155. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 2145–2155.] doi 10.1007/s11172–021–3326–9
26. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *Изв. АН Сер. хим.* **2021**, *70*, 949–959. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 949–959.] doi 10.1007/s11172–021–3172–9
27. Дяченко И.В., Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2015**, *85*, 980–984. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1447–1451.] doi 10.1134/S1070363215060146
28. Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2020**, *89*, 1274–1336. [Nenajdenko V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 1274–1336.] doi 10.1070/RCR5010
29. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*, **2021**, *57*, 1560–1576 [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1809–1823.] doi 10.1134/S1070428021110026
30. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2022**, *58*, 469–475. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 648–656.] doi 10.1134/S1070428022050025
31. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1263–1273. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1273–1284.] doi 10.1134/S1070428018090014
32. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 266–278. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 215–226.] doi 10.1134/S1070428019020131
33. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1423–1433. [Dyachenko I. V., Dyachenko V. D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Nenajdenko V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1435–1445.] doi 10.1134/S1070428018100019
34. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. *Именные реакции в органической химии*. М.: Химия, 1976.
35. Stork G., Landesman H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5128–5129. doi 10.1021/ja01600a087
36. Дяченко В.Д., Барышев Б.Н., Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2022**, *91*, RCR5039. [Dyachenko V. D., Baryshev B. N., Nenajdenko V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2022**, *91*, RCR5039.] doi 10.1070/RCR5039
37. Литвинов В.П., Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Дяченко В.Д., Шестопалов А.М. *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **1991**, *40*, 1888–1895. [Litvinov V. P., Sharanin Yu. A., Goncharenko M. P., Dyachenko V. D., Shestopalov A. M. *Russ. Chem. Bull.* **1991**, *40*, 1675–1681.] doi 10.1007/BF01172273
38. Красников Д.А., Дяченко В.Д., Шишкина С.В., Шишкин О.В. *ЖОХ*. **2010**, *80*, 305–308. [Krasnikov D. A., Dyachenko V. D., Shishkina S. V., Shishkin O. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 330–333.] doi 10.1134/S1070363210020234
39. Нестеров В.Н., Шкловер В.Е., Стручков Ю.Т., Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Дяченко В.Д. *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991**, *40*, 521–523. [Nesterov V. N., Shklover V. E., Struchkov Y. T., Struchkov Yu. T., Sharanin Yu. A., Goncharenko M. P., Dyachenko V. D. *Russ. Chem. Bull.* **1991**, *40*, 453–454.] doi 10.1007/BF00965452
40. Prabhakaran J., Majo V. J., Milak M. S., Kassir S. A., Palner M., Savenkova L., Mali P., Arango V., Mann J. J., Parsey R. V., Kumar J. S. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3499–3501. doi 10.1016/j.bmcl.2010.04.146
41. Bakhite E. A., Abdel-Rahman A. E., Al-Taifi E. A. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 513–520. <https://doi.org/10.1080/10426500490422155>
42. Hussein A. M., Abu-Shanab F. A., Ishak E. A. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2000**, *159*, 55–68. doi 10.1080/10426500008043650
43. Batty T. G. G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H. R., Leslie A. G. W. *Acta Cryst.* **2011**, *67*, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
44. Evans P. R. *Acta Cryst.* **2006**, *62*, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
45. Bruker, *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2013**.
46. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G. M., Stalke D., *J. Appl. Cryst.* **2015**, *48*, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
47. Sheldrick G. M. *Acta Cryst.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Multicomponent Synthesis of Nicotinamides and Thieno[2,3-*b*]pyridines

I. V. Dyachenko^a, V. D. Dyachenko^a, P. V. Dorovatovskii^b,
V. N. Khrustalev^{c, d}, and V. G. Nenajdenko^{e, *}

^aLugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 291011 Russia

^bNational Research Center "Kurchatov Institute",
ul. Acad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

^cPeoples' Friendship University of Russia (RUDN University),
ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia

^dZelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

^eLomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia
*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received June 5, 2023; revised June 15, 2023; accepted June 17, 2023

New nicotinamide derivatives have been synthesized by reactions of enamino ketones, aryl(hetaryl) methylenecyanothioacetamides, alkylating agents, formamide, and cycloalkanones. The structure of some of the synthesized compounds has been determined by X-ray analysis.

Keywords: Stork reaction, nicotinamide, thieno[2,3-*b*]pyridines, X-ray analysis

УДК 547.31+541.127

КИНЕТИКА РЕАКЦИИ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА ТИОФЛУОРЕНОНА С 9,10-ДИМЕТИЛАНТРАЦЕНОМ

© 2024 г. Д. А. Корнилов*, А. Г. Мустафин

Уфимский университет науки и технологий, химический факультет,
Россия, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32
*e-mail: Dima_himik2@mail.ru

Поступила в редакцию 29.05.2023 г.

После доработки 11.06.2023 г.

Принята к публикации 13.06.2023 г.

Определены константы скорости реакции Дильса–Альдера тиюфлуоренона с 9,10-диметилантраценом в толуоле в интервале температур 15–35°C. Рассчитаны значения энтальпии и энтропии активации. С помощью методов ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа определена структура аддукта реакции тиюфлуоренона с 9,10-диметилантраценом.

Ключевые слова: тиокетоны, тиюфлуоренон, 9,10-диметилантрацен, реакция Дильса–Альдера, кинетика

DOI: 10.31857/S0514749224040059, **EDN:** RZHN1K

ВВЕДЕНИЕ

Тиокетоны привлекают внимание вследствие их высокой реакционной способности и широкого применения [1]. Тиокетоны являются эффективными спиновыми ловушками для различных радикалов [2–4], используются в качестве медиаторов радикальной полимеризации [5–8] и эффективной направляющей группы для селективного получения различных арилзамещенных ферроценов [9, 10]. Тиокетоны проявляют высокую реакционную способность в реакциях циклоприсоединения. Установлено, что тиокетоны способны вступать в реакции [2+1]-циклоприсоединения с диазосоединениями с образованием тетразамещенных тиранов [11], которые играют важную роль в органической, биоорганической и медицинской химии [12–14]. Из-за высокой скорости реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения тиокетонов с нитронами и диазоалканами тиокетоны называют “супердиполярофилами” [15]. Тиокетоны проявляют высокую активность и в необычных реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с 2-диазо-1,3-дикарбонильными

соединениями [16]. Тиокетоны называют также “супердиенофилами” из-за их высокой реакционной способности в реакциях [4+2]-циклоприсоединения [17].

Известно, что некоторые полициклические ароматические углеводороды являются чрезвычайно токсичными веществами [18]. 9,10-Диметилантрацен, в отличие от антрацена [19], его монометил- [19], других диметил- [19] и фенилпроизводных [20, 21], обладает ярко выраженными канцерогенными и мутагенными свойствами [19]. Существует [22] свидетельство того, что с помощью реакции Дильса–Альдера канцерогенные полициклические ароматические углеводороды можно превратить в аддукты, не проявляющие канцерогенных свойств.

Цель настоящей работы — изучение кинетики реакции Дильса–Альдера тиюфлуоренона с 9,10-диметилантраценом в интервале температур 15–35°C, определение параметров активации данной реакции и установление структуры полученного аддукта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что реакция Дильса–Альдера тиюфлуоренона (**1**) с 9,10-диметилантраценом (**2**) протекает с образованием аддукта **3** (схема). Строение аддукта **3** доказано спектральным методом анализа ЯМР ^1H . В спектре ЯМР ^1H характерные сигналы протонов 2 метильных групп наблюдаются при δ 1.33 и 2.47 м.д.

Полученные значения констант скорости реакции **1**+**2**→**3** в интервале температур 15–35°C представлены в табл. 1.

На основании полученных данных рассчитали значения энтальпии ($\Delta H^\ddagger = 11.1 \pm 1.0$ кДж·моль $^{-1}$) и энтропии активации ($\Delta S^\ddagger = -176 \pm 3$ Дж·моль $^{-1}$ ·К $^{-1}$). Значение энтропии активации реакции 9,10-диметилантрацена (**2**) с тиюфлуореноном (**1**) совпадает со значениями энтропии активации реакций [4+2] – [23], [2 π + 2 σ + 2 σ] – циклоприсоединения [24] и Альдер-еновых реакций [25].

Ранее были получены значения констант скорости реакций тиюфлуоренона (**1**) с различными 1,3-диенами в дихлорметане (табл. 2) [17]. Как правило, скорость реакций циклоприсоединения и енового синтеза в протонодонорных растворителях на 1–2 порядка выше, чем в апротонных [25–29]. Такое ускорение происходит вследствие активации диенофилов за счет образования водородной связи с протонодонорными растворителями [30]. Поскольку водородная связь S...H значительно слабее водородной связи O...H, эффект стабилизации переходного состояния в реакциях с участием диенофилов с C=S связью значительно слабее эффекта стабилизации переходного состояния в реакциях с участием диенофилов с C=O

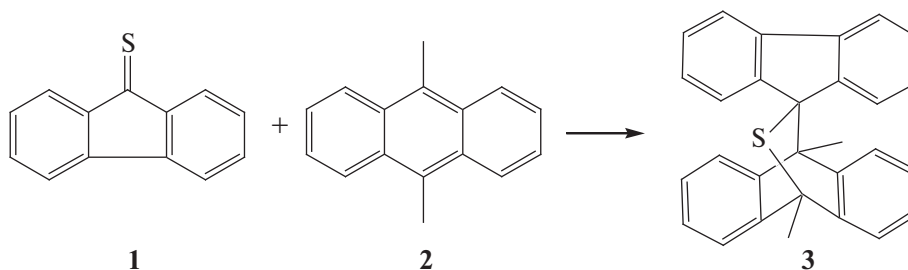
связью, поэтому константы скорости реакций в протонодонорных и апротонных растворителях должны быть очень близки и можно сравнить реакционную способность различных диенов в реакции Дильса–Альдера с тиюфлуореноном. Из табл. 2 видно, что 9,10-диметилантрацен (**2**) проявляет самую высокую активность в реакции с тиюфлуореноном (**1**). 9,10-Диметилантрацен на 1–3 порядка активнее замещенных бута-1,3-диенов. Активность цикlopentadiена и циклогекса-1,3-диена ниже активности 9,10-диметилантрацена (**2**) в 7.7 и 7138 раз соответственно. Высокая реакционная способность 9,10-диметилантрацена объясняется его сильными π -донорными свойствами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker-AM 500 (Германия), рабочие частоты – 500.13 (^1H) и 125.76 (^{13}C) МГц, растворитель – CDCl_3 , внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектры записывали на квадрупольном хроматомасс-спектрометре Agilent 8890/5977B (США). Температуру плавления определяли на малогабаритном нагревательном столе типа “Boetius”. Элементный анализ проводили на CHN-анализаторе Sundry SDCHN636 (Китай).

9,10-Диметил-9,10-дигидроспиро[9,10-(эпитиометано)антрацен-11,9'-флуорен] (3). 9,10-Диметилантрацен (**2**) (Sigma-Aldrich, 99%) использовали без дополнительной очистки. Все растворители очищали методами, известными из литературы [32]. Тиюфлуоренон (**1**) синтезировали из 9-флуоренона (Sigma-Aldrich, 98%) и реактива Лавессона (Sigma-Aldrich, 97%) по методике [33]. Соединение **1** (114 мг, 0.581 ммоль) растворяли в 5 мл бензола. К полученному раствору прибавляли 120 мг

Схема



Реакция Дильса–Альдера тиюфлуоренона (**1**) с 9,10-диметилантраценом (**2**)

(0.581 ммоль) 9,10-диметилантрацена (**2**) при комнатной температуре. Время протекания реакции на 99% при данных начальных концентрациях реагентов составило 19.4 с. После выпаривания бензола на роторном испарителе получали смесь желто-оранжевого цвета, которую перекристаллизовывали из этилацетата. Получали аддукт **3**, представляющий собой белое порошкообразное вещество, разлагающееся на тиюфлуоренон (**1**) и 9,10-диметилантрацен (**2**) при растворении в ор-

ганических растворителях. Выход 129 мг (55%), т.пл. (с разл.) 158–160°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.33 с (3H, CH_3), 2.47 с (3H, CH_3), 7.00–7.84 м (16H, 16CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: не расшифрован из-за разложения аддукта **3** в растворе. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 196.04 (100) $[M(\mathbf{1})]^+$, 152.06 (29), 97.86 (8); 206.13 (100) $[M(\mathbf{2})]^+$, 191.11 (52), 103.07 (5). $M(\mathbf{1})+M(\mathbf{2})=M(\mathbf{3})=402.17$. Найдено, %: C 86.53; H 5.51; S 7.96. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{S}$. Вычислено, %: C 86.45; H 5.53; S 8.02. $M(\mathbf{3})_{\text{выч}}$ 402.14.

Таблица 1. Значения констант скорости (k_2 , л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$) реакции **1**+**2**→**3** в толуоле

$T=15^{\circ}\text{C}$			$T=25^{\circ}\text{C}$			$T=35^{\circ}\text{C}$		
k_2	R^a	N^b	k_2	R^a	N^b	k_2	R^a	N^b
35.9	0.9995	193	44.4	0.9997	171	51.3	0.9995	152
35.6	0.9993		43.2	0.9998		50.4	0.9995	
36.6	0.9994		43.4	0.9998		51.6	0.9997	
35.3	0.9993		44.6	0.9997		51.6	0.9995	
36.3	0.9993		43.2	0.9997		51.4	0.9996	
34.9	0.9994		43.5	0.9998		50.0	0.9995	
34.7	0.9991		44.7	0.9997		51.6	0.9995	
34.8	0.9990		44.2	0.9997		51.4	0.9997	
$k_2=(3.55\pm0.07)\cdot10^1$			$k_2=(4.39\pm0.06)\cdot10^1$			$k_2=(5.12\pm0.06)\cdot10^1$		

^a R – коэффициент корреляции кинетической зависимости; ^b N – число экспериментальных точек.

Таблица 2. Константы скорости (k_2) реакций Дильса–Альдера тиюфлуоренона (**1**) с различными диенами при 20°C и потенциалы ионизации (IP) данных диенов

Диен	IP , эВ	k_2 , л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$
9,10-Диметилантрацен (2)	7.04 [30]	$(3.94 \pm 0.06)\cdot10^1$ ^a
Циклопентадиен	8.58 [30]	5.12 ± 0.74 [17]
Циклогекса-1,3-диен	8.25 [30]	$(5.52 \pm 0.27)\cdot10^{-3}$ [17]
Бута-1,3-диен	9.03 [30]	$(8.54 \pm 0.45)\cdot10^{-3}$ [17]
2-Метилбута-1,3-диен	8.89 [30]	$(3.18 \pm 0.09)\cdot10^{-2}$ [17]
2,3-Диметилбута-1,3-диен	8.61 [30]	$(8.71 \pm 0.82)\cdot10^{-2}$ [17]
<i>транс</i> -1-Фенилбута-1,3-диен	8.16 [30]	2.79 ± 0.27 [17]
2-Метоксибута-1,3-диен	8.62 [30]	$(1.14 \pm 0.04)\cdot10^{-2}$ [17]
<i>транс, транс</i> -1,4-Дифенилбута-1,3-диен	8.09 [30]	$(4.49 \pm 0.13)\cdot10^{-2}$ [17]
Гекса-2,4-диен	8.22 [31]	$(4.51 \pm 0.31)\cdot10^{-1}$ [17]
Пента-1,3-диен	8.61 [31]	$(2.91 \pm 0.18)\cdot10^{-1}$ [17]

^a Рассчитано из зависимости $\ln k_2 = f(1/T)$.

Кинетические измерения. Обычные приемы контроля скорости реакции **1+2→3** оказались непригодными вследствие ее завершения во время смешения растворов реагентов. Константы скорости реакции определяли методом остановленной струи на спектрофотометре Varian Cary 50 Bio (Великобритания) с приставкой быстрого смешения Applied Photophysics RX 2000 (мертвое время 6 мс, шаг измерений 12.5 мс). Константы скорости реакции **1+2→3** определяли в толуоле при 15, 25 и 35°C. Ход реакции контролировали по изменению поглощения соединения **1** на длине волны 688 нм, где диен **2** и продукт реакции **3** оптически прозрачны. В толуоле на длине волны $\lambda = 688$ нм молярный коэффициент поглощения соединения **1** равен $19 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Кинетику реакции **1+2→3** изучали в условиях соизмеримых концентраций реагентов: концентрация тиюфлуоренона (**1**) составляла $8.38 \cdot 10^{-3} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, а 9,10-диметилантрацена (**2**) — $2.00 \cdot 10^{-2} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$. Все кинетические измерения проводили с повторениями для проверки надежности кинетических данных (число повторений $n = 8$ для каждой температуры).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом остановленной струи определены константы скорости реакции Дильса–Альдера **1+2→3** в толуоле в интервале температур 15–35°C. Рассчитаны значения энтальпии и энтропии активации реакции **1+2→3**. Осуществлен синтез аддукта **3**, структура которого подтверждена методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Сопоставлены активности различных диенов в реакциях Дильса–Альдера с тиюфлуореноном. Обнаружено, что самую высокую активность в реакции с тиюфлуореноном проявляет 9,10-диметилантрацен. Поэтому тиюфлуоренон можно использовать в качестве реагента для быстрой нейтрализации канцерогенного 9,10-диметилантрацена. Раствор тиюфлуоренона можно использовать в качестве титранта для определения концентрации 9,10-диметилантрацена в растворе.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (код научной

темы FZWU-2023–0002) и при поддержке НОЦ РБ (договор № ЦПД-МЛ-4/РФ-23).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Корнилов Дмитрий Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6696-5820>

Мустафин Ахат Газизьянович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8342-8787>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Page P.C.B. *Organosulfur Chemistry I*. Berlin: Springer, 1999.
2. Bolton J.R., Chen K.S., Lawrence A.H., Mayo P.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1832–1837. doi 10.1021/ja00840a039
3. Scaiano J.C., Ingold K.U. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4727–4732. doi 10.1021/ja00432a006
4. Alberti A., Bonini B.F., Pedulli G.F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3737–3740. doi 10.1016/S0040-4039(00)96372-X
5. Toy A.A., Chaffey-Millar H., Davis T.P., Stenzel M.H., Izgorodina E.I., Coote M.L., Barner-Kowollik C. *Chem. Commun.* **2006**, 8, 835–837. doi 10.1039/B515561D
6. Junkers T., Delaittre G., Chapman R., Gunzler F., Chernikova E., Barner-Kowollik C. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, 33, 984–990. doi 10.1002/marc.201200128
7. Zhong F., Hong C.-Y., Pan C.-Y. *Macromol. Chem. Phys.* **2018**, 219, 1800143. doi 10.1002/macp.201800143
8. Yu H., Shao J., Chen D., Wang L., Yang W. *Polym. Chem.* **2020**, 11, 3251–3259. doi 10.1039/D0PY00322K
9. Cai Z.-J., Liu C.-X., Gu Q., You S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 1296–1299. doi 10.1002/anie.201711451
10. Cai Z.-J., Liu C.-X., Wang Q., Gu Q., You S.-L. *Nat. Commun.* **2019**, 10, 4168. doi 10.1038/s41467-019-12181-x
11. Lin X., Pu M., Sang X., Li S., Liu X., Wu Y.-D., Feng X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202201151. doi 10.1002/anie.202201151
12. Russel J.S. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2020**, 31, 119–142. doi 10.1016/B978-0-12-819962-6.00003-8
13. Pathania S., Narang R.K., Rawal R.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 180, 486–508. doi 10.1016/j.ejmech.2019.07.043
14. Dembitsky V.M., Gloriovova T.A., Poroikov V.V. *J. Pharm. Res. Int.* **2017**, 18, 1–19. doi 10.9734/JPRI/2017/36196

15. Huisgen R., Fisera L., Giera H., Sustmann R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9671–9678. doi 10.1021/ja00143a008
16. Николаев В.А., Иванов А.В., Шахмин А.А., Schulze B., Родина Л.Л. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1873–1875. [Nikolaev V.A., Ivanov A.V., Shakhmin, A.A., Schulze B., Rodina L.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1911–1913.] doi 10.1134/S107042801112027X
17. Rohr U., Schatz J., Sauer J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 2875–2883. 10.1002/(SICI)1099-0690(199812)1998:12%3C2875::AID-EJOC2875%3E3.0.CO;2-N
18. Carrillo J.-C., van der Wiel A., Danneels D., Kral O., Boogaard P.J. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2019**, *106*, 316–333. doi 10.1016/j.yrtph.2019.05.012
19. La Voie E.J., Coleman D.T., Rice J.E., Geddie N.G., Hoffmann D. *Carcinogenesis*. **1985**, *6*, 1483–1488. doi 10.1093/carcin/6.10.1483
20. Kaden D.A., Hites R.A., Thilly W.G. *Cancer Res.* **1979**, *39*, 4152–4159.
21. Asada S., Sasaki K., Tanaka N., Takeda K., Hayashi M., Umeda M. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **2005**, *588*, 7–21. doi 10.1016/j.mrgentox.2005.07.011
22. Jellinck P.H., Smith G. *Biochem. Pharmacol.* **1972**, *21*, 1603–1608. doi 10.1016/0006-2952(72)90310-3
23. Корнилов Д.А., Киселев В.Д., Аникин О.В., Колесникова А.О., Шулятьев А.А. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 17–21. [Kornilov D.A., Kiselev V.D., Anikin O.V., Kolesnikova A.O., Shulyatiev A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 7–10.] doi 10.1134/S1070428019010020
24. Kornilov D.A., Anikin O.V., Kolesnikova A.O., Bermeshev M.V., Gubaidullin A.T., Kiselev V.D. *Int. J. Chem. Kinet.* **2019**, *51*, 405–411. doi 10.1002/kin.21264
25. Киселев В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Племенков В.В., Коновалов А.И. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1073–1077. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Plemenkov V.V., Konovalov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1080–1084.] doi 10.1134/S1070428018070187
26. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Shulyatiev A.A., Kolesnikova A.O., Konovalov A.I. *Int. J. Chem. Kinet.* **2018**, *50*, 651–658. doi 10.1002/kin.21189
27. Киселев В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Седов И.А., Коновалов А.И. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1828–1833. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Sedov I.A., Konovalov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1864–1869.] doi 10.1134/S1070428017120144
28. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Konovalov A.I. *Int. J. Chem. Kinet.* **2017**, *49*, 562–575. doi 10.1002/kin.21094
29. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Lekomtseva I.I., Konovalov A.I. *Int. J. Chem. Kinet.* **2015**, *47*, 289–301. doi 10.1002/kin.20908
30. Kiselev V.D., Konovalov A.I. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 466–483. doi 10.1002/poc.1503
31. Bieri G., Burger F., Heilbronner E., Maier J.P. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 2213–2233. doi 10.1002/hlca.19770600714
32. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed. New York: Wiley, **1986**.
33. Scheibye S., Shabana R., Lawesson S.-O., Romming C. *Tetrahedron*. **1982**, *38*, 993–1001. doi 10.1016/0040-4020(82)85078-3

Kinetics of the Diels–Alder Reaction of Thiofluorenone with 9,10-Dimethylantracene

D. A. Kornilov* and A. G. Mustafin

Department of Chemistry, Ufa University of Science and Technology,
ul. Z. Validy, 32, Ufa, 450076 Russia
*e-mail: Dima_himik2@mail.ru

Received May 29, 2023; revised June 11, 2023; accepted June 13, 2023

The rate constants of the Diels–Alder reaction of thiofluorenone with 9,10-dimethylantracene in toluene in the temperature range 15–35°C have been determined. Activation enthalpy and entropy have been calculated. Using NMR spectroscopy, mass spectrometry, and elemental analysis, the structure of thiofluorenone–9,10-dimethylantracene adduct has been determined.

Keywords: thioketones, thiofluorenone, 9,10-dimethylantracene, Diels–Alder reaction, kinetics

СИНТЕЗ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 1-(2-МЕТОКСИЭТИЛ)- И 1-(2-ФЕНОКСИЭТИЛ)- 3,3-ДИАЛКИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

© 2024 г. А. Г. Михайловский*, А. С. Юсов, Н. Н. Першина

Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2
*e-mail: neorghim@pfa.ru

Поступила в редакцию 22.05.2023 г.

После доработки 28.05.2023 г.

Принята к публикации 30.05.2023 г.

Циклоконденсацией Риттера диалкилбензилкарбинолов с β -метокси- и β -феноксипропионитрилами синтезированы соответствующие 1-(2-метоксиэтил)- и 1-(2-феноксиэтил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины. Аналогично получены бензо[*l*]изохинолины. Синтезированные вещества, существующие в имино-форме, проявляют свойства енаминов, реагируя с оксалилхлоридом с аннелированием пиррольного цикла.

Ключевые слова: β -метокси- и β -феноксипропионитрилы, циклоконденсация Риттера, 1-(2-метоксиэтил)- и 1-(2-феноксиэтил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины, енамины, оксалилхлорид, аннелирование пиррольного цикла

DOI: 10.31857/S0514749224040062, EDN: RZCJAD

ВВЕДЕНИЕ

Ранее по реакции Риттера были синтезированы и исследованы енамины ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [1–10]. Полученные енамины являются активными реагентами, что позволяет создать большое разнообразие соединений ряда изохинолина с целью поиска новых лекарственных веществ. Будучи полифункциональными реагентами, енамины могут также найти применение в химии полимеров и других отраслях техники.

Исследуемые енамины изохинолинового ряда по структуре можно разделить на 2 группы: вещества, спектры которых соответствуют форме енамина, например, енаминокетоны, енаминоэфир, енаминоамиды [1–3, 8, 9], и азометины (1-алкил- и 1-бензилизохинолины) [1, 4, 5, 7], у которых свойства енаминов в явном виде проявляются только в соответствующих условиях и в присут-

ствии электрофильных реагентов. В случае, когда в структуре 1-алкилизохинолинов алкильный радикал имеет более одного атома углерода, нуклеофильные свойства β -С-атома енамина должны ослабевать, так как соседняя алкильная группа, будучи донором электронов, дестабилизирует форму енамина.

Среди разнообразных нитрилов, которые могут быть использованы в реакции Риттера, большую группу составляют продукты цианэтилирования. Некоторые из них ранее уже были использованы в этой реакции. Например, по реакции карбинола **1** с β -диметиламинопропионитрилом получен изохинолин **2**, устойчивый в виде дигидроиодида, проявляющего гипотензивное действие (схема 1) [10].

В то же время химические свойства продуктов этой реакции, которые существуют в азометиновой форме, до настоящего времени не изучены.

Схема 1

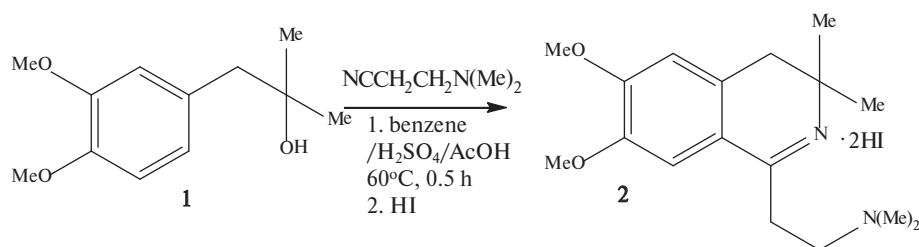
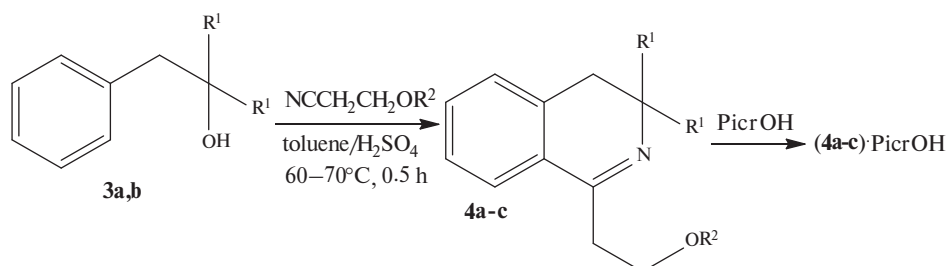
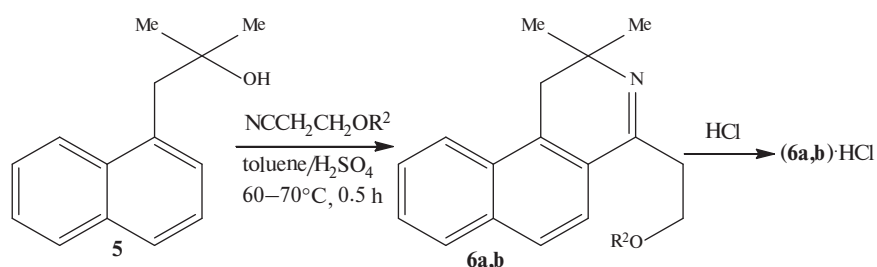


Схема 2



3a: $R^1 = \text{Me}$; **3b:** $R^1 + R^1 = (\text{CH}_2)_4$; **4a:** $R^1 = R^2 = \text{Me}$; **4b:** $R^1 + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, $R^2 = \text{Me}$; **4c:** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$.

Схема 3



6a: $R^2 = \text{Me}$; **6b:** $R^2 = \text{Ph}$.

Целями данной работы являются синтез новых 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов с использованием в качестве нитрильной составляющей β-метокси- и β-феноксипропионитрилов, являющихся продуктами цианэтилирования метанола и фенола соответственно, и изучение полученных продуктов в качестве потенциальных енаминов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез изохинолинов осуществлен по реакции карбинолов **3a, b** с соответствующими нитрилами в среде толуол–серной кислоты при температуре 60–70°C [1, 2]. Продуктами циклизации являются изохинолины **4a–c**, идентифицированные в виде пикратов (схема 2).

Реакция тех же нитрилов с карбинолом **5** в аналогичных условиях приводит к бензо[*l*]изохинолинам **6a, b**, которые образуют устойчивые гидрохлориды (схема 3).

Основания **4a–c** и **6a, b** можно рассматривать в качестве нуклеофилов, что предполагает потенциальную форму енамина. Исследования показали, что названные соединения в реакциях ацилирования хлорангидридами и карбамоилирования изоцианатами свойств енаминов не проявляют, в результате были выделены исходные вещества (контроль ТСХ). Иодметилирование полученных оснований, например **4a** и **6a**, протекает по атому азота с образованием соответствующих иодметилатов **7, 8** (схема 4).

Возможность реализации формы енамина была обнаружена реакцией с оксалилхлоридом (схема 5). Оксалилхлорид, будучи наиболее активным реагентом по сравнению с другими электрофилами, образует с соединениями **4a, b** и **6a** соответствующие конденсированные диоксопирролины **9a, b** и **10**. Реакцию проводили в среде абсолютного эфира в присутствии триэтиламина при температуре не выше +5°C.

Полученные пикраты соединений **4a–c** и иодметилаты **7,8** представляют собой ярко-желтые кристаллические вещества, не растворимые в воде, трудно растворимые в спиртах, растворимые в хлороформе и ДМСО. Гидрохлориды бензо[*l*]изохинолинов – светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в воде, трудно растворимые в спирте, растворимые в хлороформе и ацетоне.

Для корректной интерпретации структуры были сняты спектры оснований. Основания **4a–c** и **6a, b** получали из соответствующих солей обработкой 25%-ным раствором аммиака. ИК спектры этих оснований содержат характерные полосы поглощения азометиновых групп

в области 1635–1625 см⁻¹. ИК спектры диоксопирролинов **9a, b** и **10** содержат полосы поглощения карбонильных групп в области 1760–1750 и 1710–1705 см⁻¹ (лактамный и кетонный карбонилы соответственно).

В спектрах ЯМР ¹H оснований **4a–c** и **6a, b** наблюдаются триплеты групп CH₂ в положении 1 (3.41–3.65 м.д.) и CH₂O (3.73–3.88 м.д.), а также синглеты 3 протонов метоксигруппы в области 3.26–3.42 м.д. В спектрах пикратов изохинолинов **4a–c** имеется синглет протона NH⁺ в области 13.93–13.95 м.д. В спектрах гидрохлоридов **6a, b** этот синглет проявляется при 15.33 и 15.35 м.д. Синглеты метильной группы MeN⁺ (иодметилаты **7,8**) наблюдаются при 3.84 и 3.90 м.д. В спектрах конденсированных диоксопирролинов **9a, b, 10** можно наблюдать синглеты метоксигрупп (3.48–3.51 м.д.) и группы CH₂O (4.32–4.74 м.д.).

Результатом исследований является разработка способа получения 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов, содержащих в положении 1-β-метокси- или β-феноксиэтильные группы. Данный подход к конструированию молекул может быть расширен с учетом большого раз-

Схема 4

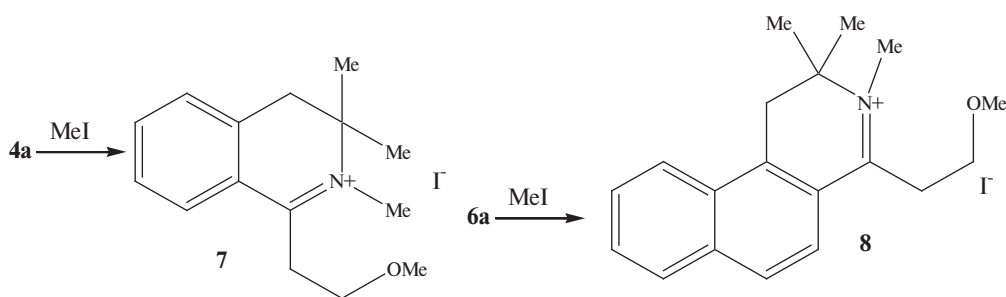
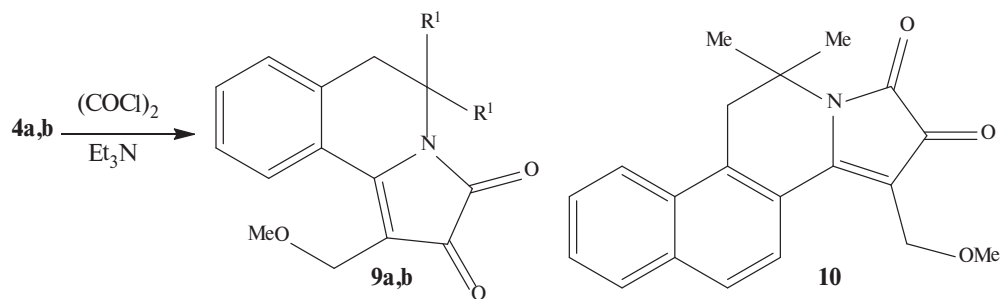


Схема 5



9a: R¹ = Me; **9b:** R¹ + R¹ = (CH₂)₄.

нообразия структуры исходных нитрилов — продуктов цианэтирования [11]. Синтезированные изохинолины можно рассматривать как потенциальные синтоны и биологически активные соединения. Из полученных данных видно, что отсутствие структуры енамина приводит к снижению активности этих соединений в качестве амбидентных нуклеофилов. Это подтверждает тот факт, что активны в первую очередь енамины, имеющие “пушпульную” структуру, стабилизированную электроноакцепторной группой и Н-хелатным циклом [12]. Исключением являются 1-метил-3,4-дигидроизохинолины, которые, несмотря на структуру азометина, реагируют как активные енамины по β -С-атому енаминового фрагмента [1, 3, 5–7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы в CDCl_3 на приборе Bruker Avance III 400 (ФРГ), 400 МГц, внутренний стандарт ГМДС (0.05 м.д. относительно ТМС). ИК спектры сняты на спектрометре Specord M-80 (ФРГ) в таблетках КВг. Элементный анализ проводили на автоматическом анализаторе Perkin Elmer 2400 II. Проверку чистоты полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон—этанол—хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ свете или парами брома. Все вещества перекристаллизованы из 2-пропанола.

Все используемые реактивы и растворители имели квалификацию ЧДА и ХЧ.

Исходные нитрилы получены по методикам, взятым из литературы [13].

1-(2-Метоксиэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина пикрат (4a·PicrOH). К смеси 1.50 г (10 ммоль) карбинола **3a** и 1.0 г (12 ммоль) 2-метоксипропионитрила в 50 мл толуола прибавляли по каплям 5 мл конц. H_2SO_4 . Смесь интенсивно перемешивали в течение 0.5 ч при температуре 60–70°C, далее выливали в 150 мл ледяной воды. Органический слой удаляли, водную фазу нейтрализовали 25%-ным раствором аммиака. Вы-

павшее масло экстрагировали эфиром, эфирную вытяжку сушили NaOH. Эфир отгоняли, маслянистый остаток в колбе растворяли в 5–7 мл 2-пропанола. Полученную смесь прибавляли к раствору 2.29 г (10 ммоль) пикриновой кислоты в 15 мл 2-пропанола. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали.

Выход 2.32 г (52%), желтые кристаллы, т.пл. 138–140°C. ИК спектр основания, ν , cm^{-1} : 1625 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H пикрата, δ , м.д.: 1.46 с (6H, 2CH_3), 3.06 с (2H, H^d), 3.30 с (3H, CH_3O), 3.43 т (2H, $1-\text{CH}_2$), 3.43 т (2H, CH_2O), 7.43–7.99 м (4H, Ar), 8.86 с (2H, PicrOH), 13.93 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^1H основания, δ , м.д.: 1.29 с (6H, 2CH_3), 3.03 с (2H, H^d), 3.26 с (3H, CH_3O), 3.32 т (2H, $1-\text{CH}_2$), 3.78 т (2H, CH_2O), 7.06–8.11 м (4H, Ar). Найдено, %: С 53.67; Н 4.78; N 12.63. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 53.81; Н 4.97; N 12.55. *M* 446.14.

1'-(2-Метоксиэтил)-4'-Н-спиро[циклопентан-1,3'-изохинолина] пикрат (4b·PicrOH) получали аналогично пикрату соединения **4a** из 1.76 г (10 ммоль) карбинола **3b** и 1.0 г (12 ммоль) 2-метоксипропионитрила. Выход 2.88 г (61%), желтые кристаллы, т.пл. 168–170°C. ИК спектр основания, ν , cm^{-1} : 1630 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H пикрата, δ , м.д.: 1.71–2.18 м (8H, 4CH_2), 3.08 с (2H, H^d), 3.34 с (3H, CH_3O), 3.44 т (2H, $1-\text{CH}_2$), 3.76 т (2H, CH_2O), 7.26–7.94 м (4H, Ar), 8.84 с (2H, PicrOH), 13.94 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^1H основания, δ , м.д.: 1.53–1.78 м (8H, 4CH_2), 2.70 с (2H, H^d), 3.32 с (3H, CH_3O), 3.36 т (2H, $1-\text{CH}_2$), 3.75 т (2H, CH_2O), 7.10–7.46 м (4H, Ar). Найдено, %: С 53.67; Н 4.78; N 12.63. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 55.93; Н 5.12; N 11.86. *M* 472.16.

3,3-Диметил-1-(2-феноксиэтил)-3,4-дигидроизохинолина пикрат (4c·PicrOH) получали аналогично пикрату соединения **4a** из 1.50 г (10 ммоль) карбинола **3a** и 1.76 г (12 ммоль) 2-феноксипропионитрила. Выход 2.94 г (58%), желтые кристаллы, т.пл. 162–164°C. ИК спектр основания, ν , cm^{-1} : 1630 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H пикрата, δ , м.д.: 1.50 с (6H, 2CH_3), 3.0 с (2H, H^d), 3.41 т (2H, $1-\text{CH}_2$), 3.88 т (2H, CH_2O), 7.28–8.02 м (9H, Ar), 8.87 с (2H,

PicrOH), 13.95 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹H основания, δ, м.д.: 1.32 с (6H, 2CH₃), 2.98 с (2H, H⁴), 3.34 т (2H, 1-CH₂), 3.75 т (2H, CH₂O), 7.10–8.23 м (9H, Ar). Найдено, %: С 58.85; Н 4.68; N 11.13. C₁₉H₂₁NO·C₆H₃N₃O₇. Вычислено, %: С 59.05; Н 4.76; N 11.02. *M* 508.16.

