

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 60
номер 8
2024



НАУКА
— 1727 —



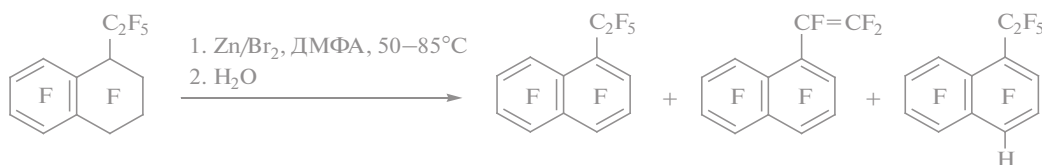
СОДЕРЖАНИЕ

Том 60, номер 8, 2024

Дефторирование и другие превращения перфторированных тетралина, алкилтетралинов и 4-метил-1,2-дигидро-нафталина с цинком в ДМФА. Синтез перфторированных 1-этил- и 1-метилнафталинов

Синяков В.Р., Меженкова Т.В., Карпов В.М., Зонов Я.В.

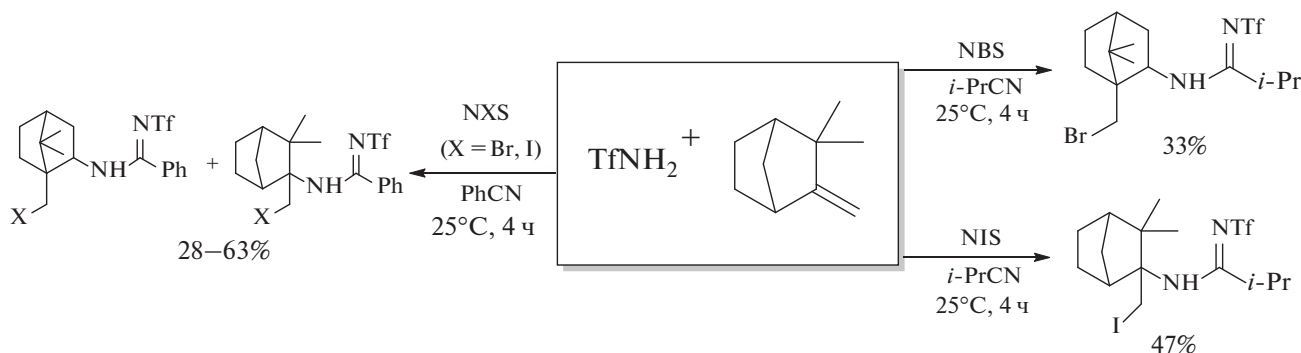
5



Трифламинирование камфена в среде нитрилов

Собянина М.М., Гараган И.А., Ганин А.С.

15

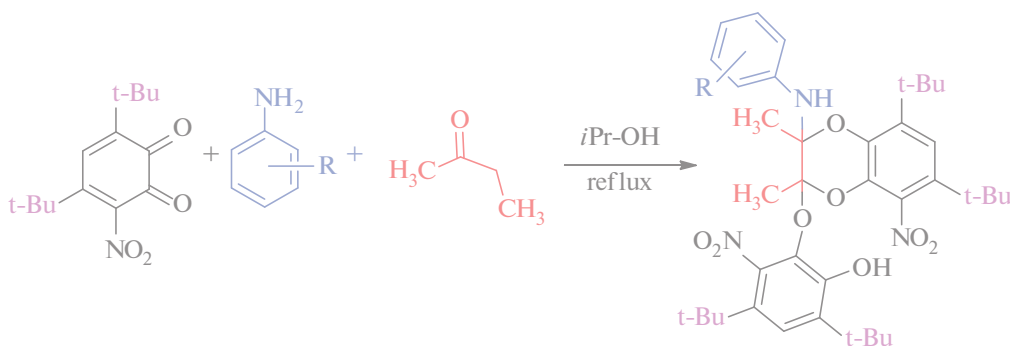


R = Me, *i*-Bu, Ph

Синтез 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинов по гетеро-реакции Дильса-Альдера на основе 3,5-ди(*трет*-бутил)-6-нитро-1,2-бензохинона

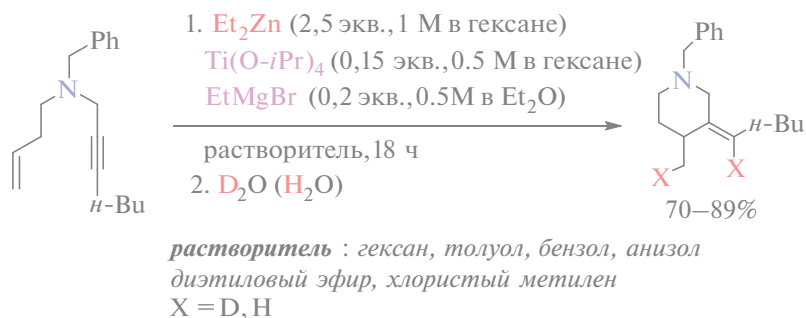
Ивахненко Е.П., Малай В.И., Демидов О.П., Мережко Н.И., Кислицин С.Е., Минкин В.И.

23



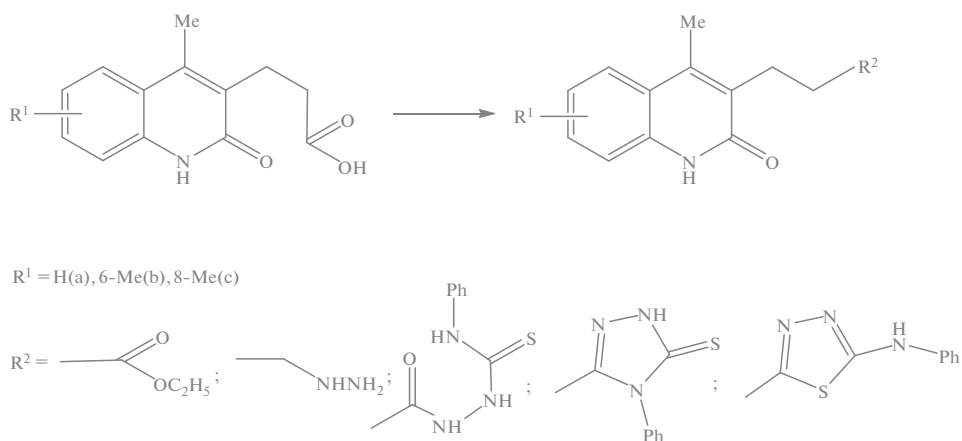
Ti-Mg-катализируемая реакция карбоцинирования *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина с Et₂Zn
 Габдуллин А.М., Кадикова Р.Н., Рамазанов И.Р.

29



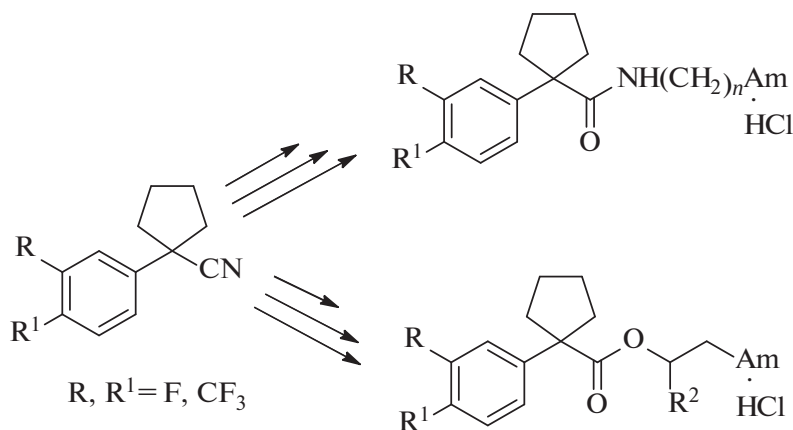
Внутримолекулярная гетероциклизация хинолилзамещенных карботиамидов в функционализированные 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазолы и 1,3,4-тиадиазолы
 Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П.

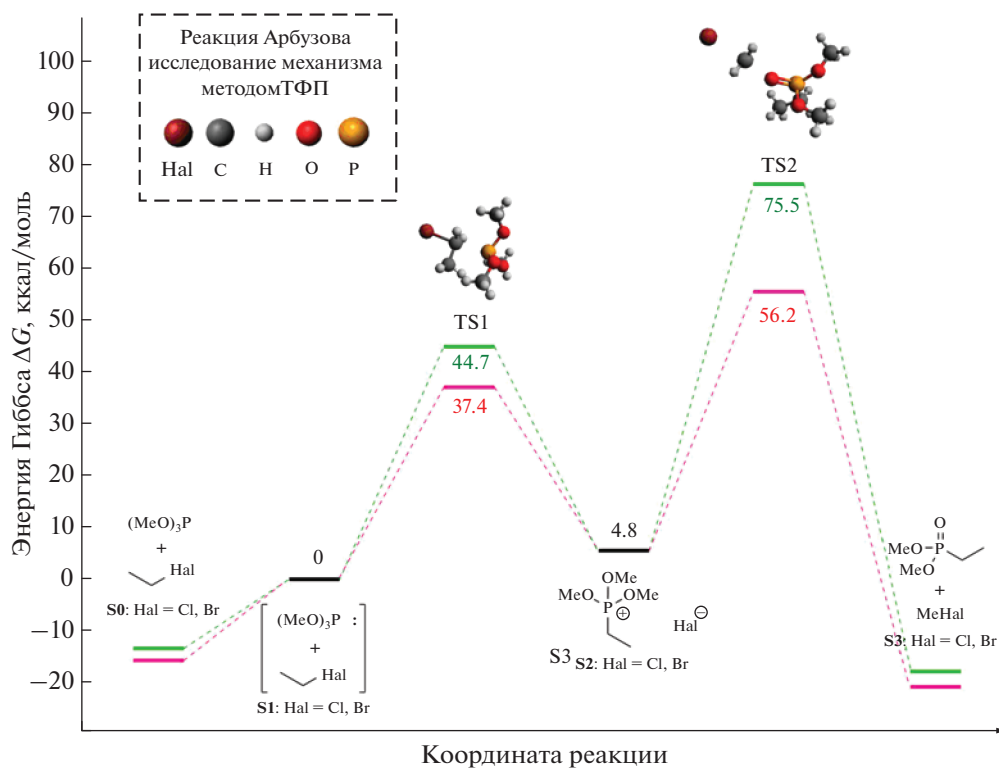
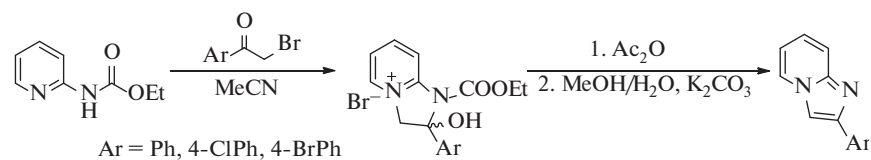
37



Синтез, антиаритмическая и противосудорожная активность aminoамидов и aminoэфиров на основе 1-(4-фторфенил)- и 1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоновых кислот
 Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Мкртчян Г.С., Мурадян Р.Е., Григорян М.С., Паносян Г.А., Мкрян Г.Г.

44





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Указатель фамилий авторов (верстка)

ДЕФТОРИРОВАНИЕ И ДРУГИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПЕРФТОРИРОВАННЫХ ТЕТРАЛИНА, АЛКИЛТЕТРАЛИНОВ И 4-МЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОНАФТАЛИНА В СИСТЕМЕ ZN–ДМФА. СИНТЕЗ ПЕРФТОР-1-ЭТИЛ- И -1-МЕТИЛНАФТАЛИНОВ

© 2024 г. В. Р. Синяков, Т. В. Меженкова, В. М. Карпов*, Я. В. Зонов

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9
*e-mail: karpov@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 25.10.2023 г.

После доработки 11.11.2023 г.

Принята к публикации 13.11.2023 г.

При взаимодействии перфтортетралина с цинком в ДМФА с последующей обработкой водой образуются 1,1,2,2,3,3,4,4,5,6,8-ундекафтортетралин, перфтор-2,2'-бинафтил и октафторнафталин. Из перфтор-1-этилтетралина в аналогичной реакции получают 1,2,3,4,6,7-гексафтор-5-(перфторэтил)нафталин и перфторированные 1-этил- и 1-винилнафталины, из перфтор-6-метилтетралина — 1,2,4,5,6,8-гексафтор-3-(трифторметил)нафталин и перфтор-2-метилнафталин, а из перфтор-4-метил-1,2-дигидронафталена — перфтор-1-метилнафталин. При взаимодействии перфтор-1-этилтетралина с цинком, активированным бромом, в ДМФА образуется смесь, содержащая (перфтор-4-этилнафталин-1-ил)цинка бромид, который под действием воды превращается в 1,2,3,4,6,7-гексафтор-5-(перфторэтил)нафталин, а в реакции с CuCl_2 дает перфтор-4,4'-диэтил-1,1'-бинафтил.

Ключевые слова: перфторированные метилтетралин, этилтетралин, нафталин, метилнафталин, этилнафталин, цинк, диметилформамид

DOI: 10.31857/S0514749224080017 EDN: RBGJLW

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что гексафтор-1,4-нафтохинон, полученный из октафторнафталена в реакции с азотной кислотой [1], используется в синтезе биологически активных соединений [2–8]. С этой точки зрения представляют интерес трифторметильные производные нафтохинона, поскольку введение группы CF_3 в молекулу органического соединения может оказывать существенное влияние на его биологическую активность [9–14]. Можно полагать, что в синтезе перфторнафтохинонов с группой CF_3 могли бы быть использованы перфторированные метилнафталины. Послед-

ние, кроме того, могут рассматриваться в качестве потенциальных предшественников неизвестных полифторированных нафталинметильных катионов (по аналогии с трифторметилполифторбензолами, которые используются для генерирования полифторбензильных катионов [15–17]). Перфторметилнафталины являются довольно труднодоступными соединениями. Они были получены при пропускании паров перфтор-1- и -2-метилдекалинов над стальной сеткой при 460°C [18]. Кроме того, перфтор-2-метилнафталин образовывался в смеси с другими соединениями в реакции октафторнафталена с CF_3Br при 600°C [19] и при

нагревании с фторопластом-4 или с KF в автоклаве при 500°C [20, 21], а также при дегалогенировании 2,3-дихлорперфтор-6-метилтетралина и перфтор-6-метил-1,4-дигидронафталина цинком в ДМФА [22]. Следует отметить, что перфториндан при взаимодействии с Zn/SnCl₂ в ДМФА дает (перфториндан-5-ил)цинкорганические соединения [23], а перфтор-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидронафталин под действием цинка в ДМФА подвергается дефторированию с образованием перфторированных тетралина и нафталина [24]. При этом данных об образовании цинкорганических соединений из перфтортетралина (**1**) в литературе нами не найдено.

В связи с вышеизложенным в настоящей работе исследованы свойства соединения **1** в системе Zn–ДМФА, а также изучено взаимодействие перфторированных 4-метил-1,2-дигидронафталина,

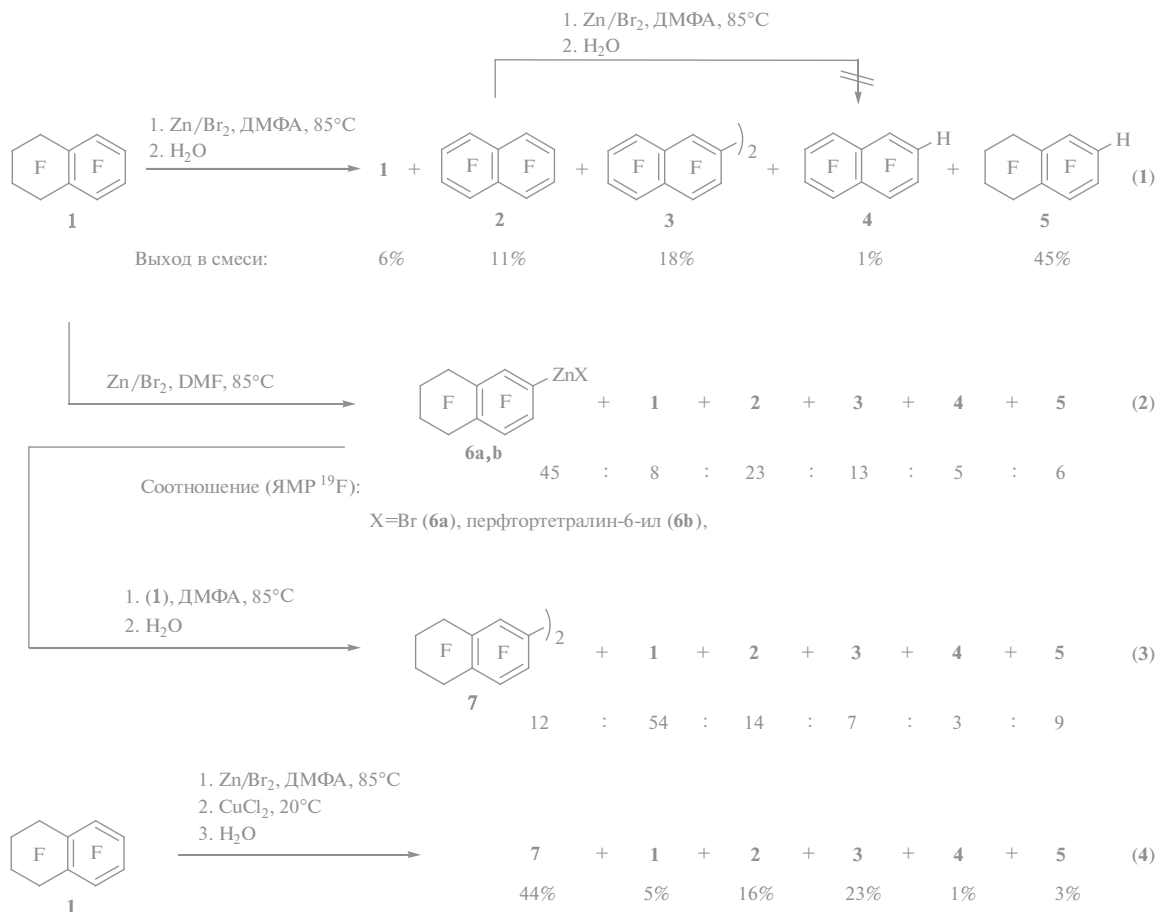
6-метил- и 1-этилтетралинов с цинком в ДМФА с целью получения перфтор-1- и -2-метилнафталинов и перфтор-1-этилнафталина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при взаимодействии перфтортетралина (**1**) с цинком, активированным с помощью брома (Zn/Br₂), при 85°C в ДМФА, после отделения избытка цинка центрифугированием и обработки водой, образуется смесь, содержащая октафторнафталин (**2**), перфтор-2,2'-бинафтил (**3**), 1,2,3,4,5,6,8-гептафторнафталин (**4**), 1,1,2,2,3,3,4,4,5,6,8-ундекафтортетралин (**5**) и исходное соединение **1**. В отдельном эксперименте показано, что в условиях реакции соединение **2** не превращается в соединение **4** (схема 1, уравнение 1).

Показано, что до обработки водой реакционная смесь, полученная из тетралина **1** и Zn/Br₂ в ДМФА

Схема 1



в тех же условиях, после отделения цинка содержала цинкорганические соединения **6** ($X = Br$, перфтортетралин-6-ил) и соединения **1–5** (схема 1, уравнение 2). При нагревании такой смеси с дополнительным количеством тетралина **1** при $85^\circ C$ в ДМФА (схема 1, уравнение 3) или под действием $CuCl_2$ при $\sim 20^\circ C$ (схема 1, уравнение 4) получается смесь соединений **1–5** и перфтор-6,6'-битетралина (**7**).

Превращения тетралина **1** в соединения **2–7** могут быть представлены по следующей схеме (схема 2).

При взаимодействии тетралина **1** с цинком, по-видимому, происходит восстановление соединения **1** в анион-радикал **A**, который, с одной стороны, дает цинкорганический продукт **6**, а с другой — выбрасывает фторид-ион из бензильного положения с образованием радикала **B**. Последний восстанавливается до соответствующего тетралинильного аниона, который элиминирует фторид-ион, давая дигидронафталин **C**. Дефторирование соединения **C** приводит к образованию нафталина **2** (ср. с дефторированием перфтор-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидронафталина цинком в ДМФА [24] и с гидродефторированием перфтордиалкилбензолов в системе $Zn(Cu)$ –ДМФА– H_2O [25]).

Соединение **6** может выступать в качестве нуклеофила в реакции с тетралином **1**, давая битетралин **7**, что согласуется с образованием полифторбиариллов в реакции цинкорганических соединений полифтораренов с перфтораренами [26]. Битетралин **7** получается также при окислении соединения **6** с помощью $CuCl_2$ (ср. с образованием полифторбиариллов в реакции цинкорганических соединений полифтораренов с $CuCl_2$ [27]). Под действием H_2O соединение **6** дает

тетралин **5**. Дефторирование битетралина **7** и тетралина **5** приводит к образованию бинафтила **3** и нафталина **4** соответственно (схема 2).

В реакции перфтор-1-этилтетралина (**8**) с цинком в ДМФА при $50^\circ C$ с последующей обработкой водой образуется смесь, содержащая перфторированные 1-этилнафталин (**9**) и 1-винилнафталин (**10**), а также 1,2,3,4,6,7-гексафтор-5-(перфторэтил)нафталин (**11**). При повышении температуры и увеличении времени проведения реакции доля соединений **10** и **11** в смеси увеличивается, а этилнафталина **9** — уменьшается (схема 3).

Без обработки водой из этилтетралина **8** в системе Zn –ДМФА образуется смесь, содержащая соединения **9**, **10** и (перфтор-4-этилнафталин-1-ил)цинка бромид (**12**). Последнее соединение под действием воды превращается в гидропроизводное **11**, а в реакции с $CuCl_2$ дает перфтор-4,4'-диэтил-1,1'-бинафтил (**13**) (схема 3).

При дефторировании перфтор-4-метил-1,2-дигидронафталина (**14**) цинком в ДМФА при $\sim 20^\circ C$ образуется перфтор-1-метилнафталин (**15**), а при дефторировании перфтор-6-метилтетралина (**16**) при $80^\circ C$ после перегонки реакционной смеси с паром получают перфтор-2-метилнафталин (**17**) и 1,2,4,5,6,8-гексафтор-3-(трифторметил)нафталин (**18**) (схема 4).

Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных масс-спектрометрии высокого разрешения и спектроскопии ЯМР ^{19}F и 1H . Структуру соединениям **6** (Ar_ZnX , $X = Br, Ar_f$) приписывали на основании сравнения их спектров ЯМР ^{19}F со спектрами подобных цинкорганических соединений Ar_fZnX ($X = Cl, Ar_f$), полученных при взаимодействии перфторинда-

Схема 2

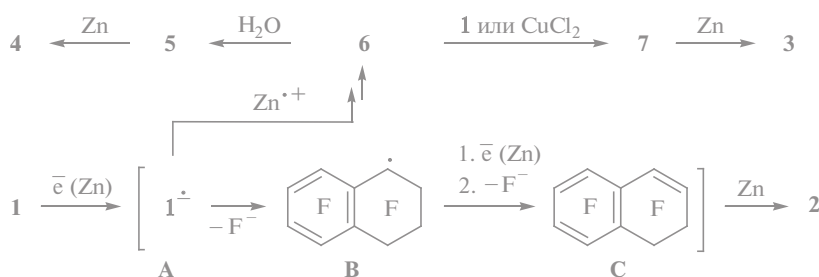


Схема 3

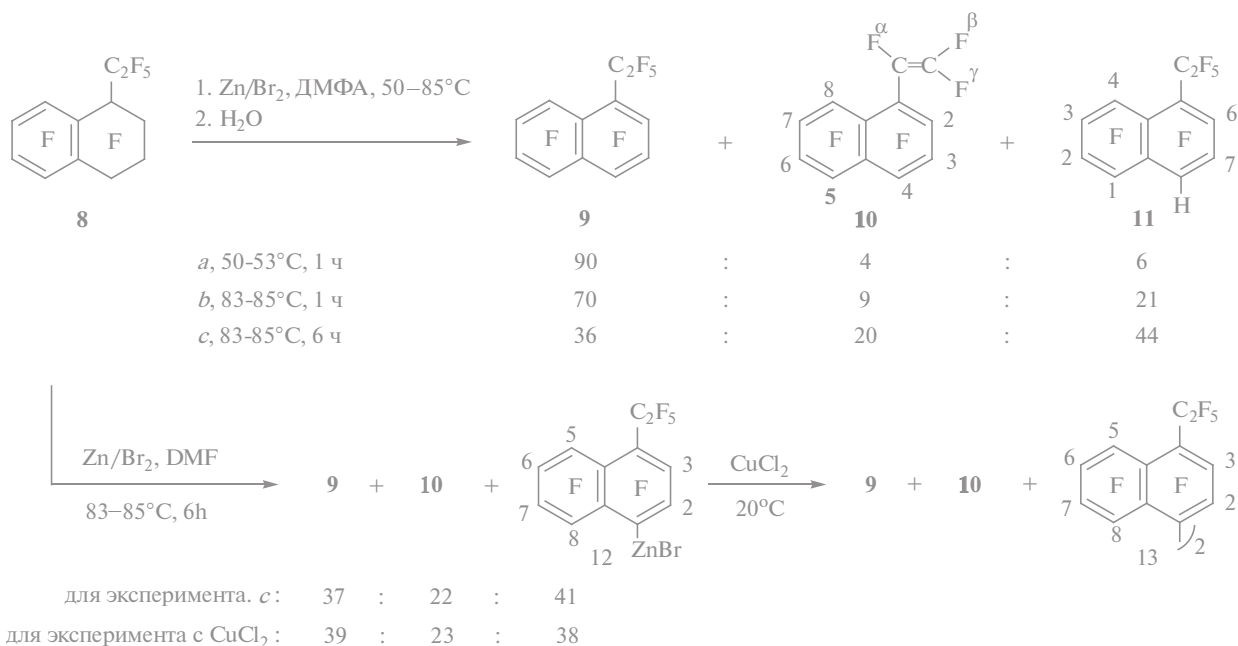


Схема 4

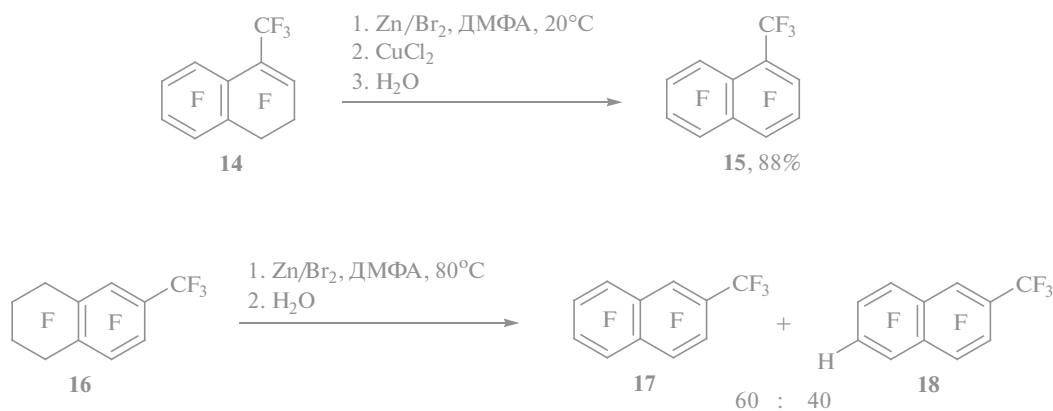
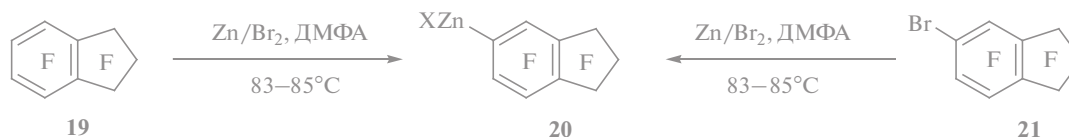


Схема 5



на (19) с Zn/SnCl₂ в ДМФА [23]. При этом нами показано, что в реакции соединения 19 с цинком, активированным бромом, образуются соединения 20 (Ar₁ZnX, X = Br, Ar₁), идентичные таковым, полученным из 5-бромперфториндана (21) (схема 5),

что подтверждено совпадением соответствующих сигналов в спектре ЯМР ¹⁹F пробы смешения.

Соединения 4, 17, 18 [22], 5 [28] идентифицированы сравнением их спектров ЯМР ¹⁹F и ¹H со спектрами заведомых образцов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{19}F и ^1H записывали на приборе Bruker AV-300 (282.4 и 300 МГц, ФРГ). Сдвиги приведены в слабое поле от C_6F_6 (^{19}F) и ТМС (^1H), внутренний стандарт — C_6F_6 , CHCl_3 (7.24 м.д.), нумерация атомов в соединениях приведена на схемах. Элементный состав соединений определяли с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе Thermo Electron Corporation DFS, ФРГ. ГХ-МС анализ проводили на приборе Hewlett-Packard G1081A (Agilent, США), включающем газовый хроматограф HP 5890 серии II и масс-селективный детектор HP 5971 (ЭУ, 70ЭВ). Состав реакционных смесей устанавливали на основании данным ЯМР ^{19}F , если не указано иное.

Исходные соединения **1** [29], **8** [30], **14** [31], **16** [22], **19** [32], **21** [28] синтезированы по описанным методам.

Взаимодействие перфтортетралина (1) с цинком в ДМФА. а. К смеси 1.4 г (21.4 ммоль) цинкового порошка (ГОСТ 12601-76) и 3 мл ДМФА, помещенной в цилиндрическую склянку ($V \sim 15$ мл), при перемешивании на магнитной мешалке прибавляли 0.11 мл (0.34 г, 2.14 ммоль) Br_2 , перемешивали еще 10 мин. и охлаждали до $\sim 20^\circ\text{C}$. Затем прибавляли раствор 1.51 г (4.34 ммоль) соединения **1** в 3 мл ДМФА, продували аргоном, закрывали склянку и перемешивали при $80\text{--}85^\circ\text{C}$ в течение 4 ч. Избыток цинка отделяли центрифугированием, затем органическую часть переносили в двугорлую колбу и перегоняли с паром. Продукты реакции растворяли в CH_2Cl_2 , промывали 5%-ной HCl от остатков ДМФА, сушили CaCl_2 и отгоняли растворитель. Получали 0.87 г смеси, содержащей соединения **1**, **2**, **4** и **5** в соотношении $9 : 18 : 2 : 71$ (ЯМР ^{19}F).

1,1,2,2,3,3,4,4,5,6,8-Ундекафтортетралин (5) [28]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , из спектра смеси соединений **1** : **2** : **4** : **5** = $9 : 18 : 2 : 71$), δ , м.д.: 7.39 т.д.т (1H, H^7 , $J_{\text{H-F}}^8 \sim J_{\text{H-F}}^6$ 9.2 Гц, $J_{\text{H-F}}^5$ 6.3 Гц, $J_{\text{H-F}}^4$ 0.7 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , из спектра смеси соединений **1**, **2**, **4** и **5**), δ , м.д.: 23.3 д.т.д.т (1F, F^5), 27.1 м (4F, $\text{F}^{2,3}$), 40.8 д.д.д.т (1F, F^6), 52.5 т.д.т.т (1F, F^8), 55.6 м и 56.2 м (4F, $\text{F}^{1,4}$); $J_{5,\text{H}}^6$ 6.3 Гц, $J_{6,\text{H}}^6$ 9.2 Гц, $J_{8,\text{H}}^6$ 9.2 Гц, J_{15}^5 1.5 Гц, J_{16}^5 2.2 Гц, J_{18}^5 21 Гц, J_{45}^5 21 Гц, J_{48}^5 1.5 Гц, J_{56}^5 21 Гц, J_{58}^5 15.5 Гц, J_{68}^5 9 Гц.

Кубовый остаток после перегонки с паром подкисляли HCl , экстрагировали CH_2Cl_2 , промывали 5%-ной HCl от остатков ДМФА, сушили MgSO_4 и отгоняли растворитель. Получали 0.2 г продукта, который возгоняли в вакууме (125°C , 1–3 мм рт.ст.). Получали 0.18 г (выход 16.5%) соединения **3** (ЯМР ^{19}F).

Перфтор-2,2'-бинафтил (3). Т.пл. $154.5\text{--}156.5^\circ\text{C}$ из спирта ($153.5\text{--}154.5^\circ\text{C}$ из спирта [33]). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 7.8 м (2F, $\text{F}^{7,7'}$), 11.1 м (2F, $\text{F}^{6,6'}$), 14.4 д.м (2F, $\text{F}^{4,4'}$, $J_{4,5}^{4,4'}$ 58 Гц), 16.8 д.м (2F, $\text{F}^{5,5'}$, $J_{5,4}^{5,5'}$ 58 Гц), 19.2 д.м (2F, $\text{F}^{8,8'}$, $J_{8,1}^{8,8'}$ 69 Гц), 26.9 м (2F, $\text{F}^{3,3'}$), 47.0 д.м (2F, $\text{F}^{1,1'}$, $J_{1,8}^{1,1'}$ 69 Гц). Масс-спектр, m/z : 505.9773 [M] $^+$. $\text{C}_{20}\text{F}_{14}$. M 505.9771.

б. К смеси 0.94 г (13.8 ммоль) цинкового порошка и 2 мл ДМФА прибавляли 0.074 мл (0.23 г, 1.44 ммоль) Br_2 , перемешивали еще 10 мин. и охлаждали до $\sim 20^\circ\text{C}$. Затем прибавляли раствор 1 г (2.87 ммоль) соединения **1** в 2 мл ДМФА, продували аргоном и перемешивали при $80\text{--}85^\circ\text{C}$ 4 ч. Избыток цинка отделяли центрифугированием. Получали смесь, содержащую цинкорганические соединения **6** (**6a** : **6b** = $96 : 4$) и соединения **1–5** в соотношении **6** : **1** : **2** : **3** : **4** : **5** = $45 : 8 : 23 : 13 : 5 : 6$ (ЯМР ^{19}F).

(Перфтортетралин-6-ил)цинк бромид (6a) и бис(перфтортетралин-6-ил)цинк (6b), (6a : 6b = 96 : 4). Соединение **6a**. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМФА, из спектра смеси соединений **6** : **1** : **2** : **3** : **4** : **5** = $45 : 8 : 23 : 13 : 5 : 6$), δ , м.д.: 26.8–27.5 м (5F, F^8 , $\text{F}^{2,3}$), 56.2 м и 56.4 м (4F, $\text{F}^{1,4}$), 59.5 д (1F, F^7 , $J_{78}^{7,8}$ 30 Гц), 73.6 д.т (1F, F^5 , $J_{58}^{5,8} \sim 23$ Гц, $J_{54}^{5,4} \sim 20$ Гц). Соединение **6b**. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМФА, из спектра смеси соединений **6** : **1** : **2** : **3** : **4** : **5** = $45 : 8 : 23 : 13 : 5 : 6$), δ , м.д.: 26.8–27.5 м (5F, F^8 , $\text{F}^{2,3}$), 56.2 м и 56.4 м (4F, $\text{F}^{1,4}$), 59.1 д (1F, F^7 , $J_{78}^{7,8}$ 30 Гц), 73.2 к (1F, F^5 , $J_{58}^{5,8} \sim J_{54}^{5,4} \sim 21$ Гц).

К этой смеси прибавляли 1 г (2.87 ммоль) соединения **1**, продували аргоном и перемешивали при $80\text{--}85^\circ\text{C}$ в течение 7 ч. Получали смесь, содержащую перфтор-6,6'-битетралин (**7**) и соединения **1–6** в соотношении **7** : **1** : **2** : **3** : **4** : **5** : **6** = $12 : 54 : 14 : 7 : 3 : 9 : 1$ (ЯМР ^{19}F). Смесь перегоняли с паром. Продукты реакции растворяли в CH_2Cl_2 , промывали 5%-ной HCl от остатков ДМФА, сушили MgSO_4 и отгоняли растворитель. Получали 1.18 г смеси, содержащей соединения **7**, **1**, **2**, **4** и **5** в соотношении **7** : **1** : **2** : **4** : **5** = $7 : 59 : 18 : 4 : 12$ (ЯМР ^{19}F).

Кубовый остаток после перегонки с паром подкисляли HCl, экстрагировали CH_2Cl_2 , промывали 5%-ной HCl от остатков ДМФА, сушили MgSO_4 и отгоняли растворитель. Получали 0.53 г смеси соединений **3** и **7** в равном соотношении (ЯМР ^{19}F).

с. Реакцию 1.88 г (28.8 ммоль) цинка, 0.15 мл (0.47 г, 2.91 ммоль) Br_2 в 3 мл ДМФА и 2.0 г (5.74 ммоль) соединения **1** в 3 мл ДМФА (80–85°C, 4 ч) проводили по методике *a*. Избыток цинка отделяли центрифугированием. К органической части при ~20°C прибавляли 0.77 г (5.73 ммоль) CuCl_2 , перемешивали 2 ч и оставляли на ночь. К смеси прибавляли 10 мл воды, 10 мл конц. HCl и перегоняли с паром. Продукты реакции растворяли в CH_2Cl_2 , промывали 5%-ной HCl от остатков ДМФА, сушили MgSO_4 и отгоняли растворитель. Получали 0.85 г смеси, содержащей соединения **7**, **1**, **2**, **4** и **5** в соотношении **7** : **1** : **2** : **4** : **5** = 34 : 12 : 44 : 3 : 7 (ЯМР ^{19}F), из которой возгонкой в вакууме (50°C, 20 мм рт.ст.) выделяли 0.38 г смеси соединений **1**, **2**, **4**, **5**. Затем из остатка возгонкой в вакууме (110°C, 1–2 мм рт.ст.) получали соединение **7**.

Перфтор-6,6'-битетралин (7). Выход 0.42 г (22 %). Т.пл. 121.7–122.9°C (из спирта). Спектр ЯМР ^{19}F [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], δ , м.д.: 25.9 м (2F, $\text{F}^{8,8'}$), 29.2 м (4F) и 29.4 м (4F, $\text{F}^{2,2',3,3'}$), 44.0 м (2F, $\text{F}^{7,7'}$), 53.9 м (2F, $\text{F}^{5,5'}$), 57.5 м (4F) и 58.4 м (4F, $\text{F}^{1,1',4,4'}$). Масс-спектр, m/z : 657.9646 $[M]^+$. $\text{C}_{20}\text{F}_{22}$. M 657.9643.