4-(2-Метоксиэтил)-2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолина гидрохлорид (6a·HCl) получали аналогично соединению **3a** из 2.00 г (10 ммоль) карбинола **5** и 1.0 г (12 ммоль) 2-метоксипропионитрила с той разницей, что из эфирной вытяжки отгоняли примерно 1/4 часть объема растворителя для удаления возможной примеси аммиака и далее пропусканием сухого HCl получали гидрохлорид, который отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход 2.09 г (69%), желтые кристаллы, т.пл. 179–180°C. ИК спектр основания, ν, см⁻¹: 1635 (C=N). Спектр ЯМР ¹H гидрохлорида, δ, м.д.: 1.56 с (6H, 2CH₃), 3.33 с (2H, H⁴), 3.42 с (3H, CH₃O), 3.65 т (2H, 1-CH₂), 3.95 т (2H, CH₂O), 7.24–8.15 м (6H, Ar), 15.33 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹H основания, δ, м.д.: 1.32 с (6H, 2CH₃), 3.27 с (2H, H⁴), 3.39 с (3H, CH₃O), 3.45 т (2H, 1-CH₂), 3.90 т (2H, CH₂O), 7.13–8.0 м (6H, Ar), 15.35 с (1H, NH⁺). Найдено, %: С 71.01; Н 7.13; Cl 11.55; N 4.70. C₁₈H₂₁NO·HCl. Вычислено, %: С 71.16; Н 7.30; Cl 11.67; N 4.61. *M* 303.14.

2,2-Диметил-4-(2-феноксиэтил)-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолина гидрохлорид (6b·HCl) получали аналогично гидрохлориду **6a·HCl** из 2.0 г (10 ммоль) карбинола **5** и 1.76 г (12 ммоль) 2-феноксипропионитрила. Выход 2.09 г (69%), желтые кристаллы, т.пл. 182–183°C. ИК спектр основания, ν, см⁻¹: 1635 (C=N). Спектр ЯМР ¹H гидрохлорида, δ, м.д.: 1.58 с (6H, 2CH₃), 3.37 с (2H, H⁴), 3.46 т (2H, 1-CH₂), 3.87 т (2H, CH₂O), 6.64–8.12 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ¹H основания, δ, м.д.: 1.29 с (6H, 2CH₃), 3.19 с (2H, H⁴), 3.37 с (3H, CH₃O), 3.37 т (2H, 1-CH₂), 3.49 т (2H, CH₂O), 6.93–8.12 м (9H, Ar). Найдено, %: С 75.31; Н 6.47; Cl 9.55; N 3.90. C₂₃H₂₃NO·HCl. Вычислено, %: С 75.50; Н 6.61; Cl 9.69; N 3.83. *M* 365.15.

1-(2-Метоксиэтил)-2,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолиния иодид (7). Раствор смеси 2.17 г

(10 ммоль) основания **4a** и 0.8 мл (12 ммоль) MeI в 15 мл пропанола-2 кипятили в течение 2 ч, охлаждали до 20°C, выпавший осадок разбавляли 100 мл эфира, отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.67 г (72%), желтые кристаллы, т.пл. 169–170°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.48 с (6H, 2CH₃), 3.33 с (2H, H⁴), 3.57 т (2H, 1-CH₂), 3.48 с (3H, CH₃O), 3.76 т (2H, CH₂O), 3.84 с (3H, CH₃N⁺); 7.70–8.19 м (4H, Ar). Найдено, %: С 50.05; Н 6.01; N 3.97. C₁₅H₂₂INO. Вычислено, %: С 50.15; Н 6.17; N 3.90. *M* 359.07.

4-(2-Метоксиэтил)-2,2,3-триметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолиния иодид (8) получали аналогично иодиду **7** из 2.67 г основания **6a** и 0.8 мл MeI. Выход 2.90 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 189–191°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.42 с (6H, 2CH₃), 3.08 с (2H, H⁴), 3.36 т (2H, 1-CH₂), 3.47 с (3H, CH₃O), 3.64 т (2H, CH₂O), 3.90 с (3H, CH₃N⁺); 7.15–8.37 м (6H, Ar). Найдено, %: С 55.61; Н 5.78; N 3.47. C₁₉H₂₄INO. Вычислено, %: С 55.75; Н 5.91; N 3.42. *M* 409.09.

1-(Метоксиметил)-5,5-диметил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дион (9a). К смеси 2.17 г (10 ммоль) основания **4a** и 3.1 мл (22 ммоль) триэтиламина в 100 мл абсолютного эфира при температуре +5°C прибавляли по каплям 0.9 мл (10 ммоль) оксалилхлорида. При этом желтая окраска раствора переходила в ярко-красную и выпадал красный осадок. Смесь выдерживали 15 минут при температуре 20°C, осадок отфильтровывали, тщательно промывая водой, сушили и перекристаллизовывали. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1760 и 1705 (C=O лактамный и C=O кетона). Выход 1.68 г (62%), темно-красные кристаллы, т.пл. 179–180°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.73 с (6H, 2CH₃), 3.30 с (2H, H⁶), 3.51 с (3H, CH₃O), 4.37 с (2H, CH₂O), 7.69–8.27 м (4H, Ar). Найдено, %: С 70.71; Н 6.22; N 5.27. C₁₆H₁₇NO₃. Вычислено, %: С 70.83; Н 6.32; N 5.16. *M* 271.12.

1'-(Метоксиметил)-2'-*H*-спиро[циклопентан-1,5'-пирроло[2,1-*a*]изохинолин]-2',3' (6'*H*)-дион (9b) получали аналогично соединению **9a** из 2.43 г (10 ммоль) основания **4b** с добавкой 3.1 мл (22 ммоль) триэтиламина и 0.9 мл (10 ммоль) оксалилхлорида. Выход 1.93 г (65%),

темно-красные кристаллы, т.пл. 176–177°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1760 и 1705 ($\text{C}=\text{O}$ лактамный и $\text{C}=\text{O}$ кетона). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.48–1.78 м (8H, 4CH_2), 3.25 с (2H, H^6), 3.48 с (3H, CH_3O), 4.33 с (2H, CH_2O), 7.63–8.25 м (4H, Ar). Найдено, %: C 72.52; H 6.32; N 4.77. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 72.71; H 6.44; N 4.71. M 297.14.

10-(Метоксиметил)-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-8,9-дион (10) получали аналогично соединению **9a** из 2.67 г (10 ммоль) основания **6a** с добавкой 3.1 мл (22 ммоль) триэтиламина и 0.9 мл (10 ммоль) оксалилхлорида. Выход 1.82 г (57%), темно-красные кристаллы, т.пл. 197–198°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1750 и 1710 ($\text{C}=\text{O}$ лактамный и $\text{C}=\text{O}$ кетона). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.72 с (6H, 2CH_3), 3.28 с (2H, H^5), 3.50 с (3H, CH_3O), 4.32 с (2H, CH_2O), 7.43–8.22 м (6H, Ar). Найдено, %: C 74.52; H 5.82; N 4.47. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 74.75; H 5.96; N 4.36. M 321.14.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией Риттера диалкилбензилкарбинолов и их бензо-аналогов с β -метокси- и β -фенокси-пропионитрилами получены 1-(2-метоксиэтил)- и 1-(2-феноксиэтил)-3,3-диалкилизохинолины и аналогичные бензо[*f*]производные. Полученные соли изохинолиния с физиологически приемлемым анионом можно рассматривать в качестве потенциальных биологически активных веществ. С учетом наличия в молекуле функциональных групп (азометиновая, потенциальная енаминовая) их можно использовать для дальнейших химических превращений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра “Рациональное недропользование”, 2023 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Юсов Алексей Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4059-2613>

Першина Наталья Николаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1422-2902>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шкляев В.С., Александров Б.Б., Леготкина Г.И., Вахрин М.И., Гаврилов М.С., Михайловский А.Г. *ХТС*. **1983**, *11*, 1560. [Shklyayev V.S., Aleksandrov B.B., Legotkina G.I., Vakhnin M.I., Gavrilov M.S., Mikhailovskii A.G., *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 1242.] doi 10.1007/BF 00515370
- Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. *ХТС*. **1989**, *9*, 1239–1242. [Shklyayev V.S., Aleksandrov B.B., Mikhailovskii A.G., Vakhnin M.I., *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 1038–1041.] doi 10.1007/BF 00487305
- Шкляев В.С., Александров Б.Б., Гаврилов М.С., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. *ХТС*. **1988**, *8*, 939–942. [Shklyayev V.S., Aleksandrov B.B., Gavrilov M.S., Mikhailovskii A.G., Vakhnin M.I., *Chem. Heterocycl. Compd.* **1988**, *24*, 772–775.] doi 10.1007/BF 00633173
- Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. *ХТС*. **2006**, *9*, 1382–1387. [Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G., Vakhnin M.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 1200–1204.] doi 10.1007/s10593-006-0226-8
- Халтурина В.В., Шкляев Ю.В., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1587–1588. [Khalturina V.V., Shklyayev Yu. V., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1576–1577.] doi 10.1134/s1070428009100297
- Халтурина В.В., Шкляев Ю.В., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н. *Хим.-фарм. ж.* **2010**, *44*, 7–9. [Khalturina V.V., Shklyayev Yu. V., Mahmudov R.R., Maslivets A.N. *Pharm. Chem. J.* **2010**, *44*, 594–596.] doi 10.1007/s11094-011-0524-Z
- Коновалова В.В., Харитонов А.В., Шкляев Ю.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1597–1602. [Konovalova V.V., Kharitonova A.V., Shklyayev Yu.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1566–1571.] doi 10.1134/s1070428015110081
- Михайловский А.Г., Корчагин Д.В., Юсов А.С., Гашкова О.В. *ХТС*. **2016**, *52*, 852–854. [Mikhailovskii A.G., Korchagin D.V., Yusov A.S., Gashkova O.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 852–854.] doi 10.1007/s10593-016-1977-5
- Михайловский А.Г., Погорелова Е.С., Першина Н.Н., Махмудов Р.Р., Новикова В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2019**, *53*, 25–29 [Mikhailovskii A.G., Pogorelova E.S., Mahmudov R.R., Novikova V.V.

Pharm. Chem. J. **2019**, *53*, 1013–1017.] doi 10.1007/s11094-020-02115-Z

10. Дормидонтов М.Ю., Сыропятов Б.Я., Даутова Р.З., Александров Б.Б., Шкляев В.С., Вахрин М.И., Михайловский А.Г. *Хим.-фарм. ж.* **1990**, *24*, 22–24. [Dormidontov M. Yu., Syropyatov B. Ya., Dautova R.Z., Aleksandrov B.B., Shklyayev V.S.,

Vakhrin M.I., Mikhailovskii A.G. *Pharm. Chem. J.* **1990**, *24*, 882–885.] doi 10.1007/BF00766580

11. Терентьев А.П., Кост А.Н. *Реакции и методы исследования органических соединений*. М.: Госхимиздат. **1952**, *2*, 47–208.
12. Дарьин Д.В., Лобанов П.С. *Усп. хим.* **2015**, *84*, 601–633. [Dar'in D.V., Lobanov P.S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 601–633.] doi 10.1070/RCR4528

Synthesis and Nucleophilic Properties of 1-(2-Methoxyethyl) and 1-(2-Phenoxyethyl)-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolines

A. G. Mikhailovskii*, A. S. Yusov, and N. N. Pershina

Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Poleyaya, 2, Perm, 614990 Russia

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

Received May 22, 2023; revised May 28, 2023; accepted May 30, 2023

The Ritter reaction of dialkyl benzyl carbinols with 3-methoxy- and 3-phenoxypropanenitriles afforded the corresponding 1-(2-methoxyethyl)- and 1-(2-phenoxyethyl)-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolines. Likewise, benzo[*f*]isoquinoline derivatives were synthesized from 2-methyl-3-(naphthalen-1-yl)propan-2-ol. The obtained compounds were shown to have the imine structure, but they exhibited enamine properties. In particular, their reactions with oxalyl chloride resulted in pyrrole annulation.

Keywords: β -methoxy and β -phenoxy-propionitriles, Ritter cyclocondensation, 1-(2-methoxyethyl) and 1-(2-phenoxyethyl)-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolines, enamines, oxalyl chloride, annelation of the pyrrole cycle

УДК 547.425.5

СИНТЕЗ НОВЫХ СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫХ РЕАКЦИЕЙ *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-ДИМЕТИЛ-2-ФОРМИЛНОРПИНАН-3-ИЛ)]ТИОАЦЕТАТА С ДИОКСИДОМ ХЛОРА

© 2024 г. С. Н. Субботина^а, О. Н. Гребенкина^а, П. В. Грибков^а, Д. П. Герасимова^б,
О. А. Лодочникова^б, И. Р. Гильфанов^с, Л. Е. Никитина^д, О. М. Лезина^{а, *}, С. А. Рубцова^а

^а Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук —
обособленное подразделение ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН),
Россия, 167000 Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

^б Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН,
Россия, 420088 Казань, ул. Ак. Арбузова, 8

^с Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Россия, 420015 Казань, ул. К. Маркса, 68

^д Казанский государственный медицинский университет,
Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

*e-mail: lezina-om@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.05.2023 г.

После доработки 08.06.2023 г.

Принята к публикации 10.06.2023 г.

Впервые реакцией *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил)]тиоацетата с диоксидом хлора получены новые полифункциональные производные пинановой структуры: 2-карбокси-3-тиоацетат, 2-карбокси-3-сульфохлорид и 2-карбокси-3-сульфоуксусная кислота — перспективные полупродукты для органического синтеза. В условиях малополярных растворителей в первую очередь реализуется направление реакции с окислением альдегидной группы до карбоксильной, а в случае высокополярных растворителей — окисляется атом серы с последующим деацетилированием. Выявлено влияние катализатора VO(acac)₂ на хемоселективность реакции в условиях малополярного Et₂O.

Ключевые слова: (–)-миртеналь, тиоацетат, диоксид хлора, окисление, сульфоуксусная кислота, сульфохлорид

DOI: 10.31857/S0514749224040079, EDN: RZBKIO

ВВЕДЕНИЕ

Природные терпены обладают хиральностью и проявляют биологическую активность [1]. Введение функциональных групп в молекулу терпена позволяет осуществлять направленную модификацию для создания новых субстанций с широким спектром биологической активности и новыми свойствами [2–4]. Так, например, наличие сульфогруппы увеличивает растворимость соединений в воде [5], что облегчает биологическое тестирование таких гидрофобных молекул, как терпены.

Ранее нами были синтезированы различные хиральные *N*-, *O*-, *S*-содержащие соединения пинановой структуры, отличающиеся положением двойной связи и функциональных групп, таких как кето-, гидроксид-, сульфогруппа и др. [5, 6]. Выявлено, что полученные нами пинановые гидрокситиосульфаты проявляют противомикробную активность в отношении штаммов *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* и *Cryptococcus neoformans* [5]. Сульфохлориды и сульфоуксусные кислоты используются в качестве полупродуктов в органическом синтезе. Некоторые сульфоуксусные кислоты (в частности, сульфокамфорная)

находят применение в качестве кислотных катализаторов и лекарственных препаратов [7], а хиральные кислоты — для разделения рацемических аминов. Поэтому синтез новых полифункциональных соединений на основе доступных природных терпенов является актуальным для органической и медицинской химии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сульфохлориды и сульфокислоты пинанового ряда [8, 9] мы получали окислением соответствующих тиолов диоксидом хлора (ClO_2), которые предварительно синтезировали из тиоацетатов, полученных на основе β -пинена. Возможность использования непосредственно тиоацетатов для синтеза сульфопроизводных ранее нами не изучалась.

В литературе описаны способы получения сульфохлоридов из алкил- и арилтиоацетатов [10] окислением NCS в смеси соляной кислоты и ацетонитрила, NCS в уксусной кислоте [11], а также углеводов [12], гетероциклических

[13] или пептидных [14] сульфохлоридов окислением водным раствором оксона в уксусной кислоте в присутствии тионилхлорида или фосгена. Сведений об использовании ClO_2 для окисления тиоацетатов в литературе нами не найдено. Поэтому целью работы стало изучение реакций S -[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил)]тиоацетата с ClO_2 как нового метода синтеза полифункциональных производных пинановой структуры.

Диоксид хлора представляет собой стабильный радикал, имеющий 2 реакционных центра (хлор и кислород), хорошо растворим как в воде, так и в органических растворителях, поэтому продукты реакции с ним отличаются разнообразием и зависят от строения субстрата и условий проведения реакции [5, 6].

В качестве исходного соединения был использован S -(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил) тиоацетат (**1a**) (схема), полученный по методике [15] взаимодействием миртеналя **2** с тиоуксусной кислотой в пиридине. Для выявления зависимости

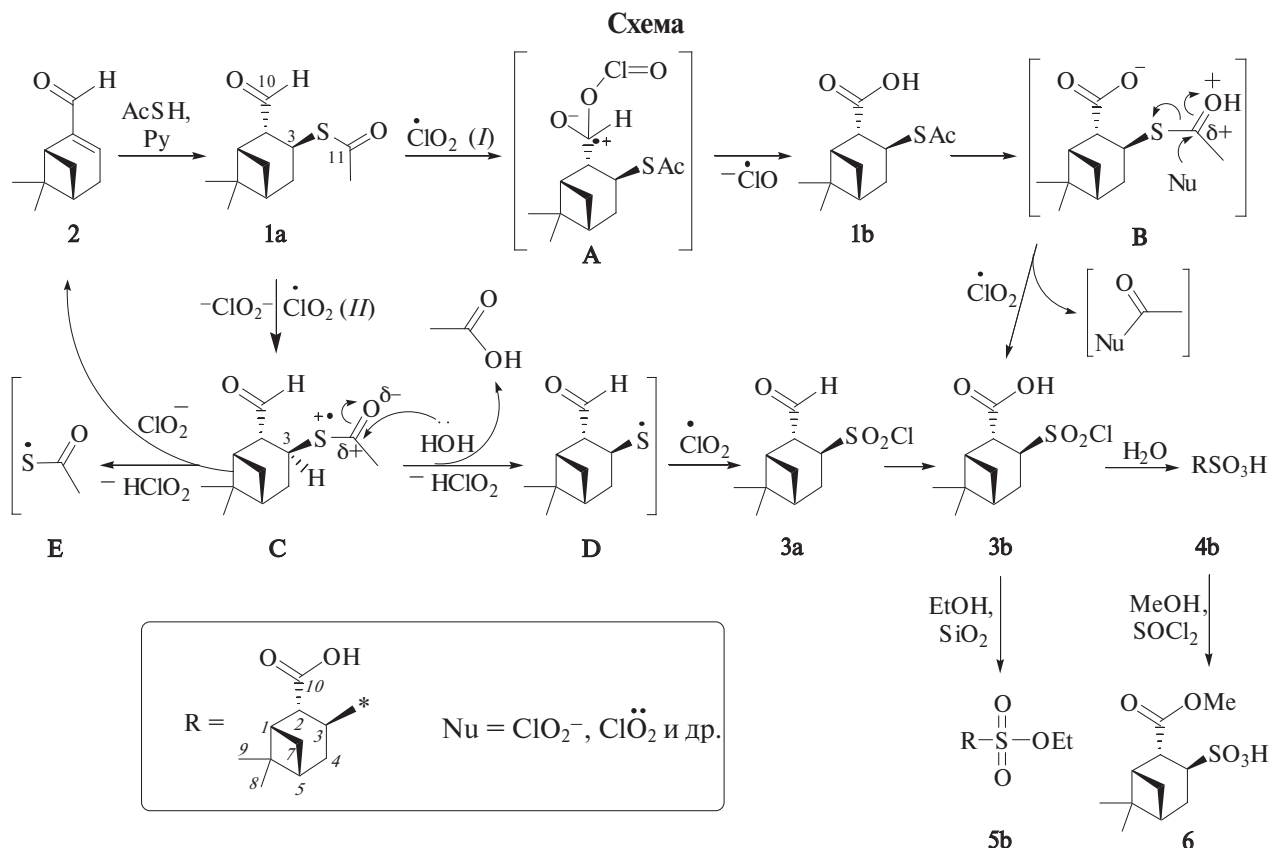


Таблица 1. Влияние условий реакции тиаоацетата **1a** с ClO_2 при мольном соотношении 1:4 на выход продуктов

Эксперимент	Растворитель	Наличие катализатора $\text{VO}(\text{acac})_2$	Время, ч	Соотношение продуктов в реакционной смеси ^a , %					
				1a	1b	2	3a	3b	4b
1	Et_2O	—	0.5	54	35	11	—	—	—
2	Et_2O	—	3	—	45	29	—	26	—
3	Et_2O	+	0.5	—	38	26	5	31	—
4	Et_2O	+	1	—	—	15	19	66	—
5	Et_2O	+	3	—	—	12	—	88	—
6	$\text{Et}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$	—	0.5	36	27	19	5	—	13
7	$\text{Et}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$	—	3	9	20	13	12	13	33
8	$\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$	—	0.5	—	—	11	—	86	3
9	$\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$	—	0.5	—	—	3	13	13	71
10	$\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$	—	0.5	—	—	6	16	12	66
11	$\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$	—	3	—	—	2	12	10	76
12	$\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$	+	0.5	—	—	3	22	14	61
13	$\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$	+	3	—	—	12	—	20	68

^a Соотношение продуктов определяли методом ЯМР ^1H по интегральной интенсивности сигналов протонов $\text{H}(2)$ для соединений **3a**, **b**, сигналов протонов $\text{H}(3)$ — для соединений **2**, **4b**.

протекания реакции тиаоацетата **1a** с ClO_2 от условий варьировались такие параметры как природа растворителя, мольное соотношение реагирующих веществ, время синтеза и наличие катализатора. В качестве растворителей использовали диэтиловый эфир, хлороформ, ацетонитрил, ацетон, метанол и воду как соразтворитель. Установлено, что основными продуктами реакции тиаоацетата **1a** с ClO_2 являются тиаоацетат **1b**, сульфохлориды **3a**, **b** и сульфокислота **4b** (схема).

Выявлено, что оптимальным для гладкого протекания реакции и полной конверсии исходного тиаоацетата **1a** является 3–4-кратный избыток ClO_2 относительно субстрата. Основные результаты реакций при этом соотношении реагирующих веществ представлены в табл. 1.

Установлено, что в среде малополярных растворителей (диэтиловый эфир, хлороформ) в соединении **1a** в первую очередь окисляется альдегидная группа до карбоксильной с образованием тиаоацетата **1b** (схема, табл. 1, эксперимент 1). Окисление по атому серы, связанному с электроноакцепторной карбонильной группой, затруднено, и для превращения соединения **1a** в сульфохлорид **3b**

требуется около 3 ч, при этом содержание его не превышает 26% (табл. 1, эксперимент 2). Также наблюдается побочный процесс десульфуризации до исходного миртеналя **2** (содержание миртеналя **2** в среднем равно 21%) (схема, табл. 1, эксперименты 1–7).

В среде полярных растворителей (ацетон, метанол или ацетонитрил с добавлением воды как соразтворителя¹) скорость реакции резко возрастает. Наличие воды способствует отщеплению ацетильной группы (схема), после чего атом серы подвергается окислительному хлорированию с образованием сульфохлорида **3a**, затем сульфохлорида **3b** и сульфокислоты **4b**. Через 0.5 ч реакции в водном MeOH сульфохлорид **3b** является основным продуктом (88%) (табл. 1, эксперимент 8), а в Me_2CO и MeCN гидролизует до кислоты **4b** (76%) (табл. 1, эксперименты 9, 10). Десульфуризация в данных условиях значительно ниже: содержание миртеналя **2** в реакционной смеси составляет в среднем 6% (табл. 1, эксперименты 8–13).

¹ Соотношение растворитель—вода варьировалось от 5:1 до 5:2 в зависимости от концентрации водного раствора ClO_2 и существенного влияния на результат не оказывало.

Таким образом, влияние роста полярности растворителя на увеличение скорости реакции свидетельствует о том, что реакция протекает через заряженный интермедиат. В зависимости от среды под атаку ClO_2 в первую очередь попадает либо карбонильный атом углерода C^{10} (схема, путь I), либо атом серы тиацетата **1a** (схема, путь II). Первый путь реализуется в малополярных средах, вероятно, через интермедиат **A**. Образовавшаяся карбоновая кислота **1b** автокатализирует ацильное нуклеофильное замещение по карбонильному атому углерода тиацетильной группы имеющимися в реакционной смеси анионами или другими молекулами с неподеленными парами электронов (Nu), вероятно, через интермедиат **B**. Уходящий терпеновый тиолят-ион (TerpS^-) далее подвергается окислительному хлорированию до соединения **3b**.

Путь II (схема), представляющий собой одноэлектронное окисление, характерное для ClO_2 [16], затруднен вследствие электроноакцепторного влияния карбонильной группы. Образованию катион-радикала **C** способствует высокая полярность растворителя. При наличии в среде нуклеофилов, например воды, происходит деацетилирование катион-радикала **C**, вероятно, с образованием радикала **D**, а при отсутствии нуклеофилов – миртеналя **2** и радикала **E**. Последний вариант наблюдается, в основном, в малополярных безводных средах (табл. 1, эксперименты 2, 3). Радикалы **D** и **E** далее могут участвовать в рекомбинации между собой, с радикалами $\text{ClO}_2^\cdot$, $\text{ClO}^\cdot$ и др.

Исследовано влияние катализатора $\text{VO}(\text{acac})_2$ на скорость и хемоселективность реакции тиацетата **1a** с ClO_2 . Ранее катализатор зарекомендовал себя как эффективный в реакциях окисления терпеновых тиолов [5, 6, 8]. Выявлено, что через 0.5 ч реакции в Et_2O конверсия исходного тиацетата **1a** составляет 46% (табл. 1, эксперимент 1), присутствие воды увеличивает конверсию до 64% (табл. 1, эксперимент 6), а при использовании катализатора – конверсия полная (табл. 1, эксперимент 3). При проведении каталитической реакции в течение 3 ч содержание сульфохлорида **3b** увеличивается с 26 до 88% (табл. 1, эксперименты 2, 5).

Выявлено влияние силикагеля на алкоголиз сульфохлорида **3b**. При выделении сульфохлорида **3b** методом колоночной хроматографии с ис-

пользованием в качестве сорбента этанола среди продуктов реакции наблюдается этиловый эфир сульфоновой кислоты **5b**. Это было подтверждено дополнительным экспериментом, в котором добавление SiO_2 в раствор сульфохлорида **3b** в этаноле приводит к алкоголизу до эфира **5b**, в то время как без SiO_2 эфир **5b** не образуется.

Для дальнейших модификаций по атому C^{10} (схема) был получен метиловый эфир **6** реакцией кислоты **4b** с SOCl_2 в метаноле. Об образовании эфира **6** в ЯМР спектрах свидетельствуют сигналы атома углерода метоксигруппы в области 52.7 м.д. и сигналы соответствующих протонов в области 3.6 м.д. Об образовании метилового эфира карбоновой кислоты **6** свидетельствует кросс-пик в двумерном спектре НМВС между метоксипротонами H^{11} и четвертичным атомом углерода C^{10} , в отличие от эфира сульфоновой кислоты **5b**, у которого взаимодействие между протонами этоксигруппы и атомом углерода C^{10} отсутствует.

Соединения **1b**, **3b-5b**, **6** выделены в индивидуальном виде, их структура подтверждена методами ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА) и данными элементного анализа.

В спектрах ЯМР тиацетата **1b** пропадают сигнал карбонильного атома углерода C^{10} (202.9 м.д.) и сигнал протона H^{10} в области 9.8 м.д., характерные для альдегидной группы исходного **1a**, но появляются сигнал четвертичного атома углерода C^{10} (179.4 м.д.) и синглет ОН-группы в области 2.1 м.д. В ИК спектре также присутствует полоса поглощения ОН-группы в области 3420 см^{-1} .

Соединение **3a** разлагается при выделении методом колоночной хроматографии, но об его образовании в реакционной смеси свидетельствуют сигналы в спектре ЯМР ^{13}C . Так, сигнал атома углерода C^3 сдвигается в область слабого поля (63.2 м.д.) относительно сигнала аналогичного атома исходного тиацетата **1a** (30.8 м.д.). Наличие сигнала атома углерода C^{10} в области 197.9 м.д. и сигнала протона H^{10} в области 9.7 м.д. говорит о сохранении альдегидной группы.

В спектрах ЯМР сульфохлорида **3b**, в отличие от сульфохлорида **3a**, сигнал протона H^{10} отсутствует, а сигнал четвертичного атома углерода

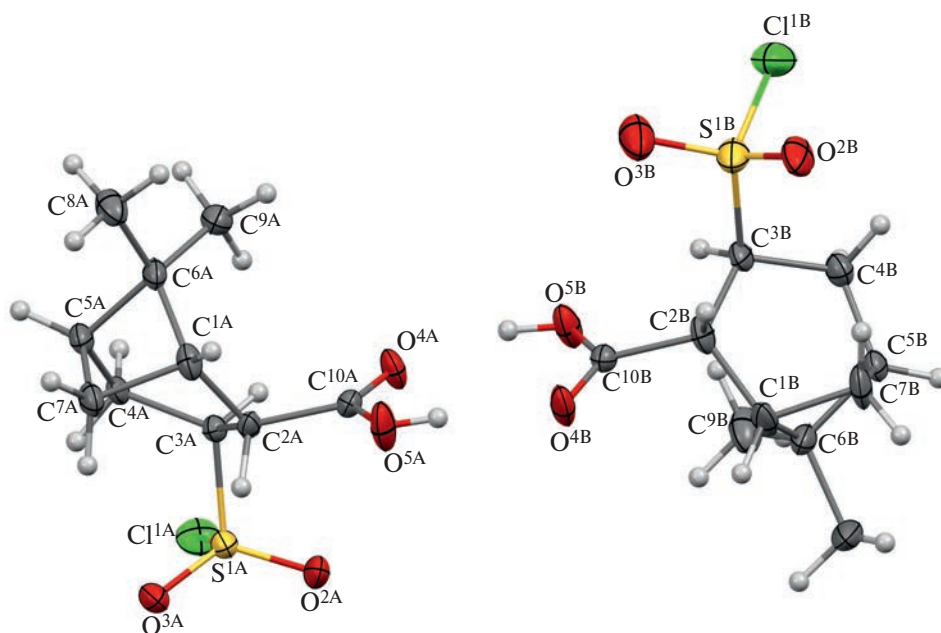


Рис. 1. Геометрия двух независимых молекул в кристалле сульфохлорида **3b** по данным РСА

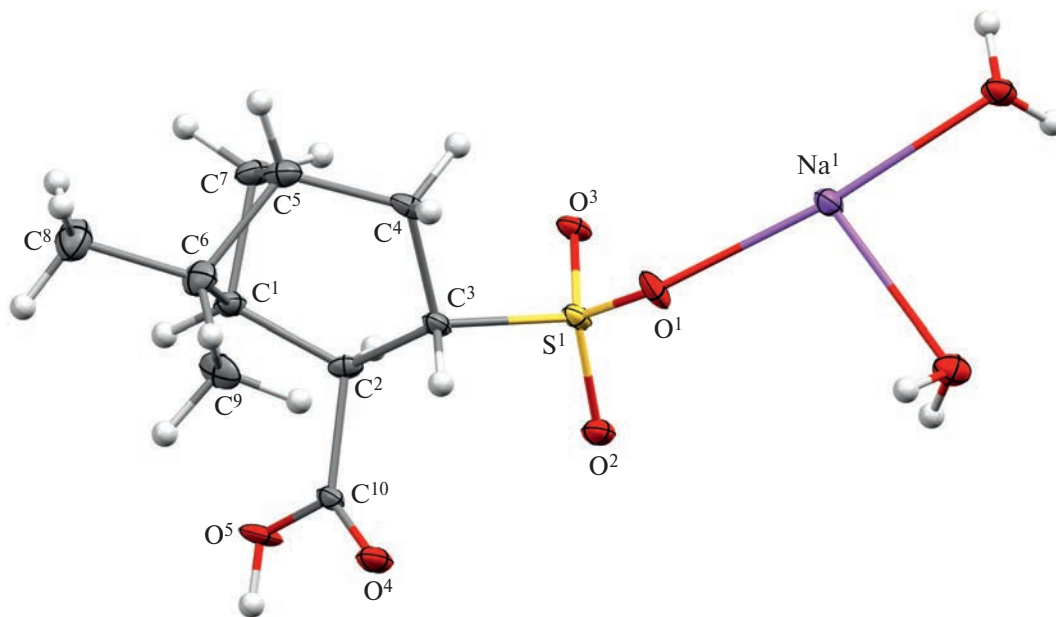


Рис. 2. Асимметрическая часть ячейки комплекса $(\text{Na}^+4\text{b}^-) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по данным РСА

C^{10} смещается в сторону сильного поля (178.0 м.д.) относительно аналогичного сигнала исходного соединения **1a** (202.9 м.д.). Сигнал атома углерода C^3 смещается в слабое поле относительно сигналов аналогичных атомов сульфохлорида **3a** (63.2 м.д.) и исходного тиоацетата **1a** (30.8 м.д.). В спектрах обоих сульфохлоридов **3a, b** отсутствуют сигналы ацетильных групп. В ИК спектре наблюдаются ха-

рактерные полосы поглощения группы SO_2 в области 1165 и 1371 см^{-1} .

Структура сульфохлорида **3b** подтверждена методом РСА (рис. 1). Монокристалл сульфохлорида **3b** получен кристаллизацией из гексана и Et_2O . Вещество в кристалле представлено 2 кристаллографически независимыми молекулами, форми-

рующими водородосвязанный димер. Геометрия независимых молекул различается разворотом карбоксильной группы относительно терпенового остова. Карбоксильная группа находится в *экзо*-положении по отношению к остову, хлорсульфонильная — в *эндо*-положении.

Структура сульфокислоты **4b** подтверждена данными РСА кристаллогидрата комплекса ее аниона с катионом натрия состава $(\text{Na}^+\text{4b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, полученного в результате взаимодействия соединения **4b** с 0.1 М раствором NaOH (рис. 2). Монокристалл комплекса получен кристаллизацией из этанола и воды. Катион натрия в составе комплекса является шестикординированным — он координирует 2 аниона, причем различным образом: с одним из них он образует координационную связь с атомом кислорода карбонильной группы, с другим — 2 координационные связи с 2 атомами кислорода SO_3^- -группы, а также 3 молекулы воды (рис. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре “Shimadzu IR Prestige 21” (Япония) в тонком слое или в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре “Bruker Avance-300” (Германия) (300.17 МГц для ^1H и 75.48 МГц для ^{13}C) в растворах CDCl_3 , D_2O . Химические сдвиги ЯМР ^1H приведены относительно остаточного сигнала CHCl_3 (δ_{H} 7.27 м.д.) для растворов в CDCl_3 , остаточного сигнала HOD (δ_{H} 4.75 м.д.) для растворов в D_2O . Химические сдвиги ЯМР ^{13}C приведены относительно центрального сигнала растворителя CDCl_3 (δ_{C} 77.0 м.д.). Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполняли методами спектроскопии HSQC, COSY, HMBC и NOESY. Для ТСХ использовали пластины Sorbfil; проявитель — раствор фосфорномолибденовой кислоты в EtOH. Элементный анализ осуществляли на автоматическом анализаторе марки EA 1110 CHNS-O. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06–0.2 мм). Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре “Optical Activity PolAa 3001” (Великобритания). Удельное вращение выражено в $(\text{град}\cdot\text{мл})\cdot(\text{г}\cdot\text{дм})^{-1}$, а концентрация раствора — в $\text{г}\cdot(100\text{ мл})^{-1}$. Масс-спектры регистрировали на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-селективным детектором

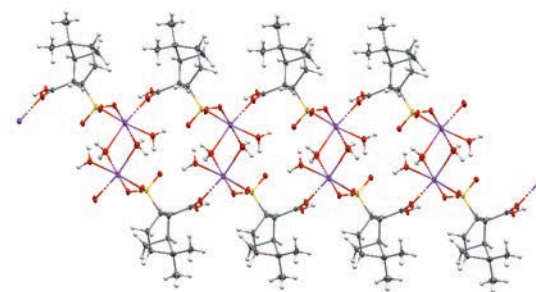


Рис. 3. Фрагмент кристаллической упаковки комплекса $(\text{Na}^+\text{4b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Thermo Finnigan LCQ Fleet (США), способ ионизации — электроспрей (5 кВ) (растворители — H_2O , CH_3OH , CH_3CN). Детектирование проводили по отрицательным и положительным ионам. Температуру плавления определяли на приборе Gallencamp-Sanyo.

Монокристалльное рентгеноструктурное исследование выполнено на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (Германия) с двумерным детектором PHOTON III и микрофокусной рентгеновской трубкой $\text{I}\mu\text{S DIAMOND}$ ($\lambda[\text{MoK}\alpha] = 0.71073\text{ \AA}$ при $T = 100(2)\text{ K}$. Сбор и обработку дифракционных данных проводили с использованием пакета программ APEX3. Эмпирическая коррекция поглощения на основе формы кристалла, дополнительная сферическая коррекция поглощения и учет систематических ошибок проведены по программе SADABS [17]. Структуры расшифрованы прямым методом с помощью программы SHELXT [18] и уточнены полноатомным методом наименьших квадратов по F^2 с использованием программы SHELXL [19] в пакете программы Olex2 [20]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Атомы водорода H(C) помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение на модели “наездник”, гидроксильные атомы водорода выявлены из разностных рядов Фурье и уточнены в изотропном приближении на финальной стадии уточнения. Абсолютная конфигурация молекул установлена по данным аномального рассеяния кристаллов и соответствует известной конфигурации (–)-миртеналя. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программ PLATON [21] и Mercury

Таблица 2. Кристаллографические характеристики структур **3b** и $(\text{Na}^+\mathbf{4b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по рентгенодифракционным данным для монокристаллов

Параметр	Соединение	
	3b	$(\text{Na}^+\mathbf{4b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Брутто-формула	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClO}_4\text{S}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NaO}_7\text{S}$
Молекулярная масса	266.73	306.30
Кристаллографический класс	моноклинный	моноклинный
Пространственная группа	$P2_1$ (No. 4)	$C2$ (No. 5)
Параметры элементарной ячейки: a , Å b , Å c , Å α , β , γ , °	8.2384(5) 10.9966(6) 13.6088(8) 103.019(2)	13.8401(18) 5.6895(8) 18.285(2) 101.019(3)
Объем элементарной ячейки, Å ³	1201.19(12)	1413.3(3)
Z/Z'	4 / 2	4 / 1
Вычисленная плотность, г см ⁻³	1.475	1.440
Коэффициент поглощения, мм ⁻¹	0.488	0.284
$F(000)$	560	648
Диапазон сбора отражений, °	2.406–26.998	2.269–26.992
Диапазон индексов	$-10 \leq h \leq 10$, $-14 \leq k \leq 14$, $-17 \leq l \leq 17$	$-17 \leq h \leq 17$, $-7 \leq k \leq 7$, $-23 \leq l \leq 23$
Общее число / независимых отражений (R_{int})	22940 / 5234 (0.0790)	11175 / 3086 (0.0534)
$R\sigma$	0.0703	0.0577
$T_{\text{max}} / T_{\text{min}}$	0.7460 / 0.6800	0.7212 / 0.6619
Число наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$]	4207	2698
Количество отражений / число констрейнов / число параметров	5234 / 1 / 301	3086 / 4 / 187
$GOOF$	1.039	1.055
$R [I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0.0479$, $wR_2 = 0.0917$	$R_1 = 0.0447$, $wR_2 = 0.0936$
R (по всем отражениям)	$R_1 = 0.0672$, $wR_2 = 0.0985$	$R_1 = 0.0556$, $wR_2 = 0.0973$
Параметр Флака	0.09(4)	0.07(5)
Остаточные экстремумы электронной плотности, $e\cdot\text{Å}^{-3}$	0.329 и -0.415	0.541 и -0.340
Номер депонента в КБСД	2259424	2259425

[22]. Кристаллографические данные структур **3b** и $(\text{Na}^+\text{4b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ депонированы в Кембриджском банке структурных данных (КБСД), регистрационные номера и основные характеристики приведены в табл. 2.

(–)-Миртеналь **2** — коммерческий продукт производства “Sigma Aldrich”, чистота 98% (чистый). Водный раствор ClO_2 — продукт производства АО “Монди СЛПК” (Россия). Органический раствор ClO_2 получали экстракцией водного раствора, сушили над Na_2SO_4 . Концентрацию раствора определяли титрованием по методике [23]. $\text{VO}(\text{асас})_2$ получали по методике [24]. Тиаоацетат **1a** получен по методике [15]. Физико-химические данные соединения **1a** идентичны приведенным ранее [15].

Методика окисления тиаоацетата 1a ClO_2 . Способ *a*. К раствору 0.226 г (1 ммоль) тиаоацетата **1a** в 20 мл органического растворителя при перемешивании прибавляли водный/органический раствор, содержащий 0.203 г (3 ммоль) ClO_2 . Время синтеза 0.2–3 ч. Реакционную смесь экстрагировали водой и хлороформом. Растворитель из фракций удаляли под вакуумом. Продукты из сухого остатка органической фракции выделяли методом колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент — петролейный эфир– AcOEt , 5:1 для соединения **1b**, 10:1 для соединения **3b**). Сухой остаток водной фракции содержит сульфокислоту **4b**.