Кубовый остаток после перегонки с паром подкисляли HCl, экстрагировали CH_2Cl_2 и промывали 5%-ной HCl для удаления остатков ДМФА. Экстракт сушили MgSO_4 и отгоняли растворитель. Получали 0.73 г смеси соединений **3** и **7** в соотношении 56 : 44 (ЯМР ^{19}F).

Взаимодействие перфтор-1-этилтетралина (8) с цинком в ДМФА. *a*. К смеси 1.1 г (17.0 ммоль) цинкового порошка и 3 мл ДМФА, помещенной в цилиндрическую склянку ($V \sim 15$ мл), при перемешивании прибавляли 0.086 мл (0.267 г, 1.67 ммоль) Br_2 , перемешивали еще 10 мин. и охлаждали до ~20°C. Затем прибавляли раствор 1.5 г (3.35 ммоль) соединения **8** в 3 мл ДМФА, продували аргоном и перемешивали при 50–53°C в течение 1 ч. Избыток цинка отделяли центрифугированием, затем к органической части добавляли ~20 мл 5%-ной HCl и перегоняли с паром. Продукты реакции сушили CaCl_2 . Получали

1.11 г смеси, содержащей соединения **9**, **10** и **11** в соотношении 90 : 4 : 6 (ЯМР ^{19}F).

Эту смесь массой 2 г (из 2 экспериментов) с добавлением ~1 мл гексана запаивали в ампулу и выдерживали при 4°C в течение недели. Затем, чтобы отделить образовавшуюся твердую фазу от жидкой, ампулу переворачивали и выдерживали при 4°C еще в течение 1 недели. Охлажденную до –10°C ампулу разрезали, твердую часть возгоняли (40°C, 1 мм рт.ст.). Получали соединение **9**.

Перфтор-1-этилнафталин (9). Выход 1.27 г (51%). Вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 7.0 м (1F, F^3), 8.8 м (1F, F^6), 12.5 м (1F, F^7). 18.5 д.м (1F F^5_{B} , J_{54} 79 Гц), 30.6 м (1F F^8), 31.8 д.м (1F, F^4_{A} , J_{45} 79 Гц), 43.8 м (1F, F^2), 60.5 д.д.м (2F, CF_2 , $J_{\text{CF}_2-\text{F}(8)}$ 81 Гц, $J_{\text{CF}_2-\text{F}(2)}$ 45 Гц), 79.7 д.д.т (3F, CF_3 , $J_{\text{CF}_3-\text{F}(8)}$ 26 Гц, $J_{\text{CF}_3-\text{F}(2)}$ 11 Гц, $J_{\text{CF}_3-\text{CF}_2}$ 2.5 Гц). Масс-спектр, m/z : 371.9804 $[M]^+$. $\text{C}_{12}\text{F}_{12}$. M 371.9803.

b. Аналогично предыдущему эксперименту, из 1.5 г (3.35 ммоль) соединения **8** (83–85°C, 1 ч) получали 0.98 г смеси, содержащей соединения **9**, **10** и **11** в соотношении 70 : 9 : 21 (ЯМР ^{19}F).

c. Аналогично эксперименту *a*, из 1.5 г (3.35 ммоль) соединения **8** (83–85°C, 6 ч) после отделения избытка цинка получали смесь, в которой содержались соединения **9**, **10** и **12** в соотношении 37 : 22 : 41 (ЯМР ^{19}F). Затем смесь обрабатывали как в эксперименте *a*. Получали 0.8 г смеси, содержащей соединения **9**, **10** и **11** в соотношении 36 : 20 : 44 (ЯМР ^{19}F).

1,2,3,4,6,7-Гексафтор-5-(перфторэтил)нафталин (11). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , из спектра смеси соединений **9** : **10** : **11** = 36 : 20 : 44), δ , м.д.: 8.07 т (1H, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , из спектра смеси соединений **9** : **10** : **11** = 36 : 20 : 44), δ , м.д.: 7.3 т.м (1F, F^2 , J 20 Гц), 10.2 м (1F, F^3), 16.4 м (1F, F^1), 29.2 м (1F, F^4), 31.3 м (1F, F^7), 40.1 м (1F, F^6), 59.4 д.д.м (2F, CF_2 , $J_{\text{CF}_2-\text{F}(4)}$ 81 Гц, $J_{\text{CF}_2-\text{F}(6)}$ 45 Гц), 79.4 д.д.т (3F, CF_3 , $J_{\text{CF}_3-\text{F}(4)}$ 24 Гц, $J_{\text{CF}_3-\text{F}(6)}$ 10 Гц, $J_{\text{CF}_3-\text{CF}_2}$ 2.5 Гц). Масс-спектр (ГХ-МС), m/z : 354 $[M]^+$. $\text{C}_{12}\text{HF}_{11}$. M 354. Масс-спектр, m/z : 353.9893 $[M]^+$. $\text{C}_{12}\text{HF}_{11}$. M 353.9897.

d. Аналогично эксперименту *a*, из 2 г (4.46 ммоль) соединения **8** (83–85°C, 6 ч) после отделения избытка цинка получали смесь, в которой содержались

соединения **9**, **10** и **12** в соотношении 39 : 23 : 38 (ЯМР ^{19}F).

(Перфтор-4-этилнафталин-1-ил)цинка бромид (12). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМФА, из спектра смеси соединений **9** : **10** : **12** = 39 : 23 : 38), δ , м.д.: 3.0 д.д.м (1F, F^7 , J_{22} , 20 Гц), 6.3 д.д.д (1F, F^6 , J_{20} , 18, 7.5 Гц), 26.3 м (1F, F^8), 26.7 м (1F, F^5), 37.8 т.д.к.т (1F, F^3 , J_{44} , 31, 12, 7 Гц), 53.5 д.т. (1F, F^2 , J_{31} , 7 Гц), 62.5 д.д.к (2F, CF_2 , J 81, 44, 2.2 Гц), 81.3 д.д.т (3F, CF_3 , J_{25} , 12, 2.2 Гц).

К полученной смеси при $\sim 20^\circ\text{C}$ при перемешивании прибавляли 0.62 г (4.61 ммоль) CuCl_2 , перемешивали еще в течение 1 ч и оставляли на ночь. Затем прибавляли ~ 10 мл воды, ~ 10 мл конц. HCl и перегоняли с паром. В дистиллят добавляли ~ 10 мл конц. HCl , водой доводили объем до 100 мл. Органическую часть промывали водой, отделяли, сушили CaCl_2 . Получали 0.6 г смеси, содержащей соединения **9**, **10** и **11** в соотношении 60 : 36 : 4 (ЯМР ^{19}F).

Перфтор-1-винилнафталин (10). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , из спектра смеси соединений **9** : **10** : **11** 60 : 36 : 4), δ , м.д.: 1.2 д.д.д.м (1F, F^α , $J_{\alpha,\gamma}$ 119 Гц, $J_{\alpha,\beta} = 31$ Гц, $J_{\alpha,8}$ 31 Гц), 6.6 м (1F, F^3), 8.0 м (1F, F^6), 10.3 м (1F, F^7), 17.5 м (1F, F^8), 17.8 д.м (1F, F^5 , $J_{5,4}$ 64 Гц), 29.6 д.м (1F, F^4 , $J_{4,5}$ 64 Гц), 38.8 м (1F, F^2), 47.6 д.д.д (1F, F^γ , $J_{\gamma,\alpha}$ 119 Гц, $J_{\gamma,\beta}$ 66 Гц, J 7 Гц), 64.9 д.д.м (1F, F^β , $J_{\beta,\gamma}$ 66 Гц, $J_{\beta,\alpha}$ 31 Гц). Масс-спектр (ГХ-МС), m/z : 334 $[M]^+$. $\text{C}_{12}\text{F}_{10}$. M 334. Масс-спектр, m/z : 333.9830 $[M]^+$. $\text{C}_{12}\text{F}_{10}$. M 333.9835.

В кубовый остаток после перегонки с паром добавляли ~ 10 мл конц. HCl , водой доводили объем до ~ 100 мл и экстрагировали CH_2Cl_2 (1×10 мл и затем 4×5 мл). Экстракты объединяли, сушили MgSO_4 и отгоняли растворитель. Получали 0.8 г темного смолообразного продукта, который хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — гексан). Выделяли несколько фракций (0.42 г), которые содержали соединение **13**, а также неидентифицированные примеси, в том числе, по-видимому, бинафтилы, содержащие группы $\text{CF}=\text{CF}_2$ и C_2F_5 или 2 группы $\text{CF}=\text{CF}_2$ (ГХ-МС, m/z : 706 $[M]^+$ для соединения **13**, 668 $[M]^+$ и 630 $[M]^+$ соответственно). Аналитический образец соединения **13** (0.05 г) получали перекристаллизацией 0.18 г загрязненного соединения **13** из смеси CH_2Cl_2 —гексан.

Перфтор-4,4'-диэтил-1,1'-бинафтил (13). Т.пл. $138\text{--}139.5^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 —гексан). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 9.8 м (2F, $F^{7,7'}$). 11.8 м (2F, $F^{6,6'}$), 20.3 м (2F, $F^{8,8'}$), 31.6 т.м (2F, $F^{5,5'}$, $J_{\text{F(5)-CF}_2}$ 80 Гц), 33.8 д.м (2F, $F^{2,2'}$, J 20 Гц), 41.4 т.м (2F, $F^{3,3'}$, $J_{\text{F(3)-CF}_2}$ 44 Гц), 60.3 д.д.м (4F, 2CF_2 , $J_{\text{CF}_2\text{-F(5)}}$ 80 Гц, $J_{\text{CF}_2\text{-F(3)}}$ 44 Гц), 80.2 д.д.т (6F, 2CF_3 , $J_{\text{CF}_3\text{-F(5)}}$ 27 Гц, $J_{\text{CF}_3\text{-F(3)}}$ 11 Гц, $J_{\text{CF}_3\text{-CF}_2}$ 2.5 Гц). Масс-спектр, m/z : 705.9632 $[M]^+$. $\text{C}_{24}\text{F}_{22}$. M 705.9643.

Взаимодействие перфтор-4-метил-1,2-дигидро-нафталина (14) с цинком в ДМФА. К смеси 0.82 г (12.54 ммоль) цинкового порошка и 3 мл ДМФА, помещенной в цилиндрическую склянку ($V \sim 15$ мл), при перемешивании на магнитной мешалке прибавляли 0.1 мл (0.31 г, 1.94 ммоль) Br_2 , перемешивали еще 10 мин и охлаждали на водяной бане со льдом. Затем прибавляли раствор 1.5 г (4.17 ммоль) соединения **14** в 3 мл ДМФА, продували аргоном, закрывали склянку и перемешивали при охлаждении 10 мин и при $\sim 20^\circ\text{C}$ еще 30 мин. Избыток цинка отделяли центрифугированием. Органические части, полученные в 2 параллельных опытах, объединяли. К полученной смеси при $\sim 20^\circ\text{C}$ при перемешивании добавляли 1.1 г (8.18 ммоль) CuCl_2 , перемешивали еще 3 ч и оставляли на ночь. Затем добавляли ~ 10 мл воды, ~ 10 мл конц. HCl и перегоняли с паром. В дистиллят добавляли ~ 10 мл конц. HCl , водой доводили объем до 100 мл. Органическую часть промывали водой, отделяли, сушили CaCl_2 . Получали 2.36 г (выход 88%) продукта **15**, содержащего незначительные примеси, к которому добавляли ~ 2 мл гексана, запаивали в ампулу и выдерживали при 4°C в течение недели. Выпавшие кристаллы отделяли от жидкости и возгоняли ($\sim 25^\circ\text{C}$, 1 мм рт. ст.). Получали индивидуальный метилнафталин **15**.

Перфтор-1-метилнафталин (15). Выход 1.3 г (48%). Т.пл. $27\text{--}29^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 7.0 м (1F, F^3), 8.8 м (1F, F^6), 11.9 м (1F, F^7). 18.2 д.м (1F, F^5 , J_{54} 74 Гц), 27.1 м (1F, F^8), 30.7 д.м (1F, F^4 , J_{45} 74 Гц), 39.3 м (1F, F^2), 108.5 д.д (3F, CF_3 , $J_{\text{CF}_3\text{-F(8)}}$ 51 Гц, $J_{\text{CF}_3\text{-F(2)}}$ 44 Гц). Масс-спектр, m/z : 321.9832 $[M]^+$. $\text{C}_{11}\text{F}_{10}$. M 321.9835.

Взаимодействие перфтор-6-метилтетралина (16) с цинком в ДМФА. Аналогично эксперименту *a* с соединением **1**, из 0.40 г (1.01 ммоль) метилтетралина **16**, 0.33 г (5.05 ммоль) цинкового порошка и 0.03 мл (0.093 г, 0.58 ммоль) Br_2 в 2 мл ДМФА (80°C , 4 ч) по-

лучали 0.21 г смеси метилнафталинов **17** и **18** в соотношении 60 : 40 (спектр ЯМР ^{19}F).

Взаимодействие перфториндана (19) и 5-бромперфториндана (21) с цинком в ДМФА. а. Реакция соединения 21. К смеси 0.55 г (8.4 ммоль) цинкового порошка и 1.5 мл ДМФА, помещенной в цилиндрическую склянку ($V \sim 15$ мл), при перемешивании на магнитной мешалке прибавляли 0.045 мл (0.14 г, 0.9 ммоль) Br_2 , перемешивали еще 10 мин. и охлаждали до $\sim 20^\circ\text{C}$. Затем прибавляли раствор 0.605 г (4.34 ммоль) соединения **21** в 1.5 мл ДМФА, продували аргоном, закрывали склянку и перемешивали при $80\text{--}85^\circ\text{C}$ в течение 5 ч. Избыток цинка отделяли центрифугированием, получали смесь, содержащую цинкорганические соединения **20** и **1,1,2,2,3,3,4,5,7-нонафториндан (22)** в соотношении 90 : 10 (ЯМР ^{19}F).

(Перфториндан-5-ил)цинка бромид (20a) и бис(перфториндан-5-ил)цинк (20b). (**20a** : **20b** = 90 : 10). **Соединение 20a.** Спектр ЯМР ^{19}F (ДМФА, из спектра смеси соединений **20** : **22** = 90 : 10), δ , м.д.: 16.5 д.д.т (1F, F^7 , J_{76} 30 Гц, J_{74} 25 Гц, J_{71} 7 Гц), 34.6 м (2F, F^2), 57.2 м (2F) и 57.7 м (2F, $F^{1,3}$), 63.1 д (1F, F^6 , J_{67} 30 Гц), 70.7 д (1F, F^4 , J_{47} 22 Гц), ср. со спектром (перфториндан-5-ил)цинка хлорида [23]. **Соединение 20b.** Спектр ЯМР ^{19}F (ДМФА, из спектра смеси соединений **20** : **22** = 90 : 10), δ , м.д.: 16.1 д.д.т (1F, F^7 , J_{76} 31 Гц, J_{74} 25 Гц, J_{71} 7 Гц), 34.6 м (2F, F^2), 57.3 м (2F) и 57.7 м (2F, $F^{1,3}$), 62.8 д (1F, F^6 , J_{67} 31 Гц), 70.6 д (1F, F^4 , J_{47} 25 Гц), ср. со спектром соединения **20b** [23].

б. Реакция соединения 19. Эксперимент с 1.65 г (25 ммоль) цинка, 0.13 мл (0.4 г, 2.5 ммоль) брома в 3 мл ДМФА и 1.5 г (5 ммоль) соединения **19** в 3 мл ДМФА проводили аналогично эксперименту *а* (5 ч, $80\text{--}85^\circ\text{C}$). После отделения избытка цинка получали смесь, содержащую цинкорганические соединения **20** (**20a** : **20b** = 90 : 10) и исходное соединение **19** в соотношении **20** : **19** = 65 : 35 (ЯМР ^{19}F). Смесь перегоняли с паром. Продукты реакции растворяли в CH_2Cl_2 , промывали 5%-ной HCl от остатков ДМФА, сушили CaCl_2 и отгоняли растворитель. Получали 0.77 г смеси, содержащей соединения **22** и **19** в соотношении **22** : **19** = 65 : 35 (ЯМР ^{19}F).

Структура соединений **20a,b**, полученных в экспериментах *а* и *б*, подтверждена совпадением со-

ответствующих сигналов в спектре ЯМР ^{19}F пробы смешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перфторированные тетралин, 1-этил- и 6-метилтетралины и 4-метил-1,2-дигидронафталин под действием цинка в ДМФА дефторировались с образованием перфторированных нафталина, 1-этил-, 1- и 2-метилнафталинов. Наряду с этим, из перфтортетралина и перфтор-1-этилнафталина получаются цинкорганические соединения, которые под действием воды превращаются в гидропроизводные перфтораренов, а в реакции с CuCl_2 дают перфтор-6,6'-битетралин и перфтор-4,4'-диэтил-1,1'-бинафтил соответственно.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Меженкова Татьяна Владимировна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9936-0900>

Зонов Ярослав Викторович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0267-4976>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Якобсон Г.Г., Штейнгарц В.Д., Ворожцов-мл. Н.Н. *ЖВХО* **1964**, *9*, 702–704. [Yakobson G.G., Shteingarts V.D., Vorozhtsov Jr. N.N. *C.A.* **1965**, *62*, 9078b].
2. Zakharova O.A., Goryunov L.I., Troshkova N.M., Ovchinnikova L.P., Shteingarts V.D., Nevinsky G.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 270–274. doi 10.1016/j.ejmech.2009.10.006
3. Zakharova O.A., Ovchinnikova L.P., Goryunov L.I., Troshkova N.M., Shteingarts V.D., Nevinsky G.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2321–2326. doi 10.1016/j.ejmech.2010.02.009
4. Zakharova O.A., Ovchinnikova L.P., Goryunov L.I., Troshkova N.M., Shteingarts V.D., Nevinsky G.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 256–260. doi 10.1016/j.bmc.2010.11.027

5. Goryunov L.I., Zhivetyeva S.I., Nevinsky G.A., Shteingarts V.D. *ARKIVOC*. **2011**, 8, 185–191.
doi 10.3998/ark.5550190.0012.814
6. Zakharova O.A., Ovchinnikova L.P., Zhivetyeva S.I., Goryunov L.I., Shteingarts V.D., Tretyakov E.V., Nevinsky G.A. *Adv. Res.* **2016**, 6, 1–12.
doi 10.9734/AIR/2016/24265
7. Zhivetyeva S.I., Zakharova O.D., Ovchinnikova L.P., Baev D.S., Bagryanskaya I.Yu., Shteingarts V.D., Tolstikova T.G., Nevinsky G.A., Tretyakov E.V. *J. Fluor. Chem.* **192**, **2016**, 68–77.
doi 10.1016/j.jfluchem.2016.10.014
8. Zhivetyeva S.I., Tretyakov E.V., Bagryanskaya I.Yu. *J. Fluor. Chem.* **2018**, 206, 19–28.
doi 10.1016/j.jfluchem.2017.11.010
9. Leroux F., Jeschke P., Schlosser M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 827–856.
doi 10.1021/cr040075b
10. Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330.
doi 10.1039/b610213c
11. Zhou Y., Wang J., Gu Z., Wang S., Zhu W., Aceña J.L., Soloshonok V.A., Izawa K., Liu H. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422–518.
doi 10.1021/acs.chemrev.5b00392
12. Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 5822–5880.
doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01788
13. Wua J., Zhangc H., Ding X., Tan X., Shen H.C., Chen J., He W., Deng H., Song L., Cao W. *J. Fluor. Chem.* **2019**, 220, 54–60.
doi 10.1016/j.jfluchem.2019.02.002
15. Abula A., Z. Xu Z., Zhu Z., Peng C., Chen Z., Zhu W., Aisa H.A. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, 60, 6242–6250.
doi 10.1021/acs.jcim.0c00898
16. Pozdnyakovich Yu.V., Shteingarts V.D. *J. Fluor. Chem.* **1974**, 4, 283–296.
doi 10.1016/S0022-1139(00)80865-9
17. Pozdnyakovich Yu.V., Shteingarts V.D. *J. Fluor. Chem.* **1974**, 4, 297–316.
doi 10.1016/S0022-1139(00)80866-0
18. Fadeev D.S., Chuikov I.P., Mamatyuk V.I. *J. Fluor. Chem.* **2016**, 182, 53–60.
doi 10.1016/j.jfluchem.2015.12.003
19. Gething B., Patrick C.R., Smith B.J.K., Tatlow J.C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 190–193.
doi 10.1039/JR9620000190
20. Weigert F.J. *J. Fluor. Chem.* **1993**, 61, 1–9.
doi 10.1016/S0022-1139(00)80410-8
21. Малышева В.В., Платонов В.Е., Якобсон Г.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **1974**, 1669 [Malysheva V.V., Platonov V.E., Yakobson G.G. *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.* **1974**, 23, 1598].
22. Платонов В.Е., Малышева В.В., Якобсон Г.Г. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. н.* **1977**, 2, 133 [Platonov V.E., Malysheva V.V., Yakobson G.G. *Izv. Sib. Ord. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim. Nauk, C. A.* **1977**, 87, 134761d].
23. Синяков В.Р., Меженкова Т.В., Карпов В.М., Зонов Я.В. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 1786–1791. [Sinyakov V.R., Mezhenkova T.V., Karpov V.M., Zonov Ya.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 52, 1822–1827].
doi 10.1134/S1070428017120065
24. Виноградов А.С., Краснов В.И., Платонов В.Е. *ЖОрХ.* **2008**, 44, 101–107. [Vinogradov A.S., Krasnov V.I., Platonov V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 95–102].
doi 10.1134/S1070428008010119
25. Hu C.M., Long F., Xu Z.Q. *J. Fluor. Chem.* **1990**, 48, 29–35.
doi 10.1016/S0022-1139(00)82599-3
26. Krasnov V.I., Platonov V.E., Beregovaya I.V., Shchegoleva L.N. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 1797–1812. PII: S0040-4020(96)01090-3
27. Виноградов А.С., Платонов В.Е. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 1419–1425. [Vinogradov A.S., Platonov V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1388–1394].
doi 10.1134/S107042801510005X
28. Miller A.O., Krasnov V.I., Peters D., Platonov V.E., Miethchen R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3817–3819.
doi 10.1016/S0040-4039(00)00527-X
29. Фурин Г.Г., Малюта Н.Г., Платонов В.Е., Якобсон Г.Г. *ЖОрХ.* **1974**, 10, 830–838.
30. Бардин В.В., Позднякович Ю.В., Штейнгарц В.Д. А.с. 491605 (1974). СССР. Б.И. **1975**, № 42.
31. Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E., Yakobson G.G. *J. Fluor. Chem.* **1985**, 28, 121–127.
doi 10.1016/S0022-1139(00)85198-2
32. Zonov Y.V., Karpov V.M., Platonov V.E. *J. Fluor. Chem.* **2012**, 135, 159–166.
doi 10.1016/j.jfluchem.2011.10.006
33. Malyuta N.G., Platonov V.E., Furin G.G., Yakobson G.G. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1201–1207.
doi 10.1016/0040-4020(75)85057-5
34. Осина О.И., Штейнгарц В.Д. *ЖОрХ.* **1974**, 10, 329–334. [Osina O.I., Shteingarts V.D., C. A. **1974**, 80, 120611y).

Defluorination And Other Transformations of Perfluorinated Tetralin, Alkyltetralins and 4-Methyl-1,2-Dihydronaphthalene with Zinc in DMF. Synthesis of Perfluorinated 1-Ethyl- and 1-Methylnaphthalenes

V. R. Sinyakov, T. V. Mezhenkova, V. M. Karpov*, and Ya. V. Zonov

*Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
prosp. Akad. Lavrent'eva 9, Novosibirsk, 630090 Russia*

**e-mail: karpov@nioch.nsc.ru*

Received October 25, 2023; revised November 11, 2023; accepted November 13, 2023

The interaction of perfluorotetralin with zinc in DMF followed by the treatment with water gave 1,1,2,2,3,3,4,4,5,6,8-undecafluorotetralin, perfluoro-2,2'-binaphthyl and octafluoronaphthalene. 1,2,3,4,6,7-Hexafluoro-5-(perfluoroethyl)naphthalene and perfluorinated 1-ethyl- and 1-vinylnaphthalenes were obtained from perfluoro-1-ethyltetralin by a similar reaction. Perfluoro-6-methyltetralin under similar conditions formed 1,2,4,5,6,8-hexafluoro-3-(trifluoromethyl)naphthalene and perfluoro-2-methylnaphthalene. The reaction of perfluoro-4-methyl-1,2-dihydronaphthalene with zinc in DMF resulted in the formation of perfluoro-1-methylnaphthalene. When perfluoro-1-ethyltetralin reacted with bromine-activated zinc in DMF, a mixture containing (perfluoro-4-ethylnaphthalene-1-yl)zinc bromide was formed, which was converted into 1,2,3,4,6,7-hexafluoro-5-(perfluoroethyl)naphthalene and perfluoro-4,4'-diethyl-1,1'-binaphthyl under the action of water and CuCl₂, respectively.

Keywords: perfluorinated methyltetralin, ethyltetralin, naphthalene, methylnaphthalene, ethylnaphthalene, zinc, dimethylformamide

ТРИФЛАМИДИРОВАНИЕ КАМФЕНА В СРЕДЕ НИТРИЛОВ

© 2024 г. М. М. Собянина, И. А. Гараган, А. С. Ганин*

Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук, Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: ganin@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 24.11.2023 г.

После доработки 12.12.2023 г.

Принята к публикации 14.12.2023 г.

Исследовано взаимодействие трифламида с камфеном в среде нитрилов в присутствии NBS и NIS. Реакции в среде изобутиронитрила дают широкий ряд продуктов: дибромид, камфенол, продукт бромамидирования и соответствующие амидины. В среде бензонитрила с NBS получены изомерные бензамидины. Один из них является продуктом перегруппировки камфенового каркаса в ходе реакции, а во втором исходная структура субстрата сохраняется. При использовании NIS в качестве окислителя в том же растворителе получена аналогичная смесь изомеров, имеющих в своем составе атом йода.

Ключевые слова: трифторметансульфонамид, камфен, перегруппировка Вагнера–Меервейна, окислительное присоединение, нитрилы, амидины

DOI: 10.31857/S0514749224080028 **EDN:** RBFCFX

ВВЕДЕНИЕ

Алкены и сульфонамиды в присутствии *N*-бромсукцинимид (NBS) в качестве окислителя в среде нитрилов способны давать амидиновые продукты с хорошими выходами, что свидетельствует о вовлечении молекул растворителя в реакцию (схема 1) [1].

Последующая циклизация полученных амидинов при нагревании дает соответствующие имидазолины и другие гетероциклы, имеющие практическое применение (схема 2) [2–9].

Например, реакция тозиламидирования α -пинена дает соответствующий амидин, который далее внутримолекулярно циклизуется с образованием 2,4-диазабикло[4.3.1]деканового производного (схема 3) [10].

Нами было показано, что реакция трифторметансульфонамида (трифламида) с норборненом в нитрилах в присутствии *t*-BuOCl+NaI, NBS

или *N*-йодсукцинимид (NIS) в качестве окислителей протекает со скелетной перегруппировкой и вовлечением в реакцию растворителя, в результате чего образуются бициклические и трициклические продукты трифламидирования или галогентрифламидирования (схема 4) [11].

Схема 1

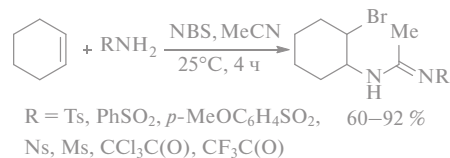


Схема 2

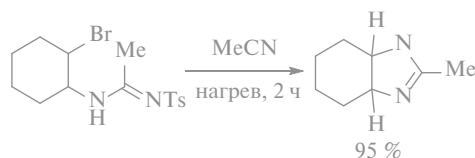


Схема 3

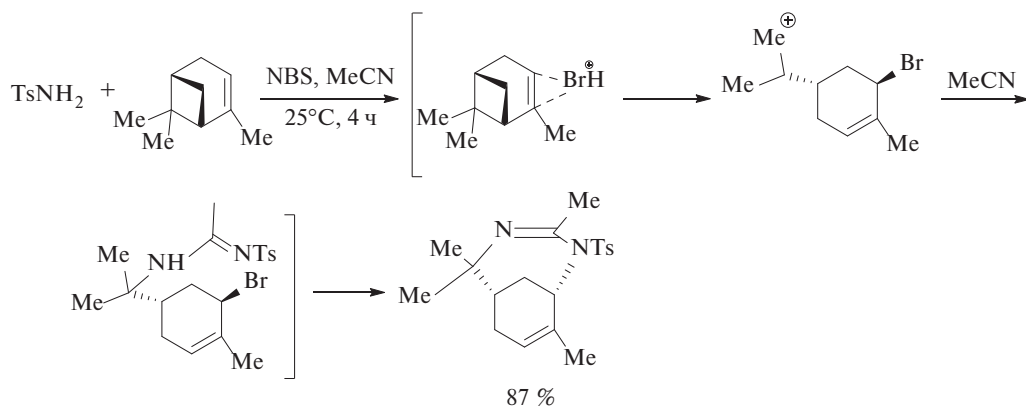


Схема 4

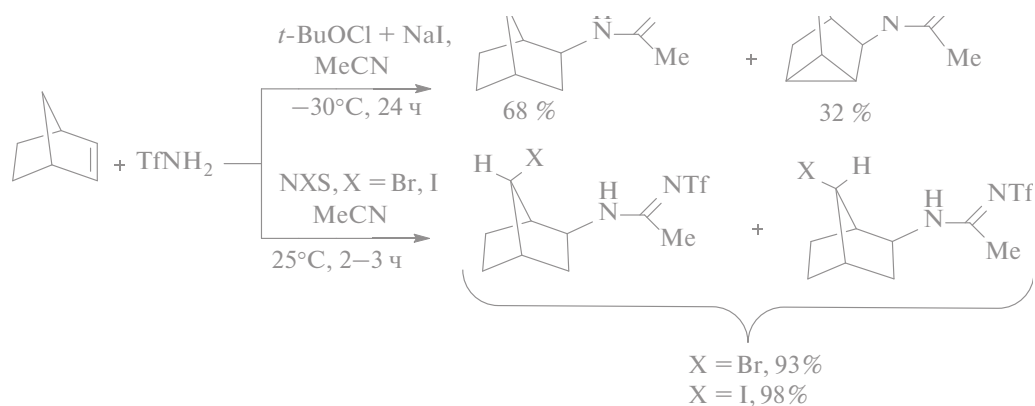
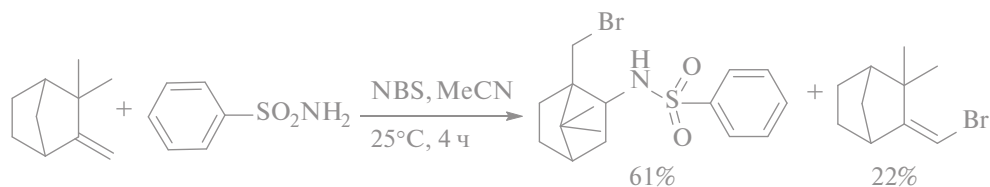


Схема 5



Данная работа является продолжением исследования в области окислительного сульфонамирования алкенов в среде изобутиронитрила и бензонитрила. Как было показано ранее, взаимодействие камфена с бензолсульфонамидом в ацетонитриле в присутствии *N*-бромсукцинимид при комнатной температуре приводит к образованию 2 продуктов — *N*-(1-(бромметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензолсульфонамида с хорошим выходом и 3-(бромметил)-2,2-диметилбицикло[2.2.1]гептана в качестве побочного продукта (схема 5) [12].

С целью изучения влияния растворителя на направление реакций и состав образующихся продуктов нами было изучено взаимодействие камфена (1) с трифламидом (2) в среде бензонитрила и изобутиронитрила в присутствии NBS и NIS в качестве окислителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При взаимодействии камфена (1) с трифламидом (2) в присутствии NBS в качестве окислителя и изобутиронитрила в качестве растворителя при комнатной температуре были получены ранее

описанные вещества: дибромид **3** [13], 5,5-диметил-6-метиленбицикло[2.2.1]гептан-2-ол (**4**) [14], бромтрифламированный продукт **5** и амидин **6**, которые являются продуктами перегруппировки камфена в ходе реакции и вовлечения в реакцию растворителя (схема 6).

Соединению **6** была приписана структура *N*-(1-(бромметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)изобутирамид на основании наличия в ИК спектрах соединения полос для $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{C}=\text{N})$ и $\nu(\text{CF}_3)$ при 3305, 1543 и 1197 cm^{-1} , соответственно. Спектр ЯМР ^1H амидина **6** содержит сигнал NH в виде уширенного синглета при 9.00 м.д., а также дублеты при 3.48 и 3.39 м.д. с одинаковыми значениями константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) 10.7 Гц, что соответствует CH_2Br фрагменту. В спектре ЯМР ^{13}C присутствует сигнал атома углерода $\text{C}=\text{N}$ группы при 177.79 м.д. и квартет группы CF_3 при 119.97 м.д., которому соответствует сигнал в спектре ЯМР ^{19}F при -78.68 м.д. Состав продукта доказан данными масс-спектропии высокого разрешения (HRMS), которые показали наличие молекулярного иона $[M + \text{H}]^+$ с массой 433.07745, соответствующей брутто-формуле $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$.

При взаимодействии трифламида (**1**) с камфеном (**2**) в среде бензонитрила в тех же условиях также были выделены продукт бромамидирования **5**, 2 изомера — *N*-(1-(бромметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)

бензимидамид (**7**) с перегруппировкой камфенового остова и *N*-(2-(бромметил)-3,3-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамид (**8**) без перегруппировки (схема 7).

Строение продукта **7** подтверждено данными ЯМР-спектроскопии. В протонном спектре наблюдается сигнал NH-протона при 7.40 м.д. в виде уширенного сиглета, CHN-протон проявляется при 4.14 м.д. в виде мультиплета, каждый магнитнонеэквивалентный протон при CH_2Br -группе в спектре выглядит как дублет со значением КССВ 10.9 Гц при 3.77 и 3.56 м.д. Структура продукта **8** подтверждается наличием сигнала NH-протона при 7.16 м.д. и CH_2Br -группы в виде дублетов со значением КССВ 11.20 Гц при 4.97 и 3.83 м.д. Наличие амидинового фрагмента обоих продуктов доказывается сигналами при 168.84 и 169.02 м.д. соответственно в спектрах ЯМР ^{13}C .

При замене окислителя на NIS в среде изобутиронитрила был получен единственный продукт *N*-(1-(йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)изобутирамид (**9**) (схема 8).

Реакция камфена (**1**) с трифламидом (**2**) не сопровождается перегруппировкой камфенового каркаса и приводит к образованию соответствующего амидина с сохранением структуры исходного камфена. Строение соединения **9** было доказано данными ИК и ЯМР спектроскопии. В ИК спектре присутствуют полоса поглощения аминогруппы при 3361 cm^{-1} , а также

Схема 6

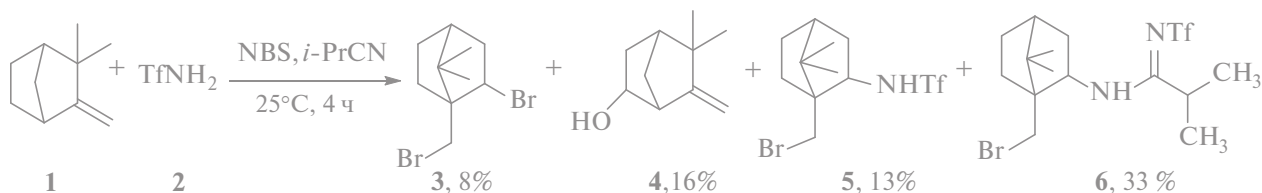


Схема 7

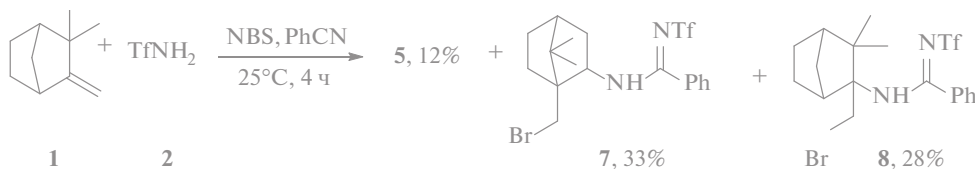


Схема 8

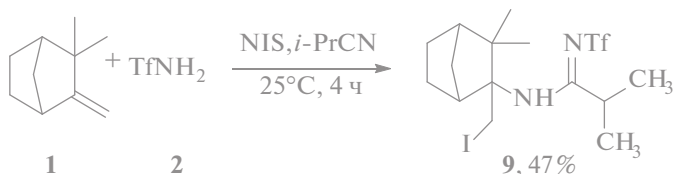
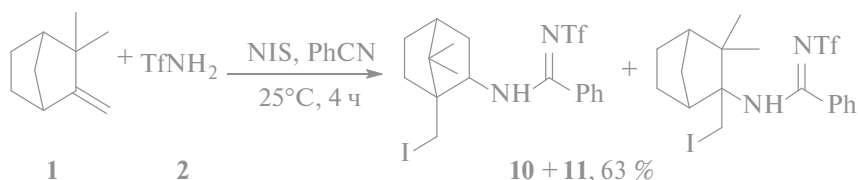


Схема 9



2 полосы поглощения трифлильной группы при 1215, 1189 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H содержит сигнал NH-группы при 6.35 м.д. в виде уширенного синглета, 2 дублета при 4.72 и 3.56 м.д. со значением КССВ 10.9 Гц соответствуют CH_2I группе. В спектре ЯМР ^{13}C присутствует кватер группы CF_3 при 116.79 м.д., которому соответствует сигнал в спектре ЯМР ^{19}F при -80.68 м.д., также присутствует сигнал атома углерода $\text{C}=\text{N}$ группы при 176.56 м.д. Состав продукта подтвержден данными масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), которые показали наличие молекулярного иона $[M + \text{H}]^+$ с массой 481.06338, соответствующей брутто-формуле $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2\text{S}$.

При использовании бензонитрила в качестве растворителя и NIS в качестве окислителя была получена смесь 2 изомеров. Выделены *N*-(1-(йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамид (**10**) и *N*-(2-(йодметил)-3,3-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамид (**11**) (схема 9).