Способ *б*. К раствору 0.226 г (1 ммоль) тиаоацетата **1a** в 20 мл Et_2O при перемешивании прибавляли 0.027 г (0.1 ммоль) $\text{VO}(\text{асас})_2$, затем раствор ClO_2 в Et_2O , содержащий 0.203 г (3 ммоль) ClO_2 . Время синтеза 0.5–3 ч. Растворитель отгоняли под вакуумом. Продукты **1b**, **3b** из сухого остатка выделяли методом колоночной хроматографии аналогично способу *a*.

Нумерация атомов соединений **1–6** аналогичная, представлена на схеме для **R**.

(1S,2R,3S,5R)-3-Ацетилсульфанил-6,6-диметилнорпинан-2-карбоновая кислота (1b). Способ *a*. Растворитель Et_2O . Время реакции 0.5 ч. Выход 0.085 г (35%), вязкая жидкость, (0.2, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420 уш.ср (ОН), 1722 о.с ($\text{C}^{10}=\text{O}$), 1693 о.с ($\text{C}^{11}=\text{O}$), 1126 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.93 с (3H, H^8), 1.23 с (3H, H^9),

1.23–1.28 м (1H, H^{7a}), 1.90–2.00 м (2H, H^{4a} , H^5), 2.05 с (1H, ОН), 2.31 с (3H, H^{12}), 2.38–2.49 м (1H, H^{7b}), 2.49–2.57 м (1H, H^1), 2.71–2.84 м (1H, H^{4b}), 2.96 д.д (1H, H^2 , J 4.7, 2.9 Гц), 4.53 квин. (1H, H^3 , J 4.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.9 (C^8), 26.6 (C^9), 30.0 (C^{12}), 30.2 (C^7), 32.5 (C^3), 36.6 (C^4), 38.0 (C^6), 40.7 (C^5), 43.6 (C^1), 51.4 (C^2), 179.4 (C^{10}), 195.3 (C^{11}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 265 (11) $[\text{M}+23]^+$, 242 (100) $[\text{M}]^+$, 224 (74) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. Найдено, %: С 59.67; Н 7.51; S 13.03. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 59.47; Н 7.49; S 13.23.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-2-формилнорпинан-3-сульфонилхлорид (3a). Способ *б*. Растворитель $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$, 5:1. Время реакции 0.5 ч. Содержание в реакционной смеси с соединениями **2**, **3b** 22%. Отнесение сигналов сульфонила хлорида **3a** выполнено по спектрам смеси с соединениями **2**, **3b**. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1732 о.с (C=O), 1371 с ($\text{SO}_2^{\text{ас}}$), 1167 с ($\text{SO}_2^{\text{с}}$), 588 с (C–S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.68 с (3H, H^8), 1.28 с (3H, H^9), 1.55 д (1H, H^{7a} , J 11.2 Гц), 2.09–2.17 м (1H, H^5), 2.49–2.62 м (3H, H^{7b} , H^4), 2.62–2.69 м (1H, H^1), 3.43 д.д (1H, H^2 , J 5.3, 2.4 Гц), 4.52 м (1H, H^3), 9.66 с (1H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.4 (C^8), 26.2 (C^9), 27.7 (C^4), 29.1 (C^7), 38.9 (C^6), 39.8 (C^5), 40.6 (C^1), 53.9 (C^2), 63.1 (C^3), 198.0 (C^{10}). Найдено, %: С 48.05; Н 6.08; S 12.62. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 47.90; Н 6.03; S 12.79.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-3-хлорсульфонилнорпинан-2-карбоновая кислота (3b). Способ *a*. Растворитель $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$, 5:1. Время реакции 0.5 ч. Выход 0.216 г (81%), белый порошок, т.пл. 124–126°C, (0.4, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2663 уш.с (ОН), 1707 о.с (C=O), 1371 с ($\text{SO}_2^{\text{ас}}$), 1165 с ($\text{SO}_2^{\text{с}}$), 590 с (C–S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 с (3H, H^8), 1.28 с (3H, H^9), 1.45 д (1H, H^{7a} , J 10.6 Гц), 2.09–2.17 м (1H, H^5), 2.49 д.д (1H, H^{7b} , J 10.6, 5.3 Гц), 2.54–2.62 м (2H, H^4), 2.63–2.70 м (1H, H^1), 3.53 д.д (1H, H^2 , J 5.9, 2.9 Гц), 5.00 квин (1H, H^3 , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.5 (C^8), 26.3 (C^9), 27.9 (C^4), 28.8 (C^7), 38.6 (C^6), 39.5 (C^5), 43.4 (C^1), 46.1 (C^2), 65.9 (C^3), 177.9 (C^{10}). Найдено, %: С 47.56; Н 5.72; S 12.15. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 47.03; Н 5.67; S 12.02.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-3-сульфонорпинан-2-карбоновая кислота (4b). Способ *a*. Растворитель $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$, 5:1. Время реакции 3 ч. Выход 0.188 г (76%), порошок кремового цвета, (0.3,

H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3394 с (ОН), 2511 (ОН), 1718 с (C=O), 1220, 1174, 1151 с (SO₂), 1040 с (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м.д.: 0.70 с (3H, H⁸), 1.06–1.15 м (4H, H^{7a}, H⁹), 1.84–1.92 м (1H, H⁵), 2.02 д.т (1H, H^{4a}, *J* 14.1, 4.1 Гц), 2.21–2.39 м (3H, H¹, H^{7b}, H^{4b}), 3.07 д.д (1H, H², *J* 6.2, 2.6 Гц), 3.93 д.д.д (1H, H³, *J* 11.0, 5.4, 5.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ , м.д.: 20.8 (C⁸), 26.1 (C⁹), 27.7 (C⁴), 28.9 (C⁷), 37.7 (C⁶), 39.6 (C⁵), 43.4 (C¹), 46.8 (C²), 50.5 (C³), 178.1 (C¹⁰). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 247 (100) [M–1]⁺. Найдено, %: C 48.78; H 6.58; S 12.85. C₁₀H₁₆O₅S. Вычислено, %: C 48.37; H 6.50; S 12.91.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-3-этоксисульфони-норпинан-2-карбоновая кислота (5b). К раствору 0.267 г (1 ммоль) сульфохлорида **3b** в 20 мл этанола прибавляли силикагель объемом 10 мл, перемешивали 1 ч, затем отфильтровывали. Этанол удаляли под вакуумом. Продукты из сухого остатка выделяли методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент — петролейный эфир—Et₂O, 5:1). Выход 0.138 г (50%), вязкая прозрачная жидкость, (0.2, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3242 с (ОН), 1708 с (C=O), 1134 (SO₂^{ас}), 1170 с (SO₂^с), 1002 с (C–O), 918 с (S–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.85 с (3H, H⁸), 1.26 с (3H, H⁹), 1.38 т (3H, H^{Et}, *J* 7.3 Гц), 1.45 д (1H, H^{7a}, *J* 10.6 Гц), 2.00–2.09 м (1H, H⁵), 2.37–2.50 м (3H, H^{7b}, H⁴), 2.54–2.62 м (1H, H¹), 3.42 д.д (1H, H², *J* 5.3, 2.9 Гц), 4.28–4.47 м (3H, H³, H^{Et}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.0 (C^{Et}), 21.3 (C⁸), 26.5 (C⁹), 26.9 (C⁴), 28.8 (C⁷), 38.3 (C⁶), 39.3 (C⁵), 43.0 (C¹), 45.7 (C²), 49.9 (C³), 67.1 (C^{Et}), 178.6 (C¹⁰). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 276 (100) [M]⁺, 552 (10) [2M]⁺. Найдено, %: C 52.26; H 7.39; S 11.71. C₁₂H₂₀O₅S. Вычислено, %: C 52.15; H 7.29; S 11.60.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-2-метоксикарбонил-норпинан-3-сульфоная кислота (6). Получен по методике [25]. Выход 0.223 г (85%), вязкая прозрачная жидкость. (0.2, H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3429 уш.с (ОН), 1728 с (C=O), 1220 (SO₂^{ас}), 1043 с (SO₂^с), 1014 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ , м.д.): 0.67 с (3H, H⁸), 1.08 с (3H, H⁹), 1.12 д (1H, H^{7a}, *J* 9.9 Гц), 1.84–1.92 м (1H, H⁵), 1.98–2.08 м (1H, H^{4a}), 2.20–3.39 м (3H, H^{7b}, H¹, H⁴), 3.10 д (1H, H², *J* 3.3 Гц), 3.61 с (3H, H^{Me}), 3.98 д.д.д (1H, H³, *J* 10.4, 5.1, 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O, δ , м.д.): 20.7 (C⁸), 26.0 (C⁹), 27.7 (C⁴), 28.9 (C⁷), 37.7 (C⁶), 39.6 (C⁵), 43.4 (C¹), 46.9 (C²), 50.5 (C³), 52.7 (C^{Me}), 177.1 (C¹⁰). Найдено, %:

C 50.15; H 7.00; S 12.60. C₁₁H₁₈O₅S. Вычислено, %: C 50.36; H 6.92; S 12.22.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, реакцией *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил)]тиоацетата с диоксидом хлора получены новые полифункциональные сульфанил- и сульфонилопроизводные, в том числе водорастворимые сульфоновые кислоты, с высокими выходами. Показано, что в условиях малополярных растворителей в первую очередь реализуется направление реакции с окислением альдегидной группы до карбоксильной, а в случае высокополярных растворителей — окисляется атом серы с последующим деацетилированием. Выявлено влияние катализатора VO(асас)₂ на хемоселективность реакции в условиях малополярного Et₂O. Содержание карбоксисульфохлорида в присутствии катализатора увеличивается с 26 до 88%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600073–3) и научно-образовательного центра мирового уровня “Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования” с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) “Химия” Института химии Коми НЦ УрО РАН. Рентгеноструктурные исследования выполнены в ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за счет государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют о соблюдении этических стандартов и об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Субботина Светлана Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0512-3478>

Гребенкина Ольга Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-104X>

Грибков Павел Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-4620>

Герасимова Дарья Павловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9770-196X>

Лодочникова Ольга Александровна, ORCID:
https://orcid.org/0000-0001-9614-5092

Лезина Ольга Михайловна, ORCID:
https://orcid.org/0000-0002-6105-5641

Гильфанов Ильмир Рафисович, ORCID:
https://orcid.org/0000-0003-4351-3378

Никитина Лилия Евгеньевна, ORCID:
https://orcid.org/0000-0003-2113-5732

Рубцова Светлана Альбертовна, ORCID:
https://orcid.org/0000-0003-1224-8751

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paduch R., Kandefers-Szerszen M., Trytek M., Fiedurek J. *Arch. Immun. Ther. Exp.* **2007**, 55, 315–327. doi 10.1007/s00005-007-0039-1
2. Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. *Усп. хим.* **2021**, 90, 488–510. [Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, 90, 488–510.] doi 10.1070/RCR4969
3. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Баев Д.С., Полежаева О.А., Зыбкина А.В., Щербачев Д.Н., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2019**, 68, 1041–1046. [Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaya O.I., Baev D.S., Polezhaeva O.A., Zybina A.V., Shcherbakov D.N., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, 68, 1041–1046.] doi 10.1007/s11172-019-2517-0
4. Никитина Л.Е., Киселев С.В., Старцева В.А., Лодочникова О.А., Рахматуллина А.А., Федюнина И.В., Гильфанов И.Р., *Изв. АН. Сер. Хим.* **2019**, 68, 1031–1035. [Nikitina L.E., Kiselev S.V., Startseva V.A., Lodochnikova O.A., Rakhmatullina A.A., Fedyunina I.V., Gilfanov I.R., *Russ. Chem. Bull.*, **2019**, 68, 1031–1035.] doi 10.1007/s11172-019-2515-2
5. Гребенкина О.Н., Лезина О.М., Измest'ев Е.С., Судариков Д.В., Пестова С.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 844–852. [Grebyonkina O.N., Lezina O.M., Izmet'ev E.S., Sudarikov D.V., Pestova S.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 860–868.] doi 10.1134/S1070428017060082
6. Lezina O.M., Subbotina S.N., Frolova L.L., Rubtsova S.A., Sudarikov D.V. *Molecules.* **2021**, 26, 5245–5259. doi 10.3390/molecules26175245
7. Котеков Н.А., Белогурова Н.В., Зырянов В.А., Тупикина В.Г., Петров А.Ю. Пат. 2119332. (1995) РФ. *Б.И.* **1998**, № 27.
8. Гребенкина О.Н., Лезина О.М., Измest'ев Е.С., Фролова Л.Л., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1510–1519. [Grebyonkina O.N., Lezina O.M., Izmet'ev E.S., Frolova L.L., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1469–1475.] doi 10.1134/S0514749219100045

9. Лезина О.М., Гребенкина О.Н., Судариков Д.В., Крымская Ю.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 1391–1398. [Lezina O.M., Grebyonkina O.N., Sudarikov D.V., Krymskaya Yu.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1359–1367.] doi 10.1134/S1070428015100012
10. Nishiguchi A., Maeda K., S. Miki. *Synthesis.* **2006**, 24, 4131–4134. doi 10.1055/s-2006-950353
11. Kim D.W., Ko Y.K., Kim S.H. *Synthesis.* **1992**, 12, 1203–1204. doi 10.1055/s-1992-26333
12. Kværnø L., Werder M., Hauser H., Carreira E. M. *Organic Lett.* **2005**, 7, 1145–1148. doi 10.1021/ol0502127
13. Humljana J., Gobec S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4069–4072. doi 10.1016/j.tetlet.2005.04.011
14. Monnee M.C.F., Marijine M.F., Brouwer A.J., Liskamp R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7991–7995. doi 10.1016/S0040-403901387-3
15. Martínez-Ramos F., Vargas-Díaz M.E., Chacón-García L., Tamariz J., Joseph-Nathan P., Zepeda L. G. *Tetrahedron Asym.* **2001**, 12, 3095–3103. doi 10.1016/S0957-416600545-6
16. Якупов М.З., Ляпина Н.К., Шерешовцев В.В., Имашев У.Б. *Кинет. Катал.* **2001**, 42, 673–676. [Yakupov M.Z., Lyapina N.K., Shereshevets V.V., Imashev U.B. *Kinet. Catal.* **2001**, 42, 609.] doi 10.1023/A:1012307311387
17. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3–10. doi 10.1107/s1600576714022985
18. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
19. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
20. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
21. Spek A. L. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2009**, 65, 148.
22. Macrae C.F., Sovago I., Cottrell S.J., Galek P.T.A., McCabe P., Pidcock E., Platings M., Shields G.P., Stevens J.S., Towler M., Wood P.A. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, 53, 226–235. doi 10.1107/S1600576719014092
23. Петренко Н.Ф., Мокиенко А.В. *Диоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки.* Одесса: Optimum. **2005**, 371.
24. Rowe P.A., Jones M. M. *Inorganic Syntheses.* Ed. Th. Moeller. N.Y.–Toronto–London: McGraw-Hill Book Company, Inc. **1957**, 5, 113–116. doi 10.1002/9780470132364.ch30
25. Измest'ев Е.С., Петухов Д.В., Пестова С.В., Рубцова С.А. *ЖОрХ.* **2023**, 59, 106–118. [Izmet'ev E.S., Petukhov D.V., Pestova S.V., Rubtsova S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 59, 67–77.] doi 10.31857/S0514749223010093

Synthesis of New Sulfonic Acid Derivatives by the Reaction of *S*-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Formyl-6,6-dimethylnorpinan-3-yl Thioacetate with Chlorine Dioxide

S. N. Subbotina^a, O. N. Grebyonkina^a, P. V. Gribkov^a, D. P. Gerasimova^b,
O. A. Lodochnikova^b, I. R. Gilfanov^c, L. E. Nikitina^d, O. M. Lezina^{a,*}, and S. A. Rubtsova^a

^a*Institute of Chemistry, Federal Research Center, Komi Scientific Center of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences,*

ul. Pervomayskaya, 48, Syktyvkar, 167000 Russia

^b*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences,*

ul. Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia

^c*Kazan National Research Technological University,*

ul. K. Marksa, 68, Kazan, 420015 Russia

^d*Kazan State Medical University,*

ul. Butlerova, 49, Kazan, 420012 Russia

**e-mail: lezina-om@yandex.ru*

Received May 30, 2023; revised June 8, 2023; accepted June 10, 2023

New polyfunctional compounds of the pinane series, 2-carboxy-3-thioacetate, 2-carboxy-3-sulfonyl chloride, and 2-carboxy-3-sulfonic acid that are promising intermediate products in organic synthesis, were synthesized for the first time by the reaction of *S*-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-dimethyl-2-formylnorpinan-3-yl) thioacetate with chlorine dioxide. The major reaction pathway in nonpolar solvents involves oxidation of the aldehyde group to carboxy, whereas oxidation of the sulfur atom, followed by deacetylation, occurs in highly polar solvents. The effect of VO(acac)₂ as catalyst on the reaction chemoselectivity in weakly polar diethyl ether was revealed.

Keywords: (–)-myrtenal, thioacetate, chlorine dioxide, oxidation, sulfonyl acid, sulfonic chloride

СИНТЕЗ ПОЛИДИФЕНИЛЕНФТАЛИДА НА ОСНОВЕ 3,3-БИС-(4-БРОМФЕНИЛ)ФТАЛИДА

© 2024 г. Т. А. Янгиров^{а,*}, Н. Г. Гилева^а, А. А. Фатыхов^а, Е. С. Мещерякова^б,
Л. М. Халилов^б, В. А. Крайкин^а

^а Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

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

Поступила в редакцию 29.05.2023 г.

После доработки 11.06.2023 г.

Принята к публикации 13.06.2023 г.

Ацилированием бромбензола 3-хлор-3-(4-бромфенил)фталидом синтезирован 3,3-бис-(4-бромфенил)фталид. Данное соединение было использовано в качестве мономера для синтеза полидифениленфталида поликонденсацией по реакции Ni(0)-катализируемого сочетания. Представленные результаты открывают новый подход для получения полиариленфталидов.

Ключевые слова: 3,3-бис-(4-бромфенил)фталид, полидифениленфталид, мономеры, реакция сочетания, катализ

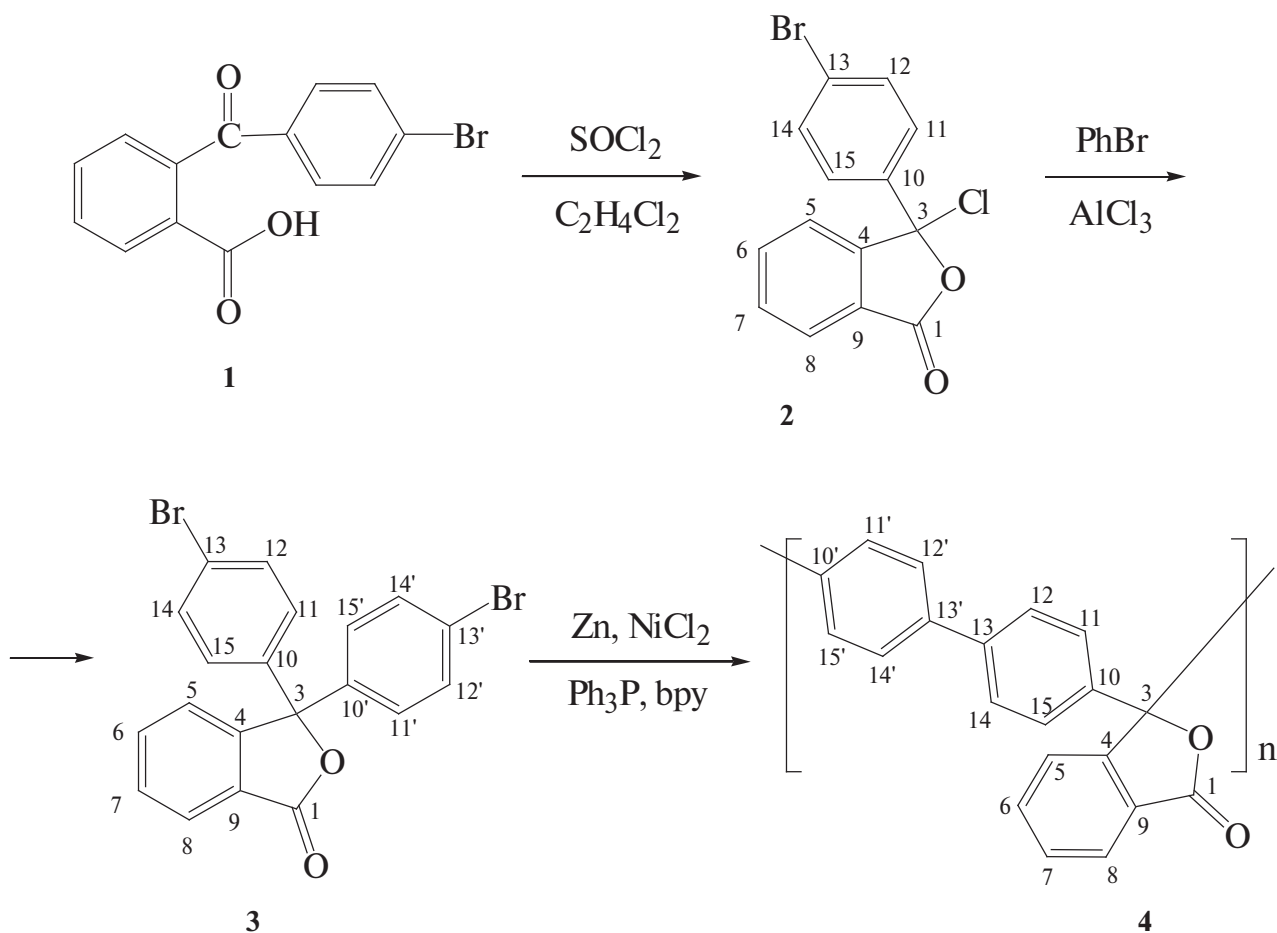
DOI: 10.31857/S0514749224040086, EDN: RZAAYP

ВВЕДЕНИЕ

Ароматические полимеры класса полиариленфталидов представляют интерес в качестве конструкционных материалов благодаря ценным физико-механическим свойствам и высокой термостабильности [1, 2]. Помимо этого, полиариленфталиды, способные в субмикронных пленках переходить в электропроводящее состояние, могут использоваться при создании микро- и нанoeлектронных устройств [3]. Среди полиариленфталидов наиболее широко исследован полидифениленфталид, у которого были обнаружены такие необычные свойства как огромное магнетосопротивление [4], обратимое электронное переключение [5], анизотропия проводимости [6]. Сообщается о наличии у полидифениленфталида перспективных оптических свойств, обусловленных фото- и электролюминесценцией [7, 8].

Традиционно полиариленфталиды получают на основе псевдохлорангидридов *о*-кетокарбоновых кислот поликонденсацией по реакции Фриделя–Крафтса [1]. Основным мономером в синтезе полидифениленфталида в настоящее время является псевдохлорангидрид 2-(4-фенилбензоил)бензойной кислоты [9, 10]. Протекание полимеробразующей реакции может сопровождаться побочными процессами [11], такими как разветвление вследствие конденсации хлорангидридных групп по ароматическому фрагменту основной цепи, гидролиз концевых хлорангидридных групп, образование эфирных концевых групп (при выделении полимера в спирт). При увеличении температуры, продолжительности синтеза, концентрации мономеров и катализатора содержание побочных структур в полимере увеличивается. В этих случаях наблюдается перегруппировка дифенилфталидных звеньев

Схема



полимерной цепи в антроновые структуры, а также происходит обрыв цепи в результате внутримолекулярного дегидрохлорирования псевдохлорангидридных концевых групп с последующим превращением в антрахиноновые группы [11, 12].

Образующиеся концевые и серединные дефектные структуры оказывают существенное влияние на физико-химические свойства полимеров. Так, было показано, что разветвления макромолекул, антроновые и антрахиноновые звенья снижают термостабильность полиариленфталидов [13, 14]. Кроме того, антрахиноновые группы, придавая полимерам желто-коричневую окраску, ухудшают их оптические и фотолуминесцентные характеристики [14, 15].

В настоящей работе синтез полидифенилфталотида был осуществлен с использованием метода, в основе которого лежит реакция гомосочета-

ния галогензамещенных аренов, катализируемая комплексом $\text{Ni}(0)$. Поликонденсация по реакции $\text{Ni}(0)$ -катализируемого сочетания, разработанная для синтеза ароматических полимеров [16, 17], исключает протекание указанных выше побочных процессов, приводящих к образованию дефектных структур в полимерной цепи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее мы провели димеризацию 3-метокси-3-(4-бромарил)фталидов под действием комплекса $\text{Ni}(0)$, который образуется *in situ* при восстановлении NiCl_2 цинковым порошком в присутствии 2,2'-бипиридина и трифенилфосфина [18].

С целью реализации данного подхода применительно к синтезу полидифенилфталотида нами в качестве мономера был использован 3,3-бис-(4-бромфенил)фталид (3). Мономер 3

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

получали ацилированием бромбензола 3-хлор-3-(4-бромфенил)фталидом (**2**) в присутствии хлористого алюминия. Предварительно была синтезирована 2-(4-бромбензоил)бензойная кислота (**1**), которую затем трансформировали в соединение **2** нагреванием в смеси хлористого тионила и дихлорэтана (см. схему).

Строение продукта **3** подтверждено данными элементного анализа, а также ИК- и ЯМР-спектроскопии. Окончательное доказательство его молекулярной структуры выполнено с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 1). Монокристаллы соединения **3** были получены кристаллизацией из смеси хлороформа и метанола (2:1). Диэдральные углы между плоскостями фталидного цикла и фениленовых групп составляют $99.77(8)^\circ$ и $76.41(9)^\circ$.

Поликонденсация мономера **3** по реакции сочетания в присутствии никелевого катализатора привела практически с количественным выходом к целевому полидифениленфталиду **4** с молекулярной массой $M_w = 4.5 \times 10^3$ ($M_w/M_n = 1.57$). Полимер **4**, выделенный из реакционной смеси, имел слегка желтоватую окраску, которая сохранялась после переосаждения. Однако в ходе дробного осаждения полимера в системе ДМФА– CHCl_3 с выходом 20% была выделена фракция, не имеющая окраски. При добавлении хлороформа к раствору исходного полимера в ДМФА вначале начинается осажаться окрашенная фракция. Бесцветная фракция сохраняется в хлороформном растворе в течение 1 суток, затем образуется студенистый осадок. Сигналы в спектре ЯМР ^{13}C очищенного полимера **4** соответствуют углеродным атомам фталидных групп и дифенильных фрагментов основной цепи [19] и подтверждают структуру полидифениленфталида. Спектр окрашенной фракции полимера, помимо сигналов, характерных для полидифениленфталида, содержит также ряд пиков (в области ~ 130 и ~ 145 м.д.), соответствующих побочным структурам, которые не удалось идентифицировать.

Следует отметить, что в отличие от синтезированного нами полимера **4**, полидифениленфталид, получаемый традиционным способом по реакции Фриделя–Крафтса, хорошо растворим в хлороформе. Растворимость полимеров, по-

строенных из одинаковых мономерных звеньев, может различаться в зависимости от степени регулярности. Так, полимеры, содержащие даже небольшие (ниже пределов обнаружения физическими методами) последовательности звеньев одинаковой конфигурации, склонны к кристаллизации и застудневанию из растворов вследствие появления кристаллических узлов и образования пространственной сетки макромолекул [20]. Можно заключить, что полидифениленфталид **4**, получаемый Ni(0)-катализируемой поликонденсацией 3,3-бис-(4-бромфенил)фталида (**3**), имеющего несимметричное расположение диэдральных углов между плоскостями фталидного и фенильных фрагментов, содержит в основной цепи участки со стереорегулярным расположением фталидных групп. Этим он отличается от атактического полидифениленфталида, синтезируемого по реакции электрофильного замещения из псевдохлорангидрида 2-(4-фенилбензоил)бензойной кислоты через образование промежуточного карбокатиона, имеющего плоское строение.

Полимер **4** хорошо растворяется в концентрированной серной кислоте, в которой образует интенсивно окрашенный раствор фиолетово-синего цвета, характерного для ионизированной формы полидифениленфталида [21].

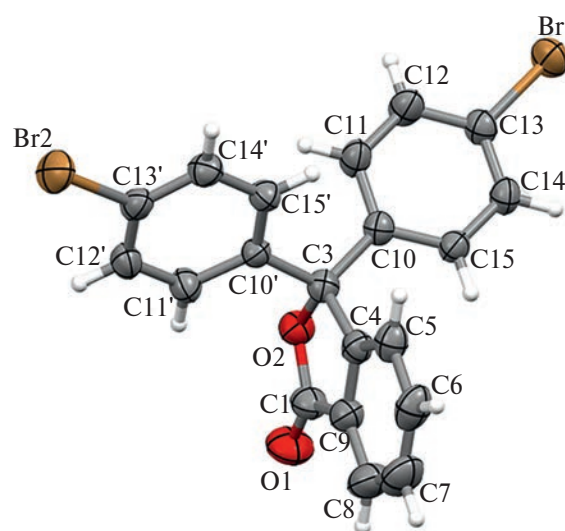


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$) по данным РСА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез 2-(4-бромбензоил)бензойной кислоты (**1**) осуществляли по методике из литературы [22].

3-Хлор-3-(4-бромфенил)фталид (2) [23]. К 7.0 г (23.0 ммоль) кислоты **1** прибавляли 15 мл 1,2-дихлорэтана и 7 мл хлористого тионила, затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 8 ч. Дихлорэтан и избыток SOCl_2 отгоняли, остаток сушили в вакууме при 90°C до постоянной массы. Выход 7.4 г (99%). Вязкая масса желтоватого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3071; 1790 ($\text{C}=\text{O}$); 1577; 1468; 1396; 1285; 1227; 1103; 1074; 1013; 988; 889; 818; 785; 752; 694; 540; 488. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.52 д (2H, H^{12} , H^{14} , J 8.8 Гц); 7.55 д (2H, H^{11} , H^{15} , J 8.8 Гц); 7.62 т (1H, H^7 , J 7.9 Гц); 7.65 д (1H, H^5 , J 7.9 Гц); 7.77 т (1H, H^6 , J 7.9 Гц); 7.92 д (1H, H^8 , J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 99.14 (C^3); 123.27 (C^5); 123.44 (C^{13}); 124.38 (C^9); 126.01 (C^8); 127.54 (C^{11} , C^{15}); 131.00 (C^7); 131.96 (C^{12} , C^{14}); 135.58 (C^6); 137.31 (C^{10}); 150.77 (C^4); 166.68 (C^1). Найдено, %: C 52.15; H 2.39; Cl+Br 35.69. Вычислено, %: C 51.97; H 2.49; Cl+Br 35.65.

3,3-бис-(4-Бромфенил)фталид (3). В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, помещали 7.25 г (22.4 ммоль) соединения **2** и 45 мл бромбензола. Смесь нагревали до 50°C в токе аргона и небольшими порциями при постоянном перемешивании вносили 7.5 г (56.2 ммоль) хлористого алюминия, после чего перемешивание продолжали в течение 12 ч. По окончании синтеза реакционную смесь выливали в охлажденную воду со льдом и перемешивали. Избыток бромбензола отгоняли с водяным паром. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 , раствор встряхивали с 5%-ным водным раствором NaOH, затем с водой до нейтральной реакции, сушили над CaCl_2 и упаривали. Продукт очищали перекристаллизацией с активированным углем из смеси бензол–этанол (1:3) и сушили в вакууме при 120°C до постоянной массы. Выход 7.6 г (76%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 185–186.5°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3092; 1763 ($\text{C}=\text{O}$); 1597; 1483; 1396; 1283; 1254; 1225; 1207; 1078; 1011; 978; 930; 694; 820; 758; 716; 505. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.20 д (4H, $\text{H}^{11,11'}$, $\text{H}^{15,15'}$, J 8.5 Гц); 7.47 д (4H, $\text{H}^{12,12'}$, $\text{H}^{14,14'}$, J 8.5 Гц); 7.54 д (1H, H^5 , J 7.6 Гц); 7.59 т (1H, H^7 , J 7.6 Гц); 7.73 т (1H, H^6 , J 7.6 Гц); 7.96 д (1H, H^8 , J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 90.49 (C^3); 123.17 ($\text{C}^{13,13'}$); 123.92 (C^5); 125.35 (C^9); 126.37 (C^8); 128.76

($\text{C}^{11,11'}$, $\text{C}^{15,15'}$); 129.87 (C^7); 131.82 ($\text{C}^{12,12'}$, $\text{C}^{14,14'}$); 134.54 (C^6); 139.52 ($\text{C}^{10,10'}$); 151.00 (C^4); 169.12 (C^1). Масс-спектр, m/z : 442.9267 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 54.16; H 2.65; Br 36.18. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 54.09; H 2.72; Br 35.98. M 441.9205.

Полидифениленфталид (4). В реактор с термостатирующей рубашкой, подключенный к аргонной линии и к вакуумной системе, загружали 2.50 г (5.62 ммоль) мономера **3**, 1.31 г (20 ммоль) цинкового порошка, 0.0365 г (0.28 ммоль) хлорида никеля (II), 0.0439 г (0.28 ммоль) 2,2'-бипиридина и 2.2 г (8.4 ммоль) трифенилфосфина. Реактор трижды вакуумировали и заполняли сухим аргоном. С помощью шприца в реактор вводили 7.5 мл ДМФА, через который предварительно в течение 30 мин пропускали сухой аргон. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при 80°C в течение 12 ч, затем разбавляли 15 мл ДМФА, отфильтровывали от остатков цинковой пыли и осаждали в избытке метанола. Полимер отфильтровывали и сушили. Выход 1.55 г (97%). Продукт очищали переосаждением в метанол из раствора в ДМФА. Для дополнительной очистки осуществляли дробное осаждение полимера из 15%-ного раствора в ДМФА хлороформом. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3032; 2360; 1772 ($\text{C}=\text{O}$); 1598; 1494; 1463; 1386; 1286; 1253; 1228; 1104; 1084; 972; 930; 821; 798; 758; 693; 542. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.44 уш.с (4H, $\text{H}^{12,12'}$, $\text{H}^{14,14'}$); 7.52 уш.с (5H, H^5 , $\text{H}^{11,11'}$, $\text{H}^{15,15'}$); 7.65 уш.с (1H, H^7); 7.72 уш.с (1H, H^6); 7.96 уш.с (1H, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 91.22 (C^3); 124.15 (C^5); 125.49 (C^9); 126.12 (C^8); 127.21 ($\text{C}^{12,12'}$, $\text{C}^{14,14'}$); 127.63 ($\text{C}^{11,11'}$, $\text{C}^{15,15'}$); 129.57 (C^7); 134.37 (C^6); 140.10 ($\text{C}^{10,10'}$); 140.46 ($\text{C}^{13,13'}$); 151.70 (C^4); 169.53 (C^1). Найдено, %: C 84.36; H 4.23. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 84.49; H 4.25.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance III (Германия) при 500 и 126 МГц соответственно, в CDCl_3 . ИК-спектры записывали на приборе Shimadzu IR Prestige-21 (Япония). Масс-спектры получали на хромато-масс-спектрометре высокого разрешения Agilent 6530 Q-TOF LC/MS (США) с ионизацией электроспреем. Данные элементного анализа получены на CHNS-анализаторе Euro EA 3000 (Италия). Молекулярную массу полимера **4** измеряли методом гель-проникающей хроматографии с ка-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

либровкой по полистиролу на жидкостном хроматографе Маэстро ВЭЖХ Interlab (Россия), температура разделения 30°C, элюент – ТГФ.

РСА выполняли на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent XCalibur (Gemini, Eos) (графитовый монохроматор, MoK_α -излучение, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 62^\circ$, $T = 293\text{K}$). Структуры расшифрованы и уточнены в рамках программ SHELXT [24] и SHELXL [25].