Строение изомеров **10** и **11** также доказано данными ЯМР спектроскопии. Спектр ЯМР ^1H , кроме сигналов фенильных групп, содержит сигналы NH в виде уширенных синглетов при 7.38 и 7.18 м.д., сигналы при 4.86 и 3.65 м.д. с КССВ 11.0 Гц соответствуют CH_2I группе изомера **11** (без перегруппировки), а сигналы при 3.45 и 3.35 м.д. с КССВ 10.5 Гц соответствуют CH_2I группе изомера **10** (с перегруппировкой). В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы атомов углерода фенильных групп, атома углерода $\text{C}=\text{N}$ группы при 169.20 и 168.96 м.д., кватер группы CF_3 при 118.53 и 118.36 м.д.,

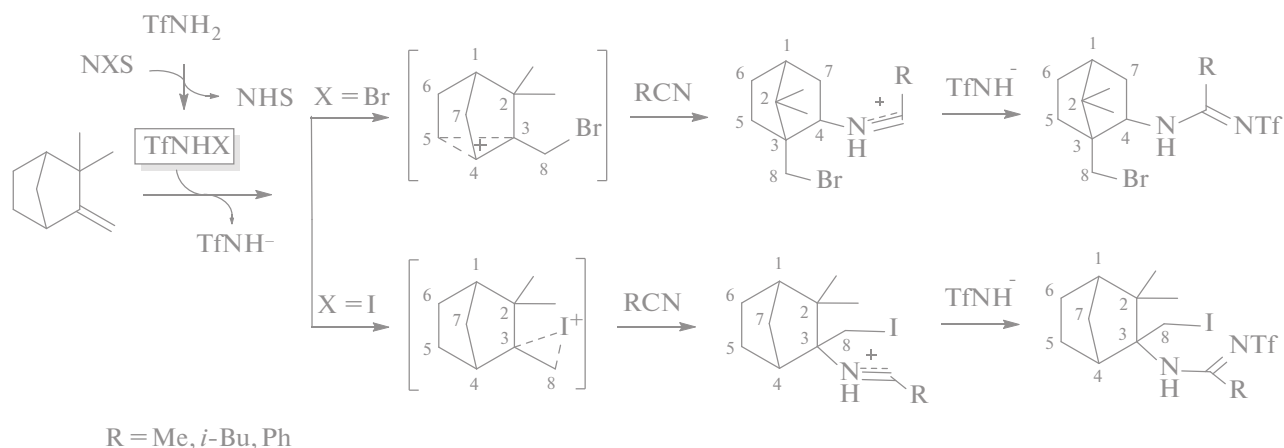
которым соответствуют сигналы в спектре ЯМР ^{19}F при -80.40 м.д., -80.46 м.д. В продуктах **10** и **11**, по сравнению с бромзамещенными структурами **7** и **8**, сигналы атома углерода при группе CH_2I в спектрах ^{13}C смещены в более слабое поле.

На схеме 10 приведен предполагаемый механизм реакций трифламирования камфена в среде нитрилов. На основании квантовохимических расчетов на уровне MP2/Def2TZVP можно утверждать, что бромсодержащий интермедиат является катионом открытого типа, образование которого объясняется меньшим межатомным расстоянием $r_{5\cdots 3}$ (2.030 Å), чем у йодониевого катиона (2.376 Å), вследствие чего положительный заряд локализуется на узловом атоме C^4 . В свою очередь в катионе йодония имеет место локализация положительного заряда на атоме йода и из-за меньшего значения угла у атома C^8 (78.4°), чем в бромсодержащем катионе (103.6°). Данный механизм справедлив для реакций в изобутиронитриле, в которых, как при использовании бензонитрила, одновременно получены продукты с измененным и сохраненным скелетом. Такая закономерность связана с большей основностью атома азота в бензонитриле по сравнению с основностью атома азота в изобутиронитриле [15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 (400.1 МГц для ^1H , 100.6 МГц для ^{13}C и 376.0 МГц для ^{19}F) в CDCl_3 и CD_3CN . ИК спектры записывали на спектрометре Varian 3100 FT-IR в тонком слое. Масс-спектры получены в режиме регистрации положительных

Схема 10



ионов ESI–TOF–HRMS на приборе Agilent 6210 (Agilent Technologies, США). ТСХ выполняли с использованием коммерческих пластин с силикагелем толщиной 0.25 мм (силикагель 60, F254, Merck) и визуализировали с помощью УФ лампы. Использовали коммерческие реагенты и растворители без дополнительной очистки.

Взаимодействие камфена (1) с трифламидом (2) в системе NBS+*i*-PrCN. Трифламид (0.30 г, 2 ммоль) и камфен (0.27 г, 2 ммоль) растворяли в 15 мл изобутиронитрила, к полученному раствору прибавляли 0.43 г (1.2 эквивалента, 2.4 ммоль) NBS и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в 10 мл дихлорметана, промывали 3 раза по 10 мл водой, фракционируя нижний слой дихлорметана, который далее отгоняли. Остаток (~0.50 г) помещали в колонку с силикагелем (0.063–0.2 мм, Acros Organics) и элюировали смесью эфир–гексан (2:1) с выделением 0.05 г (8%) *N*-(1-(бромметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (3), 0.05 г (16%) 5,5-диметил-6-метиленибицикло[2.2.1]гептан-2-ола (4) в виде белого порошка, 2-бром-1-(бромметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептана (5) 0.09 г (13%) в виде белых кристаллов. При элюировании смесью эфир–гексан (4 : 1) получали 0.29 г (33%) *N*-(1-(бромметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)изобутирамид (6) в виде белого порошка.

***N*-(1-(Бромметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)трифламид (5).** Выход 0.09 г (13%), бесцветные кристаллы. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3321 (NH), 2963, 1440, 1383 (SO₂), 1231, 1192 (CF₃), 1149, 1069, 953, 686, 609. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 5.02 д (1H, NH, *J* 9.4 Гц), 3.78 д.т (1H, CHN, *J* 8.9, 4.8 Гц), 3.51 д (1H, CHH^ABr, *J* 10.7 Гц), 3.42 д (1H, CHH^BBr, *J* 10.7 Гц), 2.04–1.90 м (3H), 1.88–1.76 м (2H), 1.61–1.54 м (1H), 1.28–1.18 м (1H), 1.01 с (3H, CH₃), 0.96 с (3H, CH₃), 1.14–0.77 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 60.7 (CHN), 52.8 (CCH₂), 48.8 (C(CH₃)₂), 46.51 (CH), 39.58 (CH₂Br), 34.34 (CH₂), 32.32 (CH₂), 26.23 (CH₂), 20.74 (CH₃), 20.61 (CH₃). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: –77.0. Найдено, %: C 36.50; H 4.65; N 3.92; S 8.89. C₁₁H₁₇BrF₃NO₂S. Вычислено, %: C 36.27; H 4.70; N 3.85; S 8.80.

***N*-(1-(Бромметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)изобутирамид (6).** Выход 0.29 г (33%), белый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3305 (NH), 2950, 1737, 1703, 1687, 1656, 1649, 1593, 1562, 1543 (C=N), 1460, 1415, 1326 (SO₂), 1197 (CF₃), 1130, 1117, 1095, 1083, 933, 876, 784, 642, 594, 478. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 9.00 уш.с (1H, NH), 3.84 т.д (1H, CHN, *J* 9.0, 4.3 Гц), 3.48 д (1H, CH^AHBr, *J* 10.7 Гц), 3.39 д (1H, CHH^BBr, *J* 10.7 Гц), 3.03 п (1H, CH, *J* 6.7 Гц), 2.05 м (1H, CH₂), 1.96 м (2H, CH₂), 1.90–1.76 м (2H, CH₂), 1.64–1.54 м (2H, CH₂), 1.24 д (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 1.21 д (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 1.07 с (3H, CH₃), 0.96 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 177.79 (C=N), 119.97 к (CF₃, *J* 322.0 Гц), 59.77 (CHN), 53.70 (CCH₂), 49.37 (C(CH₃)₂), 46.92 (CH), 39.68 (CH₂Br), 34.89 (CH₂), 33.68 (CH₂),

31.61 (CH(CH₃)), 26.68 (CH₂), 20.97 (CH₃C), 20.75 (CH₃C), 20.45 (CH₃CH), 19.56 (CH₃CH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -78.68. Масс-спектр (ESI), *m/z*: [*M* + H]⁺. Найдено: 433.07745. Вычислено для C₁₅H₂₄BrF₃N₂O₂S⁺: 433.07722.

Взаимодействие камфена (1) с трифламидом (2) в системе NBS+PhCN проводили аналогично взаимодействию в системе NBS+*i*-PrCN, в реакции использовали трифламид (0.30 г, 2 ммоль), камфен (0.27 г, 2 ммоль), бензонитрил (15 мл), 0.43 г (1.2 эквивалента, 2.4 ммоль) NBS. Остаток (~0.69 г) помещали в колонку с силикагелем (0.063–0.2 мм, Acros Organics) и элюировали смесью эфир–гексан (2 : 1), эфир–гексан (4 : 1) с получением 0.090 г (12%) продукта бромаминирования **5** и амидинов в виде 2 изомеров: 0.31 г (33%) *N*-(7,7-диметил-1-((-*N'*-((трифлил)бензимидамид)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-((трифторметил)сульфонил)бензимидамида (**7**) и 0.26 г (28%) *N*-(2-(бромметил)-3,3-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамида (**8**).

***N*-(1-(Бромметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамид (7).** Выход 0.310 г (33%), белый порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3336 (NH), 2959, 2925, 2853 (Ph), 1588, 1532 (C=N), 1446, 1394 (SO₂), 1339, 1200 (CF₃), 1123, 1080, 1031, 928, 872, 779, 732, 698, 662, 598, 502. Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN), δ, м.д.: 7.67–7.51 м (5H, Ph), 7.40 уш.с (1H, NH), 4.19–4.11 м (1H, CHN), 3.77 д (1H, CH^aHBr, *J* 10.9 Гц), 3.56 д (1H, CH^bHBr, *J* 10.9 Гц), 2.03 м (1H, CH), 1.83 м (2H, CH₂), 1.62 м (2H, CH₂), 1.30 м (1H, CH₂), 1.13 м (1H, CH₂), 1.03 с (3H, CH₃), 0.95 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN), δ, м.д.: 168.84 (C=N), 132.88 (C^u), 129.31 (C^v), 129.10 (C^w), 128.49 (C^o), 60.70 (CHNH), 53.58 (CCH₂), 48.61 (C(CH₃)₂), 47.50 (CH), 39.43 (CH₂Br), 35.55 (CH₂), 35.42 (CH₂), 27.07 (CH₂), 20.78 (CH₃), 20.63 (CH₃). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ_F, м.д.: -80.57. Найдено, %: C 46.72; H 4.89; Br 16.87; F 12.05; N 6.04; S 6.93; C₁₈H₂₂BrF₃N₂O₂S. Вычислено, %: C 46.26; H 4.75; Br 17.10; F 12.20; N 5.99; S 6.86.

***N*-(2-(Бромметил)-3,3-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамид (8).** Выход 0.258 г (28%), белый порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3319 (NH), 3064, 2962 (Ph), 2264, 1959, 1588, 1537 (C=N), 1446, 1337 (SO₂), 1198 (CF₃), 1122, 1080, 1031, 966, 928, 870, 779, 721, 670, 609, 596, 505. Спектр

ЯМР ¹H (CD₃CN), δ, м.д.: 7.60–7.55 м (5H, Ph), 7.16 уш.с (1H, NH), 4.97 д (1H, CH^aHBr, *J* 11.2 Гц), 3.83 д (1H, CH^bHBr, *J* 11.2 Гц), 2.07–1.99 м (3H, CH₂), 1.97–1.92 м (1H, CH), 1.90–1.79 м (2H, CH₂), 1.59–1.51 м (1H, CH), 1.33 с (3H, CH₃), 1.25–1.17 м (1H), 1.13 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN), δ, м.д.: 169.02 (C=N), 132.60 (C^u), 129.37 (C^v), 129.33 (C^w), 128.58 (C^o), 60.60 (CHNH), 52.26 (CHCH₂), 51.98 (CHCH₂), 49.40 (C(CH₃)₂), 35.78 (CH(CH₃)), 34.84 (CH₂), 27.19 (CH₂), 23.64 (CH₂), 22.81 (CH₃), 21.14 (CH₃). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ_F, м.д.: -80.63.

Взаимодействие камфена (1) с трифламидом (2) в системе NIS+*i*-PrCN проводили аналогично взаимодействию в системе NBS+*i*-PrCN, в реакции использовали трифламид (0.30 г, 2 ммоль), камфен (0.27 г, 2 ммоль), 15 мл изобутиронитрила, 0.54 г (1.2 эквивалента, 2.4 ммоль) NIS. Остаток (~0.52 г) помещали в колонку с силикагелем (0.063–0.2 мм, Acros Organics) и элюировали смесью эфир–гексан (2 : 1), эфир–гексан (4 : 1) с получением 0.45 г (47%) *N*-(1-(йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-((трифторметил)сульфонил)изобутирамида (**9**) в виде белого порошка.

***N*-(1-(Йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)изобутирамид (9).** Выход 0.45 г (47%), белый порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3361 (NH), 2973, 2942, 2850, 2346, 1560 (NHC=N), 1461, 1413, 1324 (SO₂), 1215, 1189 (CF₃), 1130, 1112, 1094, 981, 888, 841, 771, 737, 708, 660, 508. Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN), δ, м.д.: 6.35 уш.с (1H, NH), 4.72 д (1H, CH₂I, *J* 10.9 Гц), 3.56 д (1H, CH₂I, *J* 10.9 Гц), 3.40 п (1H, CH(CH₃)₂, *J* 7.0 Гц), 2.44 м (1H), 2.15 с (4H, (CH₂)₂), 2.04–2.01 м (1H), 1.67–1.52 м (1H), 1.39 д (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.33 д (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.31–1.26 м (1H), 1.16 с (3H, CH₃), 1.07 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN), δ, м.д.: 176.56 (C=N), 116.79 к (CF₃, *J* 318.43 Гц), 70.07 (CHNH), 52.56 (CH), 51.36 (CH), 47.73 (C(CH₃)₂), 37.01 (CH(CH₃)), 34.66 (CH₂), 27.60 (CH₂), 23.25 (CH₃C), 22.65 (CH₂), 21.58 (CH₃C), 20.47 (CH₃CH), 19.91 (CH₃CH), 12.60 (CH₂I)). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -80.68. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 481.06338 [*M* + H]⁺. C₁₅H₂₄F₃IN₂O₂S⁺ *M*: 481.063361.

Взаимодействие камфена (1) с трифламидом (2) в системе NIS+PhCN проводили аналогично взаимодействию в системе NBS+*i*-PrCN, в реакции использовали трифламид (0.30 г, 2 ммоль), камфен (0.27 г, 2 ммоль), 15 мл бензонитрила, 0.54 г

(1.2 эквивалента, 2.4 ммоль) NIS. Остаток (~0.75 г) помещали в колонку с силикагелем (0.063–0.2 мм, Acros Organics) и элюировали смесью эфир–гексан (2 : 1), эфир–гексан (4 : 1) с получением 0.65 г (63%) смеси 2 изомеров: *N*-(1-(йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамида (**10**) и *N*-(2-(йодметил)-3,3-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамида (**11**) в виде белого порошка.

***N*-(1-(Йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамид (**10**).** ИК спектр, ν , см^{-1} : 3315 (NH), 2961, 2886 (Ph), 1586, 1538 (C=N), 1492, 1471, 1446, 1413, 1390 (SO_2), 1338, 1262, 1191 (CF_3), 1154, 1121, 1080, 1031, 984, 957, 928, 895, 881, 864, 840, 808, 777, 735, 717, 669, 609, 570, 507. Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м.д.: 7.56–7.50 м (5H, Ph), 7.18 уш.с (1H, NH), 3.45 д (1H, $\text{CHH}^{\text{A}}\text{I}$, J 10.5 Гц), 4.07–4.00 м (1H, CHN), 3.35 д (1H, $\text{CHH}^{\text{A}}\text{I}$, J 10.5 Гц), 2.39 с (1H), 2.15 т (1H, J 4.3 Гц), 1.93–1.88 м (1H) 1.88–1.70 м (2H), 1.32–1.21 м (1H), 1.14 с (1H), 1.01 с (3H, CH_3), 0.94 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м.д.: 169.20 (C=N), 135.22 (C^{u}), 132.86 (C^{n}), 129.38 (C^{m}), 129.15 (C^{o}), 118.36 к (CF_3 , J 318.8 Гц), 61.95 (CHNH), 52.91 (CCH_2I), 50.99 ($\text{CH}(\text{CH}_2)_2$), 47.87 (CH_2), 39.51 ($\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$), 37.40 (CH_2), 20.74 (CH_3), 20.61 (CH_3), 12.71 (CH_2I). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м.д.: –80.40. Найдено, %: C 42.25; H 4.34; F 11.00; I 24.42; N 5.60; S 6.35. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 42.03; H 4.31; F 11.08; I 24.67; N 5.45; S 6.23.

***N*-(2-(Йодметил)-3,3-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамид (**11**).** ИК спектр, ν , см^{-1} : 3317 (NH), 2963, 2888 (Ph), 1586, 1542 (C=N), 1492, 1465, 1446, 1413, 1380 (SO_2), 1338, 1262, 1200 (CF_3), 1154, 1121, 1090, 1031, 988, 957, 928, 895, 881, 864, 840, 808, 777, 717, 669, 609, 570, 507. Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м.д.: 7.65–7.58 м (5H, Ph), 7.38 уш.с (1H, NH), 4.86 д (1H, $\text{CHH}^{\text{A}}\text{I}$, J 11.0 Гц), 3.65 д (1H, $\text{CHH}^{\text{B}}\text{I}$, J 11.0 Гц), 2.39 с (1H), 2.22–2.17 м (1H), 2.09–2.00 м (2H), 1.99–1.96 м (1H), 1.66–1.60 м (2H), 1.52–1.38 м (1H), 1.35 с (3H, CH_3), 1.16 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м.д.: 168.96 (C=N), 134.57 (C^{u}), 132.60 (C^{n}), 129.32 (C^{m}), 128.58 (C^{o}), 118.53 к (CF_3 , J 319.2 Гц), 71.01 (CNH), 52.50 (CH), 49.29 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 47.93 (CH), 34.56 (CH_2), 27.64 (CH_3), 23.23

(CH_2), 22.68 (CH_2), 21.60 (CH_3), 9.12 (CH_2I). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м.д.: –80.46.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано взаимодействие камфена с трифламидом в среде бензонитрила и изобутиронитрила в присутствии *N*-галогенсукцинимидов. В случае бензонитрила с *N*-бромсукцинимидом выделены изомерные соединения, структура которых доказана: *N*-(1-(бромметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамид и *N*-(2-(бромметил)-3,3-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензимидамид, а также продукт бромирования. С *N*-йодсукцинимидом получена смесь изомерных амидинов. В изобутиронитриле с *N*-бромсукцинимидом получен ряд продуктов: дибромид, камфенол, продукт бромирования и амидин. При использовании *N*-йодсукцинимид в качестве окислителя получен единственный продукт – *N*-(1-(йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)изобутирамид. Во всех реакциях исходный камфеновый каркас претерпевает перегруппировку, а также происходит вовлечение в реакцию молекулы нитрила с образованием амидинов.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 22-73-00105)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Собянина Мария Михайловна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0361-0897>

Гараган Иван Александрович,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3024-798X>

Ганин Антон Сергеевич,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1626-795X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou L., Zhou J., Tan C. K., Chen J., Yeung Y.-Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2448–2451. doi 10.1021/ol2006902
2. Ishikawa T. Superbases for Organic Synthesis. **2009**. doi 10.1002/9780470740859
3. Berlinck R.G.S., Burtoloso A.C.B., Kossuga M.H. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 919–954. doi 10.1039/B507874C
4. Berlinck R.G.S., Kossuga M.H. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 516–550. doi 10.1039/B209227C
5. Nagasawa K., Hashimoto Y. *Chem. Rec.* **2003**, *3*, 201–211. doi 10.1002/tcr.10064
6. Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 4571–4624. doi 10.1016/j.tet.2007.02.075
7. Luca L.D. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1–23. doi 10.2174/092986706775197971
8. Ahmad S.M., Braddock D.C., Cansell G., Hermitage S.A., Redmond J.M., White A.J.P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5948–5952. doi 10.1016/j.tetlet.2007.06.112
9. Edelmann F.T., Hill A.F., Fink M.J. *Advances in Physical Organic Chemistry.* **2008**, 183–352.
10. Ganesh V., Sureshkumar D., Chanda D., Chandrasekaran S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12498–12511. doi 10.1002/chem.201103556
11. Moskalik M.Yu., Shainyan B.A., Ushakov I.A., Sterkhova I.V., Astakhova V.V. *Tetrahedron.* **2020**, *76*, 131018. doi 10.1016/j.tet.2020.131018
12. Garagan I.A., Moskalik M.Yu., Sterkhova I.V., Ganin A.S. *Molbank* **2023**, *2023*(2), M1645. doi 10.3390/M1645
13. Dağalan Z., Koçak R., Daştan A., Nişancı B. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8261–8264. doi 10.1021/acs.orglett.2c02627
14. Darby N., Lamb N., Money T. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 742–746. doi 10.1139/v79-121
15. Ganin A.S., Sobyagina M.M., Moskalik M.Yu., Shainyan B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, *59*, 1410–1417. doi.org/10.31857/S0514749223110022

Triflamidation of Camphene in Nitrile Solutions

M. M. Sobyagina, I. A. Garagan, and A. S. Ganin*

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

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

Received November 24, 2023; revised December 12, 2023; accepted December 14, 2023

The reaction of triflamide with camphene in nitrile solutions in the presence of NBS and NIS has been researched. The reactions in isobutyronitrile solution give of various products: dibromide, camphenol, bromamidation product and corresponding amidines. In the reaction in benzonitrile with NBS, two isomeric benzamidines were obtained and isolated. One of them is the product of rearrangement of the camphene framework during the reaction, while in the second one the original substrate structure is retained. When using NIS as an oxidizing agent in the same solvent, a similar mixture of isomers having an iodine atom was obtained.