Кристаллы соединения **3** моноклинные, $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$ (M 444.12). При 293K a 14.5913(10), b 8.0483(6), c 14.1950(7) Å; α 90, β 92.494(6), γ 90 град, V 1665.41(19) Å³, пространственная группа $P2_1/c$, Z 4, $d_{\text{выч.}}$ 1.771 г/см³, μ 4.876 мм⁻¹. Измерены интенсивности 41538 отражений (8435 независимых, R_{int} 0.0835). Окончательные значения факторов расходимости wR_2 0.2248, R_1 0.1310 для всех отражений, wR_2 0.1834, R_1 0.0638 для отражений с $I \geq 2\sigma(I)$. Кристаллографические данные структуры **3** депонированы в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>; номер депонента CCDC2279926).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен новый метод синтеза полидифениленфталида, основанный на поликонденсации 3,3-бис-(4-бромфенил)фталида по реакции Ni(0)-катализируемого гомосочетания. Предлагаемый метод открывает новый маршрут к получению полимеров класса полиариленифталидов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Регистрацию ЯМР, ИК, масс-спектров и элементный анализ осуществляли на оборудовании ЦКП “Химия” УФИХ УФИЦ РАН. Рентгеноструктурный анализ выполняли на оборудовании ИНК УФИЦ РАН в рамках РЦКП “Агидель” УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Госзадания (номер государственной регистрации 122031400279–9, FMRS-2022–0049).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Янгиров Тагир Айратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7267-9716>

Гилева Наталья Георгиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-7067>

Фатыхов Ахнэф Амирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7839-7402>

Мещерякова Екатерина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9401-8153>

Халилов Леонард Мухибович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2095-9097>

Крайкин Владимир Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8826-8885>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салазкин С.Н. *Высокомолекулярное соединение*. Сер. Б. **2004**, 46, 1244–1269 [Salazkin S.N. *Polym. Sci., Ser. B*. **2004**, 46, 203–223.]
2. Салазкин С.Н., Шапошникова В.В., Мачуленко Л.М., Гилева Н.Г., Крайкин В.А., Лачинов А.Н. *Высокомолекулярное соединение*. Сер. А. **2008**, 50, 399–417. [Salazkin S.N., Shaposhnikova V.V., Machulenko L.M., Gileva N.G., Kraikin V.A., Lachinov A.N. *Polym. Sci., Ser. A*. **2008**, 50, 243–259.] doi 10.1007/s11498-008-3002-y
3. Yusupov A.R., Gadiev R.M., Lachinov A.N., Kornilov V.M., Kalimullina L.R., Galiev A.F., Kian M., Salazkin S.N. *Synth. Met.* **2021**, 274, 116733. doi 10.1016/j.synthmet.2021.116733
4. Лачинов А.А., Карамов Д.Д., Лачинов А.Н. *ФТП*. **2021**, 55, 147–151 [Lachinov A.A., Karamov D.D., Lachinov A.N. *Semiconductors*. **2021**, 55, 202–206.] doi 10.1134/S1063782621020184
5. Галиев А.Ф., Лачинов А.А., Карамов Д.Д., Лачинов А.Н., Юсупов А.Р., Киян М.Ф. *Поверхность. Рентген., синхротрон. и нейтрон. исслед.* **2021**, 68–74. [Galiev A.F., Lachinov A.A., Karamov D.D., Lachinov A.N., Yusupov A.R., Kian M.F. *J. Synch. Investig.* **2021**, 15, 601–606.] doi 10.1134/S1027451021030253
6. Шалыгина Е.Е., Харламова А.М., Макаров А.В., Каминская Т.П., Шалыгин А.Н. *ФТТ*. **2018**, 60, 1693–1698. [Shalygina E.E., Kharlamova A.M., Makarov A.V., Kaminskaya T.P., Shalygin A.N. *Phys. Solid. State*. **2018**, 60, 1737–1743.] doi 10.1134/S1063783418090287
7. Антипин В.А., Мамыкин Д.А., Лачинов А.Н., Ковалев А.А., Остатов С.С., Салазкин С.Н., Казаков В.П. *Хим. высоких энергий*. **2010**, 44, 340–344. [Antipin V.A., Mamykin D.A., Lachinov A.N., Kovalev A.A., Ostakhov S.S., Salazkin S.N., Kazakov V.P. *High Energy Chem.* **2010**, 44, 311–315.] doi 10.1134/S0018143910040090

8. Антипин В.А., Лачинов А.Н., Мамыкин Д.А., Ковалев А.А., Остахов С.С., Шапошникова В.В., Салазкин С.Н., Казаков В.П. *Хим. высоких энергий*. **2010**, *44*, 345–347. [Antipin V.A., Lachinov A.N., Mamykin D.A., Kovalev A.A., Ostakhov S.S., Shaposhnikova V.V., Salazkin S.N., Kazakov V.P. *High Energy Chem.* **2010**, *44*, 316–319.] doi 10.1134/S0018143910040107
9. Золотухин М.Г., Ковардаков В.А., Салазкин С.Н., Рафиков С.Р. *Высокомол. соед. Сер. А*. **1984**, *26*, 1212–1217. [Zolotukhin M.G., Kovardakov V.A., Salazkin S.N., Rafikov S.R. *Polym. Sci. U.S.S.R.* **1984**, *26*, 1355–1361.] doi 10.1016/0032–3950(84)90047–9
10. Zolotukhin M.G., Kozlov V.G., Sorokina Y.L., Sedova E.A., Nefedjev K.V., Gileva N.G. *Angew. Makromol. Chem.* **1993**, *212*, 1–12. doi 10.1002/apmc.1993.052120101
11. Салазкин С.Н., Золотухин М.Г., Ковардаков В.А., Рафиков С.Р., Дубровина Л.В., Гладкова Е.А., Павлова С.-С.А. *Высокомол. соед. Сер. А*. **1987**, *29*, 1431–1436. [Salazkin S.N., Zolotukhin M.G., Kovardakov V.A., Rafikov S.R., Dubrovina L.V., Gladkova Ye.A., Pavlova S.-S.A. *Polym. Sci. U.S.S.R.* **1987**, *29*, 1572–1578.] doi 10.1016/0032–3950(87)90419–9
12. Ковардаков В.А., Золотухин М.Г., Салазкин С.Н., Рафиков С.Р. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1983**, 941–943. [Kovardakov V.A., Zolotukhin M.G., Salazkin S.N., Rafikov S.R. *Russ. Chem. Bull.* **1983**, *32*, 853–855.] doi 10.1007/BF00953497
13. Крайкин В.А., Кузнецов С.И., Фаттахов Р.К., Мусина З.Н., Салазкин С.Н. *Высокомол. соед. Сер. А*. **2002**, *44*, 1380–1389. [Kraikin V.A., Kuznetsov S.I., Fattakhov R.K., Musina Z.N., Salazkin S.N. *Polym. Sci., Ser. A*. **2002**, *44*, 883–891.]
14. Мусина З.Н., Крайкин В.А., Гилева Н.Г., Ильясова Л.Т., Фатыхов А.А., Кузнецов С.И., Салазкин С.Н. *Высокомол. соед. Сер. А*. **2005**, *47*, 205–212. [Musina Z.N., Kraikin V.A., Gileva N.G., Il'yasova L.T., Fatykhov A.A., Kuznetsov S.I., Salazkin S.N. *Polym. Sci., Ser. A*. **2005**, *47*, 84–89.]
15. Крайкин В.А., Ковардаков В.А., Салазкин С.Н. *Высокомол. соед. Сер. А*. **2001**, *43*, 1399–1406. [Kraikin V.A., Kovardakov V.A., Salazkin S.N. *Polym. Sci., Ser. A*. **2001**, *43*, 885–891.]
16. Colon I., Kwiatkowski G. *J. Polym. Sci. A. Polym. Chem.* **1990**, *28*, 367–383. doi 10.1002/pola.1990.080280212
17. Ueda M., Ichikawa F. *Macromolecules*. **1990**, *23*, 926–930. doi 10.1021/ma00206a003
18. Янгиров Т.А., Гилева Н.Г., Фатыхов А.А., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Крайкин В.А. *ЖОрХ*. **2022**, *58*, 1000–1006. [Yangirov T.A., Gileva N.G., Fatykhov A.A., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kraikin V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1254–1259.] doi 10.1134/S1070428022090093
19. Zolotukhin M.G., Panasenko A.A., Sultanova V.S., Sedova E.A., Spirikhin L.V., Khalilov L.M., Salazkin S.N., Rafikov S.R. *Makromol. Chem.* **1985**, *186*, 1747–1753. doi 10.1002/macp.1985.021860902
20. Папков С.П. *Равновесие фаз в системе полимер – растворитель*. М.: Химия, **1981**, 80–97.
21. Крайкин В.А., Золотухин М.Г., Салазкин С.Н., Рафиков С.Р. *Высокомол. соед. Сер. А*. **1985**, *27*, 422–427. [Kraikin V.A., Zolotukhin M.G., Salazkin S.N., Rafikov S.R. *Polym. Sci. U.S.S.R.* **1985**, *27*, 474–480.] doi 10.1016/0032–3950(85)90032–2
22. Bayer E., Hayat S., Atta-ur-Rahman, Choudhary M.I., Khan K.M., Shah S.T.A., Imran-ul-Haq M., Anwar M.U., Voelter W. *Arzneimittelforschung*. **2005**, *55*, 588–597. doi 10.1055/s-0031–1296909
23. Bhatt M.V., Kamath K.M., Ravindranathan M. *J. Chem. Soc. C*. **1971**, 3344–3347. doi 10.1039/J39710003344
24. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
25. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of Polydiphenylenephthalide from 3,3-Bis-(4-bromophenyl)phthalide

T. A. Yangirov^{a, *}, N. G. Gileva^a, A. A. Fatykhov^a, E. S. Meshcheryakova^b,
L. M. Khalilov^b, and V. A. Kraikin^a

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

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

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

The acylation of bromobenzene with 3-(4-bromophenyl)-3-chlorophthalide gave 3,3-bis(4-bromophenyl)-phthalide which was used as a monomer to obtain poly(diphenylenephthalide) {poly(3-oxo-1H2-benzofuran-1,1-diyl[1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)} by polycondensation via the Ni(0)-catalyzed coupling. The described reaction provides a new synthetic approach to poly(arylenephthalides).

Keywords: 3,3-bis-(4-bromophenyl)phthalide, polydiphenylenephthalide, monomers, coupling reaction, catalysis

УДК 547.022.11

ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПРОЦЕССЕ ГИДРОЛИЗА ТРИГЛИЦЕРИДОВ. СЕЛЕКТИВНОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ОЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ РАПСОВОГО МАСЛА В СУБ- И СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ВОДНЫХ УСЛОВИЯХ

© 2024 г. А. У. Аетов^а, Р. А. Усманов^а, Р. Р. Габитов^а, С. В. Мазанов^а, В. Б. Вольева^{б, *},
А. В. Рыжакова^б, Р. З. Мусин^с, Ф. М. Гумеров^а, С. Д. Варфоломеев^б

^а ФГБОУ ВО Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Россия, 420015 Казань, ул. Карла Маркса, 68

^б ФГБУН Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук,
Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4

^с ФГБУН Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра
Российской академии наук, Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8

*e-mail: violetta.voleva@gmail.com

Поступила в редакцию 14.06.2023 г.

После доработки 23.06.2023 г.

Принята к публикации 26.06.2023 г.

Исследован гидролиз рапсового масла водой в суб- и сверхкритических водных условиях ($T = 573\text{--}653\text{ K}$, $p = 30\text{ МПа}$) на установке периодического действия. В отличие от традиционного гидролиза в гидротермальном процессе происходит *in situ* изменение кислотного состава гидролизата в результате превращения линолевой кислоты в олеиновую с возможностью ее селективного выделения со степенью чистоты, близкой к индивидуальному продукту, не требующему специальной очистки для использования в технических целях. Сформулирован ступенчатый механизм гидротермального процесса на основе анализа продуктов превращения индивидуальной линолевой кислоты.

Ключевые слова: рапсовое масло, вода, суб- и сверхкритическое водное состояние, гидролиз, линолевая кислота, олеиновая кислота, химические трансформации жирных кислот

DOI: 10.31857/S0514749224040098, EDN: RYXXXI

ВВЕДЕНИЕ

Задачей настоящего исследования явилась разработка нового подхода к получению олеиновой кислоты (ОК) из рапсового масла, альтернативного традиционному методу, основанному на каталитическом гидролизе с последующим фракционированием гидролизата для выделения индивидуальной ОК. Актуальность такой задачи определяется возросшей потребностью в ОК, базового продукта в синтезе современных высококачественных смазочных материалов, а также высокими требовани-

ями к экологическим характеристикам органических процессов.

Традиционный метод получения технической ОК имеет ряд существенных недостатков [1–4]. Он отличается высокой трудоемкостью, длительностью процесса, необходимостью очистки от катализатора, образованием значительных количеств загрязненных стоков.

Возможность устранения этих недостатков исследована в рамках гидротермального процесса с осуществлением гидролиза рапсового масла

в условиях образования суб- и сверхкритических флюидов (СКФ) воды (СКВ) [5–11].

Использование воды в околокритической области состояния ($T_{кр} = 647.1$ К, $p_{кр} = 22.06$ МПа) представляет особый интерес, что обусловлено изменением ее физико-химических свойств: низкой диэлектрической постоянной и малой прочностью водородных связей. СКВ становится универсальным растворителем, способным растворять органические соединения и газы. Это дает возможность проведения процессов в единой флюидной фазе с высокой концентрацией реагентов и скоростью реакций. Подтверждением этого является сверхкритическое водное окисление с использованием, главным образом, пероксидов и O_2 , при котором сложные органические соединения преобразуются в воду и CO_2 в течение нескольких минут [9, 10]. Гидролиз рапсового масла в среде СКВ ранее использован в качестве начальной стадии в двухстадийном методе синтеза биодизельного топлива [12], что привело к значительному ускорению синтеза в целом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения СКФ-гидролиза использованы рапсовое масло первого сорта, вода-дистиллят:

$n_D^{20} = 1.3329$, $\rho_4^{25} = 997.1$ кг/м³. Кислотный состав масла, исследованный хроматографически, представлен в табл. 1.

Эксперименты проведены на установке периодического действия [5, 6], позволяющей осуществлять процессы при температуре до 800 К и давлении до 30 МПа. Установка включает систему создания давления, систему измерения температуры и давления в автоклаве, а также регулирование температуры печи.

Система создания давления состоит из реакционной ячейки – автоклава объемом 40 мл и муфельной печи. Давление в автоклаве создается за счет изохорного нагревания смеси веществ. Температура измеряется с точностью ± 0.05 К.

Вода и масло при нормальных условиях не смешиваются, что затрудняет проведение процесса гидролиза. Для образования устойчивой водно-масляной эмульсии использовано ультразвуковое эмульгирование реакционной массы эмульгатором марки “UIP 1000HD” фирмы Hielcher (Германия). Ранее ультразвуковое эмульгирование применяли для получения биодизельного топлива в СКФ условиях, при этом увеличивался выход продукта реакции [7]. Эмульсию вода

Таблица 1. Кислотный состав рапсового масла

Кислота	Формула	Массовая доля кислот, %
Тетрадекановая (миристиновая)	$C_{13}H_{27}COOH$	0.02
Пентадекановая (пентадециловая)	$C_{14}H_{29}COOH$	0.01
Гексадеценная (пальмитолеиновая)	$C_{15}H_{29}COOH$	0.17
Гексадекановая (пальмитиновая)	$C_{15}H_{31}COOH$	6.46
Октадекадиеновая (линолевая)	$C_{17}H_{31}COOH$	21.69
Октадеценная (олеиновая)	$C_{17}H_{33}COOH$	67.67
Октадекановая (стеариновая)	$C_{17}H_{35}COOH$	3.12
Эйкозеновая (гондоиновая)	$C_{19}H_{37}COOH$	0.59
Эйкозановая (арахиновая)	$C_{19}H_{39}COOH$	0.22
Докозеновая (эруковая)	$C_{21}H_{41}COOH$	0.02
Докозановая (бегеновая)	$C_{21}H_{43}COOH$	0.03
Тетракозеновая (нервоновая)	$C_{23}H_{45}COOH$	<0.01
Тетракозановая (лигноцериновая)	$C_{23}H_{47}COOH$	<0.01
Σ		100 ± 0.01

+ масло при заданном объемном соотношении загружали в автоклав до полного заполнения объема. Нужных значений температуры и давления достигали нагреванием автоклава в муфельной печи. В окрестности критической точки термодинамическая система обладает температурной неустойчивостью и при переходе в СКФ-состояние при скоростном изменении температуры реакционная масса достаточно хорошо перемешивается.

Окончание процесса осуществляли резким охлаждением автоклава проточной водой. Гидролизат, представляющий собой двухфазную систему, сливали в мерную пробирку и отстаивали в течение 10–60 мин.

После отстаивания в пробирке наблюдали 2 слоя жидкости: верхний слой содержал смесь жирных кислот, нижний более плотный слой содержал воду. Объемное содержание смеси жирных кислот в гидролизате составляло 31–32% при исходном соотношении смеси вода–масло 2 : 1. Уменьшение количества жирных кислот вызвано частичным сбросом продукта из ячейки для понижения давления во время эксперимента. Жирнокислотную смесь переводили в этиловые эфиры по ГОСТ 31665–2012 “Масла растительные и жиры животные. Получение метиловых эфиров жирных кислот” [13]. Для анализа использовали газовый хроматограф Trace-1310 (США) с масс-спектро-

метрическим детектором ISQ, характеристики колонки и температурный режим идентичны [14]. Объем вводимой пробы — 1 мкл, использовали режим с делением потока 1 : 40. Масс-спектры регистрировали при ионизации электронным ударом с энергией 70 эВ по полному ионному току, диапазон сканирования 30–450 а.е.м. Идентификацию компонентов смеси проводили методом сравнения их масс-спектров с масс-спектрами электронной базы данных NIST-2011 и с масс-спектрами стандартных образцов этиловых эфиров пальмитиновой, линолевой, олеиновой, стеариновой кислот.

В водном слое гидролизата методом жидкостной хроматографии наличие жирных кислот не зарегистрировано. Жидкостной хроматограф серии Flexar фирмы PerkinElmer (США) оснащен диодно-матричным детектором (DAD, PDA, длина волны 254 нм, режим насоса: градиентный), сканирующим детектором УФ/видимого диапазона (UV/Vis), рефрактометрическим детектором, флуоресцентным детектором. Режим съемки: колонка C18 Bio 150 мм × 4.6 мм × 5 мкм. Объем вводимой пробы 5 мкл. Раствор 25% (об.) вода — 75% (об.) ацетонитрил.

Результаты хроматографического анализа продуктов гидротермальных процессов при соотношении вода–масло 1 : 1 и 2 : 1 представлены в табл. 2, 3.

Таблица 2. Состав жирнокислотной фазы гидролизатов в процессах с параметрами $p = 30$ МПа, время 30 мин, объемное соотношение вода–масло 1 : 1, $T = 573, 623$ и 653 К

Время выхода, мин	Соединение	Брутто-формула	Содержание в образце, масс. %		
			573 К	623 К	653 К
26.86	Пальмитиновая кислота	$C_{16}H_{32}O_2$	3.96	0.94	11.60
30.46	9,12-Линолевая кислота	$C_{18}H_{32}O_2$	9.50	13.14	9.30
30.76	Олеиновая кислота	$C_{18}H_{34}O_2$	73.20	82.56	66.30
31.32	Стеариновая кислота	$C_{18}H_{36}O_2$	1.71	1.78	6.30
35.92	<i>цис</i> -13-Эйкозеновая кислота	$C_{20}H_{38}O_2$			2.50
36.71	Эйкозапентаеновая кислота	$C_{20}H_{40}O_2$			1.60
39.49	Не определенная C_{22} -кислота	C_{22}	0.70	0.35	
41.10	13-Докозеновая кислота	$C_{22}H_{42}O_2$			0.40
42.12	Докозановая кислота	$C_{22}H_{44}O_2$		0.07	0.60
Общее содержание жирных кислот в гидролизатах			89.1	98.8	98.6

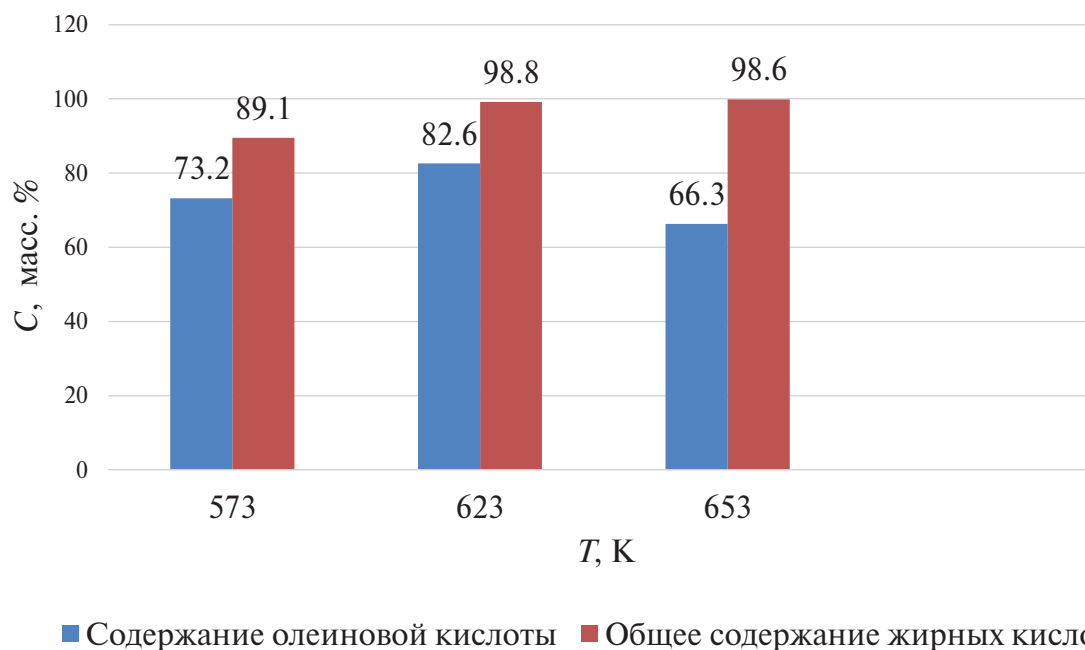


Рис. 1. Влияние температуры на содержание олеиновой кислоты в гидролизатах при объемном соотношении вода—масло 1 : 1

Таблица 3. Состав жирнокислотной фазы гидролизатов в процессах с параметрами $p = 30$ МПа, время 30 мин, объемное соотношение вода—масло 2 : 1, $T = 573, 623$ и 653 К

Время выхода, мин	Соединение	Брутто-формула	Содержание в образце, масс. %		
			573 К	623 К	653 К
11.08	Октановая кислота	$C_8H_{16}O_2$	0.02		
13.25	<i>транс</i> -2-Деценаль	$C_{10}H_{18}O$	0.02		
26.93	Пальмитиновая кислота	$C_{16}H_{32}O_2$	0.58	9.07	15.00
30.41	9,12-Линолевая кислота	$C_{18}H_{32}O_2$	3.02	2.40	4.30
30.72	Олеиновая кислота	$C_{18}H_{34}O_2$	94.90	80.30	70.20
31.32	Стеариновая кислота	$C_{18}H_{36}O_2$	0.43	5.20	3.40
35.92	<i>цис</i> -13-Эйкозеновая кислота	$C_{20}H_{38}O_2$		0.80	1.80
36.65	9,12-Диэпоксистеариновая кислота	$C_{18}H_{32}O_4$	0.22		
36.71	Эйкозапентаеновая кислота	$C_{20}H_{40}O_2$		1.00	1.40
38.10	9-Эпоксистеариновая кислота	$C_{18}H_{34}O_3$	0.13	0.50	
39.49	Не определенная C_{22} -кислота	C_{22}	0.42		
41.10	13-Докозеновая кислота	$C_{22}H_{42}O_2$			3.40
Общее содержание жирных кислот в гидролизатах			99.8	99.3	99.5

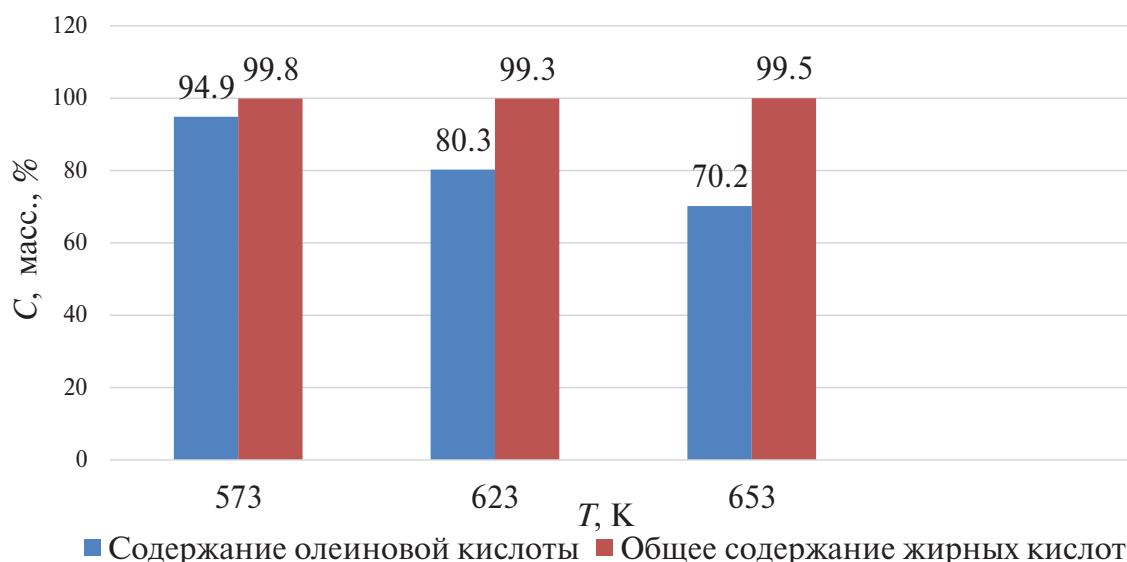


Рис. 2. Влияние температуры на содержание олеиновой кислоты в гидролизатах при объемном соотношении вода—масло 2 : 1

На основании результатов табл. 2 построены зависимости содержания олеиновой кислоты относительно общего количества жирных кислот в гидролизате от температуры при постоянном давлении 30 МПа, продолжительности процесса 30 мин, объемном соотношении вода—масло 1 : 1 (рис. 1).

Данные табл. 2 и 3 обобщены на рис. 3, отражающем изменение содержания олеиновой кислоты в гидролизатах в зависимости от температуры при объемном соотношении вода—масло 1 : 1 и 2 : 1.

На рис. 4 представлен график зависимости содержания олеиновой кислоты в гидролизатах от длительности процесса при $T = 573$ К, соотношениях вода—масло 1 : 1 и 2 : 1.

Данные рис. 3 и 4 позволяют выделить оптимальные для достижения наибольшего количества олеиновой кислоты в гидролизате параметры: $T = 573$ К, соотношение вода—масло 2 : 1, длительность процесса 30 мин. Полученный в таком процессе продукт, содержащий 94.9% ОК, может быть использован в технических целях без специальной очистки. Это подтверждено экспериментально на примере прямого окисления гидролизата в азелаиновую кислоту перекисью водорода на поверхности гетерогенного палладиевого катализатора $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}_2$, нанесенного на подложку

из бемита — оксогидроксида алюминия AlOOH , в соответствии с протоколом, разработанным для промышленного получения азелаиновой кислоты окислением ОК [15]. Из 20 г гидролизата получено 12.7 г азелаиновой кислоты (99.1%) с т.пл. 106.2°C (из этанола), соответствующей температуре плавления эталонного образца. Полученный выход азелаиновой кислоты значительно превышает теоретически возможный при условии сохраняющегося неизменным в гидролизате кислотного состава исходного масла (около 9 г).

Во всех проведенных экспериментах основным компонентом жирнокислотной фазы гидролизатов является олеиновая кислота. В процессе с оптимальными параметрами ее содержание достигает 94.9%, значительно превышая ее содержание в исходном рапсовом масле. При этом практически эквивалентно в гидролизатах падает количество линолевой кислоты. В ходе гидротермального процесса линолевая кислота превращается в олеиновую в результате “гидрирования” одной из ее ненасыщенных связей.

Наиболее вероятным представляется ступенчатый механизм такого превращения, включающий на начальной стадии гидратацию одной из двойных связей линолевой кислоты с образованием гидроксиолеиновой кислоты (ОН—ОК). При вза-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

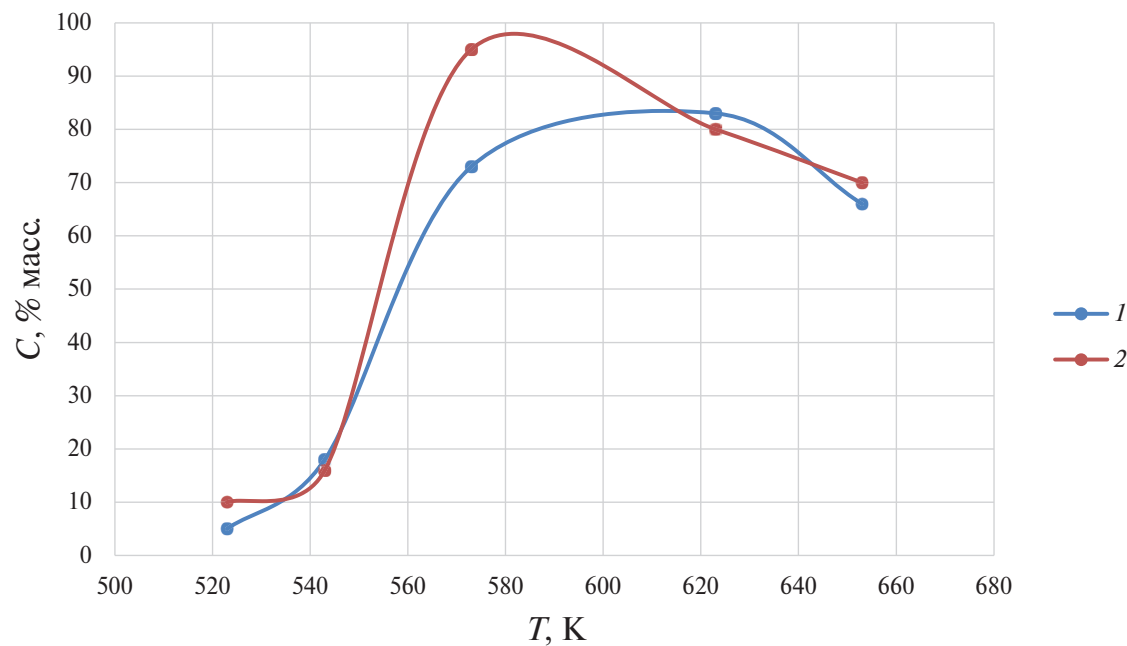


Рис. 3. Влияние температуры на содержание олеиновой кислоты в гидролизатах при соотношениях вода—масло 1 : 1 (1) и 2 : 1 (2)

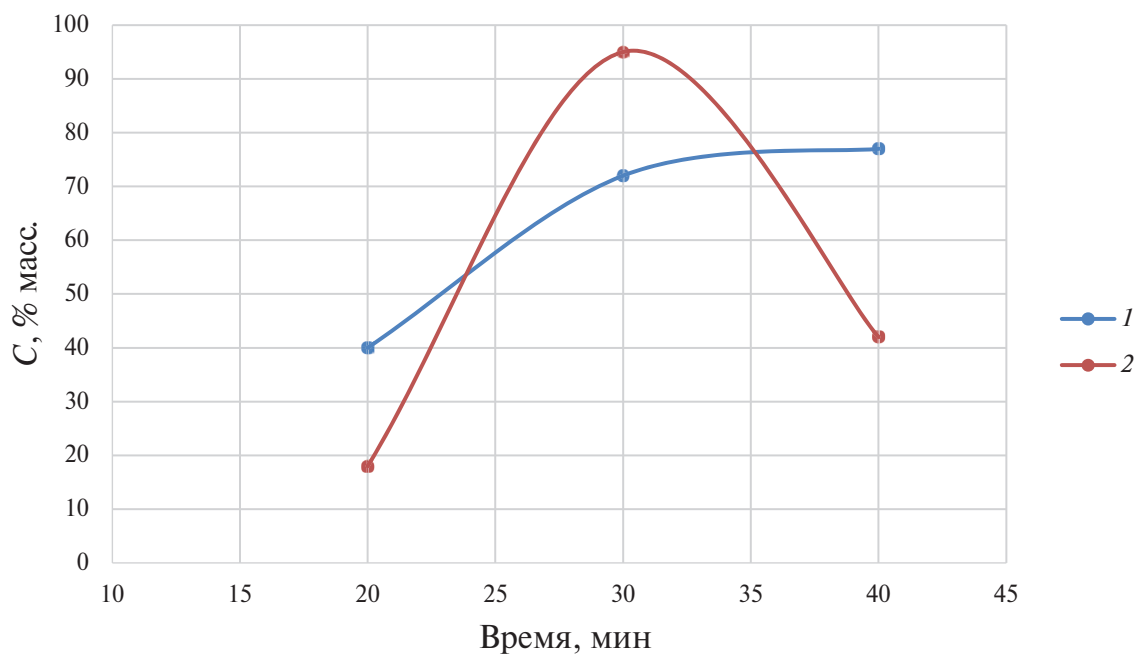


Рис. 4. Влияние длительности процесса на содержание олеиновой кислоты в гидролизатах при температуре 573 К и соотношениях вода—масло 1 : 1 (1) и 2 : 1 (2) при постоянном давлении 30 МПа

имодействии с СО, генерирующимся в растворах органических соединений в околокритической воде в отсутствие окислителей [9], ОН–ОК образует формиат, превращающийся в результате декарбоксилирования в ОК (схема 1).

В подтверждение такой схемы исследован состав продуктов гидротермального превращения индивидуальной линолевой кислоты в процессе с параметрами: $T = 573$ К, соотношение вода–кислота 3 : 1, $p = 30$ МПа, время 30 мин. Основным компонентом жирнокислотной фазы гидролизата является ОН–ОК (86.10%), остальные компоненты представлены в табл. 4.

Балластные вещества в гидролизате практически отсутствуют. Зарегистрировано незначительное количество (0.02%) октилформиата.

Таким образом, в проведенном эксперименте зафиксирован факт участия в гидротермальном процессе гидратированного интермедиата – ОН–ОК.

Предложенный механизм реакции подтверждает также ключевую роль соотношения вода–масло, так как вода расходуется не только на гидролиз триглицерида, но и на гидратацию двойных связей непредельных кислот. При избытке воды подавляются нежелательные побочные процессы с образованием балластных веществ. В то же время менее эффективно осуществляются следующие за гидратацией стадии образования формиата и превращения в целевую ОК, по-видимому, вследствие более низкой концентрации органического субстрата и недостаточного количества СО.

В системе с минимальным количеством воды при гидролизе рапсового масла с соотношением

вода–масло 1 : 1 максимально достигнутое содержание ОК не превышает 82%. При недостатке воды процесс становится менее селективным, снижается степень конверсии линолевой кислоты, увеличивается температура ее гидратации, необходимой для увеличения количества ОК. Предельные кислоты – стеариновая и пальмитиновая – подвергаются структурной деструкции с образованием продуктов нелинейной природы, главным образом изомерных олефинов и альдегидов C_6 – C_9 в количествах 0.01–0.03%. Соответственно этому общее содержание жирных кислот в гидролизатах составляет несколько меньше 100% (рис. 1). В этой серии экспериментов неожиданное на первый взгляд появление в более жестких температурных условиях стеариновой и пальмитиновой кислот в количествах, значительно превышающих их содержание в исходном масле, является результатом “гидрирования” не только линолевой, но и олеиновой кислоты с превращением ее в стеариновую и далее в пальмитиновую, образующуюся в результате термолитического сокращения углеродного скелета стеариновой кислоты. С этим согласуется снижение количества ОК в гидролизатах (с 82.56 до 66.30%), практически эквивалентное суммарному содержанию стеариновой и пальмитиновой кислот (11.60 + 6.30%, табл. 2). Сведений о специальном исследовании механизма превращения стеариновой кислоты в пальмитиновую с сокращением углеродного скелета на 2 атома в литературе нами не обнаружено, однако по аналогии с β -процессом биохимического окисления высших жирных кислот с четным числом атомов углерода естественно предположить, что C2-фрагмент отщепляется в виде уксусной кис-

Таблица 4. Состав продуктов гидротермального превращения линолевой кислоты в процессе с параметрами $p = 30$ МПа, время 30 мин, объемное соотношение вода–кислота 3 : 1, $T = 573$ К

Соединение	Содержание в образце, масс. %
Пальмитиновая кислота	1.19
Линолевая кислота	1.88
Олеиновая кислота	8.14
Стеариновая кислота	2.65
Гидроксиолеиновая кислота, ОН–ОК	86.10
Σ	99.96

Схема 1

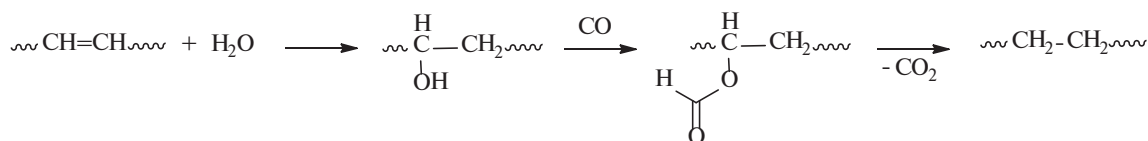


Схема 2



лоты. В биологических системах это отщепление осуществляется при участии ферментов [16], в гидротермальном процессе ведущую роль играет вода, при взаимодействии которой с оставшимся фрагментом образуется новая кислота и водород (схема 2).

Образование водорода в превращениях органических соединений характерно для гидротермальных процессов [9].

Для получения максимального выхода ОК наблюдаемая фрагментация является нежелательным процессом, приводящим к образованию балластных веществ. Однако такой процесс представляет интерес как основа для разработки альтернативной утилизации загрязненных органическими соединениями стоков с окислением загрязнителей не до CO_2 и воды, а до практически полезной уксусной кислоты.

Таким образом, совокупность представленных в таблицах и на рисунках данных свидетельствует о том, что для достижения максимального выхода олеиновой кислоты необходимо точное соблюдение экспериментально установленных оптимальных параметров процесса. При этом условии специфичный для СКВ гидротермальный процесс превращает рапсовое масло в источник значительно большего количества олеиновой кислоты

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гидротермальный процесс переработки рапсового масла позволяет непосредственно в ходе гидролиза достичь высокой степени селективности выделения олеиновой кислоты, близкой к ин-

дивидуальному продукту, что экономически более предпочтительно, чем традиционный гидролиз.

В гидротермальном процессе происходит качественное изменение состава гидролизатов в результате превращения *in situ* линолевой кислоты в олеиновую.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №23-79-10304, <https://rscf.ru/project/23-79-10304/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аетов Алмаз Уралович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9371-332X>

Усманов Рустем Айтуганович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7007-0328>

Габитов Радиф Ракибович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4873-8496>

Мазанов Сергей Валерьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1718-5262>

Вольева Виолетта Борисовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7034-7486>

Рыжакова Анастасия Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5063-0065>

Мусин Рашид Загитович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4526-4221>

Гумеров Фарид Мухамедович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3806-2165>

Варфоломеев Сергей Дмитриевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2793-0710>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xiao H., Li Y., Wang H.J. *Applied Energy*. **2017**, *204*, 1084–1093. 1–10. doi 10.1016/j.apenergy.2017.05.013
2. Терещук Л.В., Старовойтова К.В., Лобова Т.В., Чуглина К.С. *Техника и технол. пищевых производств*. **2013**, *29*, 2.
3. Арутюнян Н.С., Аришева Е.А., Янова Л.И. *Технология переработки жиров*. М.: Агропромиздат, **1985**.
4. Шеламова С.А. Дис. ... докт. техн. наук. М. **2012**.
5. Usmanov R.A., Gumerov F.M., Gabitov F.R., Zaripov Z.I., Shamsetdinov F.N., Abdulagatov I.M. *Liquid Fuels: Types, Properties and Production*. New York: Nova Science Publisher, **2012**, 99–146.
6. Biktashev Sh.A., Usmanov R.A., Gabitov R.R., Gazizov R.A., Gumerov F.M., Gabitov F.R., Abdulagatov I.M., Yarullin R.S., Yakushev I.A. *Biomass and Bioenergy*. **2011**, *35*, 2999–3011. doi 10.1016/j.biombioe.2011.03.038
7. Усманов Р.А., Габитов Р.Р., Бикташев Ш.А., Шамсетдинов Ф.Н., Гумеров Ф.М., Габитов Ф.Р., Зарипов З.И., Газизов Р.А., Яруллин Р.С., Якушев И.А. *Сверхкритические флюиды: теория и практика*. **2011**, 45–61.
8. Mazanov S.V., Gabitova A.R., Usmanov R.A., Gumerov F.M., Labidi S., Amar M.B., Passarello J. Ph., Kanaev A., Volle F., Le Neindre B.J. *Supercritical Fluids*. **2016**, *118*, 107–118. doi 10.1016/j.supflu.2016.07.009
9. Галкин А.А., Лунин В.В. *Усп. хим.* **2005**, *74*, 24–40.
10. Калинин А.Г. *Экология и промышленность России*. **1998**, *2*, 12–16.
11. Ramirez E., Zgarni S., Larrayoz M.A., Recasens F. *Engineering Life Sci.* **2002**, *2*, 257–264. doi 10.1002/1618–2863(20020910)2 : 9<257:: AID-ELSC257>3.0.CO;2–6
12. Kusdiana D., Saka S. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2004**, *115*, 781–791. doi 10.1385/ABAB:115 : 1–3 : 0781
13. *ГОСТ 31665–2012. Масла растительные и жиры животные. Получение метиловых эфиров жирных кислот*. М.: Стандартинформ, **2013**.
14. Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Коверзанова Е.В., Курковская Л.Н., Усманов Р.А., Гумеров Ф.М. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 935–938. [Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Koverzanova E.V., Kurkovskaya L.N., Usmanov R.A., Gumerov F.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 915–917.] doi 10.1134/S1070428015070039
15. Гордиенко А.А. Дис. ... канд. хим. наук. М. **2015**.
16. Варнер Дж., Боннер Д. *Биохимия растений*. М.: Мир, **1968**.

Chemical Transformations of Fatty Acids in the Hydrolysis of Triglycerides. Selective Isolation of Oleic Acid from Rapeseed Oil under Sub- and Supercritical Water Conditions

A. U. Aetov^a, R. A. Usmanov^a, R. R. Gabitov^a, S. V. Mazanov^a, V. B. Vol'eva^{b,*},
A. V. Ryzhakova^b, R. Z. Musin^c, F. M. Gumerov^a, and S. D. Varfolomeev^b

^a Kazan National Research Technological University, ul. Karla Marksa, 68, Kazan, 420015 Russia

^b N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia

^c A. E. Arbutov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences,
ul. Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia

*e-mail: violetta.voleva@gmail.com

Received June 14, 2023; revised June 23, 2023; accepted June 26, 2023

The hydrolysis of rapeseed oil in sub- and supercritical water ($T = 573\text{--}653\text{ K}$, $p = 30\text{ MPa}$) has been studied using a batch setup. Unlike traditional hydrolysis, the hydrothermal process involves in situ change of the fatty acid composition as a result of the transformation of linoleic acid to oleic acid, and there is the possibility of selective isolation of the latter with a purity sufficient for its use for technical purposes without special purification. A stepwise mechanism of the hydrothermal process has been proposed on the basis of analysis of transformation products of individual linoleic acid.

Keywords: rapeseed oil, water, sub- and supercritical water conditions, hydrolysis, linoleic acid, oleic acid, chemical transformation of fatty acids

СИНТЕЗ СПИРО[ПИРРОЛ-2,5'-ПИРРОЛО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ] ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С 6-АМИНОУРАЦИЛОМ

© 2024 г. А. И. Кобелев, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 05.06.2023 г.

После доработки 15.06.2023 г.

Принята к публикации 17.06.2023 г.

3-Ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионом с образованием 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиарил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6' (1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраонов, структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. Описан простой способ конструирования труднодоступной гетероциклической системы спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидина].