Keywords: trifluoromethanesulfonamide, camphene, Vagner–Meervein rearrangement, oxidative addition, nitriles, amidines

СИНТЕЗ 2,3–ДИГИДРОБЕНЗО[*b*][1,4]ДИОКСИНОВ ПО ГЕТЕРО-РЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА НА ОСНОВЕ 3,5-ДИ(*трет*-БУТИЛ)-6-НИТРО-1,2-БЕНЗОХИНОНА

© 2024 г. Е. П. Ивахненко^{а,*}, В. И. Малай^{а,**}, О. П. Демидов^б,
Н. И. Мережко^а, С. Е. Кислицин^а, В. И. Минкин^а

^аНаучно-исследовательский институт физической и органической химии, Южный федеральный университет, Россия, 344091 Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/2

^бСеверо-Кавказский федеральный университет,

Россия, 355017 Ставрополь, ул. Пушкина, 1

*e-mail: ivakhnenko@sfsedu.ru

**e-mail: malay@sfsedu.ru

Поступила в редакцию 09.11.2023 г.

После доработки 18.12.2023 г.

Принята к публикации 20.12.2023 г.

Активированный нитрогруппой пространственно-экранированный *о*-хинон может выступать в качестве эффективного диена в реакции Дильса-Альдера. Взаимодействие двукратного избытка 3,5-ди-(*трет*-бутил)-6-нитро-1,2-бензохинона в реакции с ариламинами в среде изопропанол/метилэтилкетон (1:1) приводит к образованию производных ((2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил окси)-3-нитрофенолов.

Ключевые слова: Реакция гетеро-Дильса-Альдера, [4+2]-циклоприсоединение, орто-хиноны, 6-нитро-1,2-бензохинон, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин

DOI: 10.31857/S0514749224080034 EDN: RARVUE

Молекулярная структура *орто*-хинонов, включающая две карбонильные группы, фрагменты 1,2-ендиона и 3,5-диен-1-она, создает возможность нескольких направлений их реакций, включая: образование оснований Шиффа, присоединение типа Михаэля, а также реакции циклоприсоединения, и обеспечивает удобный доступ к получению разнообразных N,O-гетероциклических систем [1–3]. Введение в *о*-хиноновое кольцо мощной электроноакцепторной нитрогруппы в 6-нитро-3,5-ди-(*трет*-бутил)-1,2-бензохинон 1 приводит к резкому увеличению электрофильности соседнего углерода, позволяет преодолеть пространственные препятствия, создаваемые объемистыми *трет*-бутильными группами, и перенаправляет реакцию с аминами с пути образования основания Шиффа

на путь 1,4-присоединения по Михаэлю [4,5]. Другим примером специфической реакционной способности 1 является его реакция с ароматическими аминами и ацетоном, приводящая к образованию производных новой гетероциклической системы 1*H*-циклопента[*b*]пиридин-4,5-диона (схема 1) [6].

Вероятный механизм реакции (подтвержден DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) расчетами) включает предварительные стадии нуклеофильного присоединения амина к хинону 1 и последующие конденсацию с ацетоном, дегидратацию образовавшегося имина и циклизацию с отщеплением молекулы HNO₂. Настоящая работа посвящена дальнейшему изучению этой реакции за счет расширения ассортимента используемых монокарбонильных компонентов.

Схема 1

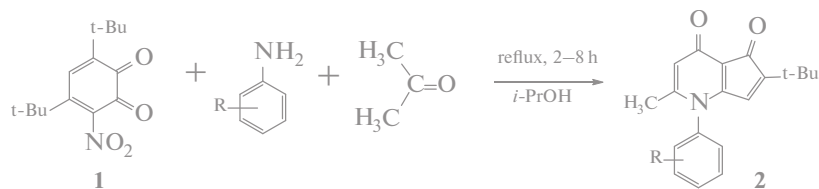
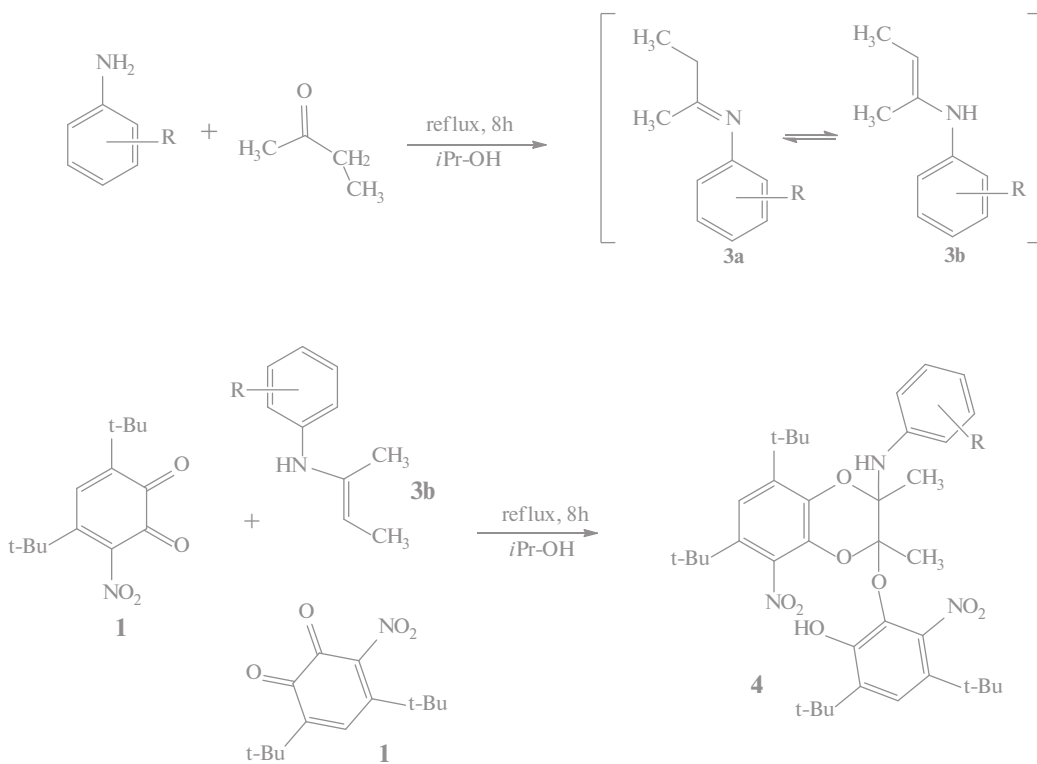
Синтез 6-(*мет*-бутил)-2-метил-1-арил-1*H*-циклопента[*b*]пиридин-4,5-дионов 2.R = H, *m,p*-CH₃, *m,p*-OCH₃, *m*-Cl, *p*-Br, *p*-COCH₃, *p*-COOH, *p*-COOCH₃, *p*-SO₂NH₂

Схема 2

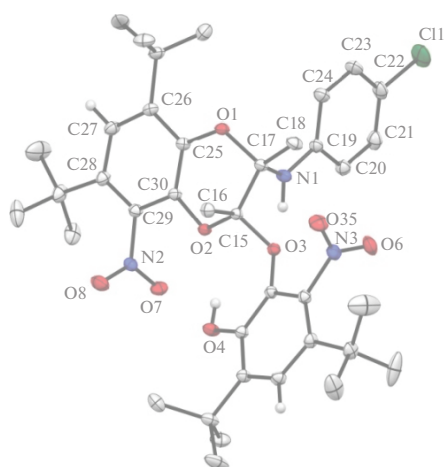
Синтез дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил-окси-3-нитрофенолов 4a) *p*-CH₃, b) *m*-CH₃, c) *m*-Cl

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Однако оказалось, что при тех же относительно мягких условиях реакция с метилэтилкетон, на первой стадии которой образуется соответствующий имин (изомеризующийся в его енаминную таутомерную форму), развивается в направлении образования производных 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксиновой системы 4 (схема 2). На своей основ-

ной стадии циклизации (4 + 2) Дильса-Альдера этот механизм полностью аналогичен предложенному ранее для энантиоселективного органокаталитического арилоксилирования альдегидов *o*-хинонами [7]. В условиях реакции он дополняется спонтанным присоединением второй молекулы *o*-хинона.

Строение соединений 4 (а–с) как производных системы [1,4]диоксина было установлено с помо-


 Рис. 1. Молекулярное строение соединений **4** (с).

щью ЯМР, ИК- и масс-спектроскопии и рентгено-структурного анализа для соединения **4** (с) (рис. 1).

В ЯМР ^1H спектре соединений **4** на 1.5–1.6 м.д. присутствовали синглетные трехпротонные сигналы метильных групп, встраиваемых в структуру гетероциклов из метилэтилкетона.

Конформация дигидродиоксинового кольца наиболее близка к полукреслу, как в ранее изученной структуре 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ила [8]. Атомы O1 и O2 незначительно и разнонаправленно отклоняются от плоскости фенильного фрагмента ($-0.0042(18)$ Å и $0.0287(18)$ Å, соответственно). При этом атомы C15 и C17 располагаются на расстоянии $0.396(2)$ и $-0.439(2)$ Å по обе стороны от средней плоскости дигидробензодиоксинового кольца. Все длины связей и углы лежат в типичных диапазонах, встречающихся в органических структурах (рис. 2).

Основные длины связей и валентные углы для соединения **4** (с) приведены в табл. 1 и 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все использованные реагенты и растворители являются коммерчески доступными (Aldrich) и использовались без дополнительной очистки. Полученные продукты были охарактеризованы ^1H и ^{13}C ЯМР-, ИК-спектроскопией и элементарным анализом. ^1H и ^{13}C ЯМР спектры были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance (600 МГц) в растворе CDCl_3 . ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Varian Excalibur 3100 FTIR. Рентгеноструктур-

 Таблица 1. Основные длины связей соединения **4** (с)

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
C1 ¹ -C ²²	1.7444(15)	C ⁵ -C ⁴	1.3874(18)
O ³ -C ¹⁵	1.4107(14)	C ⁵ -C ⁷	1.5385(18)
O ³ -C ¹	1.3940(14)	C ²⁶ -C ³⁵	1.5428(18)
O ² -C ¹⁵	1.4430(13)	C ²⁶ -C ²⁷	1.390(2)
O ² -C ³⁰	1.3749(14)	C ²⁸ -C ²⁷	1.398(2)
O ¹ -C ²⁵	1.3734(15)	C ²⁸ -C ³¹	1.5422(19)
O ¹ -C ¹⁷	1.4608(15)	C ²⁰ -C ²¹	1.373(2)
O ⁴ -C ⁶	1.3541(15)	C ³⁵ -C ³⁷	1.508(13)
O ⁷ -N ²	1.2205(16)	C ³⁵ -C ³⁶	1.455(13)
N ² -O ⁸	1.2100(17)	C ³⁵ -C ³⁸	1.560(13)
N ² -C ²⁹	1.4726(16)	C ³⁵ -C ^{37A}	1.530(5)
N ¹ -C ¹⁷	1.4256(17)	C ³⁵ -C ^{36A}	1.559(5)
N ¹ -C ¹⁹	1.3911(16)	C ³⁵ -C ^{38A}	1.521(5)
O ⁵ -N ³	1.2187(19)	C ⁷ -C ⁹	1.538(3)
N ³ -O ⁶	1.2100(19)	C ⁷ -C ⁸	1.532(2)
N ³ -C ²	1.4722(17)	C ⁷ -C ¹⁰	1.533(2)
C ¹⁵ -C ¹⁷	1.5600(15)	C ¹¹ -C ¹⁴	1.504(4)
C ¹⁵ -C ¹⁶	1.5081(17)	C ¹¹ -C ¹³	1.472(4)
C ³⁰ -C ²⁵	1.3905(16)	C ¹¹ -C ¹²	1.534(5)
C ³⁰ -C ²⁹	1.3886(17)	C ¹¹ -C ^{12A}	1.469(7)
C ¹ -C ⁶	1.3903(16)	C ¹¹ -C ^{13A}	1.560(9)
C ¹ -C ²	1.3944(16)	C ¹¹ -C ^{14A}	1.426(8)
C ²⁵ -C ²⁶	1.4031(18)	C ²¹ -C ²²	1.379(3)
C ²⁹ -C ²⁸	1.3875(18)	C ²⁴ -C ²³	1.392(2)
C ⁶ -C ⁵	1.4040(17)	C ²² -C ²³	1.356(3)
C ¹⁷ -C ¹⁸	1.5212(17)	C ³¹ -C ³³	1.524(5)
C ² -C ³	1.3852(18)	C ³¹ -C ³⁴	1.603(7)
C ³ -C ⁴	1.3996(19)	C ³¹ -C ³²	1.501(5)
C ³ -C ¹¹	1.5479(17)	C ³¹ -C ^{32A}	1.670(13)
C ¹⁹ -C ²⁰	1.387(2)	C ³¹ -C ^{33A}	1.491(17)
C ¹⁹ -C ²⁴	1.395(2)	C ³¹ -C ^{34A}	1.354(11)

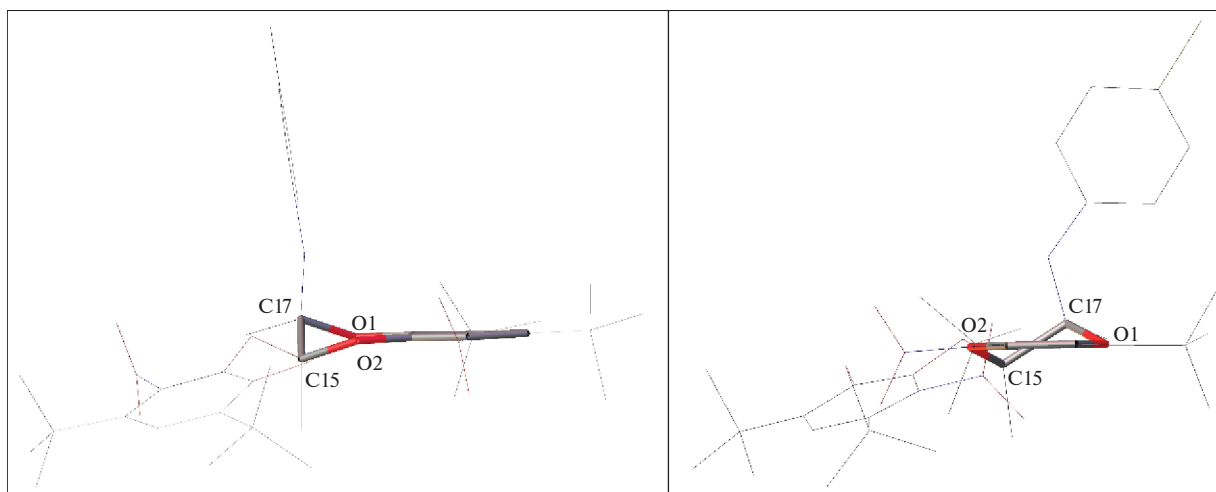


Рис. 2. Вид сбоку в двух проекциях диоксинового фрагмента **4** (с). Атомы водорода опущены для ясности.

ные данные соединения **4** (с) получены на автоматизированном дифрактометре (Agilent SuperNova) с использованием стандартной процедуры. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении для неводородных атомов. Координаты атомов и другие параметры структуры **4** (с) депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2236129; deposit@ccdc.cam.ac.uk или http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Общая методика получения **4** (а–с). К раствору анилина (1,0 ммоль) в изопропанол/метилэтилкетоне (1 : 1, 30 мл) добавляли 3,5-ди-(*трет*-бутил)-6-нитро-1,2-бензохинона **1** (530 мг, 2,0 ммоль).

Таблица 2. Основные валентные углы соединения **4** (с)

Связь	Угол, град	Связь	Угол, град
C ¹ -O ³ -C ¹⁵	122.38(9)	O ² -C ¹⁵ -C ¹⁶	109.47(10)
C ³⁰ -O ² -C ¹⁵	116.26(8)	C ¹⁶ -C ¹⁵ -C ¹⁷	115.69(10)
C ²⁵ -O ¹ -C ¹⁷	115.74(9)	O ¹ -C ¹⁷ -C ¹⁵	106.44(9)
O ⁷ -N ² -C ²⁹	118.52(11)	O ¹ -C ¹⁷ -C ¹⁸	104.93(10)
O ⁸ -N ² -O ⁷	123.33(12)	N ¹ -C ¹⁷ -O ¹	110.79(10)
O ⁸ -N ² -C ²⁹	118.04(11)	N ¹ -C ¹⁷ -C ¹⁵	107.18(9)
C ¹⁹ -N ¹ -C ¹⁷	127.50(11)	N ¹ -C ¹⁷ -C ¹⁸	115.28(11)
O ⁵ -N ³ -C ²	117.26(13)	C ¹⁸ -C ¹⁷ -C ¹⁵	111.91(10)
O ⁶ -N ³ -O ⁵	124.17(14)	O ³ -C ¹⁵ -C ¹⁷	105.45(9)
O ⁶ -N ³ -C ²	118.48(13)	O ³ -C ¹⁵ -C ¹⁶	114.47(10)
O ³ -C ¹⁵ -O ²	104.45(8)	O ² -C ¹⁵ -C ¹⁷	106.45(9)

Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 8 часов. Неочищенную реакционную смесь перекристаллизовали из ацетона.

4,6-ди-*трет*-бутил-2-((5,7-ди-*трет*-бутил-2,3-диметил-8-нитро-3-(*p*-толиламино)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)окси)-3-нитрофенол **4** (а)

Бесцветное твердое вещество (70%); Т.пл. 150–152°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3487, 3409, 2959, 2913, 2871, 1616, 1531, 1483, 1409, 1364, 1301, 983. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.31 с (9H), 1.34 с (18H), 1.43 с (9H), 1.53 с (3H), 1.57 с (3H), 2.29 с (3H), 4.53 с (1H), 6.99 д (*J* 8.2 Гц, 2H), 7.06 д (*J* 8.1 Гц, 2H), 7.09 с (1H), 7.25 с (1H), 7.35 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.49, 18.78, 20.71, 29.19, 29.25, 29.38, 29.58, 30.87, 30.89, 30.39, 35.45, 35.52, 35.66, 35.79, 89.49, 105.72, 119.38, 122.76, 124.38, 129.36, 130.66, 132.00, 132.57, 132.98, 138.42, 138.80, 139.26, 139.51, 139.95, 143.47, 146.67. HRMS (ESI) *m/z*: [*M* + Na]⁺ Вычислено для C₃₉H₅₃N₃O₈Na 714.3725; Найдено 714.3721.

4,6-ди-*трет*-бутил-2-((5,7-ди-*трет*-бутил-2,3-диметил-8-нитро-3-(*m*-толиламино)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)окси)-3-нитрофенол **4** (б)

Бесцветное твердое вещество (55%); Т.пл. 135–140°C. Бесцветное твердое вещество (55%); Т.пл. 135–140°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3502, 3420, 2955, 2912, 2871, 1613, 1529, 1482, 1407, 1366, 1297, 980. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 с (9H), 1.34 с (9H), 1.36 с (9H), 1.44 с (9H), 1.55 с (3H), 1.60 с (3H), 2.29 с (3H), 4.61 с (1H), 6.82 д (J 7.5 Гц, 1H), 6.87 д (J 7.9 Гц, 1H), 6.90 с (1H), 7.09 с (1H), 7.12 т (J 7.7 Гц, 1H), 7.26 с (1H), 7.32 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.21, 18.63, 21.29, 29.17, 29.22, 29.34, 29.63, 30.84, 30.87, 30.94, 35.44, 35.54, 35.63, 35.78, 89.12, 105.80, 119.46, 120.13, 122.87, 123.58, 123.89, 128.58, 130.63, 131.87, 132.10, 132.60, 138.15, 138.59, 138.78, 139.54, 139.92, 141.99, 143.45, 146.67. HRMS (ESI) m/z : $[M + \text{Na}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$ 714.3725; Найдено 714.3718.

4,6-ди-*трет*-бутил-2-((5,7-ди-*трет*-бутил-3-((4-хлорфенил)амино)-2,3-диметил-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)окси)-3-нитрофнол **4** (с)

Бесцветное твердое вещество (46%); Т.пл. 145–148°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3482, 3402, 2960, 2911, 2871, 1598, 1528, 1493, 1407, 1364, 1298, 983. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31 с (9H), 1.33 с (18H), 1.43 с (9H), 1.55 с (3H), 1.58 с (3H), 4.67 с (1H), 7.01 д (J 8.5 Гц, 2H), 7.10 с (1H), 7.19 с (1H), 7.21 д (J 8.5 Гц, 2H), 7.26 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.24, 18.79, 29.24, 29.42, 29.63, 30.84, 30.88, 30.94, 35.47, 35.55, 35.68, 35.82, 88.98, 105.63, 119.63, 122.95, 124.57, 128.31, 128.83, 130.78, 131.83, 131.96, 132.85, 138.07, 138.82, 139.72, 139.98, 140.81, 143.37, 146.52. HRMS (ESI) m/z : $[M + \text{Na}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{ClN}_3\text{O}_8\text{Na}$ 734.3179; Найдено 734.3170.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реакции, представленной на схеме 2, 6-нитро-3,5-ди-(*трет*-бутил)-*о*-бензохинон ведет себя как гетеродиен. Потенциально *о*-хиноны могут выступать в реакциях (4 + 2) Дильса-Альдера в качестве диенофилов и диенов. В то время как диенофильная активность *о*-хинонов была изучена достаточно полно [9–10], примеры реакций, в которых *о*-хиноны функционируют как карбо- [11] или гетеродienes [7,12], редки.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00022, <https://rscf.ru/project/19-13-00022/>).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Кислицин Сергей Евгеньевич, ORCID:
<https://orcid.org/0009-0007-0873-696X>

Мережеко Никита Иванович, ORCID:
<https://orcid.org/0009-0000-2672-4072>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abakumov G.A., Druzhkov N.O., Kurskii Yu.A., Abakumova L.G., Shavyrin F.S., Fukin G.A. *Russ Chem Bull.*, **2005**, 54, 2571–2577. doi 10.1007/s11172-0157-7
2. Vasu D., Leich J.A., Dixon D.J. *Tetrahedron*, **2019**, 75, 50, 130726. doi 10.1016/j.tet.2019.130726
3. Nicolas Y., Allama F., Lepeltier M., Massin J., Castet F., Ducasse L., Hirsch I., Boubegtiten Z., Jonusauskas G., Olivier C., Toupance T. *Chem Eur J.* **2014**, 20, 3678–88. doi 10.1002/chem.201303775
4. Ivakhnenko E., Malay V., Romanenko G., Demidov O., Knyazev P., Starikov A., Minkin V. *Tetrahedron* **2021**, 79, 131841. doi 10.1016/j.tet.2020.131841
5. Ивахненко Е.П., Малай В.И., Демидов О.П., Минкин В.И. *ЖОХ*. **2023**, 59, 8, 1032–1040. doi 10.31857/S0514749223080049
6. Ivakhnenko E., Malay V., Demidov O., Starikov A., Minkin V. *Tetrahedron* **2022**, 103, 132575. doi 10.1016/j.tet.2021.132575
7. Hernandez-Juan F.A., Cockfield D.M., Dixon D.J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1605–1608. doi 10.1016/j.tetlet.2006.12.140
8. Richard A.S., Murthy S.M., Basavaraju Y.B., Yathirajan H.S., Parkin S., Van Meervelt L. *Acta Crystallographica, E. Cryst. Com.* **2023**, 79, 674–677. doi 10.1107/S2056989023005613

9. Mazza S., Danishefsky S., McCurry P. *J. Org. Chem.* **1976**, 39, 3610–3611. doi 10.1021/jo00938a043.
10. Charini R., Fang C., Herrington D., Higgs K., Rodrigo R., Taylor N. *Aust. J. Chem.* **1997**, 50, 271–278. doi 10.1071/C96099
11. Escorihuela J., Looijen W., Wang X., Aquino A., Lischka H., Zuillhof H. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 13557–13566. doi 10.1021/acs.joc.0c01674
12. Bekele T., Shah M. H., Wolfer J., Abraham C. J., Weatherwax A., Lectka T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1810–1811. doi 10.1021/ja058077g

Synthesis of 2,3-Dihydrobenzo[B][1,4]Dioxins by the Hetero-Diels-Alder Reaction Based on 3,5-Di(tert-butyl)-6-nitro-1,2-benzoquinone

E. P. Ivakhnenko^a, *, V. I. Malay^a, **, O. P. Demidov^b, N. I. Merezhko^a,
S. E. Kislitsin^a, and V. I. Minkin^a

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

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

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

**e-mail: malay@sfedu.ru

Received November 9, 2023; revised December 18, 2023; accepted December 20, 2023

A sterically hindered o-quinone activated by a nitro group can act as an effective diene in the Diels-Alder reaction. The interaction of a twofold excess of 3,5-di(tert-butyl)-6-nitro-1,2-benzoquinone in the reaction with arylamines in an isopropanol/methylethyl ketone medium (1 : 1) leads to the formation of derivatives ((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)oxy)-3-nitrophenols.

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 547.315.2:547-302

**Ti-Mg-КАТАЛИЗИРУЕМАЯ РЕАКЦИЯ КАРБОЦИНКIROВАНИЯ
N-БЕНЗИЛ-N-(БУТ-3-ЕН-1-ИЛ)ГЕПТ-2-ИН-1-АМИНА С Et₂Zn**

© 2023 г. А. М. Габдуллин, Р. Н. Кадикова*, И. Р. Рамазанов

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

Поступила в редакцию 10.10.2023 г.

После доработки 22.10.2023 г.

Принята к публикации 24.10.2023 г.

Впервые показано, что Ti-Mg-катализируемая реакция карбоцинкарования *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина с помощью Et₂Zn сопровождается регио- и стереоселективным образованием (*Z*)-1-бензил-4-метил-3-пентилиденпиперидина. Изучено влияние природы растворителя на Ti-Mg-катализируемую гетероциклизацию *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина. Предложен механизм изучаемой реакции карбоцинкарования *N*-гомоаллилзамещенного пропаргиламина с Et₂Zn в присутствии каталитических количеств Ti(O-*i*Pr)₄ и EtMgBr.

Ключевые слова: *N*-гомоаллилзамещенные 2-алкиниламины, карбоцинкарование, диэтилцинк, гетероциклизация, метиленипиперидин, этилмагнийбромид, тетраизопропоксититан.

DOI: 10.31857/S0514749224080049 **EDN:** RAOBSU

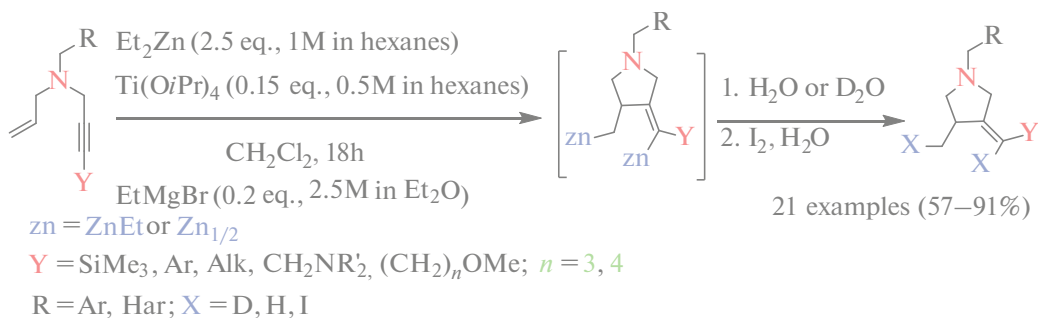
ВВЕДЕНИЕ

Реакция карбоцинкарования ацетиленов, как один из методов карбометаллирования ненасыщенных субстратов, является эффективным инструментом создания углерод-углеродной связи, позволяющим осуществлять высокоселективное получение ди-, три- и тетразамещенных олефинов [1–9]. Возможность карбометаллирования широкого спектра функционально замещенных алкинов является одной из отличительных характеристик реакции карбоцинкарования ацетиленов [10–14]. Толерантность цинкорганических реагентов к присутствию различных по природе гетерофункциональных заместителей в структуре ацетиленовых молекул демонстрируется множеством примеров получения функционализированных олефинов на основе реакций карбоцинкарования ацетиленов в присутствии соединений переходных металлов [7, 15]. В настоящее время нами также продемонстрирована высокая эффективность Ti-Mg- и Ti-Zr-ка-

тализируемых реакций карбоцинкарования алкинов для получения замещенных (1*Z*)-алкенилфосфороксидов [16], (1*Z*)-алкенилфосфорсульфидов [17] и (2*Z*)-алкениламинов [18, 19] линейного и циклического строения. Реакция 2-цинкоэтилцинкарования ацетиленов с помощью Et₂Zn, в отличие от других видов карбоцинкарования, является источником построения дицинкорганических интермедиатов с двумя C(*sp*³)-Zn- и C(*sp*²)-Zn-связями [16–19]. Получение подобного рода промежуточных металлоорганических соединений с 2 высокоактивными цинк-углеродными связями представляет большой интерес для разработки одnoreакторных методов получения различных классов органических соединений на основе реакций образующихся *in situ* цинкорганических интермедиатов с электрофильными реагентами [20, 21]. Таким образом, реакция карбоцинкарования ацетиленов является привлекательным инструментом для конструирования различных по природе олефиновых соединений. Особого внимания заслуживает ре-

Схема 1

Ti-Mg-Катализируемая реакция карбоцинкарования *N*-аллилзамещенных 2-алкиниламинов.



R.N. Kadikova, I.R. Ramazanov

A.M. Gabdullin, O. S. Mozgovoj, U.M Dzhemilev. RSC Adv., 2020, 10, 17881

акция карбоцинкарования ениновых молекул, так как позволяет осуществить селективное получение гетероциклических соединений. Ранее нами показано, что Ti-Mg-катализируемая реакция *N*-аллилзамещенных 2-алкиниламинов с Et_2Zn приводит к регио- и стереоселективному образованию *Z*-метиленипирролидинов (схема 1) [18].

В настоящей работе представлены первые результаты изучения гетероциклизации *N*-гомоаллилзамещенных 2-алкиниламинов с образованием (*Z*)-метиленипирролидинов на примере модельной Ti-Mg-катализируемой реакции карбоцинкарования *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина с Et_2Zn . Пяти- и шестичленные азотсодержащие гетероциклы являются широко распространенными структурными фрагментами множества природных и биологически активных соединений [22, 23], таких как пирролизидиновые алкалоиды [24],

карбапенемы [25]. В связи с этим разработка новых эффективных методов получения пиперидиновых производных является важной задачей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что реакция *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина (**1**) с 2.5 экв. Et_2Zn (1 М раствор в гексане) в присутствии 15 мол. % $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (0.5 М в гексане) и 20 мол. % EtMgBr (0.5 М в Et_2O) в растворе хлористого метилена приводит к регио- и стереоселективному образованию (*Z*)-1-бензил-4-метил-3-пентилиденпиперидина **3a** с выходом 89% (схема 2). Структура образующегося замещенного пиперидина также установлена с помощью ^1D - и ^2D ЯМР спектроскопии продукта дейтеролиза **3b**.

Из полученных данных дейтеролиза следует, что образующееся в ходе реакции промежуточное металлоорганическое соединение **2** содержит ди-

Схема 2

Ti-Mg-Катализируемая реакция карбоцинкарования *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина.

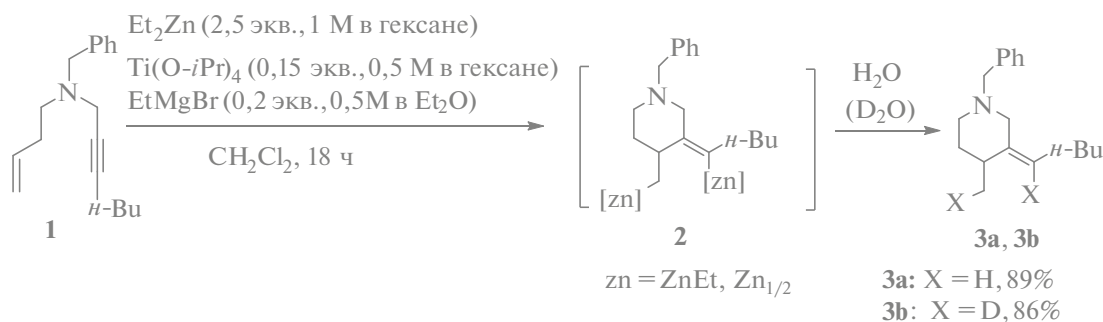
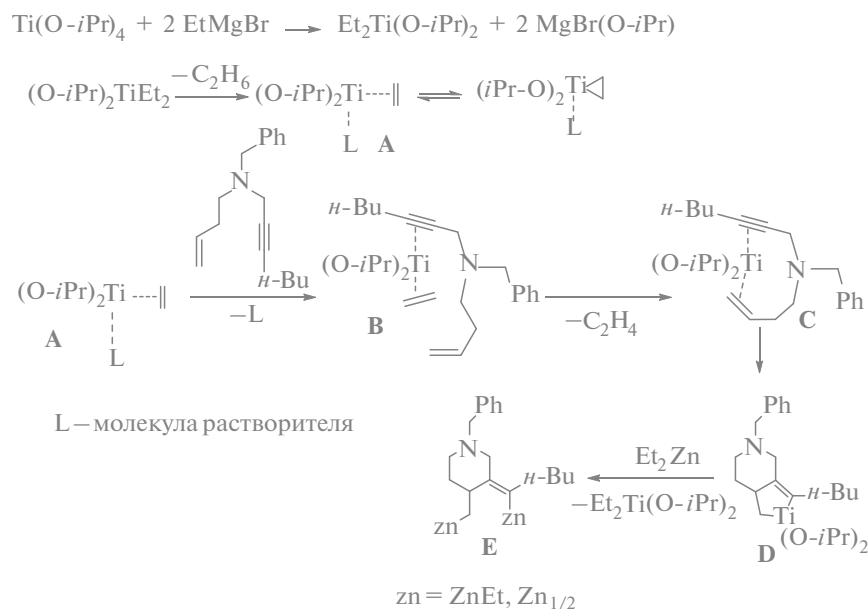


Схема 3

Предполагаемый механизм каталитического 2-цинкоэтилцинкирования *N*-гомоаллилзамещенных 2-алкиниламинов.

цинкорганический структурный фрагмент с 2 высокоактивными металл-углеродными связями. Согласно предложенной нами схеме реакции (схема 3), реакция лигандного обмена между $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ и EtMgBr дает $(\text{O-}i\text{Pr})_2\text{TiEt}_2$, который превращается в титан(II)-этиленовый комплекс **A** (или титаноциклопропановый интермедиат), который также может быть представлен как эквивалент двухвалентного $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_2$, стабилизированного с помощью этиленового лиганда и молекулы растворителя [26]. Высказано предположение о генерации титаноциклопропанового интермедиата при взаимодействии реактивов Гриньяра с алкоксидами титана(IV) [27]. Последовательное вытеснение енином **1** молекул растворителя и этилена из координационной сферы атома титана приводит к образованию интермедиатных комплексов **B** и **C**. Последующее сочетание ацетиленового и этиленового фрагментов молекулы енина **1** дает титаноциклопентеновый интермедиат **D**, который после переметаллирования с помощью Et_2Zn превращается в цинкорганический интермедиат **E**. Дейтеролиз (или гидролиз) последнего приводит к образованию пиперидинового производного **3**.

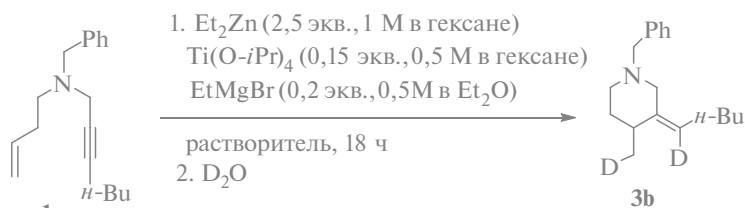
При использовании $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ и Et_2Zn в растворе гексана и EtMgBr в растворе диэтилового эфира, а

также хлористого метилена в качестве растворителя реакция, очевидно, происходит не в чистом хлористом метиле, а в смеси растворителей, состоящей из хлористого метилена, гексана и диэтилового эфира в соотношении 8 : 6, 7 : 1 (схема 2). На основании проведенного эксперимента можно предположить, что карбоцинкирование енина **1** должно осуществляться также эффективно и в растворе гексана или диэтилового эфира. Действительно, циклизация **1** проходила одинаково эффективно при замене хлористого метилена на гексан или диэтиловый эфир с образованием дидейтерированного производного метилениперида **3b** с соответствующими выходами 84 и 85% (схема 4).