Ключевые слова: гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы, пирролобензоксазинтрионы, 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, аминорацил, спиро[пиррол-2,3'-пирролы], спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидины], PCA

DOI: 10.31857/S0514749224040109, EDN: RYUBSQ

ВВЕДЕНИЕ

Каркас пирроло[2,3-*d*]пиримидина входит в состав веществ, обладающих противомикробной активностью [1], активностью в отношении аденозиновых рецепторов [2–4], цитотоксической активностью [5]. Реакция 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (ПБТ) с аминорацилом не изучена, а на основе анализа ранее проведенных исследований [6] в результате этой реакции можно ожидать образования труднодоступной системы спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидина].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

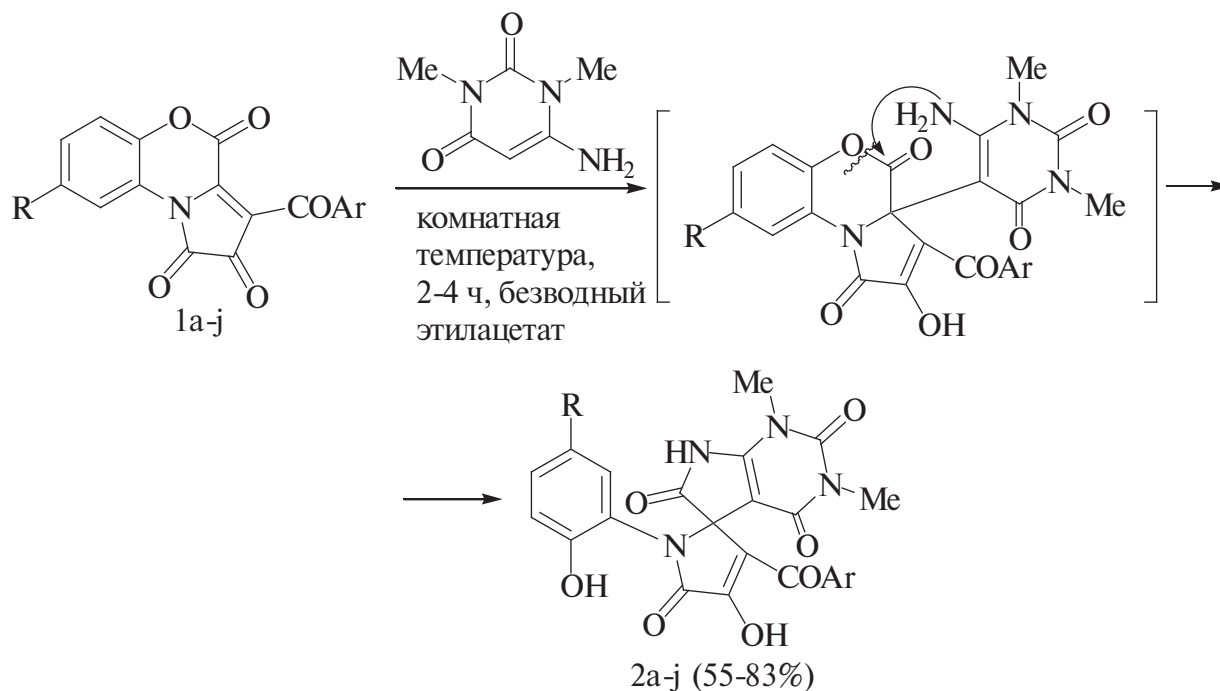
При перемешивании раствора 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **1a–j** и 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (1,3-диметил-6-аминоурацила) в соотношении 1 : 1 в сухом этилацетате при комнатной температуре в течение 2–4 ч (до исчезновения фиолетовой

окраски исходных соединений **1**) получены 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиарил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6' (1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраоны **2a–j** (схема). Структура синтезируемых соединений подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединения **2a** (рисунок).

Соединения **2a–j** – бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, ацетоне, 1,4-диоксане, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, хлороформе, этилацетате, 1,2-дихлорэтаноле, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) при наличии енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **2a–j**, снятых в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют поло-

Схема



Соединение	Ar	R	Выход, %
2a	Ph	H	75
2b	Ph	Cl	83
2c	C ₆ H ₄ Cl-4	H	67
2d	C ₆ H ₄ OMe-4	H	74
2e	C ₆ H ₄ Br-4	H	63
2f	Ph	Br	76
2g	Ph	CH ₃	81
2h	C ₄ H ₆ F-4	H	80
2i	C ₄ H ₆ Me-4	H	81
2j	C ₄ H ₆ OEt-4	H	55

сы валентных колебаний групп OH, NH (3068–3454 см⁻¹), лактамных карбонильных C''=O, C⁵=O, C^{5'}=O, C^{6'}=O (1700–1791 см⁻¹) и ароильной карбонильной группы (1679–1694 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–j**, записанных в растворе в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют уширенные синглеты протонов группы NH, фе-

нольной группы OH, енольной группы OH в областях 9.00–9.86, 11.85–11.99, 12.12–12.54 м.д.

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **2a–j**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода (δ_C): C_{spiro} (70.2–70.9 м.д.), ароильной карбонильной группы C(Ar)=O (187.4–189.6 м.д.).

Соединение **2a** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе тригональной сингонии в виде сольвата с ДМСО (рисунок, молекулы ДМСО не изображены). На одну молекулу соединения **2a** приходится более одной молекулы ДМСО, однако при уточнении локализована только одна из них, остальные сильно разупорядочены вследствие нахождения в частных положениях и удалены с использованием процедуры SQUEEZE в программе PLATON [7]. За счет межмолекулярных водородных связей (МВС) N²–H²...O⁴ [1–x, 1–y, 1–z] молекулы образуют центросимметричные димеры. Гидроксильные группы, вероятно, участвуют в образовании МВС с молекулами ДМСО.

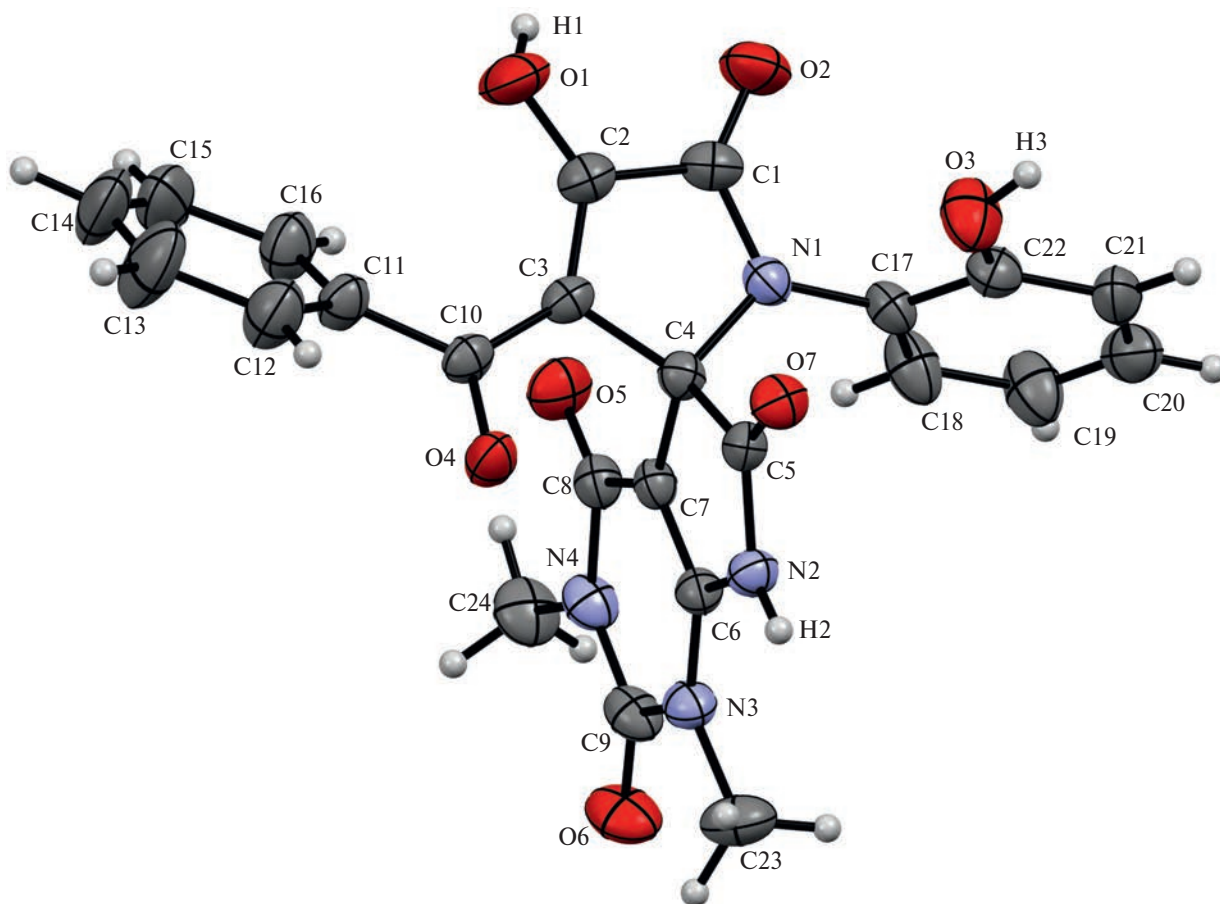


Рис. Общий вид молекулы 3-бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6' (1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраона (**2a**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности

Образование соединений **2a–j** происходит, по-видимому, вследствие присоединения по Михаэлю группы C⁵N аминоксантина к атому углерода C^{3a} пирролдионов **1a–j** с последующей внутримолекулярной атакой аминогруппой карбонильной группы C⁴=O и разрыва связи C⁴–O⁵ бензоксантинового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD400 (Швейцария) [рабочая частота 400 МГц (¹H) и 100 МГц (¹³C)] в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт — остаточные сигналы растворителя (2.50 м.д. для ядер ¹H, 39.5 м.д. для ядер ¹³C) в ДМСО-*d*₆. ИК-спектры записывали на спектрофотометре Spectrum Two (PerkinElmer, США) в виде пасты в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Оптимизацию усло-

вий реакций проводили методом *ультра*-ВЭЖХ (на приборе Waters ACQUITY UPLC I–Class (США), колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм), подвижные фазы — ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA eλ Detector (спектральный диапазон 230–780 нм), масс-детектор Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных или отрицательных ионов, температура источника 150°C, напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 150–300°C. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F₂₅₄ (Германия), элюенты — метанол, этилацетат, этилацетат–метанол, 3 : 1, — проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм. Исходные пирролобензоксантины **1** синтезированы взаимодействием соответствующих гетероцик-

лических енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанным методикам [8]. 6-Амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион — коммерчески доступный реагент.

РСА выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [9]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [10] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [11] с графическим интерфейсом OLEX2 [12]. Атомы водорода группы NH и енольной группы OH уточнены независимо. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Сингония кристалла (C₂₄H₁₈N₄O₇·xC₂H₆OS) тригональная, пространственная группа *R*-3, *a* 25.698(4) Å, *b* 25.698(4) Å, *c* 21.853(4) Å, *V* 12498(5) Å³, *Z* 18, $d_{\text{выч}}$ 1.321 г/см³, μ 0.171 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.1040 [для 2967 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.3430 (для всех 6875 независимых отражений, R_{int} 0.0672), *S* 1.015. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC2266267 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/structures.

4-Гидрокси-3-бензоил-1-(2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2a). К раствору 0.100 г (0.3 ммоль) пирролдиона **1a** в 5 мл сухого этилацетата прибавляли 0.049 г (0.3 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила, перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **1a**), образовавшийся осадок соединения **2a** отфильтровывали. Выход 0.112 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 213–215°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3319, 3197 (ОН, NH), 1781, 1734, 1712 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1687 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.05 с (3H, CH₃), 3.27 с (3H, CH₃), 6.87–6.94 м (2H, H_{аром}), 7.23 д.д (1H, *J* 8.8, 2.4 Гц, H_{аром}), 7.45–7.53 м (2H, H_{аром}), 7.56–7.62 м (1H, H_{аром}), 7.71 д (2H, *J* 7.3 Гц, H_{аром}), 9.83 уш.с (1H), 11.98 уш.с (1H), 12.36 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1

(CH₃), 31.3 (CH₃), 70.3, 83.2, 117.0, 118.1, 121.5, 122.3, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 129.1, 129.8, 132.6, 137.5, 150.6, 152.3, 154.0, 155.2, 156.8, 165.5, 174.4, 189.1 (COPh). C₂₄H₁₈N₄O₇. Вычислено, %: C 60.76; H 3.82; N 11.81. Найдено, %: C 60.75; H 3.83; N 11.82.

Соединения **2a–j** синтезировали аналогично.

4-Гидрокси-3-бензоил-1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2b). Получен из раствора 0.100 г (0.28 ммоль) пирролдиона **1b** и 0.044 г (0.28 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.119 г (83%), бесцветные кристаллы, т.пл. 211–213°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3430, 3301, 3226 (ОН, NH), 1778, 1740, 1725, 1712 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1690 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.06 с (3H, CH₃), 3.26 с (3H, CH₃), 6.71 д (1H, *J* 1.5 Гц, H_{аром}), 6.77 д (1H, *J* 8.3 Гц, H_{аром}), 6.97 д.д (1H, *J* 8.3, 1.5 Гц, H_{аром}), 7.45–7.52 м (2H, H_{аром}), 7.56–7.62 м (1H, H_{аром}), 7.69–7.75 м (2H, H_{аром}), 9.00 уш.с (1H), 11.92 уш.с (1H), 12.35 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1 (CH₃), 31.2 (CH₃), 70.3, 83.6, 116.5, 116.6, 120.9, 127.6, 128.0 (2C), 128.7 (2C), 129.7, 130.4, 132.5, 137.6, 150.6, 152.3, 152.6, 155.0, 157.0, 165.3, 174.6, 189.1 (COPh). C₂₄H₁₇ClN₄O₇. Вычислено, %: C 56.65; H 3.37; N 11.01. Найдено, %: C 56.67; H 3.38; N 11.03.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-хлорбензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2c). Получен из раствора 0.100 г (0.28 ммоль) пирролдиона **1c** и 0.044 г (0.28 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.096 г (67%), бесцветные кристаллы, т.пл. 219–221°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3449, 3301, 3265 (ОН, NH), 1784, 1762, 1742, 1710 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1694 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.06 с (3H, CH₃), 3.25 с (3H, CH₃), 6.73–6.81 м (1H, H_{аром}), 6.89 т (2H, *J* 7.8 Гц, H_{аром}), 7.17 т (1H, *J* 7.3 Гц, H_{аром}), 7.57 д (2H, *J* 8.3 Гц, H_{аром}), 7.71 д (2H, *J* 8.3 Гц, H_{аром}), 9.36 уш.с (1H), 11.89 уш.с (1H), 12.41 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1 (CH₃), 31.2 (CH₃), 70.2, 83.5, 116.3, 116.7, 118.9, 121.2, 128.3 (2C), 129.4, 129.9, 130.5 (2C), 136.3, 137.4, 150.6, 153.2, 154.6, 155.0, 156.9, 165.1, 174.3, 187.8 (COAr). C₂₄H₁₇ClN₄O₇. Вычислено, %: C 56.65; H 3.37; N 11.01. Найдено, %: C 56.62; H 3.40; N 10.98.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-метоксибензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (2d). Получен из раствора 0.100 г (0.29 ммоль) пирролдиона **1d** и 0.044 г (0.29 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила. Выход 0.107 г (74%), бесцветные кристаллы, т.пл. 212–215°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3454, 3248, 3070 (ОН, NH), 1781, 1765, 1736, 1713 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1688 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.05 с (3H, CH₃), 3.25 с (3H, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 6.72–6.80 м (1H, H_{аром}), 6.89 т (2H, J 9.3 Гц, H_{аром}), 7.02 д (2H, J 8.3 Гц, H_{аром}), 7.16 т (1H, J 7.3 Гц, H_{аром}), 7.74 д (2H, J 8.8 Гц, H_{аром}), 9.30 уш.с (1H), 11.85 уш.с (1H), 12.13 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1 (CH₃), 31.2 (CH₃), 55.4 (OCH₃), 70.4, 83.5, 113.4 (2C), 116.7, 117.2, 118.9, 121.3, 129.5, 129.8, 130.0, 131.3 (2C), 150.6, 151.3, 154.6, 155.0, 156.9, 163.0, 165.4, 174.5, 187.5 (COAr). C₂₅H₂₀N₄O₈. Вычислено, %: C 59.52; H 4.00; N 11.11. Найдено, %: C 59.54; H 3.99; N 11.09.

3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (2e). Получен из раствора 0.100 г (0.25 ммоль) пирролдиона **1e** и 0.039 г (0.25 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила. Выход 0.088 г (63%), бесцветные кристаллы, т.пл. 215–216°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3445, 3253 (ОН, NH), 1784, 1762, 1740, 1709 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1693 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.06 с (3H, CH₃), 3.25 с (3H, CH₃), 6.73–6.80 м (1H, H_{аром}), 6.89 т.д (2H, J 7.9, 1.2 Гц, H_{аром}), 7.13–7.20 м (1H, H_{аром}), 7.61–7.66 м (2H, H_{аром}), 7.69–7.75 м (2H, H_{аром}), 9.36 уш.с (1H), 11.89 уш.с (1H), 12.50 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1 (CH₃), 31.2 (CH₃), 70.2, 83.5, 116.2, 116.7, 118.9, 121.1, 126.5, 129.4, 129.9, 130.6 (2C), 131.2 (2C), 136.6, 150.6, 153.2, 154.6, 155.0, 156.9, 165.1, 174.3, 188.0 (COAr). C₂₄H₁₇BrN₄O₇. Вычислено, %: C 52.10; H 3.10; N 10.13. Найдено, %: C 52.12; H 3.13; N 10.08.

3-Бензоил-1-(5-бром-2-гидрокси-фенил)-4-гидрокси-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (2f). Получен из раствора 0.100 г (0.25 ммоль) пирролдиона **1f** и 0.039 г (0.25 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила. Выход 0.106 г (76%), бесцветные кристаллы,

т.пл. 215–217°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3300, 3225 (ОН, NH), 1786, 1778, 1737, 1712 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1690 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.05 с (3H, CH₃), 3.27 с (3H, CH₃), 6.86 д (1H, J 8.8 Гц, H_{аром}), 7.03 д (1H, J 2.4 Гц, H_{аром}), 7.34 д.д (1H, J 8.8, 2.9 Гц, H_{аром}), 7.46–7.52 м (2H, H_{аром}), 7.56–7.62 м (1H, H_{аром}), 7.69–7.74 м (2H, H_{аром}), 9.86 уш.с (1H), 11.99 уш.с (1H), 12.43 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1 (CH₃), 31.3 (CH₃), 70.3, 83.2, 108.7, 117.0, 118.6, 122.7, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 132.0, 132.6 (2C), 137.4, 150.6, 152.3, 154.4, 155.2, 156.8, 165.5, 174.3, 189.1 (COPh). C₂₄H₁₇BrN₄O₇. Вычислено, %: C 52.10; H 3.10; N 10.13. Найдено, %: C 52.08; H 3.14; N 10.15.

3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (2g). Получен из раствора 0.100 г (0.30 ммоль) пирролдиона **1g** и 0.047 г (0.30 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила. Выход 0.119 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 246–248°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3353, 3125 (ОН, NH), 1776, 1719, 1700 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1679 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.13 с (3H, CH₃), 3.06 с (3H, CH₃), 3.26 с (3H, CH₃), 6.71 д (1H, J 1.5 Гц, H_{аром}), 6.77 д (1H, J 8.3 Гц, H_{аром}), 6.97 д.д (1H, J 8.3, 1.5 Гц, H_{аром}), 7.45–7.53 м (2H, H_{аром}), 7.56–7.62 м (1H, H_{аром}), 7.69–7.74 м (2H, H_{аром}), 9.00 уш.с (1H), 11.92 уш.с (1H), 12.32 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.3 (CH₃), 27.7 (CH₃), 31.8 (CH₃), 70.9, 84.2, 117.1, 117.2, 121.5, 128.1, 128.6 (2C), 129.3 (2C), 130.2, 131.0, 133.1, 138.1, 151.2, 152.9, 153.2, 155.6, 157.5, 165.9, 175.2, 189.6 (COPh). C₂₅H₂₀N₄O₇. Вычислено, %: C 61.47; H 4.13; N 11.47. Найдено, %: C 61.45; H 4.15; N 11.49.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-фторбензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (2h). Получен из раствора 0.100 г (0.29 ммоль) пирролдиона **1h** и 0.046 г (0.29 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила. Выход 0.117 г (80%), бесцветные кристаллы, т.пл. 217–219°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3425, 3227 (ОН, NH), 1781, 1739, 1711 (C^{2'}=O, C^{4'}=O, C^{7'}=O), 1691 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.06 с (3H, CH₃), 3.25 с (3H, CH₃), 6.73–6.80 м (1H, H_{аром}), 6.85–6.93 м (2H, H_{аром}), 7.14–7.20 м (1H, H_{аром}), 7.33 т

(2H, J 8.8 Гц, $H_{\text{аром}}$), 7.74–7.82 м (2H, $H_{\text{аром}}$), 9.35 уш.с (1H), 11.88 уш.с (1H), 12.54 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 70.2, 83.5, 115.2 д (J 20.0 Гц, 2C), 116.5, 116.7, 118.9, 121.2, 129.4, 129.9, 131.6 д (J 9.5 Гц, 2C), 134.1 д (J 2.8 Гц), 150.6, 152.8, 154.6, 155.0, 156.9, 164.3 (J 251.2 Гц), 165.2, 174.4, 187.6 (COAr). $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_7\text{F}$. Вычислено, %: С 58.54; Н 3.48; N 11.38. Найдено, %: С 58.50; Н 3.45; N 11.40.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-метилбензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3- d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (2i). Получен из раствора 0.100 г (0.30 ммоль) пирролдиона **1i** и 0.047 г (0.30 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.119 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 214–216°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3454, 3160 (ОН, NH), 1782, 1767, 1738, 1711 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$), 1688 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 3.05 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3), 6.73–6.80 м (1H, $H_{\text{аром}}$), 6.86–6.93 м (2H, $H_{\text{аром}}$), 7.13–7.20 м (1H, $H_{\text{аром}}$), 7.29 д (2H, J 8.3 Гц, $H_{\text{аром}}$), 7.63 д (2H, J 7.8 Гц, $H_{\text{аром}}$), 9.32 с (1H), 11.87 уш.с (1H), 12.22 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.1 (CH_3), 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 70.3, 83.5, 116.7, 116.9, 118.9, 121.3, 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.4, 129.8, 134.9, 143.0, 150.6, 152.1, 154.6, 155.0, 156.8, 165.4, 174.4, 188.7 (COAr). $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: С 61.47; Н 4.13; N 11.47. Найдено, %: С 61.49; Н 4.15; N 11.46.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-этоксibenzoил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3- d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (2j). Получен из раствора 0.100 г (0.28 ммоль) пирролдиона **1j** и 0.043 г (0.28 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.078 г (55%), бесцветные кристаллы, т.пл. 237–239°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3244, 3068 (ОН, NH), 1791, 1732, 1716, 1704 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$), 1680 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35 т (3H, J 6.8 Гц, CH_3), 3.05 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3), 4.13 к (2H, J 6.8 Гц, CH_2), 6.73–6.80 м (1H, $H_{\text{аром}}$), 6.84–6.93 м (2H, $H_{\text{аром}}$), 7.00 д (2H, J 8.8 Гц, $H_{\text{аром}}$), 7.13–7.21 м (1H, $H_{\text{аром}}$), 7.72 д (2H, J 8.8 Гц, $H_{\text{аром}}$), 9.29 с (1H), 11.85 уш.с (1H), 12.12 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.4 (CH_3), 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 63.4 (CH_2), 70.4, 83.5, 113.8 (2C), 116.7, 117.2,

118.9, 121.3, 129.5, 129.8 (2C), 131.3 (2C), 150.6, 151.3, 154.6, 155.0, 156.8, 162.3, 165.4, 174.5, 187.4 (COAr). $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: С 60.23; Н 4.28; N 10.81. Найдено, %: С 60.25; Н 4.29; N 10.78.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный способ синтеза спирозамещенных соединений прост в исполнении, не требует использования хроматографических методов очистки веществ и позволяет получать структурные аналоги перспективного с точки зрения фармацевтической и медицинской химии каркаса — пирроло[2,3- d]пиримидина.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2024 г. Рентгеноструктурный анализ выполнен при поддержке Минобрнауки России (проект № FSNF-2023–0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Иванович Кобелев, ORCID: 0000–0001–8606–7908

Максим Викторович Дмитриев, ORCID: 0000–0002–8817–0543

Андрей Николаевич Масливец, ORCID: 0000–0001–7148–4450

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ghahremanzadeh R., Azimi S.C., Gholami N., Bazgir A., *Chem. Pharm. Bull.*, **2008**, *56*, 1617–1620. doi 10.1248/cpb.56.1617
- Ohshita K., Ishiyama H., Oyanagi K., Nakata H., Kobayashi J.I. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3235–3240. doi 10.1016/j.bmc.2007.02.043
- Stefanachi A., Nicolotti O., Leonetti F., Cellamare S., Campagna F., Loza M. I., Brea J.M., Mazza F., Gavuzzo E., Carotti A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 9780–9789. doi 10.1016/j.bmc.2008.09.067
- Cheng F., Xu Z., Liu G., Tang, Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3459–3471. doi 10.1016/j.ejmech.2010.04.039
- Gill C.H., Chate A.V., Shinde G.Y., Sarkate A.P., Tiwari S.V. *Res. Chem. Intermed.*, **2018**, *44*, 4029–4043. doi 10.1007/s11164–018–3353–9

6. Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2023**, *59*, 180–186. [Tretyakov N.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.*, **2023**, *59*, 237–242.] doi 10.1134/S1070428023020033
7. Spek A.L. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 9–18. doi 10.1107/S2053229614024929
8. Масливец А.Н., Машевская И.В., Смирнова Л.И., Красных О.П., Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С. *ЖОрХ*, **1992**, *28*, 2545–2553. [Maslivets A.N., Mashevskaya I.V., Krasnykh O.P., Shurov S.N., Andreichikov Yu.S. *J. Org. Chem. USSR* **1992**, *28*, 2056–2062.]
9. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
10. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
11. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
12. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of Spiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines] by Reaction of Pyrrolobenzoxazinetriones with 6-Aminouracil

A. I. Kobelev, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

*e-mail: koh2@psu.ru

Received June 5, 2023; revised June 15, 2023; accepted June 17, 2023

3-Aroylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones react with 6-amino-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione with formation of 3-aryl-4-hydroxy-1-(2-hydroxyaryl)-1',3'-dimethylspiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine]-2',4',5,6' (1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-tetraons, the structure of which was confirmed by X-ray diffraction analysis. A simple method for constructing a hard-to-reach heterocyclic system of spiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine] is described.

Keywords: hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones, 3-arylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones, pyrrolobenzoxazinetriones, 6-amino-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione, spiro[pyrrole-2,3'-pyrroles], spiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine], X-ray diffraction analysis

УДК 547.057

СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА (Z)-2-(ДИФТОРБОРИЛ)-3-(ХИНОЛИН-2-ИЛМЕТИЛЕН)-2,3-ДИГИДРО-1H-БЕНЗО[5,6][1,4]ДИОКСИНО[2,3-f]ИЗОИНДОЛ-1-ОНА – НОВОГО НЕСИММЕТРИЧНОГО АНАЛОГА BODIPY

© 2024 г. А. А. Набасов^а, Т. А. Румянцева^а, Н. Е. Галанин^{а,*}, В. Л. Баклагин^б,
М. Б. Абрамова^б, И. Г. Абрамов^б

^а ФГБОУ ВО “Ивановский государственный химико-технологический университет”,
Россия, 153000 Иваново, просп. Шереметьевский, 7

^б ФГБОУ ВО “Ярославский государственный технический университет”,
Россия, 150023 Ярославль, просп. Московский, 88

*e-mail: nik-galanin@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.06.2023 г.

После доработки 02.07.2023 г.

Принята к публикации 04.07.2023 г.

Взаимодействием дибензо[*b, e*][1,4]диоксин-2,3-дикарбонитрила с бутилатом натрия в бутаноле с последующей обработкой азотной кислотой получен 1H-бензо[5,6][1,4]диоксина[2,3-*f*]изоиндол-1,3(2H)-дион. Его конденсация с хинальдином приводит к образованию (*E, Z*)-3-(хинолин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[5,6][1,4]диоксина[2,3-*f*]изоиндол-1-она, обработкой которого $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в присутствии триэтиламина в толуоле получен новый несимметричный аналог BODIPY – (*Z*)-2-(дифторборил)-3-(хинолин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[5,6][1,4]диоксина[2,3-*f*]изоиндол-1-он. Комплекс демонстрирует Стоксов сдвиг 36 нм и высокий относительный квантовый выход флуоресценции (0.72). Для поддержки экспериментальных данных представлены результаты расчетов DFT и TDDFT.

Ключевые слова: геаналоги BODIPY, комплексы бора, хинальдин, замещенный фталимид, спектрально-люминесцентные свойства

DOI: 10.31857/S0514749224040111, EDN: RYSUED

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее изучаемых в настоящее время групп нециклических полипиррольных соединений является группа комплексов бора с дипиррометенами, или BODIPY [1, 2]. Эти соединения обладают уникальными спектрально-люминесцентными свойствами, а именно – малыми Стоксовыми сдвигами, высокими квантовыми выходами флуоресценции, резкими пиками возбуждения и эмиссии, способствующими общей высокой яркости [3–5]. Неменьший интерес представляют

несимметричные аналоги BODIPY. Понижение симметрии ядра флуорофора приводит в том числе к уменьшению π – π -взаимодействий в твердом состоянии. Это обуславливает наличие интенсивной флуоресценции несимметричных комплексов бора как в растворах, так и в твердой фазе, а также приводит в некоторых случаях к увеличению Стоксовых сдвигов [6–8] и увеличению времени жизни флуоресценции [9]. Свойства этих соединений позволяют использовать их в качестве сенсоров на цистеин [10] и фосген [11], фотосенсибилизаторов

Схема 1

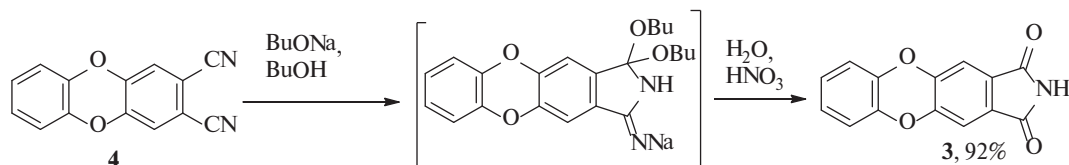
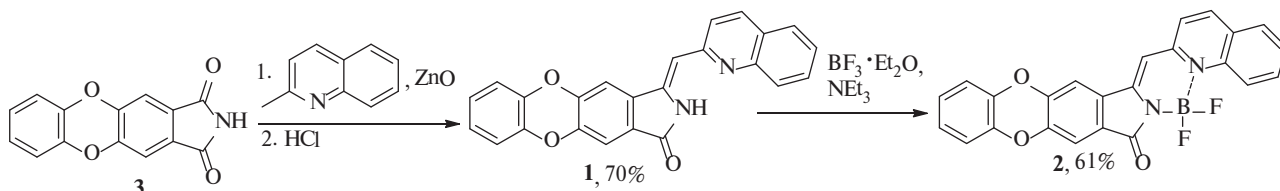


Схема 2



[12], флуорофоров для биоимиджинга [13], в оптических технологиях [14] и в других областях.

К числу несимметричных аналогов BODIPY относятся комплексы бора на основе продуктов конденсации фталимидов с хинальдином, например, 2-дифторборил-3-(хинолин-2-илметилени)изоиндолин-1-он [15], который обладает интенсивной флуоресценцией и характеризуется высокой фоточувствительностью в тонких пленках, что делает его перспективным материалом для устройств тонкопленочной электроники [16]. Очевидно, что изменение строения комплекса приведет к изменению его физико-химических свойств, исследование которых представляется актуальной задачей. В настоящей работе осуществлен синтез (*E*, *Z*)-3-(хинолин-2-илметилени)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксина-2,3-диформил-1-она (**1**), комплекса бора на его основе — (*Z*)-2-(дифторборил)-3-(хинолин-2-илметилени)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксина-2,3-диформил-1-она (**2**) — и исследованы их спектрально-люминесцентные свойства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходного вещества для синтеза соединения **1** использовали 1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксина-2,3-диформил-1,3(2*H*)-дион (**3**). Он был получен переводом синтезированного по разработанной ранее методике [17] дибензо[*b*, *e*][1,4]диоксин-2,3-дикарбонитрила (**4**) в алкоксипроизводное взаимодействием с бутилатом натрия в бу-

таноле [18] с последующим гидролизом в кислой среде в соответствии со схемой 1.

Имид **3** представляет собой вещество светло-серого цвета, малорастворимое в полярных (ДМСО, этанол, ацетон) органических растворителях. В его масс-спектре присутствует сигнал молекулярного иона, соответствующего массе 253, в спектре ЯМР ^1H , измеренном в ДМСО- d_6 , присутствуют 3 сигнала при 11.28, 7.37 и 7.05 м.д., характеризующих резонанс протона имидного цикла, 2 протона внутреннего бензольного кольца и 4 протона внешнего кольца соответственно.

Нагревание смеси имида **3** и оксида цинка в избытке хинальдина при кипении в течение 2 ч с последующей обработкой соляной кислотой приводит к образованию соединения **1**, которое при кипячении с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в присутствии триэтиламина в толуоле образует комплекс **2** (схема 2).

Выход соединения **1** после выделения и хроматографической очистки составил 70%. Оно представляет собой вещество желтого цвета, ограниченно растворимое в органических растворителях. Комплекс **2** также очищали хроматографированием, его выход достигает 61%. Этот комплекс является веществом желто-оранжевого цвета, также малорастворимым в полярных и неполярных органических растворителях, обладающим интенсивной флуоресценцией в растворах.

Состав и строение соединений **1** и **2** подтверждали данными элементного анализа, масс-спек-

трометрии LDI-TOF и ЯМР-спектроскопии. В масс-спектре лиганда **1** основным является сигнал иона $[M+H]^+$ при 379, а в масс-спектре комплекса **2** присутствуют сигналы ионов $[M-F]^+$, $[M+Na]^+$ и $[M+K]^+$, m/z , 407, 449 и 465 соответственно. В спектре ЯМР 1H соединения **1** (ДМСО- d_6) в наиболее слабом поле обнаруживается сигнал протона группы N–H при 10.81 м.д., а в наиболее сильном поле наблюдается сигнал протона метиленовой группы при 6.87 м.д. В спектре ЯМР 1H комплекса **2** сигнал протона группы N–H отсутствует, а сигнал протона метиленовой группы сдвигается в сильное поле до 6.98 м.д. В целом положение сигналов в спектрах ЯМР при комплексообразовании изменяется незначительно. Спектр ЯМР ^{11}B соединения **2** представляет собой триплет при 2.67 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия (KCCB) 27 Гц. Нужно отметить, что низкая растворимость соединений **1–3** в ДМСО и хлороформе не позволила получить их спектры ЯМР ^{13}C удовлетворительного качества.

Нормализованные электронные спектры поглощения, спектры возбуждения и спектры флуоресценции соединений **1** и **2** в хлороформе представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

Спектр поглощения соединения **1** (рис. 1, кривая 1) характеризуется полосами с максимумами при 405, 385 и 368 нм. Сравнивая его со спектром поглощения незамещенного 3-(хинолин-2-илметил)изоиндолин-1-она [16], можно сделать вывод, что введение бензодиоксинового фрагмента приводит к bathochromic смещению максимумов

полос поглощения в среднем на 5 нм. Спектр возбуждения **1** (рис. 1, кривая 2) по характеру и положению полос близок к спектру поглощения. В спектре флуоресценции ($\lambda_{Ex} = 400$ нм) (рис. 1, кривая 3) наблюдается весьма значительный Стоксов сдвиг (143 нм), что связано, очевидно, с большим числом степеней свободы молекулы (например, возможность *E–Z*-таутомерии) и значительными потерями энергии при внутренней конверсии.

Комплексообразование соединения **1** с бором приводит к существенному изменению его электронно-оптических свойств, заключающемуся в bathochromic сдвиге полос в электронном спектре поглощения (рис. 2, кривая 1) и в спектре возбуждения (рис. 2, кривая 2) комплекса **2** на 47–55 нм. Спектр флуоресценции комплекса (рис. 2, кривая 3) характеризуется полосами с максимумами при 496 и 462 нм. Поскольку при комплексообразовании число степеней свободы молекулы сокращается из-за невозможности *E–Z*-таутомерии, то Стоксов сдвиг уменьшается и составляет 36 нм. Относительные квантовые выходы флуоресценции в растворе хлороформа, рассчитанные по методу [19] с использованием сульфата хинина в качестве стандарта ($\Phi_F = 0.60$ в 0.05 М H_2SO_4) [20], для соединений **1** и **2** составили 0.12 и 0.72 соответственно.

Для исследования влияния структурной модификации на спектральные свойства соединений **1** и **2** была выполнена оптимизация геометрии их основных состояний методом DFT с использованием функционала B3LYP5 [21] для соединения

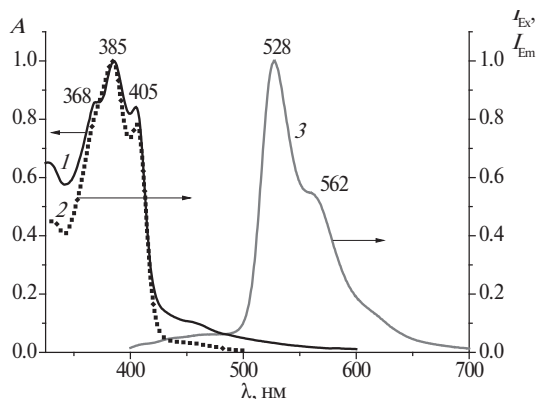


Рис. 1. Электронные спектры поглощения (1), возбуждения (2) и флуоресценции ($\lambda_{Ex} = 400$ нм) (3) соединения **1** в хлороформе

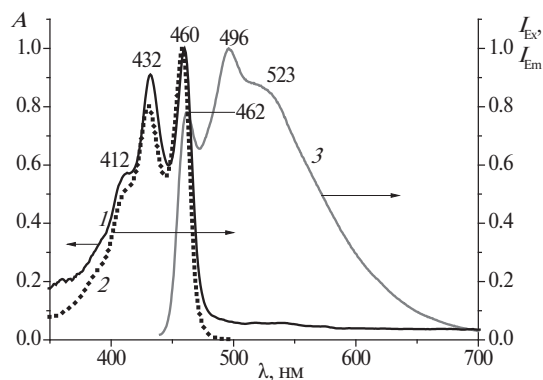


Рис. 2. Электронные спектры поглощения (1), возбуждения (2) и флуоресценции ($\lambda_{Ex} = 440$ нм) (3) соединения **2** в хлороформе

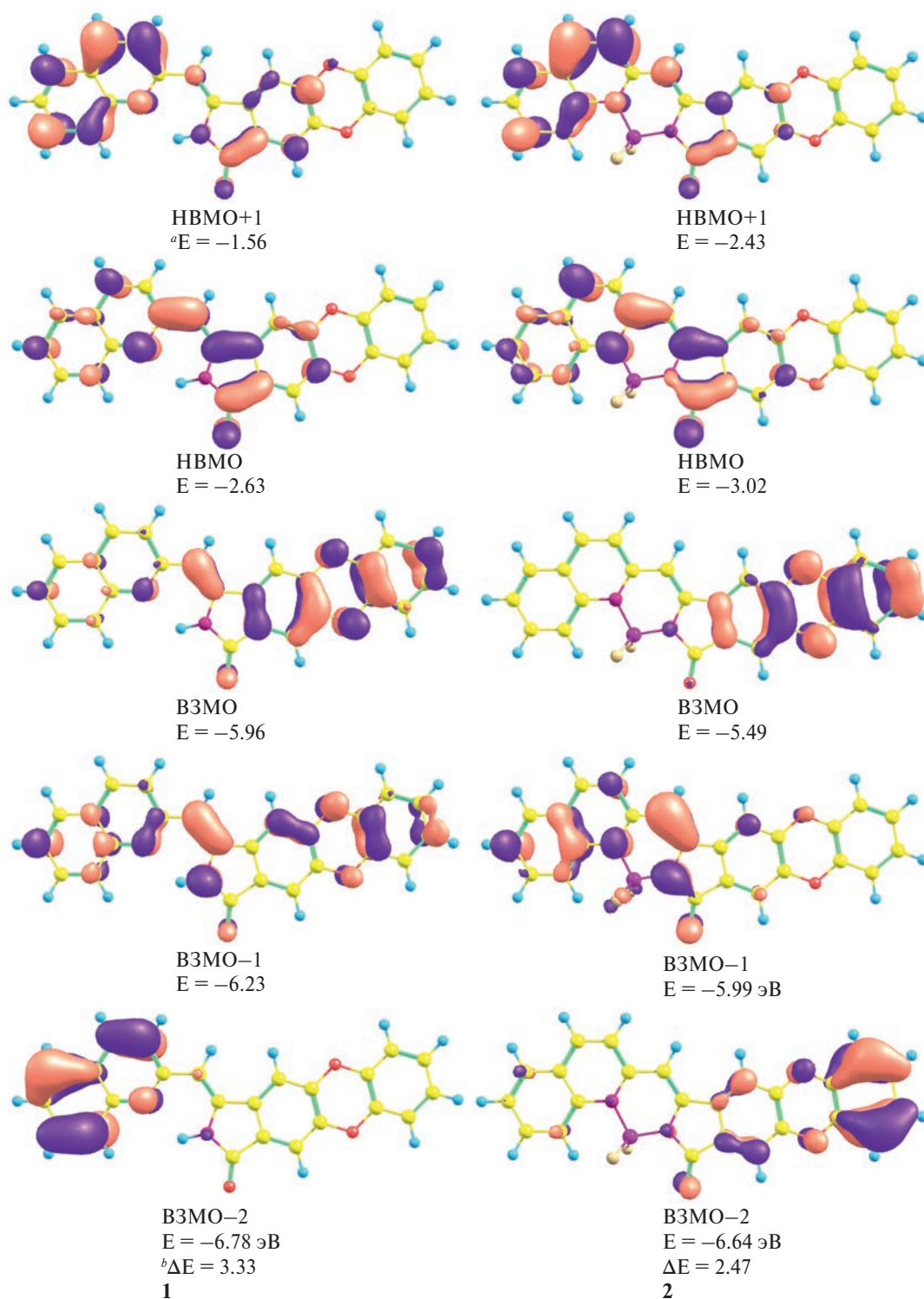


Рис. 3. Формы и энергии граничных орбиталей соединений **1** и **2**

^a E, энергия орбитали, эВ;

^b ΔE = EВЗМО – EНВМО, эВ.

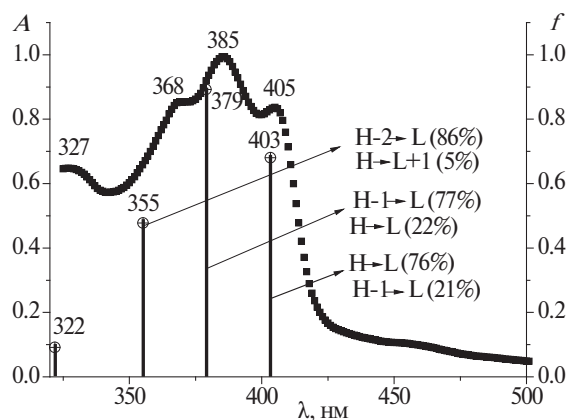


Рис. 4. Электронный спектр поглощения соединения **1** в хлороформе в сравнении с теоретическим. Здесь и на рис. 5: f — сила осциллятора, H — ВЗМО, L — НВМО

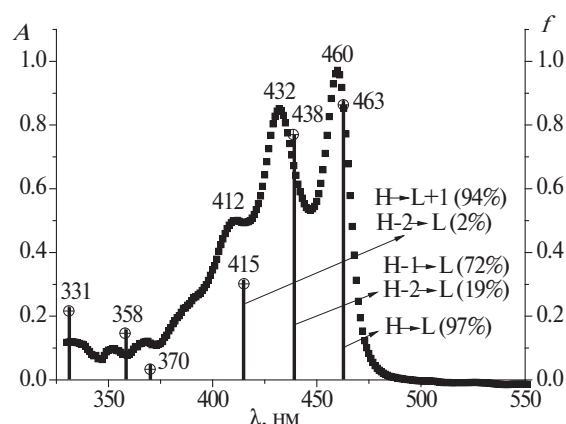


Рис. 5. Электронный спектр поглощения соединения **2** в хлороформе в сравнении с теоретическим

1 и SPW91LDA [22, 23] для соединения **2** и базисного набора def2-TZVP [24] в обоих случаях с полной оптимизацией геометрических параметров. Выбор различных функционалов обусловлен тем, что гибридный функционал B3LYP5 при расчете комплекса бора дает сильно завышенные энергии электронных переходов, в то время как при использовании обменно-корреляционного функционала SPW91LDA получены результаты, наиболее близкие к эксперименту. Квантово-химические расчеты проводили с помощью программного комплекса Firefly 8.2.0 [25]. Построение начальной геометрии, обработка и представление результатов были выполнены с использованием программного комплекса Chemcraft [26]. Значения энергий электронных переходов из основного в ближайшие возбужденные состояния и силы осцилляторов вычислены методом TD-DFT (B3LYP/def2-TZVP для соединения **1**, SPW91LDA/ def2-TZVP для соединения **2**) с учетом влияния растворителя (хлороформа) в модели поляризованного континуума (PCM).

Оптимизированная геометрия соединений **1** и **2** характеризуется плоским строением. Вид граничных молекулярных орбиталей и энергии этих соединений представлены на рис. 3.

В обоих случаях высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО) локализована большей частью на бензодиоксиновых фрагментах молекул, а на низшей вакантной молекулярной орбитали

(НВМО) электронная плотность смещена в сторону хинолиновых циклов.

В рассчитанных электронных спектрах поглощения соединений **1** и **2** (рис. 4, 5) присутствуют 3 основные полосы, обусловленные $S_0 \rightarrow S_n$ электронными переходами.

Наиболее длинноволновые полосы (переходы $S_0 \rightarrow S_1$) в обоих случаях относятся в основном к электронным переходам ВЗМО→НВМО, полосы $S_0 \rightarrow S_2$ и $S_0 \rightarrow S_3$ обусловлены переходами ВЗМО-1→НВМО, ВЗМО-2→НВМО и ВЗМО→ НВМО+1.

Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными. Так, энергетический зазор между ВЗМО и НВМО в соединении **1** составляет 3.33 эВ, что на 0.86 эВ больше, чем в комплексе **2** (2.47 эВ). Это и определяет значительный bathochromic сдвиг полос поглощения в спектре комплекса **2** по сравнению с соединением **1**. В то же время энергетическая щель ВЗМО—НВМО в незамещенном 2-дифторборил-3-(хинолин-2-илметил)изоиндолин-1-оне составляет 2.50 эВ [15], что объясняет незначительное гипсохромное смещение максимумов полос в его спектре поглощения по сравнению со спектром комплекса **2**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ полученных соединений выполнен на приборе FlashEA 1112 CHNS—O Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Масс-спек-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

тры (LDI-TOF, без матрицы) зарегистрированы на приборе Shimadzu Biotech AXIMA Confidence (Shimadzu Corporation, Япония), ИК спектры — на спектрофотометре Avatar 360 FT-IR (Thermo Fisher Scientific, США) в области 400–4000 см⁻¹ в тонких пленках на стекле KRS-5. Спектры ЯМР ¹H (500 МГц) и ¹³C (160 МГц) записаны на приборе Bruker Avance-500 (Bruker Daltonics GmbH, Германия) в ДМСО-*d*₆. В качестве реперного использован сигнал остаточных протонов растворителя при 2.50 м.д. для ¹H, для ¹³C применяли BF₃·Et₂O как внешний стандарт. Электронные спектры поглощения измерены на спектрофотометре Helios Zeta (Thermo Fisher Scientific, США), спектры флуоресценции — на спектрофлуориметре Shimadzu RF-6000 (Shimadzu Corporation, Япония) в кварцевых прямоугольных кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм при 22°C. Для спектральных измерений использовали хлороформ квалификации “х.ч.” (Экос-1, Россия).

1H-Бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1,3(2H)-дион (3). В раствор 0.3 г (13 ммоль) натрия в 50 мл бутан-1-ола вносили 1.0 г (4.2 ммоль) дибензо[*b*, *e*][1,4]диоксин-2,3-дикарбонитрила (4) и перемешивали 2 ч при температуре 50°C, после чего реакционную массу охлаждали и вносили в 100 мл 10%-ного раствора азотной кислоты. Через 30 мин выпавший осадок отфильтровывали, промывали 250 мл воды и сушили. Выход 1.0 г (92%). Серый порошок, малорастворим в этаноле, ДМФА, ДМСО. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 253 (100) [*M*]⁺. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 11.28 с (1H), 7.37 с (2H), 7.06–7.04 м (6H). Найдено, %: C 66.55; H 2.81; N 5.48. C₁₄H₇NO₄. Вычислено, %: C 66.41; H 2.79; N 5.53. *M* 253.04.

(E, Z)-3-(Хинолин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-он (1). Смесь 0.8 г (3.1 ммоль) имида 3, 5.0 мл (37 ммоль) хинальдина и 0.25 г (3.1 ммоль) оксида цинка перемешивали при кипении 2 ч, охлаждали, выливали в 150 мл 5%-ного раствора соляной кислоты и выдерживали при перемешивании 1 ч, выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой до pH 7.0. Остаток растворяли в смеси хлороформа и этанола (1 : 1, по объему) и хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем 60 (Merck), элюируя смесью хлороформ–этанол (50 : 1, по объему). Соби-

рали основную желтую зону. Вещество сушили на воздухе при 100°C в течение 6 ч. Выход 0.84 г (70%). Желтый порошок, малорастворим в хлороформе, этаноле, ДМСО, ДМФА. Электронный спектр поглощения (CHCl₃), λ_{макс.}, нм (lgε): 405 (4.45), 385 (4.53), 369 (4.46). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 379 (100) [*M*+H]⁺. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 10.81 с (1H), 8.77 д (1H, *J* 8.2 Гц), 8.70 д (1H, *J* 8.3 Гц) 7.76 с (2H), 7.39–7.37 м (2H), 7.27 д (2H, *J* 8.4 Гц), 7.08–7.06 м (4H), 6.87 с (1H). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3382 (N–H), 3155 (C–H), 1689 (C=O), 1265 (C–O–C). Найдено, %: C 76.35; H 3.90; N 7.22. C₂₄H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: C 76.18; H 3.73; N 7.40. *M* 378.10.

(Z)-2-(Дифторборил)-3-(хинолин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-он (2). Раствор 0.8 г (2.1 ммоль) соединения 1, 1.0 мл (1.12 г, 8.0 ммоль) BF₃·Et₂O и 3.0 мл (30.0 ммоль) триэтиламина в 50 мл толуола кипятили 2 ч, охлаждали, прибавляли 50 мл хлороформа и вносили в 250 мл воды. Органический слой отделяли, многократно промывали водой, растворитель отгоняли. Остаток растворяли в смеси хлороформа и ацетона (1 : 1, по объему) и хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем 60 (Merck), элюируя смесью хлороформ–ацетон (25 : 1, по объему). Собирали основную (вторую) желто-оранжевую, сильно флуоресцирующую зону. Вещество сушили на воздухе при 100°C в течение 6 ч. Выход 0.55 г (61%). Желто-оранжевый порошок, малорастворим в хлороформе, этаноле, ДМСО, ДМФА. Электронный спектр поглощения (CHCl₃), λ_{макс.}, нм (lgε): 460 (4.87), 432 (4.83), 413 (4.63). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 465 (100) [*M*+K]⁺, 449 (20) [*M*+Na]⁺, 407 (15) [*M*–F]⁺. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 8.79 д (1H, *J* 8.4 Гц), 8.72 д (1H, *J* 8.4 Гц) 7.77 с (2H), 7.40–7.38 м (2H), 7.27 д (2H, *J* 8.2 Гц), 7.10–7.08 м (4H), 6.98 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 2.67 т (*J* 27 Гц). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3142 (C–H), 1720 (C=O), 1373 (N–B), 1288 (C–O–C), 1149 (B–F). Найдено, %: C 67.88; H 3.14; N 6.48. C₂₄H₁₃BF₂N₂O₃. Вычислено, %: C 67.64; H 3.07; N 6.57. *M* 426.10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован новый лиганд — (E, Z)-3-(хинолин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-он, на его основе получен несимметричный аналог BODIPY — (Z)-

2-(дифторборил)-3-(хинолин-2-илметилен)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксина[2,3-*f*]изоиндол-1-он. Лиганд обладает низким квантовым выходом флуоресценции (0.08) и значительным Стоксовым сдвигом (143 нм). Комплекс обладает плоским строением, не способен к таутомерным превращениям, поэтому демонстрирует умеренный Стоксов сдвиг (36 нм) и высокий относительный квантовый выход флуоресценции (0.72), что может быть востребовано при создании сенсоров для исследования биологических систем и устройств тонкопленочной электроники.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования проведены с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ФГБОУ ВО «ИГХТУ» (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075–15–2021–671).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение НИР (Тема № FZZW-2024–0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Набасов Артем Алексеевич, ORCID:
<https://orcid.org/0009-0006-2775-9289>

Румянцева Таисия Андреевна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-4110-0572>

Галанин Николай Евгеньевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-6117-167X>

Баклагин Вячеслав Леонидович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-0060-1653>

Абрамова Марина Борисовна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-1721-3646>

Абрамов Игорь Геннадьевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-8204-1660>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Treibs A., Kreuzer F.-H. *Lieb. Ann. Chem.* **1968**, 718, 208–223. doi 10.1002/jlac.19687180119

2. Loudet A., Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891–4932. doi 10.1021/cr078381n
3. Schmitt A., Hinkeldey B., Wild M., Jung G. *J. Fluoresc.* **2009**, 19, 755–759. doi 10.1007/s10895-008-0446-7
4. Молчанов Е.Е., Марфин Ю.С., Ксенофонтов А.А., Румянцев Е.В. *Изв. высш. учебн. завед. Хим. и хим. технол.* **2019**, 62, 13–18. doi 10.6060/ivkkt.20196212.6017
5. Parhi A.K., Kung M.-P., Ploessl K., Kung H.F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3395–3399. doi 10.1016/j.tetlet.2008.03.130
6. Liu H., Lu H., Zhou Z., Shimizu S., Li Z., Kobayashi N., Shen Z. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1713–1716. doi 10.1039/C4CC06704E
7. Wu Y., Lu H., Wang S., Li Z., Shen Z. *J. Mater. Chem. C.* **2015**, 3, 12281–12289. doi 10.1039/c5tc03084f
8. Yu C., Fang X., Wu Q., Jiao L., Sun L., Li Z., So P.-K., Wong W.-Y., Hao E. *Org. Lett.* 2020, 22, 4588–4592. doi 10.1021/acs.orglett.0c00940
9. Zhang X.F., Zhang G.Q., Zhu J. *J. Fluoresc.* **2019**, 29, 407–416. doi 10.1007/s10895-019-02349-5
10. Yue J., Wang N., Wang J., Tao Y., Wang H., Liu J., Zhang J., Jiao J., Zhao W. *Anal. Methods.* **2021**, 13, 2908–2914. doi 10.1039/D1AY00740H
11. Cao T., Gong D., Zheng L., Wang J., Qian J., Liu W., Cao Y., Iqbal K., Qin W., Iqbal A. *Anal. Chim. Acta.* **2019**, 1078, 168–175. doi 10.1016/j.aca.2019.06.033
12. He H., Lo P.-C., Yeung S.-L., Fong W.-P., Ng D.K.P. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4748–4750. doi 10.1039/C1CC10727E
13. Gut A., Ciejk J., Makuszewski J., Majewska I., Brela M., Lapok L. *Spectrochim. Acta. A: Mol. Biomol. Spec.* **2022**, 271, 120898. doi 10.1016/j.saa.2022.120898
14. Duran-Sampedro G., Agarrabeitia A.R., Garcia-Moreno I., Gartzia-Rivero L., de la Moya S., Banuelos J., Lopez-Arbelo A., Ortiz M.J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11382–11385. doi 10.1039/C5CC03408F
15. Zhou Y., Xiao Y., Li D., Fu M., Qian X. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1571–1574. doi 10.1021/jo702265x
16. Nabasov A.A., Koptyaev A.I., Usoltsev S.D., Rumyantseva T.A., Galanin N.E. *Macrocyclics.* **2022**, 15, 128–132. doi 10.6060/mhc224262g
17. Abramov I.G., Smirnov A.V., Abramova M.B., Plakhtinsky V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 1062–1065. doi 10.1023/A:1002786015976
18. Oliver S.W., Smith T.D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* **1987**, 1579–1582. doi 10.1039/P29870001579
19. Brouwer A.M. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 2213–2228. doi 10.1351/PAC-REP-10-09-31

20. Suzuki K., Kobayashi A., Kaneko S., Takehira K., Yoshihara T., Ishida H., Shiina Y., Oishi S., Tobita S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 9850–9860. doi 10.1039/B912178A
21. Becke A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. doi 10.1063/1.464913
22. Slater J.C. *Phys. Rev.* **1951**, *81*, 385–390. doi 10.1103/PhysRev.81.385
23. Perdew J.P., Wang Y. *Phys. Rev. B.* **1992**, *45*, 13244–13249. doi 10.1103/PhysRevB.45.13244
24. Rappoport D., Furche F. *J. Chem. Phys.* **2010**, *133*, 134105. doi 10.1063/1.3484283
25. Granovsky A.A. Firefly, V. 8.2.0 <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>
26. Andrienko G.A. Chemcraft, V.1.8. <http://www.chemcraftprog.com>

Synthesis and Luminescence Properties of (Z)-2-(Difluoroboryl)-3-(quinolin-2-ylmethylidene)-2,3-dihydro-1H-benzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-f]isoindol-1-one, a New Unsymmetrical BODIPY Analogue

A. A. Nabasov^a, T. A. Rumyantseva^a, N. E. Galanin^{a,*}, V. L. Baklagin^b,
M. B. Abramova^b, and I. G. Abramov^b

^a *Ivanovo State University of Chemistry and Technology,
prosp. Sheremetevskii, 7, Ivanovo, 153000 Russia*

^b *Yaroslavl State Technical University, prosp. Moskovskii, 88, Yaroslavl, 150023 Russia
e-mail: nik-galanin@yandex.ru

The reaction of dibenzo[*b, e*][1,4]dioxin-2,3-dicarbonitrile with sodium butoxide in butanol followed by treatment with nitric acid gave 1H-benzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-f]isoindole-1,3(2H)-dione. Its condensation with quinaldine leads to the formation of (*E, Z*)-3-(quinolin-2-ylmethylene)-2,3-dihydro-1H-benzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-f]isoindol-1-one, which was treated with BF₃·Et₂O in the presence of triethylamine in toluene to obtain a new unsymmetrical analog of BODIPY, (Z)-2-(difluoroboryl)-3-(quinolin-2-ylmethylene)-2,3-dihydro-1H-benzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-f]isoindol-1-one. The complex exhibits a Stokes shift of 36 nm and a high relative fluorescence quantum yield (0.72). To support the experimental data, the results of DFT and TDDFT calculations are presented.

Keywords: BODIPY analogs, boron complexes, quinaldine, substituted phthalimide, spectral-luminescent properties

5-(АРИЛМЕТИЛИДЕН)-2,4,6-ПИРИМИДИН-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-ТРИОНЫ В РЕАКЦИИ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С ИЗОХИНОЛИНОМ В ПРИСУТСТВИИ ДИМЕТИЛБУТ-2-ИНДИОАТА

© 2024 г. А. Г. Тырков^{а,*}, Е. А. Юртаева^б

^а ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева»,
Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 1

^б Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ,
Россия, 357532 Пятигорск, просп. Калинина, 11

*e-mail: tyrkov@rambler.ru

Поступила в редакцию 09.06.2023 г.

После доработки 17.06.2023 г.

Принята к публикации 19.06.2023 г.

Реакция 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов с изохинолином и диметилбут-2-индиоатом завершается образованием продуктов циклоприсоединения – смеси замещенных диастереоизомерных диметил-2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов. Последние взаимодействуют с избытком КОН в этаноле с образованием дикалиевых солей 2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов. Полученные соединения можно рассматривать как перспективные синтоны, обладающие потенциальной противотуберкулезной и фунгицидной активностью.

Ключевые слова: 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионы, изохинолин, диметилбут-2-индиоат, трехкомпонентная гетероциклизация, диметил-2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилаты, дикалиевые соли 2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов

DOI: 10.31857/S0514749224040126, EDN: RYSQYQ

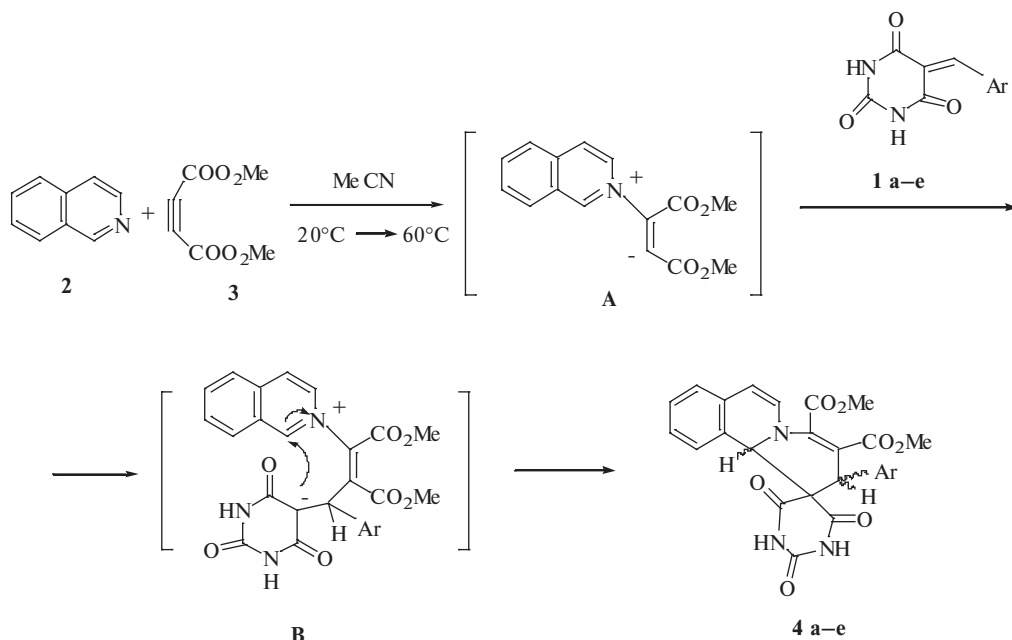
ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами были исследованы реакции гетероциклизации 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов с некоторыми 1,3-диполями (азометинидами, нитрилоксидами и 1,3-дифенилнитрилимином), которые завершились синтезом продуктов циклоприсоединения 4-арил-2,7,9-триазаспиро[4,5]декан-6,8,10-трионов, 1,4-диарил-2-окса-3,7,9-триазаспиро[4,5]дек-3-ен-6,8,10-трионов

и 2,3,7,9-тетраазаспиро[4,5]дек-1-ен-6,8,10-трионов соответственно [1–4].

В продолжение исследований в этом направлении, а также с целью определения синтетического потенциала реакции 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов с 1,3-диполями различной природы нами изучена реакция пиримидин-2,4,6-трионов **1a–e** с 1,3-диполями нового типа, генерированными из изохинолина **2** в присутствии диметилбут-2-индиоата **3**.

Схема 1



1a–e, 4a–e: Ar = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 3-NO₂C₆H₄ (**d**), 4-MeC₆H₄ (**e**)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция трехкомпонентной гетероциклизации реагентов **1a–e** с изохинолином **2** и индиоатом **3** в среде осушенного ацетонитрила завершается образованием ранее неизвестных продуктов циклоприсоединения — замещенных диметил-2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиридин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]-изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов **4a–e** (схема 1). Дополнительно из реакционной смеси выделены неидентифицированные смолообразные вещества с выходом 25–28%.

Можно предположить, что в результате взаимодействия реагента **2** с индиоатом **3** генерируется активный азотистый 1,3-диполь (**A**). Последний в результате циклоприсоединения к молекулам диполярофильных соединений **1a–e** через интермедиатные соединения (**B**) стабилизируется в целевые продукты **4a–e** с выходом 50–68%. Возможность генерации 1,3-диполя (**A**) показана ранее [5].

Структура соединений **4a–e** установлена совокупным использованием методов ИК, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрии,

химическим превращением, а состав — данными элементного анализа.

Согласно результатам целевые продукты **4a–e** представляют собой смеси стереоизомерных форм в соотношении 60 : 40 (рисунок). К сожалению, методом колоночной хроматографии мы не смогли выделить индивидуальные диастереоизомеры.

Так, в спектрах ЯМР ¹H основных диастереоизомеров **4a–e** фиксируются синглетные сигналы протонов при атомах C² и C⁶ тетрагидропиридинового цикла в области 4.02 и 4.88 м.д. соответственно, отсутствующие в исходных соединениях. В спектрах ЯМР ¹³C основных диастереоизомеров сигналы атомов углерода C² и C⁶ зафиксированы

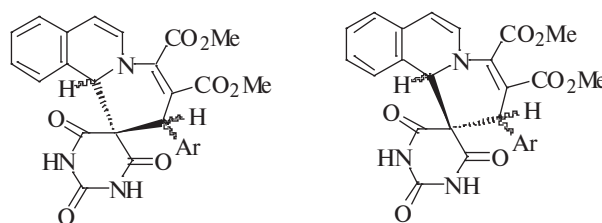


Рис. Стереоизомерные формы

при 51 и 65 м.д. соответственно. В масс-спектрах полученных соединений **4a–e**, кроме малоинтенсивных пиков молекулярных ионов и фрагментов $[M-1]^+$, удалось зафиксировать пики ионов процесса диссоциативной ионизации, протекающей по типу “ретро-1,3-циклоприсоединения” по связям C^1-C^6 и C^2-C^3 тетрагидропиримидинового цикла. Следует отметить, что в масс-спектрах целевых соединений, кроме вышеперечисленных сигналов, присутствует набор пиков ионов, которым можно приписать несколько брутто-формул, что в итоге затрудняет более детальную интерпретацию масс-спектрограмм.

Включение в структуру полученных соединений изохинолинового цикла позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биологически активных соединений, проявляющих противотуберкулезную и фунгицидную активность [6].

С целью повышения гидрофильности циклоаддуктов **4a–e** нами осуществлен их щелочной гидролиз избытком спиртового раствора гидроксида калия. Установлено, что процесс солеобразования протекает при нагревании и завершается образованием дикалиевых солей 2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов **5a–e** с выходом 70–75% (схема 2).

Структура солей **5a–e** установлена методами ИК и ЯМР 1H , а состав — данными элементного анализа.

Аналогично соединениям **4a–e** процесс солеобразования приводит к смеси неразделяемых

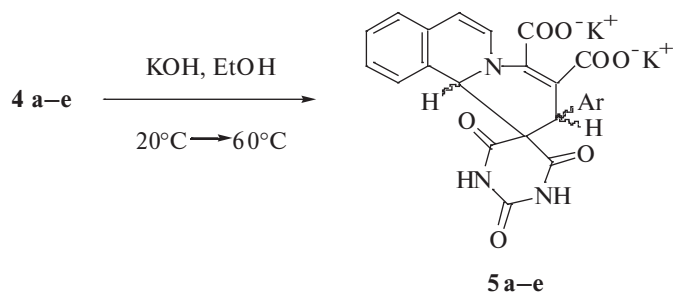
диастереоизомерных форм в соотношении 60 : 40 (по данным спектров ЯМР 1H). В спектрах ЯМР 1H основных диастереоизомеров **5a–e** зафиксированы синглетные сигналы атомов C^2 и C^6 тетрагидропиримидинового цикла в области 4.01 и 4.85 м.д. соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Пиримидинтрионы **1a–e** получали по методике [7], реагенты **2** и **3** использовали марки “х.ч.” фирмы “ALDRICH”, их физические константы соответствовали литературным данным [8].

ИК спектры полученных веществ **4a–e** снимали на спектрофотометре InfraLUM FT-02 (Россия) в хлороформе, солей **5a–e** в таблетках KBr в интервале частот 4000–400 cm^{-1} . Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance II 300 SF (Германия) с рабочей частотой соответственно 500 и 125 МГц в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт — ГМДС. Масс-спектроскопическое исследование проведено на приборе Finnigan SSQ-7000 (США) в режиме прямого ввода, энергия ионизации 70 эВ, температура испарения образца 500–550°C. Ход реакции и индивидуальность полученного соединения контролировали методом восходящей ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе растворителей ацетон–гексан, 2 : 3, проявление парами иода [9]. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro EA-3000 фирмы Euro Vector (Италия), температура плавления или разложения определена с помощью прибора Stuart SMP 10 (Германия).

Схема 2



4a–e, 5a–e: Ar = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 3-NO₂C₆H₄ (**d**), 4-MeC₆H₄ (**e**)

Диметил-2-арил-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилаты 4a–e. *Общая методика.* К энергично перемешиваемой в течении 20 мин. при 20°C смеси 5 ммоль изохинолина **1** в 10 мл осушенного ацетонитрила и 5 ммоль индиоата **2** в 10 мл того же растворителя по каплям добавляли раствор 5 ммоль реагента **1a–e** в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали под вакуумом, остаток подвергали хроматографированию на нисходящей стеклянной колонке (10 × 500 мм), заполненной активированным силикагелем марки Silicagel 100/400μ с использованием растворителей ряда Траппе. Элюент — этанол.

Диметил-2-фенил-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилат (4a). Выход 1.513 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 148–150°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3550 ш (NH), 1770–1710 с (C=O), 1635 ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H основного диастереоизомера, δ , м.д.: 3.80–3.81 с (6H, 2CH₃O), 4.02 с (1H, C²H), 4.88 с (1H, C⁶H), 7.35–7.58 м (5H_{аром.}, C₆H₅), 7.53–7.79 м (6H_{изохин.}, ³J 7.9 Гц), 11.20 уш.с (1H, NH), 11.35 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C основного диастереоизомера, δ , м.д.: 51.2 (C²), 51.6 (CH₃), 51.8 (CH₃), 56.5 (C¹), 65.2 (C⁶), 101.2–140.4 (C_{изохин.}), 111.2 (C³), 125.7–133.1 (C_{аром.}), 142.4 (C⁴), 154.2 (C²), 162.3 (C⁶), 163.1 (C⁴), 166.1 (C=O), 168.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 487 (10) [M]⁺, 486 (5), 359 (31), 128 (100), 77 (19). Найдено, %: C 63.94; H 4.16; N 8.46. C₂₆H₂₁N₃O₇. Вычислено, %: C 64.07; H 4.31; N 8.62. *M* 487.43.

Диметил-2-(4-метоксифенил)-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилат (4b). Выход 1.758 г (68%), желтые кристаллы, т.пл. 162–165°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3550 ш (NH), 1770–1710 с (C=O), 1635 ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H основного диастереоизомера, δ , м.д.: 3.79–3.82 с (9H, 3CH₃O), 4.01 с (1H, C²H), 4.86 с (1H, C⁶H), 6.90–7.52 м (4H_{аром.}, C₆H₄), 7.54–7.79 м (6H_{изохин.}, ³J 7.9 Гц), 11.21 уш.с (1H, NH), 11.34 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C основного диастереоизомера, δ , м.д.: 51.1 (C²), 51.6 (CH₃), 51.7 (CH₃), 55.3 (CH₃O), 56.4 (C¹), 65.2 (C⁶), 100.2–138.7 (C_{изохин.}), 110.8 (C³),

113.5–162.1 (C_{аром.}), 142.3 (C⁴), 154.2 (C²), 162.3 (C⁶), 162.9 (C⁴), 166.1 (C=O), 168.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 517 (12) [M]⁺, 516 (8), 389 (32), 128 (100), 108 (25). Найдено, %: C 62.51; H 4.32; N 7.95. C₂₇H₂₃N₃O₈. Вычислено, %: C 62.67; H 4.45; N 8.12. *M* 517.45.

Диметил-2-(4-хлорфенил)-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилат (4c). Выход 1.512 г (58%), белые кристаллы, т.пл. 180–183°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3550 ш (NH), 1770–1710 с (C=O), 1635 ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H основного диастереоизомера, δ , м.д.: 3.80–3.81 с (6H, 2CH₃O), 4.03 с (1H, C²H), 4.85 с (1H, C⁶H), 7.15–7.32 м (4H_{аром.}, C₆H₄), 7.52–7.78 м (6H_{изохин.}, ³J 7.9 Гц), 11.21 уш.с (1H, NH), 11.34 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C основного диастереоизомера, δ , м.д.: 51.3 (C²), 51.7 (CH₃), 51.8 (CH₃), 56.5 (C¹), 65.2 (C⁶), 103.4–137.8 (C_{изохин.}), 111.3 (C³), 128.5–135.7 (C_{аром.}), 142.5 (C⁴), 154.2 (C²), 162.3 (C⁶), 163.1 (C⁴), 166.1 (C=O), 168.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 522 (10) [M]⁺, 521 (27), 394 (42), 128 (100), 113 (25). Найдено, %: C 59.66; H 3.69; N 7.92. C₂₆H₂₀ClN₃O₇. Вычислено, %: C 59.83; H 3.84; N 8.05. *M* 521.87.

Диметил-2-(3-нитрофенил)-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилат (4d). Выход 1.330 г (50%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 175–178°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3550 ш (NH), 1770–1710 с (C=O), 1635 ср (C=C), 1540, 1360 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H основного диастереоизомера, δ , м.д.: 3.80–3.82 с (6H, 2CH₃O), 4.05 с (1H, C²H), 4.89 с (1H, C⁶H), 7.53–7.79 м (6H_{изохин.}, ³J 7.9 Гц), 7.69–8.85 м (4H_{аром.}, C₆H₄), 11.20 уш.с (1H, NH), 11.35 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C основного диастереоизомера, δ , м.д.: 51.4 (C²), 51.5 (CH₃), 51.9 (CH₃), 56.5 (C¹), 65.2 (C⁶), 101.9–137.4 (C_{изохин.}), 112.5 (C³), 125.4–147.6 (C_{аром.}), 142.8 (C⁴), 154.2 (C²), 162.3 (C⁶), 163.1 (C⁴), 166.1 (C=O), 168.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 532 (10) [M]⁺, 531 (5), 404 (42), 128 (100), 123 (30). Найдено, %: C 58.48; H 3.61; N 10.37. C₂₆H₂₀N₄O₈. Вычислено, %: C 58.65; H 3.76; N 10.53. *M* 532.41.

Диметил-2-(4-толил)-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилат (4e). Выход 1.628 г (65%), белые кристаллы, т.пл.

152–155°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3550 ш (NH), 1770–1710 с (C=O), 1635 ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H основного диастереоизомера, δ , м.д.: 3.35 с (3H, CH_3), 3.80–3.81 с (6H, $2\text{CH}_3\text{O}$), 4.01 с (1H, C^2H), 4.88 с (1H, C^6H), 7.05–7.45 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$, C_6H_4), 7.52–7.75 м (6H $_{\text{изохин.}}$, 3J 7.9 Гц), 11.20 уш.с (1H, NH), 11.34 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C основного диастереоизомера, δ , м.д.: 21.5 (CH_3), 51.1 (C^2), 51.6 (CH_3), 51.7 (CH_3), 56.4 (C^1), 65.2 (C^6), 100.2–138.5 ($\text{C}_{\text{изохин.}}$), 110.6 (C^3), 125.6–137.3 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 142.2 (C^4), 154.2 (C^2), 162.1 (C^6), 162.9 (C^4), 166.1 (C=O), 168.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 501 (10) $[\text{M}]^+$, 500 (8), 373 (46), 128 (100), 92 (22). Найдено, %: C 64.52; H 4.41; N 8.24. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: C 64.67; H 4.59; N 8.38. M 501.46.

Дикалиевые соли 2-арил-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилатов 5a–e. *Общая методика.* К раствору 1 ммоль соединений **4a–e** в 10 мл этанола прибавляли по каплям при 20°C избыток насыщенного спиртового раствора КОН до pH 9.0, реакционную смесь перемешивали 2 ч при температуре 60°C, осадок солей **5a–e** отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола.

Дикалиевая соль 2-фенил-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилата (5a). Выход 0.380 г (71%), белые кристаллы, т.разл. 232–235°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3550 ш (NH), 1770–1720 с (C=O), 1630 ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H основного диастереоизомера, δ , м.д.: 4.01 с (1H, C^2H), 4.85 с (1H, C^6H), 7.34–7.55 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$, C_6H_5), 7.52–7.75 м (6H $_{\text{изохин.}}$), 11.21 уш.с (1H, NH), 11.34 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 53.66; H 2.65; N 7.72. $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{K}_2\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: C 53.83; H 2.80; N 7.85.

Дикалиевая соль 2-(4-метоксифенил)-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилата (5b). Выход 0.424 г (75%), бледно-желтые кристаллы, т.разл. 246–250°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3550 ш (NH), 1770–1730 с (C=O), 1630 ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H основного диастереоизомера, δ , м.д.: 3.81 с (3H, CH_3O), 4.03 с (1H, C^2H), 4.85 с (1H, C^6H), 6.91–7.51 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$, C_6H_4), 7.53–7.78 м (6H $_{\text{изохин.}}$), 11.20 уш.с (1H, NH), 11.32 уш.с (1H, NH). Найдено, %:

C 52.94; H 2.83; N 7.26. $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{K}_2\text{N}_3\text{O}_8$. Вычислено, %: C 53.10; H 3.01; N 7.43.

Дикалиевая соль 2-(4-хлорфенил)-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилата (5c). Выход 0.399 г (70%), белые кристаллы, т.разл. 247–251°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3550 ш (NH), 1770–1720 с (C=O), 1630 ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H основного диастереоизомера, δ , м.д.: 4.02 с (1H, C^2H), 4.83 с (1H, C^6H), 7.12–7.31 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$, C_6H_4), 7.51–7.75 м (6H $_{\text{изохин.}}$), 11.20 уш.с (1H, NH), 11.32 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 50.42; H 2.31; N 7.21. $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{ClK}_2\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: C 50.58; H 2.46; N 7.38.

Дикалиевая соль 2-(3-нитрофенил)-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилата (5d). Выход 0.418 г (72%), бледно-желтые кристаллы, т.разл. 264–268°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3550 ш (NH), 1770–1720 с (C=O), 1630 ср (C=C), 1540, 1360 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H основного диастереоизомера, δ , м.д.: 4.03 с (1H, C^2H), 4.87 с (1H, C^6H), 7.52–7.76 м (6H $_{\text{изохин.}}$), 7.67–8.83 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$, C_6H_4), 11.20 уш.с (1H, NH), 11.34 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 49.48; H 2.26; N 9.53. $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{K}_2\text{N}_4\text{O}_9$. Вычислено, %: C 49.66; H 2.41; N 9.66.

Дикалиевая соль 2-(4-толил)-1,1b-дигидро-2H-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион]-3,4-дикарбоксилата (5e). Выход 0.401 г (73%), белые кристаллы, т.разл. 242–246°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3550 ш (NH), 1770–1720 с (C=O), 1630 ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H основного диастереоизомера, δ , м.д.: 3.35 с (3H, CH_3), 4.02 с (1H, C^2H), 4.87 с (1H, C^6H), 7.03–7.45 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$, C_6H_4), 7.52–7.73 м (6H $_{\text{изохин.}}$), 11.20 уш.с (1H, NH), 11.32 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 54.49; H 2.94; N 7.49. $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{K}_2\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: C 54.65; H 3.10; N 7.65.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованная реакция пиримидинтрионов **1a–e** с изохинолином **2** в присутствии индиоата **3** в результате реализации “one pot” процесса позволяет получать труднодоступные другими методами спиросоединения, сочетающие в одной молекуле изохинолиновый, тетрагидропиридиновый и пиримидиновый циклы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тырков Алексей Георгиевич, ORCID:
https://orcid.org/0000-0003-3229-5248

Юртаева Екатерина Алексеевна, ORCID:
https://orcid.org/0000-0002-1639-1881

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тырков А.Г., Юртаева Е.А., Данькова Л.А. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1058–1061. [Tytkov A.G., Yurtaeva E.A., Dankova L.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1071–1074.] doi 10.1134/S1070428017070181
2. Тырков А.Г., Носачев С.Б., Владимиров Т.С. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 770–773. [Tytkov A.G., Nosachev S.B., Vladimirova T.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 762–765.] doi 10.1134/S1070428016050274
3. Тырков А.Г., Юртаева Е.А. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1079–1083. [Tytkov A.G., Yurtaeva E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 978–982.] doi 10.1134/S1070428019070108
4. Тырков А.Г., Юртаева Е.А., Рсаева О.Б. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 307–310. [Tytkov A.G., Rsaeva O.B., Yurtaeva E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 269–272.] doi 10.1134/S1070428019020222
5. Adlu M., Yavari I. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2023**, *37*, 115–122. doi 10.4314/bcse.v37i1.10
6. Граник В.Г. *Основы медицинской химии*. М.: Вузовская книга, **2001**, 278.
7. Лужнова С.А., Тырков А.Г., Габитова Н.М., Юртаева Е.А. *Хим. фарм. ж.* **2015**, *49*, 12–14. [Luzhnova S.A., Tytkov A.G., Gabitova N.M., Yurtaeva E.A. *Pharm. Chem. J.* **2016**, *49*, 810–812.] doi 10.1007/s11094-016-1376-3
8. *Справочник химика*. Ред. Б.П. Никольский. М.: Химия, **1964**, 2, 696, 804.
9. Кирхнер Ю. *Тонкослойная хроматография*. М.: Мир, **1981**, 1, 129, 218.

Three-Component Heterocyclization of 5-(Arylmethylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones with Isoquinoline and Dimethyl But-2-ynedioate

A. G. Tytkov^{a,*} and E. A. Yurtaeva^b

^aAstrakhan State University named V.N. Tatishchev,
pl. Shaumyana, 1, Astrakhan, 414000 Russia

^bPyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
prosp. Kalinina, 11, Pyatigorsk, 357532 Russia

*e-mail: tytkov@rambler.ru

Received June 9, 2023; revised June 17, 2023; accepted June 19, 2023

The reaction of 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones with isoquinoline and dimethylbut-2-ynedioate ends with the formation of cycloaddition products – substituted dimethyl-2-aryl –1,1b-dihydro-2H-spiro[pyrimidine-5,1'-pyrido[2,1-a]isoquinoline-2,4,6(1H,3H,5H)-trione]-3,4-dicarboxylates. The latter react with an excess of KOH in ethanol to form dipotassium salts 2-aryl –1,1b-dihydro-2H-spiro[pyrimidine-5,1'-pyrido[2,1-a]isoquinoline-2,4,6(1H,3H,5H)-trione]-3,4-dicarboxylates. The obtained compounds can be considered as promising synthons with potential antituberculous and fungicidal activity.

Keywords: 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones, isoquinoline, dimethylbut-2-ynedioate, three-component heterocyclization, dimethyl-2-aryl-1,1b-dihydro-2H-spiro[pyrimidine-5,1'-pyrido[2,1-a]isoquinoline-2,4,6(1H,3H,5H)-trione]-3,4-dicarboxylates, dipotassium salts of 2-aryl –1,1b-dihydro-2H-spiro[pyrimidine-5,1'-pyrido[2,1-a]isoquinoline-2,4,6(1H,3H,5H)-trione]-3,4-dicarboxylates

СИНТЕЗ (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-МЕТИЛ-3,5-ДИ-*O*-БЕНЗИЛ-2-*O*-БЕНЗОИЛ- α -L-ТАЛОФУРАНОЗИДА

© 2024 г. М. Дж. Халикова^а, У. А. Розиков^а, А. С. Скрылькова^б,
Д. М. Егоров^{б,*}, С. Ш. Сафаров^а

^а Институт химии им. В. И. Никитина НАНТ,
Таджикистан, 734063 Душанбе, ул. Айни, 299/2

^б Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Россия, 190013 Санкт-Петербург, Московский просп. 26

*e-mail: diavoly@mail.ru

Поступила в редакцию 21.08.2023 г.

После доработки 27.08.2023 г.

Принята к публикации 30.08.2023 г.

Приведен метод получения (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид из (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден- α -L-талофуранозид последовательной обработкой последнего 20%-ным раствором соляной кислоты в водном метаноле, с последующей обработкой хлористым бензоилом в сухом пиридине. Также показано перспективное применение (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид для синтеза новых модифицированных нуклеозидов после его ацетилирования.

Ключевые слова: (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид, (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден- α -L-талофуранозид, синтез новых модифицированных нуклеозидов

DOI: 10.31857/S0514749224040137, EDN: RYNANK

ВВЕДЕНИЕ

Рибоза представляет собой простой сахар с молекулярной формулой $C_5H_{10}O_5$ и составом линейной формы $H-(C=O)-(CHON)_4-H$. Встречающаяся в природе форма, D-рибоза, является компонентом рибонуклеотидов, из которых построена РНК, поэтому это соединение необходимо для кодирования, декодирования, регуляции и экспрессии генов. Структурный аналог D-рибозы — дезоксирибоза, которая также является важным компонентом ДНК [1–3]. В настоящее время все большее внимание уделяется синтезу новых производных рибозы для получения ранее не описанных аналогов нуклеозидов, обладающих ценными биологическими свойствами (рисунок) [4,5]. К ним относятся противораковые (цитарабин [6], гемцитабин [7], азацитидин [8], кладрибин [9], децитабин [10], флоксуридин [11], флударабин

[12], неларабин [13]) и противовирусные препараты, а также средства, проявляющие биологическую активность в отношении ВИЧ [14], гепатита Б — телбивудин [15], и ингибитор вируса герпеса — идоксуридин [16]. Ремдесивир [17] — противовирусный препарат широкого спектра действия — ингибитор вируса Эболы и коронавируса.

Однако высокая актуальность синтеза новых производных рибозы с выраженной биологической активностью сохраняется. В данной работе представлены результаты исследований по синтезу (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид (схема 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходное соединение — (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2:5,6-ди-*O*-изопропилидин- α -D-аллофураноза (**1**) — является коммерчески доступным ре-

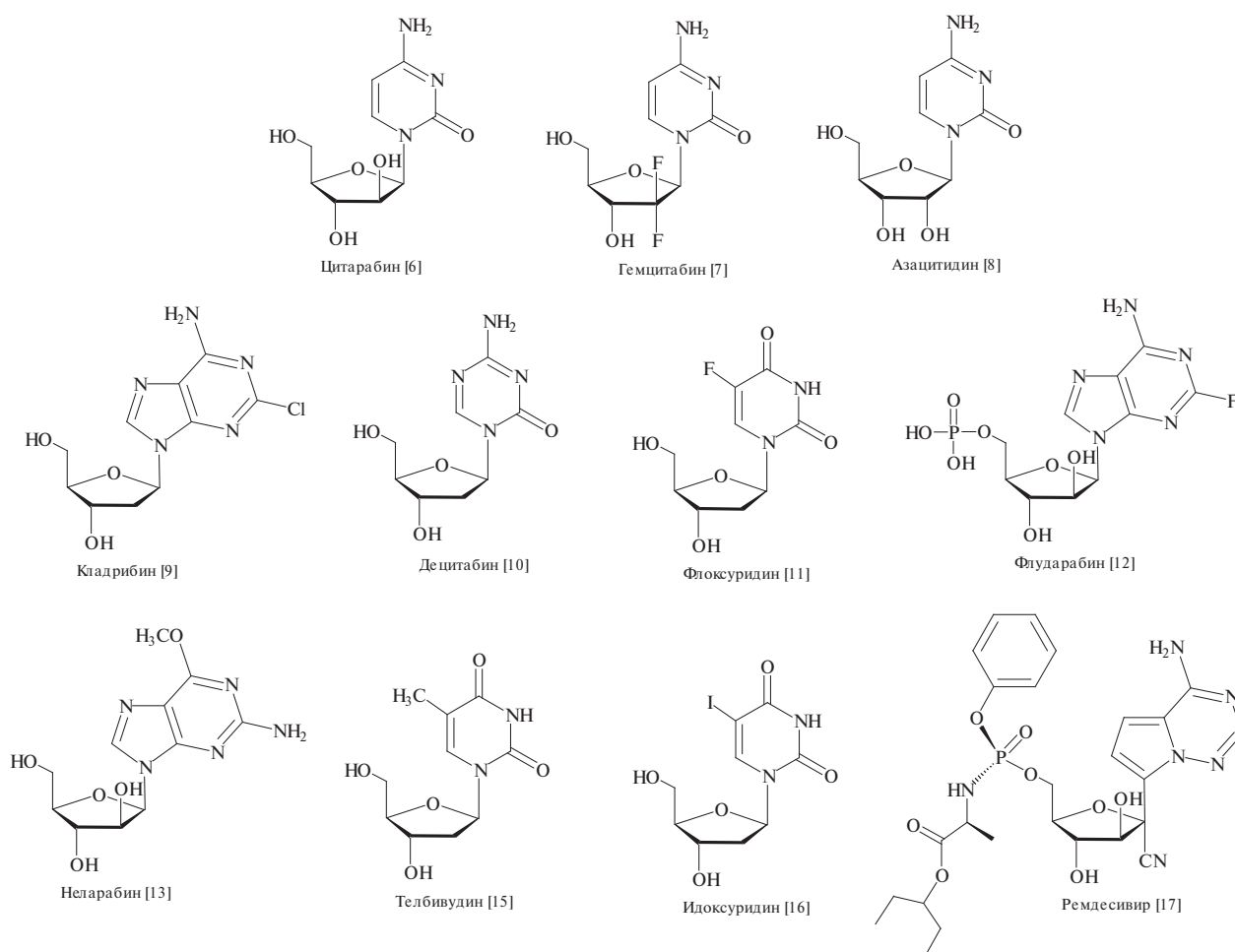
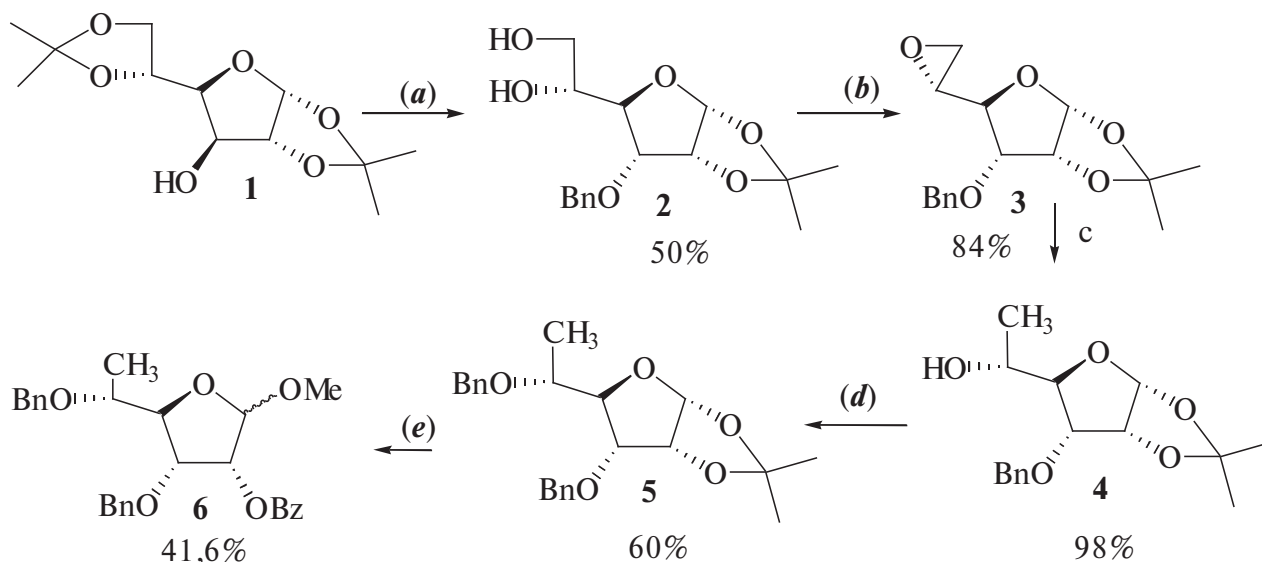


Рис. Производные рибозы, проявляющие биологическую активность

агентом и в синтезе использовалось без дополнительной очистки. Инверсия конфигурации гидроксильной группы в положении 3 производного глюкофуранозы **1** была реализована в ходе серии превращений. Первоначально осуществлено последовательное окисление ($\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)/ $\text{KIO}_4/\text{BnEt}_3\text{NBr}/\text{CHCl}_3$ и восстановление полученного 3-кетопроизводного с использованием боргидрида натрия в этаноле, бензилирование гидроксильной группы в положении 3 полученной (1S,2S,3R,4R,5S)-1,2 : 5,6-ди-О-изопропилидин- α -D-аллофуранозы реализовано с помощью бромистого бензила и гидрида натрия в ДМФА с последующим селективным удалением защиты 5,6-О-изопропилидиновой группы уксусной кислотой (70%-ный раствор). В результате получен диол **2** с общим выходом 50% [5, 18]. Обработка соединения **2** дибутилоксидом олова в смеси раство-

рителей хлороформ–метанол в соотношении 10 : 1 соответственно и обработка карбонатом калия в сухом метиловом спирте при 0°C приводит к соответствующему эпоксиду **3** с выходом 84% [5, 18]. Региоселективное раскрытие цикла эпоксида **3** с помощью LiAlH_4 в сухом ТГФ при –5°C привело к соответствующему 6-дезоксипроизводному **4** [5, 18] с выходом 98%. Затем монобензилирование в положении 6 соединения **4** при обработке бромистым бензилом в присутствии гидрида натрия в ДМФА привело к образованию соединения **5** с выходом 84%. В результате дальнейшей обработки соединения **5** 20%-ным раствором соляной кислоты в водном метаноле и последующего бензоилирования с хлористым бензоилом в сухом пиридине получено соединение **6** с выходом 41.6%. Стоит отметить, что применение 60%-ного NaH , вместо NaH 95%-ного снизило выход продукта

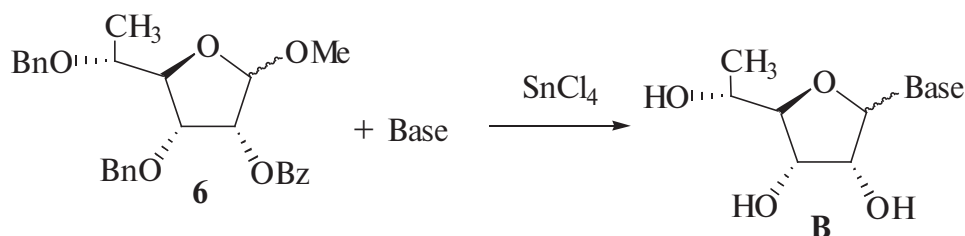
Схема 1



Синтез (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид **6**

Реагенты и условия. (a) (i) K_2CO_3 , KIO_4 , $BnEt_3NCl$, $RuO_2 \cdot xH_2O$, $CHCl_3$; (ii) $NaBH_4$, $EtOH:H_2O$ (7 : 3); (iii) NaH , $BnBr$, DMF ; (iv) 70% $AcOH$, 7 ч, $36^\circ C$; (b) (i) Bu_2SnO , $CHCl_3/MeOH$, 4 ч, кипячение; (ii) $TsCl$, CH_2Cl_2 , 12 ч, $20^\circ C$; (iii) K_2CO_3 , $MeOH$, 4 ч; (c) $LiAlH_4$, THF , 1.5 ч, $-5^\circ C$; (d) NaH , DMF , 30 мин, $20^\circ C$, далее $BnBr$, 4 ч, $20^\circ C$; (e) 20% $HCl/MeOH-H_2O$, 6 ч, $20^\circ C$, далее $BzCl$ в сухом пиридине

Схема 2



Получение соединений **B**. Base = 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидины, фенилимидазо[2,1-*a*]-1,3,4-тиадиазолы или модифицированные гуанины

2 с 63% [5] до 50%, а выход продукта **5** снизился с 84% [5] до 60%. При этом все характеристики синтезированных веществ соответствовали приведенным в литературе [5].

В дальнейшем планируется синтез серии новых нуклеозидов (**B**), модифицированных основаниями на базе соединения **6** (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные соединения для синтеза и растворители были коммерчески доступны с чистотой более 99.5% основного компонента. Для ТСХ использовали пластинки марки Merck Silica 60 F_{254} на алюминиевой подложке фирмы Macherey-

Nagel. Для хроматографической колонки использовали силикагель марки Fluka silica gel 60 (0.063–0.200 мм, 70–320 меш) фирмы Fluka. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на инструментах Nicolet NT 300 NB (300 МГц) (США) и Bruker 500 MHz Avance III (Германия). В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан ($d = 0/00$ м.д.) Для калибровки ЯМР-сигналов были использованы стандартные сигналы хлороформа (7.260 м.д. для 1H , 77.160 м.д. для ^{13}C). Масс-спектры записаны на приборе Finigal MAT 95 (США). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-MS) измерен на приборе QNOF ULTIMA 3, Thermo Electron LCQ Deca (США).

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-О-Бензил-1,2-О-изопропилидин-α-D-аллофураноза (2). В трехгорлую колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, соединенную сверху с барботером, помещали раствор 22.9 г (0,088 моль) (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2 : 5,6-ди-О-изопропилидин-α-D-глюкофуранозы (**1**) в этиловом спирте (105 мл), K₂CO₃ (3.7 г), KIO₄ (34 г, 0.148 ммоль), бензилтриэтиламмония хлорид (0.260 г, 0.88 ммоль) и активированный RuO₂·H₂O (0.4 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем при комнатной температуре в течение ночи. Массу отфильтровывали с помощью фильтра Шотта и промывали H₂O, отделяя органическую фазу. Водную фазу промывали CHCl₃ и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), упаривали и сушили при пониженном давлении, остаток использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Остаток растворяли в смеси EtOH–H₂O (7 : 3, 140 мл) и прибавляли порциями NaBH₄ (2 г) при 0°C. После того как смесь обесцветилась, ее перемешивали в течение 3 ч при 0°C и 1 ч при комнатной температуре. Растворитель концентрировали до 100 мл, к смеси прибавляли еще 100 мл H₂O и всю массу концентрировали до 100 мл. Смесь промывали CH₂Cl₂ (4 раза по 80 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄) и упаривали. Выход (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2 : 5,6-ди-О-изопропилидин-α-D-аллофуранозы (**2**) 14.34 г (63%), белое твердое вещество. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.д.: 5.66 д (1H, H-1, *J* 3.6 Гц), 5.05 д (1H, 3-ОН, *J* 7.1 Гц), 4.45 т (1H, H-2, *J* 4.2 Гц), 4.23 д.т (1H, H-5, *J* 7.2, 2.8 Гц), 3.93 д.д (1H, H-4, *J* 9.1, 7.2 Гц), 3.83 м (2H, H-6_{a,b}), 3.74 д.д (1H, H-3, *J* 4.6, 9.1 Гц), 1.45 с (3H, CH₃), 1.32 с (3H, CH₃), 1.28 с (3H, CH₃), 1.27 с (3H, CH₃). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 261.29 [M+H]⁺. C₁₂H₂₀O₆. *M*+H 261.28. К перемешиваемой суспензии NaH (60%, 8.5 г) в ДМФА (9 мл) по каплям прибавляли (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2 : 5,6-ди-О-изопропилидин-α-D-аллофуранозу (**2**) (11.1 г, 0.0434 моль) в ДМФА (12 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. В смесь при 0°C по каплям прибавляли бензилбромид (5.4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси прибавляли H₂O (20 мл) и продукт остав-

ляли кристаллизоваться на ночь в холодильнике. Кристаллы отфильтровывали, промывали H₂O, сушили при пониженном давлении и растворяли в 70%-ной AcOH (72 мл). Смесь перемешивали в течение 7 ч при 36°C. Летучие вещества удаляли. Выход 6.74 г (50%), прозрачное вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.д.: 7.30–7.39 м (5H, Bn–Ph), 5.76 д (1H, H-1, *J* 4 Гц), 4.77 д (1H, Bn–CH_{2a}, *J* 11.5 Гц), 4.63–4.54 м (2H, Bn–CH_{2b} и H-2), 4.06–4.13 д.д (1H, H-4, *J* 9, 3 Гц), 3.91–4.01 м (2H, 3-Н и 5-Н), 3.68 д (2H, 6-CH_{2a,b}, *J* 6 Гц), 2.88 шир.с (1H, OH), 2.71 шир.с (1H, OH), 1.54 с (3H, CH₃), 1.33 с (3H, CH₃). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 311.35 [M+H]⁺. C₁₆H₂₂O₆. *M*+H 311.34.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5,6-Ангидро-3-О-бензил-1,2-О-изопропилиден-α-D-аллофураноза (3). Суспензию **2** (6.18 г, 0.024 моль) и Bu₂SnO (6.06 г, 0.026 моль) в CHCl₃–MeOH (200 мл, 10 : 1) кипятили в течение 4 ч с обратным холодильником. Затем растворители упаривали, остаток растворяли в сухом CHCl₃ (60 мл) и заново упаривали, остаток сушили под вакуумом в течение ночи. Полученный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (80 мл) и прибавляли TsCl (4.18 г, 0.03 моль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси прибавляли H₂O (0.5 мл) и дополнительно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли гексаном (400 мл), фильтровали на фильтре Шотта и промывали смесью 20% EtOAc в гексане, фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (100 мл) и охлаждали до 4°C. К массе прибавляли K₂CO₃ (4.12 г, 0.036 моль) и перемешивали в течение 4 ч при 0°C. Смесь разбавляли CH₂Cl₂ (200 мл) и фильтровали. Фильтрат упаривали, остаток очищали на хроматографической колонке на силикагеле (элюент – 20% EtOAc в гексане), упаривали. Выход 6.02 г (84%), бесцветное полутвердое вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.д.: 7.40–7.33 м (5H, BnAr), 5.74 д (1H, H-1, *J* 3.74 Гц), 4.75 д (1H, Bn–CH_{2a}, *J* 11.9 Гц), 4.64–4.55 (2H, м, H-2 и Bn–CH_{2b}), 4.21 д.д (1H, H-4, *J* 3.3, 8.8 Гц), 3.67 д.д (1H, H-3, *J* 4.4, 8.8 Гц), 3.18 м (1H, H-5), 2.81–2.74 м (2H, H-6_{a,b}), 1.59 с (3H, CH₃), 1.36 с (3H, CH₃). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 299.20 [M+Li]⁺. C₁₆H₂₀O₅. *M*+Li 299.20.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-*O*-Бензил-1,2-*O*-изопропилиден- α -D-аллофураноза (4). Раствор LiAlH_4 (1M раствор в Et_2O , 20 мл) прибавляли к раствору соединения **3** (4.18 г, 0.099 моль) в сухом ТГФ (100 мл) при -5°C . Смесь перемешивали в течение 1.5 ч, гасили водным раствором ТГФ (80%, 20 мл) и разбавляли водным раствором NaH_2PO_4 (20%, 100 мл). Промывали CHCl_3 (по 100 мл, 3 раза). Комбинированную органическую фазу сушили (MgSO_4) и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке на силикагеле (элюент — 30% EtOAc в циклогексане), упаривали. Выход 4.18 г (98%), бесцветный сироп. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц) δ , м.д.: 7.38–7.33 м (5H, Bn–Ar), 5.74 д (1H, H-1, J 3.73 Гц), 4.76 д (1H, Bn–CH 2a , J 11.6 Гц), 4.59–4.55 м (2H, H-2 и Bn–CH 2b), 4.08–3.99 м (2H, H-5 и H-4), 3.89 д.д (1H, H-3, J 4.4, 8.4 Гц), 2.14 ш.д (1H, 5-OH), 1.60 с (3H, CH $_3$), 1.36 с (3H, CH $_3$), 1.22 д (3H, 5-CH $_3$, J 6.4 Гц). Масс-спектр (FAB), m/z : 301.28 [$\text{M} + \text{Li}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$. $\text{M} + \text{Li}$ 301.30.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,5-Ди-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден- α -D-аллофураноза (5). К раствору соединения **4** (3.1 г, 10.4 ммоль) в ДМФА (20 мл) прибавляли NaH (60%, 0.63 г) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К массе прибавляли бензилбромид (1.9 мл, 15.7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. К смеси прибавляли лед с водой, разбавляли EtOAc и промывали H_2O (по 50 мл, 3 раза). Органическую фазу сушили (MgSO_4), упаривали и остаток очищали на хроматографической колонке на силикагеле (элюент — 15% EtOAc в гексане), упаривали. Выход 2.41 г (60%), бесцветный сироп. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц) δ , м.д.: 7.36–7.28 м (10H, Bn–Ar), 5.70 д (1H, H-1, J 3.5 Гц), 4.75 д (1H, Bn–CH 2a , J 11.9 Гц), 4.65–4.53 м (4H, H-2, Bn–CH $^{2'b}$, Bn–CH $^{2'a'}$, Bn–CH $^{2'b'}$), 4.03 д.д (1H, H-4, J 2.2, 8.6 Гц), 3.97 д.д (1H, H-3, J 4.6, 8.8 Гц), 3.85 к.д (1H, H-5, J 2.2, 6.6 Гц), 1.59 с (3H, CH $_3$), 1.36 с (3H, CH $_3$), 1.17 д (3H, 5-CH $_3$, J 6.6 Гц). Масс-спектр (FAB), m/z : 391.40 [$\text{M} + \text{Li}$] $^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5$. $\text{M} + \text{Li}$ 394.41.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-Метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид (6). Соединение **5** (0.6 г, 1.54 ммоль) растворяли в смеси 20% HCl–MeOH– H_2O (8.08 мл) и перемешивали в течение 17

ч при 18°C . Смесь нейтрализовали NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу выпаривали досуха и сушили при пониженном давлении в течение ночи. Высушенный остаток упаривали с сухим пиридином (5 мл, 2 раза). Остаток растворяли в сухом пиридине (10 мл) и обрабатывали BzCl (0.23 мл, 2 ммоль) при 0°C , затем смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К смеси прибавляли воду со льдом и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографической колонки (элюент — 20% EtOAc в гексане), упаривали. Выход 0.3 г (41.6%), бесцветная пена. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц) δ , м.д.: 8.05–7.10 м (15 H), 5.40 д (1H, H-2, J 3.76 Гц), 5.02 м (1H, H-5), 4.85(1H), 4.65 с (1H, H-1), 4.55 д (1H, J 11.2 Гц), 4.44 д (2H, J 11.2 Гц), 4.11 м (1H, H-3, J 4.2 Гц), 3.65 м (1H, H-4, J 3.5 Гц), 4.35 с (3H, OMe), 1.24 д (3H, 5-Me, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц) δ , м.д.: 165.6, 138.6, 137.5, 133.1, 129.6, 129.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 127.2, 106.3, 64.1, 78.5, 75.8, 75.0, 72.6, 70.8, 54.4, 15.0. Масс-спектр (FAB), m/z : 485.30 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$. $\text{M} + \text{Na}$ 485.31. Масс-спектр высокого разрешения HRMS (ESI), m/z : 462.20421 [M] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$. 462.20424 M .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простой оригинальный метод синтеза (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид из (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден- α -L-талофуранозид обработкой последнего 20%-ным раствором соляной кислоты в водном метаноле с последующей обработкой хлористым бензоилом в сухом пиридине. (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-Метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид в дальнейшем, после ацетилирования, может быть использован для синтеза новых модифицированных нуклеозидов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Дмитрий Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3744-9306>

Сафаров Сайфидин Шахобидинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7193-6135>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fischer E., Piloty O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4214–4225. doi 10.1002/cber.189102402322
2. Eugenio F., Lourdes R. *J. Biol. Chem.* **2019**, *294*, 2249–2255. doi 10.1074/jbc.CL119.007397.
3. Jeanloz R.W., Fletcher H.G. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1951**, *6*, 135–174. doi 10.1016/S0096-5332(08)60066-1.
4. Mao-Chin L., Mei-Zhen L., Diane E.M., Alan C.S. *Nucleosid. Nucleotid. Nucleic. Acids.* **2005**, *24*, 45–62. doi 10.1081/NCN-46784.
5. Hassan A.E.A., Abou-Elkhair R.A.I., Parker W.B., Allan P.W., Secrist III J.A. *Bioorg. Chem.* **2016**, *65*, 9–16. doi 10.1016/j.bioorg.2015.12.006.
6. Chhikara B.S., Parang K. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2010**, *7*, 1399–1414. doi 10.1517/17425247.2010.527330.
7. Li Y., Li P., Li Y., Zhang R., Yu P., Ma Z., Kainov D.E., de Man R.A., Peppelenbosch M.P., Pan Q. *Antivir. Res.* **2020**, *184*, 104967. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104967.
8. Cihák A. *Oncology.* **1974**, *30*, 405–422. doi 10.1159/000224981.
9. Liliemark J. *Clin. Pharmacokinet.* **1997**, *32*, 120–131. doi 10.2165/00003088-199732020-00003.
10. Kantarjian H.M., O'Brien S., Cortes J., Giles F.J., Faderl S., Issa J.P., Garcia-Manero G., Rios M.B., Shan J., Andreeff M., Keating M., Talpaz M. *Cancer.* **2003**, *98*, 522–528. doi 10.1002/cncr.11543.
11. Allen-Merish T.G., Earlam S., Fordy C., Abrams K., Houghton J. *Lancet.* **1994**, *344*, 1255–1260. doi 10.1016/S0140-6736(94)90750-1.
12. Tournilhac O., Cazin B., Lepêtre S., Diviné M., Maloum K., Delmer A., Grosbois B., Feugier P., Maloisel F., Villard F., Villemagne B., Bastit D., Belhadj K., Azar N., Michallet M., Manhès G., Travade P. *Blood.* **2004**, *103*, 363–365. doi 10.1182/blood-2003-05-1449.
13. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-nelarabine>; Архивная копия от 11 сентября 2014 на Wayback Machine FDA Approval for Nelarabine.
14. Wangsomboonsiri W., Mahasirimongkol S., Chantarangsu S., Kiertiburanakul S., Charoenyingwattana A., Komindr S., Thongnak C., Mushiroda T., Nakamura Y., Chantaratita W., Sungkanuparph S. *Clin. Infect. Dis* **2010**, *50*, 597–604. doi 10.1086/650003.
15. Lai C.L., Leung N., Teo E.K., Tong M., Wong F., Hann H.W., Han S., Poynard T., Myers M., Chao G., Lloyd D., Brown N.A. *Gastroenterology.* **2005**, *129*, 528–536. doi 10.1016/j.gastro.2005.05.053.
16. Wilhelmus K.R. *Cochrane Database Syst Rev.* **2015**, *1*, CD002898. doi 10.1002/14651858.CD002898.pub5
17. Ko W.C., Rolain J.M., Lee N.Y., Chen P.L., Huang C.T., Lee P.I., Hsueh P.R. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2020**, *55*, 105933. doi 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
18. Hassan A.E.A., Abou-Elkhair R.A.I., Parker W.B., Allan P.W., Secrist III J.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 616–622. doi 10.1016/j.ejmech.2015.12.029.

Synthesis of (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-Methyl-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl- α -L-talofuranoside

M. J. Khalikova^a, U. A. Roziqov^a, A. S. Skrylkova^b, D. M. Egorov^{b, *},
and S. Sh. Safarov^a

^a V. I. Nikitin Institute of Chemistry, National Academy of Sciences of Tajikistan, ul. Ayni, 299/2, Dushanbe, 734063 Tajikistan

^b St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Moskovskii prosp., 26, St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: diavoly@mail.ru

Received August 21, 2023; revised August 27, 2023; accepted August 30, 2023

The article presents a method for the preparation of (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl- α -L-talofuranoside from (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidene- α -L-talofuranoside by successive treatment of the latter with a 20% solution of hydrochloric acid in aqueous methanol, followed by treatment with benzoyl chloride in dry pyridine. A promising use of methyl (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl- α -L-talofuranoside for the synthesis of new modified nucleosides after its acetylation has also been shown.

Keywords: (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl- α -L-talofuranoside, (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidene- α -L-talofuranoside, way for the synthesis of new modified nucleosides

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1-АНТИПИРИЛ-4-АРОИЛ-5-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С 1,3-ДИФЕНИЛГУАНИДИНОМ

© 2024 г. В. А. Лядов^а, Н. В. Шаврина^а, Е. С. Денисламова^а*, А. Н. Масливец^б

^а ФГАОУ “Пермский национальный исследовательский политехнический университет”,
Россия, 614990 Пермь, Комсомольский просп., 29

^б ФГБОУ “Пермский государственный национальный исследовательский университет”,
Россия, 614068 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: katherin85@rambler.ru

Поступила в редакцию 10.08.2023 г.

После доработки 16.08.2023 г.

Принята к публикации 18.08.2023 г.

1-Антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с 1,3-дифенилгуанидином с образованием 6-антипирил-9-ароил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов, структура которых подтверждена методами ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дионы, нуклеофильные превращения, дифенилгуанидин

DOI: 10.31857/S0514749224040143, **EDN:** RXTQ1F

ВВЕДЕНИЕ

Потребность человечества в новых лекарственных препаратах неуклонно растет с каждым днем. Синтез новых гетероциклических соединений для исследования их биологической активности является одним из перспективных направлений современной органической химии. Представляют интерес соединения, содержащие фармакофорные фрагменты. Так, например, в структуре 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2a–e** содержится антипирильный фрагмент, который обуславливает противовоспалительные свойства анальгина и аминафеназона [1].

Соединения **2a–e** являются моноциклическими 1*H*-пиррол-2,3-дионами, обладающими высокой реакционной способностью по отношению к бинуклеофильным реагентам (енаминам, производным мочевины и тиомочевины, *o*-фенилендиамину) [2]. Взаимодействие 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пирро-

л-2,3-дионов с 1,3-дифенилгуанидином приводит к образованию спиробисгетероциклических систем спиро[пиррол-2,4'-имидазола] [3].

В настоящей работе изучено взаимодействие 1,3-дифенилгуанидина с ранее полученными 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионами [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соединения **1a–e** кипятили в безводном толуоле в течение 20–30 мин до появления интенсивной бордовой окраски с образованием 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2a–e** с последующей отгонкой растворителя и хлороводорода. В полученный раствор прибавляли в эквимольном количестве 1,3-дифенилгуанидин, предварительно растворенный в толуоле. Полученную реакцию смесь продолжали кипятить в течение 10–15 мин до исчезновения ярко-бордовой окраски и образования бесцветных кристал-

Исходные 1-антипирил-4-ароил-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-1Н-пиррол-2-оны **1a–e** синтезированы из соответствующих енаминов и оксалилхлорида по ранее описанной методике [4].

6-Антипирил-9-бензоил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (3a). Навеску 1-антипирил-4-бензоил-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-1Н-пиррол-2-она (**1a**) массой 0.223 г (0.5 ммоль) растворяли в 40 мл толуола и кипятили до появления интенсивно-бордовой окраски с последующей отгонкой растворителя и хлороводорода. В полученный раствор прибавляли 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина, который предварительно растворяли в 10 мл толуола. Кипятили в течение 10–15 мин, при охлаждении выпадал светло-желтый осадок, который перекристаллизовывали в метаноле. Выход 0.159 г (51%), т.пл. 234–235°C (разл., метанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3053–3069 ш (ОН, NH), 1780 (C⁴O), 1735 (C⁷O), 1619 (CO ароил). Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-*d*₆), δ , м.д.: 2.16 с (3H, Me–C), 3.21 с (3H, Me–N), 7.21–7.96 гр.с (20H, 4Ph), 9.08, 9.42 уш.с (ОН, NH). Найдено, %: C 69.75; H 4.75; N 13.61. C₃₆H₂₈N₆O₅. Вычислено, %: C 69.22; H 4.52; N 13.45.

6-Антипирил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (3b). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.239 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-4-(4-хлорбензоил)-1Н-пиррол-2-она (**1b**) и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.161 г (49%), т.пл. 232–233°C (разл., метанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3050–3070 ш (ОН, NH), 1780 (C⁴O), 1730 (C⁷O), 1611 (CO ароил). Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-*d*₆), δ , м.д.: 2.16 с (3H, Me–C), 3.20 с (3H, Me–N), 7.07–7.96 гр.с (19H, 3Ph+C₆H₄), 9.04, 9.31 уш.с (ОН, NH). Найдено, %: C 65.34; H 4.16; N 12.77. C₃₆H₂₇ClN₆O₅. Вычислено, %: C 65.60; H 4.13; N 12.75.

6-Антипирил-9-(4-бромбензоил)-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (3c). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.262 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-1Н-пиррол-2-она **1c** и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.172 г

(49%), т.пл. 238–239°C (разл., метанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3049–3078 уш (ОН, NH), 1781 (C⁷O), 1732 (C⁴O), 1630 (CO ароил). Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-*d*₆), δ , м.д.: 2.17 с (3H, Me–C), 3.21 с (3H, Me–N), 7.06–7.80 гр.с (19H, 3Ph+C₆H₄), 9.03, 9.30 уш.с (ОН, NH). Найдено, %: C 61.43; H 3.89; N 11.92. C₃₆H₂₇BrN₆O₅. Вычислено, %: C 61.46; H 3.87; N 11.95.

6-Антипирил-8-гидрокси-2-имино-9-(4-метилбензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (3d). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.232 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-3-гидрокси-4-(4-метилбензоил)-5-метоксикарбонил-5-хлор-1Н-пиррол-2-она (**1d**) и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.165 г (52%), т.пл. 233–234°C (разл., метанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3053–3071 уш (ОН, NH), 1782 (C⁷O), 1733 (C⁴O), 1613 (CO ароил). Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-*d*₆), δ , м.д.: 2.17 с (3H, Me–C), 2.40 с (3H, Me–C₆H₄), 3.21 с (3H, Me–N), 7.11–7.74 гр.с (19H, 3Ph+C₆H₄), 8.96, 9.23 уш.с (ОН, NH). Найдено, %: C 69.53; H 4.96; N 13.38. C₃₇H₃₀N₆O₅. Вычислено, %: C 69.58; H 4.73; N 13.16.

6-Антипирил-8-гидрокси-2-имино-9-(4-метоксибензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (3e). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.230 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-3-гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-5-метоксикарбонил-5-хлор-1Н-пиррол-2-она (**1e**) и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.167 г (51%), т.пл. 236–237°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3050–3070 уш (ОН, NH), 178 (C⁷O), 1730 (C⁴O), 1611 (CO ароил). Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-*d*₆), δ , м.д.: 2.16 с (3H, Me–C), 3.20 с (3H, Me–N), 3.86 с (3H, MeO–C₆H₄), 7.11–7.74 гр.с (19H, 3Ph+C₆H₄), 9.02, 9.44 уш.с (ОН, NH). Найдено, %: C 67.45; H 4.74; N 12.88. C₃₇H₃₀N₆O₆. Вычислено, %: C 67.88; H 4.62; N 12.84.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан удобный метод синтеза 6-антипирил-9-ароил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов **3a–e**. Введение антипирильного заместителя в положение 1 пирролдионового цикла исходных 1Н-пиррол-2,3-дионов вместо арильного не изменяет направления реакции и приводит к образо-

ванию спиробистетероциклической системы спиро[пиррол-2,4'-имидазола].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (проект № FSNF-2023–0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лядов Вадим Александрович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-7267-7577>

Шаврина Ника Валерьевна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-1702-2332>

Денисламова Екатерина Сергеевна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-1220-3625>

Масливец Андрей Николаевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-7148-4450>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна. **2012**, 164–166.
2. Масливец А. Н., Машевская И. В. *2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы*. Пермь: Пермский госуниверситет, **2005**.
3. Бубнов Н. В., Денисламова Е. С., Алиев З. Г., Масливец А. Н. *ЖОрХ*. **2011**, 47, 526–528. [Bubnov N. V., Denislamova E. S., Aliev Z. G., Maslivets A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 523–526.] doi 10.1134/S1070428011040099
4. Денисламова Е. С., Лядов В. А., Макрушин Д. Е., Рябов В. Г., Дмитриев М. В., Масливец А. Н. *ЖОрХ*. **2023**, 59, 535–540. [Denislamova E. S., Lyadov V. A., Makrushin D. E., Ryabov V. G., Dmitriev M. V., Maslivets A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 59, 647–651.] doi 10.31857/S0514749223040122

Reaction of 1-Antipyril-4-aroil-5-methoxycarbonyl-1H-pyrrole-2,3-diones with 1,3-Diphenylguanidine

V. A. Lyadov^a, N. V. Shavrina^a, E. S. Denislamova^a, *, and A. N. Maslivets^b

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

^b Perm State University, street Bukireva, 15, Perm, 614068 Russia
*e-mail: katherin85@rambler.ru

Received August 10, 2023; revised August 16, 2023; accepted August 18, 2023

1-Antipyril-4-aroil-5-methoxycarbonyl-1H-pyrrole-2,3-diones react with 1,3-diphenylguanidine to form 6-antipyril-9-aroil-8-hydroxy-2-imino-1,3-diphenyl-1,3,6-triazaspiro[4.4]non-8-en-4,7-diones, the structure of which was confirmed by ¹H NMR and IR spectroscopy.

Keywords: 1H-pyrrole-2,3-diones, nucleophilic transformations, diphenylguanidine

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСО-2,5-ДИГИДРОФУРАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ 4-ОКСОТИАЗОЛИДИНОВОЕ КОЛЬЦО

© 2024 г. Л. В. Карапетян*, Г. Г. Токмаджян

*Ереванский государственный университет
Ереван, 0025 Армения, ул. Алека Манукяна, 1
e-mail: lkarapetyan@ysu.am

Поступила в редакцию 14.08.2023 г.

После доработки 22.08.2023 г.

Принята к публикации 24.08.2023 г.

Взаимодействием тиосемикарбазонов 2-оксо-2,5-дигидрофуранов с диэтилацетилендикарбоксилатом в абсолютном этаноле и с малеиновым ангидридом в хлороформе синтезированы новые производные 2-оксо-2,5-дигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновое кольцо. Синтезированные соединения были охарактеризованы с помощью ЯМР-спектроскопии и данных элементного анализа.

Ключевые слова: диэтилацетилендикарбоксилат, малеиновый ангидрид, тиосемикарбазоны 2-оксо-2,5-дигидрофуранов, 4-оксотиазолидин

DOI: 10.31857/S0514749224040159, EDN: RXRWNI

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие 4-оксотиазолидиновое кольцо, составляют важный класс природных и синтетических продуктов и обладают широким спектром биологической активности, в том числе противомикробной [1–3], противовоспалительной [2, 3], противодиабетической [3], обезболивающей [3], противоязвенной [3], противотуберкулезной [2–5], противоопухолевой [2, 3, 7, 8], противовирусной [2, 3, 8], антипролиферативной [8], антиоксидантной [3, 9], антибактериальной [9], противогрибковой [9] и противосудорожной [10]. Некоторые препараты, такие как ралитоллин, этазолин и пиоглитазон, содержат 4-оксотиазолидиновое кольцо и применяются в клинической практике.

Соединения, содержащие 2-оксо-2,5-дигидрофурановое кольцо как природного, так и синтетического происхождения, также обладают широким спектром биологической активности — анальгетической, противовоспалительной, противораковой,

противосудорожной, противогрибковой, антиоксидантной, противоязвенной, противотуберкулезной, антибактериальной, антибиотической, противовирусной, канцеролитической и т.д. [11–15].

Известны разные подходы к синтезу 4-оксотиазолидина: конденсация производных тиомочевины с α -галогенкарбоновыми кислотами [16], их эфирами [17–20], диалкилацетилендикарбоксилатом [19, 21–26], малеимидом [22] и малеиновым ангидридом [23, 25, 26].

Целью исследования является синтез соединений, сочетающих в своей структуре 2 фармакофорных фрагмента — 4-оксотиазолидиновый и 2-оксо-2,5-дигидрофурановый циклы, что позволяет ожидать проявления вышеупомянутых, а также, возможно, новых видов биологической активности.

Известно, что тиосемикарбазоны используются в качестве промежуточных соединений для получения большого количества

гетероциклических продуктов. Для присоединения к 2-оксо-2,5-дигидрофурану оксотиазолидинового фрагмента в данной работе осуществлено взаимодействие тиосемикарбазонов 3-ацетил-5,5-диалкил-4-метил-2-оксо-2,5-дигидрофуранов **1a–c** [20] с дикарбонильными непредельными соединениями, имеющими активированную двойную связь.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследовали взаимодействие тиосемикарбазонов 3-ацетил-5,5-диалкил-4-метил-2-оксо-2,5-дигидрофуранов **1a–c** с диэтилацетилендикарбоксилатом **2**, взятых в эквимольном соотношении. Реакцию проводили в абсолютном этаноле при кипячении реакционной смеси в течение 3 ч. В результате был получен ряд новых производных 2-оксо-2,5-дигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновый цикл, а именно этил 2-(4-оксо-2-((1-(4-метил-5,5-диалкил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этилиден)гидразоно)-тиазолидин-5-илиден)ацетат **3a–c** с высокими выходами (80–85 %) (схема 1).

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **3a–c** проявляются сигналы протонов $=\text{CH}$ и NH тиазолидинового цикла при 6.64 и 12.62 м.д. в виде синглетов, а сигналы протонов CH_3 и CH_2 этильной группы – при 1.33 и 4.25 м.д. в виде трипле-

та и квартета соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3a–c** присутствуют сигналы углеродов C^2 , C^4 , C^5 тиазолидинового цикла при 158.57, 170.97 и 122.47 м.д., соответственно, углерода метиновой группы – в области 142.08 м.д., углерода этокси-карбонильной группы – в области 168.73 м.д.

Полученные соединения **3a–c**, соответственно своему строению, могут образовывать 2 геометрических *E*- или *Z*-изомера при двойной связи в положении 5 4-оксотиазолидинового цикла. Присутствие в ЯМР ^1H спектрах только одного синглетного сигнала при 6.64 м.д. (виниловый протон) указывает на образование только одного из изомеров. По литературным данным [19], это *Z*-изомер, что можно объяснить стерическим эффектом этоксикарбонильной группы.

Изучено также взаимодействие соединений **1a–c** с малеиновым ангидридом **4**, взятых в молярном соотношении 1:1.5, в хлороформе в течение 13–15 ч при кипячении, которое привело к новым производным 2-оксо-2,5-дигидрофурана, содержащим 4-оксотиазолидиновое кольцо, а именно – к 2-(4-оксо-2-((1-(4-метил-5,5-диалкил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)илиден)гидрозоно)-тиазолидин-5-ил)уксусным кислотам **5a–c** с хорошими выходами (72–80%) (схема 2).

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **5a–c** присутствует синглет протона NH -группы в

Схема 1

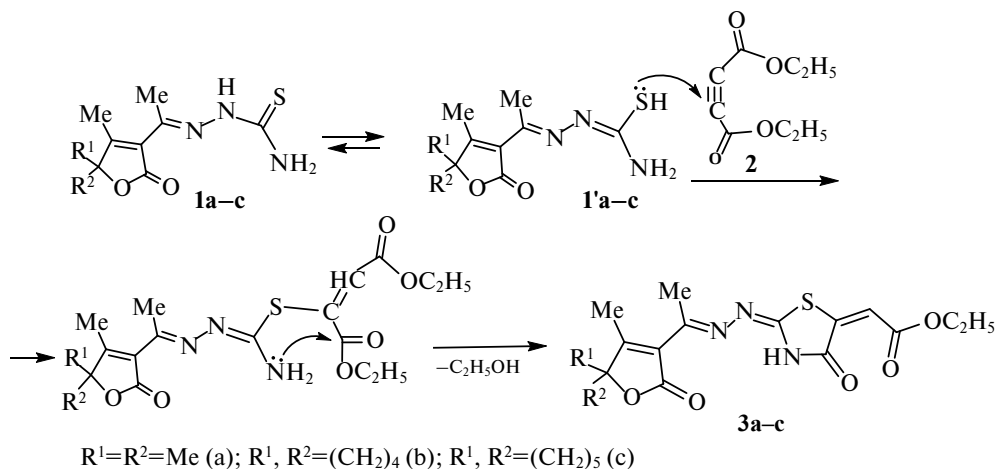
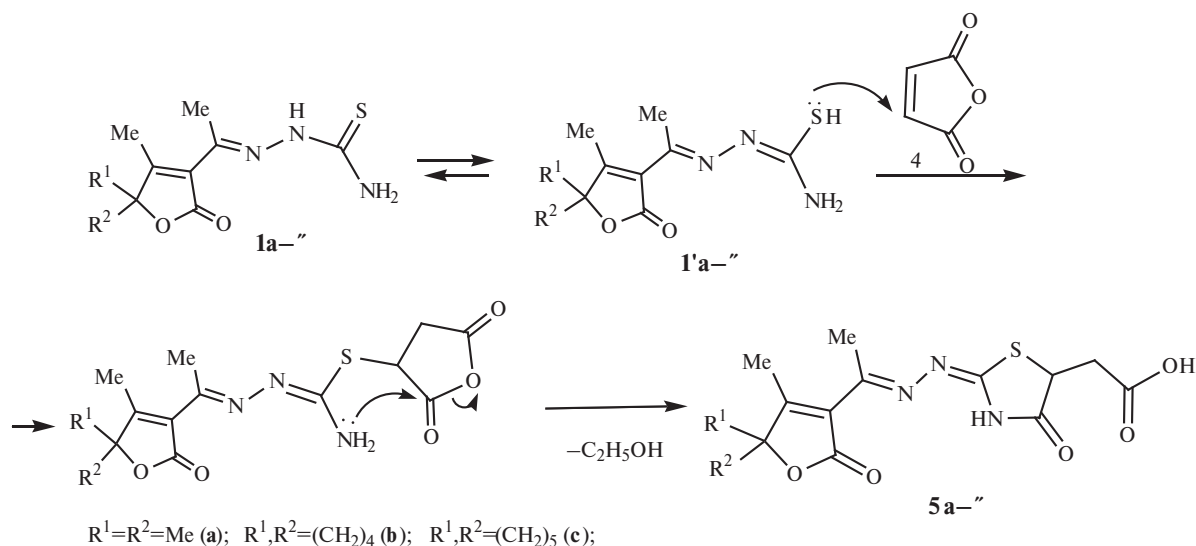


Схема 2



положении 3 тиазолидинового цикла и ОН карбоксильной группы при 12.64 м.д. В положении 5 тиазолидинового цикла регистрируются 2 дублета метиновых протонов при 4.20 (J 9.7, 3.4 Гц), а 2 дублета геминальных протонов метиленовой группы – в области 2.74 м.д. ($H_A H_B$, J 17.2, 9.7 Гц) и 3.08 м.д. ($H_A H_B$, J 17.2, 9.7 Гц). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **5a–c** присутствуют сигналы углеродов C^2 , C^4 , C^5 тиазолидинового цикла при 158.57, 170.97 и 43.58 м.д. соответственно, а углерода карбоксильной группы – в области 168.73 м.д.

Соединения **5a–c** имеют асимметрический атом углерода. Однако измерение удельного вращения этих соединений показало их оптическую неактивность, следовательно, в ходе реакции образуются рацематы.

На основании литературных данных [16, 19, 21–24] мы предложили схему превращений для проведенных реакций. Соединения **1a–c** могут существовать как в тионной, так и в тиольной таутомерных формах. По всей вероятности, в изученных нами реакциях атом серы тиольной формы **1'a–c** присоединяется по Михаэлю к диэтилацетиленидикарбоксилату **2** или малеиновому ангидриду **4** с образованием промежуточных соединений, которые далее подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации с образованием соединений **3a–c** или **5a–c**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты приобретены в фирме Sigma Aldrich и использовались без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений сняты на спектрометре Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц) (США), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений и полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Чехия) в системе элюентов ацетон–бензол (1.5:2), проявление парами иода. Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal 9100 (Великобритания).

Соединения **1a–c** синтезированы по методике [16].

Соединения 3a–c. Общая методика. К смеси 1 ммоль соединения **1a–c** и 10 мл абсолютного этанола прибавляли 0.16 мл (1 моль) соединения **2**. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч (ТСХ контроль). Реакционную смесь охлаждали, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом. Перекристаллизовывали из этанола.

Этил-2-(4-оксо-2-((1-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этилиден)гидразоно)-тиазолидин-5-илиден)ацетат (3a). Выход 85 % (0.3 г), желтый порошок, т.пл. 195–197°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 – CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.33 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 1.55 с (6H, 2 CH_3), 2.39 с (6H,

2CH₃), 4.25 к (2H, ОСН₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 6.64 с (1H, =CH), 12.62 уш.с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.24 (CH₃), 13.76 (CH₃-этил), 14.88 (CH₃), 24.15 и 24.19 (2CH₃), 60.52 (CH₂-этил), 84.59 (C⁵-лактон), 114.52 (C³-лактон), 122.47 (C⁵-тиазолидин), 142.08 (=CH), 142.60 (C⁴-лактон), 158.57 (C²-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-эфир), 170.97 (C⁴-тиазолидин), 179.05 (C=O-лактон). Найдено, %: С 52.99; Н 5.92; N 12.02; S 9.15. C₁₆H₁₉N₃O₅S. Вычислено, %: С 52.57; Н 5.24; N 11.54; S 8.77.

Этил-2-(2-((1-(4-метил-2-оксо-1-оксаспиро[4.4]нон-3-ен-3-ил)этилиден)гидразоно)-4-оксо-тиазолидин-5-илиден)ацетат (3b). Выход 84 % (0.33 г), желтый порошок, т.пл. 168–170°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.33 т (3H, ОСН₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.42–1.44 м (2H) и 1.58–1.86 м [6H, (CH₂)₄], 2.38 с (6H, 2CH₃), 4.25 к (2H, ОСН₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 6.64 с (1H, =CH), 12.62 уш.с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.24 (CH₃), 13.76 (CH₃-этил), 14.88 (CH₃), 22.24, 22.36, 25.48, 27.22 (4CH₂), 60.52 (CH₂-этил), 84.59 (C⁵-лактон), 114.52 (C³-лактон), 122.47 (C⁵-тиазолидин), 142.08 (=CH), 142.60 (C⁴-лактон), 158.57 (C²-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-эфир), 170.97 (C⁴-тиазолидин), 179.05 (C=O-лактон). Найдено, %: С 55.78; Н 5.91; N 11.34; S 8.72. C₁₈H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 55.20; Н 5.40; N 10.78; S 8.18.

Этил-2-(2-((1-(4-метил-2-оксо-1-оксаспиро[4.5]дек-3-ен-3-ил)этилиден)гидразоно)-4-оксо-тиазолидин-5-илиден)ацетат (3с). Выход 80 % (0.32 г), желтый порошок, т.пл. 148–150°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.33 т (3H, ОСН₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, (CH₂)₅], 2.38 с (6H, 2CH₃), 4.25 к (2H, ОСН₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 6.64 с (1H, =CH), 12.62 уш.с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.24 (CH₃), 13.76 (CH₃-этил), 14.88 (CH₃), 22.96, 25.91, 32.39 (2CH₂, CH₂, 2CH₂), 60.52 (CH₂-этил), 84.59 (C⁵-лактон), 114.52 (C³-лактон), 122.47 (C⁵-тиазолидин), 142.08 (=CH), 142.60 (C⁴-лактон), 158.57 (C²-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-эфир), 170.97 (C⁴-тиазолидин), 179.05 (C=O-лактон). Найдено, %: С 56.90; Н 6.24; N 10.98; S 8.44. C₁₉H₂₃N₃O₅S. Вычислено, %: С 56.26; Н 5.71; N 10.40; S 7.90.

Соединения 5a–с. Общая методика. К смеси 1 ммоль соединения 1a–е и 15 мл хлороформа прибавляли 0.15г (1.5 ммоль) соединения 4. Реакционную смесь кипятили в течение 15–17 ч (ТСХ контроль). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой. Перекристаллизовывали смесью этанол–вода (1:2).

2-(4-Оксо-2-((1-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)илиден)гидразоно)тиазолидин-5-ил)уксусная кислота (5a). Выход 82 % (0.28 г), белый порошок, т.пл. 143–145°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.45 с (6H, (2CH₃), 2.40 с (6H, 2CH₃), 2.74 д.д (1H, СН₂COOH, *J* 17.2, 9.7 Гц), 3.08 д.д (1H, СН₂COOH, *J* 17.2, 9.7 Гц), 4.20 д.д (1H, СН-тиазолидин, *J* 9.7, 3.4 Гц), 12.64 уш.с (2H, NH-тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.24 (CH₃), 14.88 (CH₃), 24.15 и 24.19 (2CH₃), 39.86 (CH₂), 43.58 (C⁵-тиазолидин), 84.59 (C⁵-лактон), 114.52 (C³-лактон), 142.60 (C⁴-лактон), 158.57 (C²-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-карбоксии), 179.05 (C=O-лактон), 170.97 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: С 50.07; Н 5.71; N 12.93; S 9.94. C₁₄H₁₇N₃O₅S. Вычислено, %: С 49.52; Н 5.05; N 12.43; S 9.44.

2-(2-((1-(4-Метил-2-оксо-1-оксаспиро[4.4]нон-3-ен-3-ил)этилиден)гидразоно)-4-оксатиазолидин-5-ил)уксусная кислота (5b). Выход 78 % (0.28 г), белый порошок, т.пл. 136–138°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.45 с (6H, (2CH₃), 2.40 с (6H, 2CH₃), 2.74 д.д (1H, СН₂COOH, *J* 17.2, 9.7 Гц), 3.08 д.д (1H, СН₂COOH, *J* 17.2, 9.7 Гц), 4.20 д.д (1H, СН-тиазолидин, *J* 9.7, 3.4 Гц), 12.64 уш.с (2H, NH-тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.24 (CH₃), 14.88 (CH₃), 22.24, 22.36, 25.48, 27.22 (4CH₂), 39.86 (CH₂), 43.58 (C⁵-тиазолидин), 84.59 (C⁵-лактон), 114.52 (C³-лактон), 142.60 (C⁴-лактон), 158.57 (C²-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-карбоксии), 179.05 (C=O-лактон), 170.97 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: С 52.95; Н 5.97; N 12.11; S 9.20. C₁₆H₁₉N₃O₅S. Вычислено, %: С 52.57; Н 5.24; N 11.54; S 8.77.

2-(2-((1-(4-Метил-2-оксо-1-оксаспиро[4.5]дек-3-ен-3-ил)этилиден)гидразоно)-4-оксатиазолидин-5-ил)уксусная кислота (5с). Выход 79 % (0.3 г), белый порошок, т.пл. 153–155°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, (CH₂)₅], 2.40 с (6H, 2CH₃),

2.74 д.д (1H, CH_2COOH , J 17.2, 9.7 Гц) 3.08 д.д (1H, CH_2COOH , J 17.2, 9.7), 4.20 д.д (1H, CH -тиазолидин, J 9.7, 3.4), 12.64 уш.с (2H, NH -тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.24 (CH_3), 14.88 (CH_3), 22.96, 25.91, 32.39 (2CH_2 , CH_2 , 2CH_2), 39.86 (CH_2), 43.58 (C^5 -тиазолидин), 84.59 (C^5 -лактон), 114.52 (C^3 -лактон), 142.60 (C^4 -лактон), 158.57 (C^2 -тиазолидин), 164.74 ($\text{C}=\text{N}$), 168.73 ($\text{C}=\text{O}$ -карбоксии), 179.05 ($\text{C}=\text{O}$ -лактон), 170.97 (C^4 -тиазолидин). Найдено, %: C 54.25; H 5.99; N 11.89; S 8.97. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 53.79; H 5.58; N 11.12; S 8.45.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие тиосемикарбазонов 2-оксо-2,5-дигидрофуранов с диэтилацетилендикарбоксилатом в абсолютном этаноле и с малеиновым ангидридом в хлороформе осуществляется по аминотионному фрагменту, что приводит к образованию новых производных 2-оксо-2,5-дигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновое кольцо.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра исследования строения молекул (Ереван, Армения) за проведение ЯМР-спектральных исследований и элементного анализа синтезированных соединений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Карапетян Лусине Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9765-6131>

Токмаджян Гаянэ Геворковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2561-8494>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bockman M.R., Engelhart C.A., Cramer J.D., Howe M.D., Mishra N.K., Zimmerman M., Larson P., Alvarez-Cabrera N., Park S.W., Boshoff H.I.M., Bean J. M., Young V.G., Ferguson D.M., Dartois V., Jarrett J.T., Schnappinger D., Aldrich C.C. *ACS Infect. Dis.* **2019**, 5, 598–617. doi 10.1021/acsinfectdis.8b00345

2. Sahiba N., Sethiya A., Soni J., Agarwal D.K., Agarwal Sh. *Top. Curr. Chem.* **2020**, 378, 34124. doi 10.1007/s41061-020-0298-4
3. Agrawal N. *Curr. Chem. Lett.* **2021**, 10, 119–138. doi 10.5267/j.ccl.2020.11.002
4. Trotsko N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 215, 113266–113288. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113266
5. Mech D., Kurowska A., Trotsko N. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 11533–11584. doi 10.3390/ijms222111533.
6. Mishchenko M., Shtrygol S., Kaminsky D., Lesyk R. *Sci. Pharm.* **2020**, 88, 16–29. doi 10.3390/scipharm88010016
7. Popiołek Ł., Piątkowska-Chmiel I., Gawrońska-Grzywacz M., Biernasiuk A., Izdebska M., Herbet M., Sysa M., Malm A., Dudka J., Wujec M. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, 103, 1337–1347. doi 10.1016/j.biopha.2018.04.163
8. Masoud G.N., Youssef A.M., Abdel Khaled M.M., Abdel Wahab A.E., Labouta I.M., Hazaa A.A. *B. Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 707–725. doi 10.1007/s00044-012-0057-3
9. Pejović A., Minić A., Jovanović J., Pešić M., Komatina D.I., Damjanović I., Stevanović D., Mihailović V., Katanić J., Bogdanović G.A., *J. Organomet. Chem.* **2018**, 869, 1–10. doi 10.1016/j.jorganchem.2018.05.014
10. Huber-Villaume S., Revelant G., Sibille E., Philip-pot S., Morabito A., Dunand S., Chaimbault P., Bagrel D., Kirsch G., Hesse S., Schohn H. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 2920–2928. doi 10.1016/j.bmc.2016.04.063
11. Аветисян А. А., Токмаджян Г. Г. *Хим. ж. Арм.* **1993**, 46, 219–236.
12. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. *Хим. ж. Арм.* **2007**, 60, 698–712.
13. Leon-Rojas A.F., Urbina-Gonzalez J.M. *Avances en Quimica.* **2015**, 10, 67–78.
14. Rossi R., Lessi M., Marianetti G., Bellina F. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 21, 964–1018. doi 10.2174/1385272821666170111151917
15. Husain A., Khan S.A., Iram F., Iqbal M.A., Asif M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 171, 66–92. doi 10.1016/j.ejmech.2019.03.021
16. Ramshid P.K., Jagadeeshan S., Krishnan A., Mathew M., Asha Nair S., Radhakrishna P.M.

- Med. Chem.* **2010**, 6, 306–312. doi 10.2174/157340610793358909
17. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г., Макарян Г.М. *ЖОХ*. **2019**, 55, 1796–1799. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G. G., Makaryan G. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1806–1808.] doi 10.1134/S1070428019110265
18. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г., Пароникян Р.В. *ЖОХ*. **2021**, 57, 133–137. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G., Paronikyan R.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 102–105.] doi 10.1134/S1070428021010206
19. Benmohammed A., Khoumeri O., Djafri A., Terme T., Vanelle P. *Molecules*. **2014**, 19, 3068–3083. doi 10.3390/molecules19033068
20. Tokmajyan G.G., Karapetyan L.V., Paronikyan R.V., Stepanyan H.M. *Proceedings of the Yerevan State University*. **2020**, 54, 12–16.
21. Jangale A.D., Dalal D.S. *ChemistrySelect*. **2019**, 4, 1323–1329. doi 10.1002/slct.201802366
22. Asghari S., Pourshab M., Mohseni M. *Chem. Monthly*. **2018**, 149, 2327–2336. doi 10.1007/s00706-018-2292-x
23. Ramadan S.K., El-Helwa E.A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1626–1628. doi 10.1134/S1070428019100282
24. Porshamsian K., Montazeri N., Rad-Moghadam K., Ali-Asgari S. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 1439–1442. doi 10.1002/jhet.458
25. Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *ChemistrySelect*, **2022**, 7, e202202745. doi 10.1002/slct.202202745
26. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. *ЖОХ*, **2023**, 93, 385–392. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93, 506–512.] doi 10.1134/S1070363223030076

Synthesis of New Derivatives of 2-Oxo-2,5-dihydrofurans Containing a 4-Oxothiazolidine Ring

L. V. Karapetyan* and G. G. Tokmajyan

Yerevan State University, ul. Aleksa Manukyan, 1, Yerevan, 0025 Armenia

*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

Received August 10, 2023; revised August 16, 2023; accepted August 18, 2023

New derivatives of 2-oxo-2,5-dihydrofurans containing 4-oxothiazolidine ring were synthesized by the interaction of 2-oxo-2,5-dihydrofuran thiosemicarbazones with diethylacetylenedicarboxylate in absolute ethanol and with maleic anhydride in chloroform. The synthesized compounds were characterized by NMR spectroscopy and elemental analysis data.

Keywords: diethylacetylenedicarboxylate, maleic anhydride, 2-oxo-2,5-dihydrofuran thiosemicarbazones, 4-oxothiazolidine

УДК 547.822.3:547.327:547.461.3

СИНТЕЗ ЭТИЛ-4-АРИЛ-2-ИМИНО- 1-(2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-5- (2-МЕТОКСИФЕНИЛКАРБАМОИЛ)- 6-ОКСОПИПЕРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2024 г. А. Х. Хачатрян^{a, b, *}, К. А. Авагян^a, А. А. Саргсян^a, А. Э. Бадасян^a

^a Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

^b Государственная академия кризисного управления, МВД РА, Армения, 0040 Ереван, ул. Ачаряна 1

*e-mail: khachatryan-ax@mail.ru

Поступила в редакцию 18.05.2023 г.

После доработки 27.05.2023 г.

Принята к публикации 29.05.2023 г.

Взаимодействие арилметилендиануксусных эфиров с *N*, *N*¹-ди(2-метоксифенил) малонамидом, согласно данным ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, приводит к образованию ранее неизвестных продуктов внутримолекулярной гетероциклизации аддуктов реакции Михаэля, этил-4-арил-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов с выходами 73–90%.

Ключевые слова: арилметилендиануксусный эфир, *N*, *N*¹-ди(2-метоксифенил)малонамид, пиперидин, реакция Михаэля, региоселективность, внутримолекулярная гетероциклизация

DOI: 10.31857/S0514749224040163, EDN: RXPDXJ

Поиск новых доступных методов синтеза производных азагетероциклов, в частности пиперидинов, наиболее часто встречающихся фрагментов в составе природных и синтетических биологически активных веществ, является актуальной задачей [1, 2].

Из литературы известны различные методы синтеза замещенных пиперидинов, один из них основан на реакции Михаэля, приводящей к образованию промежуточного аддукта, способного подвергаться внутримолекулярной гетероциклизации с образованием многочисленных полифункционально замещенных соединений гетеро-

циклического строения [3–8]. Ранее нами была изучена реакция Михаэля, в частности взаимодействие арилметилендиануксусных эфиров с ариламидами ацетоуксусной кислоты, а также с *N*-ариламидоэфирами малоновой кислоты [9, 10]. В литературе нами не найдены сведения об использовании в качестве нуклеофила диамидов малоновой кислоты.

Исходя из вышесказанного, с целью получения новых производных пиперидина, а также для выяснения региоселективности внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля в представленной работе изучено вза-

имодействие арилметилендициануксусных эфиров **1** с *N*, *N*¹-ди(2-метоксифенил)малоноамидом (**2**). Показано, что арилметилендициануксусные эфиры **1a–c** реагируют с малоноамидом **2** в присутствии эквимольного количества триэтиламина в абсолютном этаноле как при комнатной температуре, так и при кипячении, приводя к образованию, согласно данным ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, этил-4-арил-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов **4a–c** с выходами 73–90%. Надо отметить, что при отсутствии катализатора реакция как при комнатной температуре, так и при кипячении не идет.

Выделенные продукты **4a–c**, несмотря на возможность внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля **3** как по циан- (путь *a*), так и по этоксикарбонильной группе (путь *b*), свидетельствуют о региоселективности гетероциклизации по нитрильной группе (путь *a*) согласно схеме.

Следует отметить, что в литературе приведен пример [11] взаимодействия этилового эфира бензилидендициануксусной кислоты с диамидом монотиомалоновой кислоты. По продукту реакции установлено, что в промежуточном аддукте в реак-

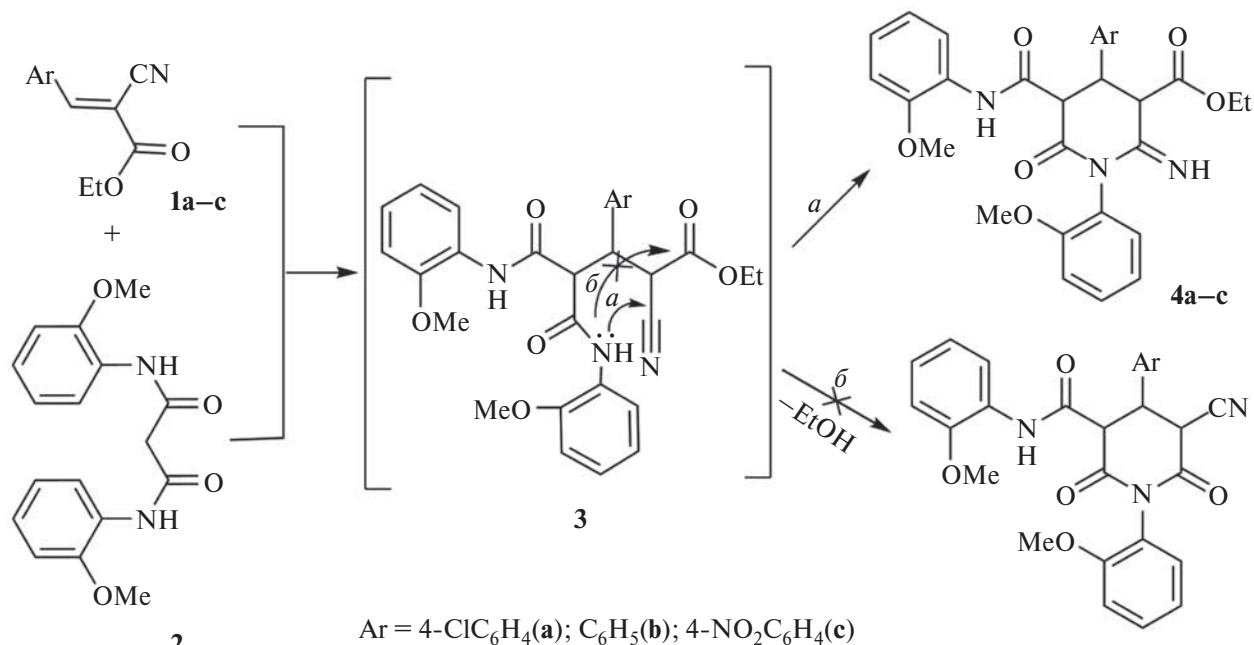
ции внутримолекулярной циклизации, в отличие от наших результатов, участвует более электрофильная этоксикарбонильная группа.

В полученных нами продуктах ароматическое кольцо амидной части молекулы содержит орто-заместитель. Согласно данным ЯМР ¹H, полученные продукты в растворе находятся в виде 2 ротамеров в процентном соотношении 85:15 (в экспериментальной части приведены сигналы основного ротамера).

Взаимодействие арилметилендициануксусных эфиров **1 с *N*, *N*¹-ди(2-метоксифенил)малоноамидом (**2**). Общая методика.** Раствор эквимольных количеств (1,5 ммоль) соединений **1**, **2** и ТЭА в абсолютном этаноле оставляли при комнатной температуре в течение 5 дней. Выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и перекристаллизовывали из абсолютного этанола. После удаления из фильтрата растворителей оставалась вязкая масса, из которой выделить какое-либо соединение не удавалось. Аналогичные результаты были получены и при кипячении в течение 6 ч.

Этил-4-(4-хлорфенил)-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (4a**).** Выход 0.59 г (73%), белые кристаллы, т.пл. 124°C. ИК спектр, ν , см⁻¹:

Схема



3312, 3359 (NH), 1737 (COOC), 1701 (CO), 1676 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.17 т (3H, J 7.1 Гц), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.07 к (2H, J 7.1 Гц, OCH₂), 4.23 д.д (1H, J 11.8, 4.6 Гц, CH—Ar), 4.32 д (1H, J 4.6 Гц, CH), 4.89 д (1H, J 11.8 Гц, CH), 6.72–6.79 м (1H, C₆H₄OMe), 6.83–7.07 м (5H, C₆H₄OMe), 7.28–7.33 м (2H, C₆H₄Cl) и 7.39–7.44 м (2H, C₆H₄Cl), 7.74 д.д (1H, J 8.0, 1.5 Гц, C₆H₄OMe), 8.21 д.д (1H, J 8.0, 1.5 Гц, C₆H₄OMe), 9.56 с (1H, NH), 9.64 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4 (CH₃), 41.3 CH, 43.6 CH, 55.4 OCH₃, 55.5 OCH₃, 55.9 CH, 61.7 OCH₂, 110.5 CH, 110.6 CH, 114.9, 119.9 CH, 120.1 CH, 120.8 CH, 121.2 CH, 123.8 CH, 123.9 CH, 126.8, 127.1, 127.8 2CH, 130.0 2CH, 132.9, 134.5, 148.7, 148.9, 164.0, 164.1, 164.6. Найдено, %: C 63.05; H 5.08; Cl 6.51; N 7.59. C₂₉H₂₈ClN₃O₆. Вычислено, %: C 63.33; H 5.13; Cl 6.45; N 7.64.

Этил-4-(4-фенил)-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (4b). Выход 0.69 г (90%), белые кристаллы, т.пл. 126°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3346 (NH), 1747 (COOC), 1701 (CO), 1665 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.18 т (3H, J 7.1 Гц, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.04 к (2H, J 7.1 Гц, OCH₂), 4.23 д.д (1H, J 10.9, 4.5 Гц, CH—Ar), 4.31 д (1H, J 4.5 Гц, CH), 4.91 д (1H, J 10.9 Гц, CH), 6.69–7.08 м (6H, C₆H₄OMe), 7.20–7.45 м (2H, C₆H₄OMe), 7.39–7.44 м (1H, C₆H₅), 7.71 д.д (2H, J 7.8, 1.4 Гц, C₆H₅), 8.21 д.д (2H, J 7.8, 1.4 Гц, C₆H₅), 9.55 с (1H, NH), 9.67 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4 (CH₃), 41.6 CH, 44.3 CH, 55.4 OCH₃, 55.5 OCH₃, 56.1 CH, 61.5 OCH₂, 110.5, 110.6, 115.0, 119.9, 120.0, 120.1, 120.8, 121.2, 123.6, 123.8 (2CH), 126.9, 127.1, 127.4, 127.6, 128.4, 135.7, 148.8, 148.9, 164.1, 164.3, 164.8. Найдено, %: C 65.89; H 5.61; N 8.23. C₂₉H₂₉N₃O₆. Вычислено, %: C 67.56; H 5.67; N 8.15.

Этил-4-(4-нитрофенил)-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (4с). Выход 0.63 г (75%), белые кристаллы, т.пл. 199°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3351 (NH), 1732 (COOC), 1703 (CO), 1601 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.18 т (3H, J 7.1 Гц), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.93 с (3H, OCH₃), 4.09 к (2H, J 7.1 Гц, OCH₂), 4.31–4.43 м (2H, CH), 4.99 д (1H, J 10.7 Гц, CH), 6.70–6.76 м (1H, C₆H₄OMe), 6.83–7.08 м (5H, C₆H₄OMe), 7.65–7.70 м (2H, C₆H₄OMe), 7.73 д.д (1H, J 8.1, 1.6, C₆H₄NO₂), 8.17–8.22 м (3H, C₆H₄NO₂),

9.62 с (1H, NH), 9.66 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5 (CH₃), 41.0 CH, 43.6 CH, 55.4 OCH₃, 55.6 OCH₃, 55.7 CH, 61.9 OCH₂, 110.4, 110.6, 114.7, 119.9, 120.1, 120.9, 121.1, 122.8 (2CH), 123.9, 124.0, 126.7, 127.0, 129.3, 129.7 (2CH), 143.5, 147.0, 148.8, 148.9, 163.8, 164.2. Найдено, %: C 62.01; H 4.99; N 1.01. C₂₉H₂₈N₄O₈. Вычислено, %: C 62.14; H 5.03; N 9.99.

Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Voetius» (Германия). ИК спектры сняты на спектрофотометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C — на спектрометре Varian «Mercury 300VX» (США) с рабочей частотой 300 и 75 МГц соответственно, в растворе ДМСО- d_6 —CCl₄ (1:3), внутренний стандарт — ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна—Климовой для С и Н, и методом Дюма—Прегля для N. Растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные соединения — перекристаллизацией из подходящего растворителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие эквимольных количеств арил-метилендициануксусных эфиров **1**, *N*, *N*¹-ди(2-метоксифенил)малоноамида (**2**) и ТЭА в абсолютном этаноле как при комнатной температуре, так и при кипячении, в результате региоселективной внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля по нитрильной группе приводит к образованию ранее неизвестных этил-4-арил-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов **4**.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хачатрян Ануш Хачиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1210-9903>

Авагян Катя Арсеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5370-041X>

Саргсян Ануш Аликовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0303-0710>

Бадасян Алик Эдуардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3574-5443>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пулатова Н.У., Максумова О.С. *Universum: химия и биология*. **2021**, 6, 5–8. doi 10.32743/UniChem.2021.84.6.11853
2. Василюк А.А., Козловский В.И. *Вестник ВГМУ*. **2021**, 20, 8–17. doi 10.22263/2312–4156.2021.2.8
3. Дьяченко В.Д., Ткачев Р.П., Битюкова О.С. *ЖОрХ*. **2008**, 44, 1591–1604. [Dyachenko V.D., Tkachiov R.P., Bityukova O.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 1565.] doi 10.1134/S1070428008110018
4. Bertuzzi G., Silvestrini F., Moimare P., Pecorari D., Mazzanti A., Bernardi L., Fochi M. *Advanced Synthesis Catal.* **2020**, 362, 1167–1175. doi. 10.1002/adsc.201901500
5. Дьяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ЖОрХ*. **2006**, 42, 167–188. [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 149.] doi 10.1134/S1070428002120011
6. Ткачев Р.П., Битюкова О.С., Дьяченко В.Д., Ткачева В.П., Дьяченко А.Д. *ЖОХ*. **2007**, 77, 125–132. [Tkachev R.P., Bityukova O.S., Dyachenko V.D., Tkacheva V.P., Dyachenko A.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, 77, 116.] doi 10.1134/S1070363207010161
7. Vereshchagin A.N., Karpenko K.A., Elinson M.N., Goloveshkin A.S., Ushakov I.E., Egorov M.P. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, 44, 5623–5634. doi 10.1007/s11164–018–3444–7
8. Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бада-сян А.Э., Конькова С.Г. *ЖОХ*. **2013**, 83, 1217–1218. [Sargsyan M.S., Hayotsyan S.S., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Kon'kova S.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, 83, 1463.] doi 10.1134/s107036321307030x
9. Саргсян М.С., Авагян К.А., Саргсян А.А., Бада-сян А.Э., Хачатрян А.Х., Айвазян А.Г., Балян А.А., Конькова С.Г., Айоцян С.С. *Хим. ж. Армении* **2019**, 72, 304–312.
10. Авагян К.А., Саргсян М.С., Бадасян А.Э., Сарг-сян А.А., Манукян А.Г., Паносян Г.А., Айва-зян А.Г., Хачатрян А.Х. *ЖОХ*. **2023**, 93, 516–524. [Avagyan K.A., Sargsyan M.S., Badasyan A.E., Sargsyan A.A., Manukyan A.G., Panosyan H.A., Ayvazyan A.G., Khachatryan A.Kh. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93, 4, 787.] doi 10.31857/S0044460X23040030
11. Краузе А., Дубур Г. *ХГС*. **1999**, 35, 506–509. doi 10.1007/BF02319332 [Krauze A., Duburs G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 446.]

Synthesis of Ethyl-4-aryl-2-imino-1-(2-methoxyphenyl)-5-(2-methoxyphenylcarbamoyl)-6-oxopiperidine-3-carboxylates

A. Kh. Khachatryan^{a, b, *}, K. A. Avagyan^a, A. A. Sargsyan^a, and A. E. Badasyan^a

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

^b Crisis Management State Academy, MIA RA, ul. Acharyana, 1, Yerevan, 0040 Armenia

*e-mail: khachatryan-ax@mail.ru

Received May 18, 2023; revised May 27, 2023; accepted May 29, 2023

The reaction of ethyl 3-aryl-2-cyanoprop-2-enoates with *N*¹,*N*³-bis(2-methoxyphenyl)propanediamide afforded previously unknown products of intramolecular heterocyclization of the primary Michael adducts, ethyl 4-aryl-2-imino-1-(2-methoxyphenyl)-5-[(2-methoxyphenyl)carbamoyl]-6-oxopiperidine-3-carboxylates, in 73–90% yields. The product structure was determined by IR and NMR (¹H, ¹³C) spectroscopy.

Keywords: arylmethylidenecyanoacetic ester, *N*,*N*¹-di(2-methoxyphenyl)malonoamide, piperidin, Michael reaction, regioselectivity, intramolecular heterocyclization