Дальнейшее изучение влияния природы растворителя на карбоцинкирование *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амин (**1**) показало, что регио- и стереоселективное образование продукта гетероциклизации наблюдается и в случае использования бензола, толуола или анизола. Тетрагидрофуран (ТГФ), 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, триэтиламин, 1,2-дихлорэтан и хлороформ в качестве растворителей полностью ингибировали превращение исходного ацетиленового субстрата **1**. Мы предположили, что в случае ТГФ, 1,4-диоксана, 1,2-диметоксиэтана и

Схема 4

Ti-Mg-Катализируемая реакция карбоцинкарования *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина в среде различных растворителей.



растворитель	Выход 3b, %
гексан	84
толуол	80
бензол	79
анизол	70
диэтиловый эфир	85

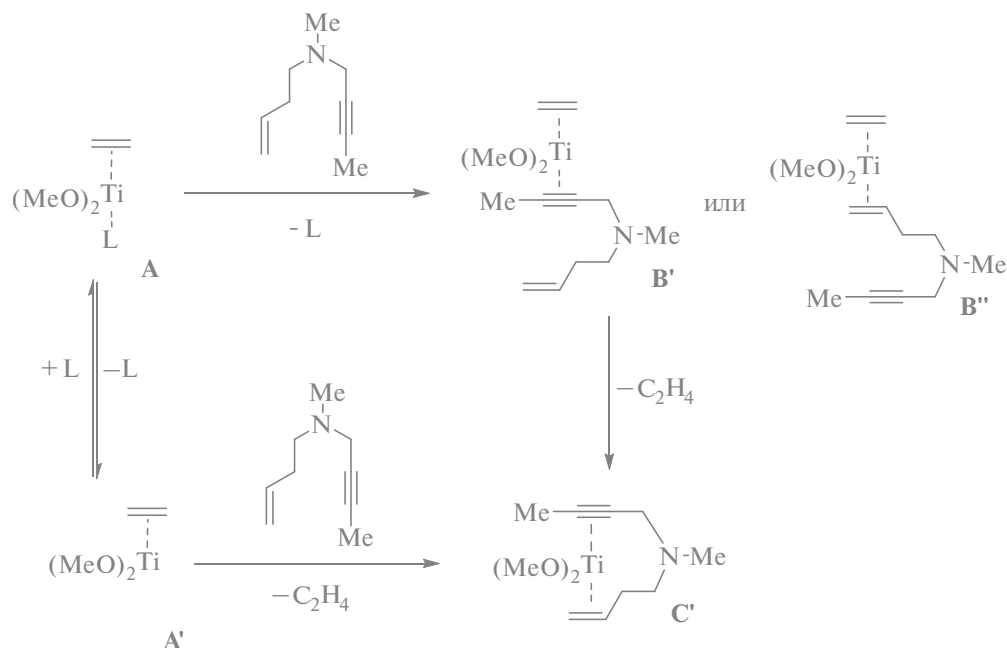
триэтиламина молекула ацетиленового субстрата не может вытеснить молекулу растворителя из координационной сферы низковалентного атома титана в интермедиате **A** (схема 3), вследствие чего образование интермедиата **B** не происходит и каталитический цикл прерывается. В случае использования в качестве растворителя анизола на атоме кислорода молекулы ароматического эфирного растворителя сконцентрирована меньшая электронная плотность, по сравнению с атомом кислорода диэтилового эфира, ТГФ, 1,4-диоксана и 1,2-диметоксиэтана. По-видимому, менее электронно-насыщенный нуклеофильный центр молекулы анизола приводит к снижению степени координационного взаимодействия молекулы анизола с комплексом **A**, что, в свою очередь, благоприятствует координации диизопропоксититан-этиленового комплекса с кратными связями енинового субстрата **1**. Таким образом, Ti-Mg-катализируемая реакция *N*-гомоаллилзамещенного пропаргиламина проходит одинаково эффективно как в хлорсодержащем растворителе, так и в неполярном, эфирном и ароматических растворителях. При использовании данных растворителей образуются идентичные по строению дидейтерированные производные метилениперида. Из проведенного исследования следует, что Ti-Mg-катализируемая реакция *N*-гомоаллилзамещенного пропаргиламина с Et_2Zn проходит по единому маршруту в широком диапазоне различных по своей природе растворителей. Та-

ким образом, реакция карбоцинкарования азотсодержащих ениновых субстратов обладает не только толерантностью к присутствию дополнительных хлор-, серо-, кислород-, азот- и кремнийсодержащих заместителей в структуре *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов (схема 1) [18], но и позволяет осуществить карбоцинкарование *N*-гомоаллилзамещенного пропаргиламина с участием широкого набора растворителей (схема 4). Данные обнаруженные свойства изучаемой реакции представляют возможность в будущем разработать однореакторные методы синтеза полифункционально замещенных гетероциклов на основе комбинации реакции карбоцинкарования функционализированных *N*-аллилзамещенных и *N*-гомоаллилзамещенных 2-алкиниламинов в среде различных растворителей и реакции полученных *in situ* промежуточных дицинкорганических соединений с различными по природе электрофильными реагентами.

Квантово-химическое моделирование методом B3LYP/6-31G(d,p) стадии вытеснения молекулы растворителя из комплекса **A** с помощью *N*-(бут-2-ин-1-ил)-*N*-метилбут-3-ен-1-амина, который был выбран в качестве модельного соединения, с образованием комплекса **B'** показывает, что легкость вытеснения растворителя возрастает в ряду Et_3N (−3.1 ккал/мол) < ТГФ (−5.2 ккал/мол) < Me_2O (−6.4 ккал/моль) < анизол (−8.5 ккал/моль) < CH_2Cl_2 (−18.0 ккал/моль) (схема 5). При этом в координации с атомом титана участвует ацетиле-

Схема 5

Влияние природы растворителя на Ti-Mg-катализируемую реакцию
N-(бут-2-ин-1-ил)-*N*-метилбут-3-ен-1-амина с Et₂Zn.



новый фрагмент енина. Образование комплекса **B''** с участием этиленового фрагмента енина менее выгодно на 11.0 ккал/моль. Согласно квантово-химическим вычислениям, при использовании в качестве растворителя дихлорметана, гексана или ароматических углеводородов (бензол, толуол), равновесие между интермедиатами **A** и **A'** смещено в сторону образования несольватированного титаноциклопропана **A'**, что обуславливает легкость образования интермедиата **C'**.

Несмотря на близкую природу дихлорметана, 1,2-дихлорэтана и хлороформа, изучаемое превращение хорошо проходит в дихлорметане и совсем не проходит в 1,2-дихлорэтаноле и хлороформе. Возможно, это различие может быть связано с неустойчивостью хлороформа и 1,2-дихлорэтана в условиях реакции с EtMgBr и $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$. Использование этих растворителей весьма ограничено в магнийорганической химии. К примеру, известно, что фенилмагнийбромид и этилмагниййодид легко взаимодействуют с хлороформом и тетрахлорметаном с образованием дигалокарбенов [28]. С другой стороны, известно множество примеров реакций кросс-сочетания реактивов

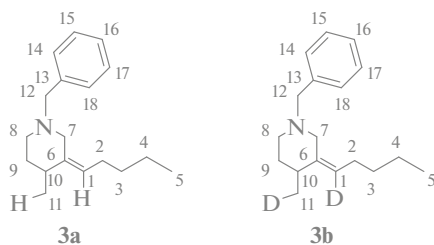
Гриньяра с полихлорированными растворителями, активированными под действием катализаторов переходных металлов [29, 30].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хроматографический анализ проводили на приборе Shimadzu GC-9A ("Shimadzu", Япония), колонка 2000×2 мм, неподвижная фаза — силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-HMDS (0.125–0.160 мм), газ-носитель — гелий (30 мл/мин), при программировании температуры от 50 до 300°C со скоростью $8^\circ\text{C}/\text{мин}$. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на спектрометре "Bruker Avance-500" (125 МГц для ^{13}C и 500 МГц для ^1H) ("Bruker", Германия), химические сдвиги даны относительно SiMe_4 . Хроматомасс-спектральный анализ соединений проводили на приборе Shimadzu GCMS-QP2010 Plus (стеклянная капиллярная колонка SLB-5ms 60000*0.25 мм*0.25 м (Supelco, США), температура источника ионов 200°C , 70 эВ). Реакции каталитического карбоцинка проводили в токе сухого аргона. Диэтиловый эфир выдерживали над KOH, затем кипятили с натриевой стружкой и перегоняли в токе

аргона над LiAlH_4 . Использовали коммерчески доступные реагенты: диэтилцинк (1М раствор в гексане), дихлорид бис(циклопентадиенил) циркония (Sigma-Aldrich). Исходные соединения — 2-алкиниламмин [31], этилмагнийбромид [32] — синтезированы по методикам, описанным в литературе.

Общая методика. В стеклянный реактор в атмосфере сухого аргона последовательно загружали *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амин **1** (510 мг, 2 ммоль), хлористый метилен (6 мл), Et_2Zn (1 М в гексане, 5 мл, 5 ммоль), $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (0.5 М в гексане, 0.6 мл, 0.3 ммоль) и этилмагнийбромид (0.5 М в Et_2O , 0.8 мл, 0.4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 18 ч. Далее реакционную смесь разбавляли Et_2O (5 мл) и по каплям при 0°C добавляли KOH (25%) (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Водный слой экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3 × 5 мл). Комбинированные экстракты промывали насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над безводным CaCl_2 . Реакционную массу отфильтровывали от CaCl_2 через бумажный фильтр, концентрировали при пониженном давлении и остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 с получением аллиламинов **3a, b**.



(*Z*)-1-Бензил-4-метил-3-пентилиденпиперидин (**3a**). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.4$ Гц, 3H, $\text{C}(5)\text{H}_3$), 1.09 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H, $\text{C}(11)\text{H}_3$), 1.12–1.75 (м, 6H, $\text{C}(3,4,9)\text{H}_2$), 1.93–2.40 (м, 1H, $\text{C}(10)\text{H}$), 2.70–3.29 (м, 4H, $\text{C}(7,8)\text{H}_2$), 3.61 (s, 2H, $\text{C}(12)\text{H}_2$), 5.14 (s, 1H, $\text{C}(1)\text{H}$), 7.03–7.21 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. = 14.22 ($\text{C}(5)$), 19.43 ($\text{C}(11)$), 23.00 ($\text{C}(4)$), 27.77 ($\text{C}(3)$), 29.83 ($\text{C}(2)$), 30.61 ($\text{C}(9)$), 36.98 ($\text{C}(10)$), 54.89 ($\text{C}(8)$), 56.71 ($\text{C}(7)$), 62.04 ($\text{C}(12)$), 124.66 ($\text{C}(1)$), 126.88 ($\text{C}(16)$), 127.34 (2C, $\text{C}(15,17)$), 128.99 (2C, $\text{C}(14,18)$), 134.81 ($\text{C}(13)$), 137.41 ($\text{C}(6)$). Масс-спектр (ЭУ , 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) = 257 [M^+]. Выход: 457 мг, 89%.

$R_f = 0.68$ (диэтиловый эфир: изопропанол: гексан = 1 : 1 : 8), бесцветная жидкость. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}$. Вычислено %: C, 83.99; H, 10.57; N, 5.44. Найдено %: C, 82.88; H, 10.43; N, 5.51.

(*Z*)-1-Бензил-4-(метил-*d*)-3-(пентилиден-1-*d*)пиперидин (**3b**). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.4$ Гц, 3H, $\text{C}(5)\text{H}_3$), 1.08 (д, $J = 7$ Гц, 3H, $\text{C}(11)\text{DH}_2$), 1.12–1.75 (м, 6H, $\text{C}(3,4,9)\text{H}_2$), 1.93–2.40 (м, 1H, $\text{C}(10)\text{H}$), 2.70–3.29 (м, 4H, $\text{C}(7,8)\text{H}_2$), 3.61 (s, 2H, $\text{C}(12)\text{H}_2$), 7.03–7.21 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. = 14.18 ($\text{C}(5)$), 19.45 (t, $J = 19$ Гц, $\text{C}(11)$), 23.13 ($\text{C}(4)$), 27.76 ($\text{C}(3)$), 29.83 ($\text{C}(2)$), 30.62 ($\text{C}(9)$), 36.99 ($\text{C}(10)$), 54.88 ($\text{C}(8)$), 56.71 ($\text{C}(7)$), 62.04 ($\text{C}(12)$), 126.90 ($\text{C}(16)$), 127.32 (2C, $\text{C}(15,17)$), 128.99 (2C, $\text{C}(14,18)$), 134.81 ($\text{C}(13)$), 137.43 ($\text{C}(6)$). Масс-спектр (ЭУ , 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) = 259 [M^+]. Выход: 445 мг, 86%. $R_f = 0.68$ (диэтиловый эфир: изопропанол: гексан = 1 : 1 : 8), бесцветная жидкость. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{D}_2\text{N}$. Вычислено %: C, 83.33; N, 5.40. Найдено %: C, 83.40; N, 5.31.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлена Ti-Mg-катализируемая гетероциклизация *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амин с помощью Et_2Zn с регио- и стереоселективным образованием (*Z*)-1-бензил-4-метил-3-пентилиденпиперидина. Установлено, что Ti-Mg-катализируемое карбоцинкарование *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амин проходит одинаково эффективно в таких растворителях, как хлористый метилен, гексан, диэтиловый эфир, анизол, бензол и толуол. Выявлено, что гетероциклизация *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амин в условиях Ti-Mg-катализируемого цинкорганического синтеза полностью ингибируется в таких растворителях, как ТГФ, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, триэтиламин, 1,2-дихлорэтан и хлороформ. Предложен механизм изучаемой реакции карбоцинкарования *N*-гомоаллилзамещенного пропаргиламина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования “Агид-ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 8 2024

дель” УФИЦ РАН, Отделение — Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-23-00499.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Габдуллин Азат Мунаварович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5204-7394>

Кадикова Рита Назифовна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-1739>

Рамазанов Ильфир Рифович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3846-6581>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fallis A.G., Forgione P. *Tetrahedron*. **2001**, 28, 5899–5913. doi 10.1016/S0040-4020(01)00422-7
2. Negishi E., Okukado N., King A.O., Van Horn D.E., Spiegel B.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2254–2256. doi 10.1021/ja00475a059
3. Stüdemann T., Knochel P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 93–95. doi 10.1002/anie.199700931
4. Xie M., Wang J., Zhang W., Wang S. *J. Organometall. Chem.* **2009**, 694, 2258–2262. doi 10.1016/j.jorganchem.2009.03.006
5. Stüdemann T., Ibrahim-Ouali M., Knochel P. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 1299–1316. doi 10.1016/S0040-4020(97)10226-5
6. Nishikawa T., Yorimitsu H., Oshima K. *Synlett*. **2004**, 1573–1574. doi 10.1055/s-2004-829086
7. Dilman A.D., Levin V.V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3986–3992. doi 10.1016/j.tetlet.2016.07.080
8. Rezaei H., Marek I., Normant J.F. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 2477–2483. doi 10.1016/S0040-4020(01)00069-2
9. Montchamp J.-L., Negishi E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5345–5346. doi 10.1021/ja973841n
10. Sklute G., Bolm G., Marek I. *Organic Lett.* **2007**, 9, 1259–1261. doi 10.1021/ol070070b
11. Xie M., Huang, X. *Synlett*. **2003**, 2003, 477–480. doi 10.1055/s-2003-37524
12. Xie M., Wang J., Gu X., Sun Y., Wang S. *Organic Lett.* **2006**, 8, 431–434. doi 10.1021/ol052640i
13. Xie M., Lin G., Zhang J., Li M., Feng C. *J. Organometall. Chem.* **2010**, 695, 882–886. doi 10.1016/j.jorganchem.2010.01.003
14. Kinoshita S., Kinoshita H., Iwamura T., Watanabe S., Kataoka T. *Chem.-Eur. J.* **2003**, 9, 1496–1502. doi 10.1002/chem.200390169
15. Gourdet B., Lam H.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3802–3803. doi 10.1021/ja900946h
16. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Mozgovoi O.S., Gabdullin A.M., Dzhemilev U.M. *Synlett*. **2019**, 30, 311–314. doi 10.1055/s-0037-1612009
17. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Gabdullin A.M., Mozgovoi O.S., Dzhemilev U.M. *Catalysts*. **2019**, 9, 1022–1033. doi 10.3390/catal9121022
18. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Gabdullin A.M., Mozgovoi O.S., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2020**, 10, 17881–17891. doi 10.1039/D0RA02677H
19. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Gabdullin A.M., Mozgovoi O.S., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2021**, 11, 4631–4638. doi 10.1039/D0RA10132J
20. Negishi E., Anastasia L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979–2018. doi 10.1021/cr020377i
21. Knochel P., Singer R.D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117–2188. doi 10.1021/cr00022a008
22. Ramaiah M. *Synthesis*. **1984**, 1984, 529–570. doi 10.1055/s-1984-30893
23. Trost B.M., Chan D.M.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2315–2325. doi 10.1021/ja00346a035
24. Zechmeister L. *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products/Progres dans la Chimie des Substances Organiques Naturelles*. Springer, Wien, 2012.
25. Albers-Schoenberg G., Arison B.H., Hensens O.D., Hirschfield J., Hoogsteen K., Kaczka E.A., Rhodes R.E., Kahan J.S., Kahan F.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6491–6499. doi 10.1021/ja00488a038
26. Sato F., Okamoto S. *Adv. Synthesis Catal.* **2001**, 343, 759–784. doi 10.1002/1615-4169(20011231)343:8<759::AID-AD-SC759>3.0.CO;2-M

27. Kulinkovich O.G., Sviridov S.V., Vasilevski D.A. *Synthesis*. **1991**, 3, 234.
doi 10.1055/s-1991-26431
28. Davis M., Deady L.W., Finch A.J., Smith J.F. *Tetrahedron*. **1973**, 29, 349–352.
doi 10.1016/S0040-4020(01)93300-9
29. Gartia Y., Biswas A., Stadler M., Nasini U.B., Ghosh A. *J. Mol. Catalysis A: Chem.* **2012**, 363–364, 322–327.
doi 10.1016/j.molcata.2012.07.007
30. Berding J., Lutz M., Anthony L.S., Bouwman E. *Organometall.* **2009**, 6, 1845–1854.
doi 10.1021/om8010596
31. Bieber L.W., da Silva M.F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8281–8283.
doi 10.1016/j.tetlet.2004.09.079
32. Несмеянов А.Н., Кочешков К.А. *Методы элементоорганической химии* (магний, бериллий, кальций, стронций, барий). М.: Наука, 1963.

Ti-Mg-Catalyzed Carbozincation of *N*-Benzyl-*N*-(but-3-en-1-yl) Hept-2-Yn-1-Amine with Et₂Zn

A. M. Gabdullin, R. N. Kadikova*, and I. R. Ramazanov

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

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

Received October 10, 2023; revised October 22, 2023; accepted October 24, 2023

It has been shown for the first time that the Ti-Mg-catalyzed carbozincation reaction of *N*-benzyl-*N*-(but-3-en-1-yl)hept-2-yn-1-amine with Et₂Zn is accompanied by regio- and stereoselective formation of (*Z*)-1-benzyl-4-methyl-3-pentylidenepiperidine. The effect of the nature of the solvent on the Ti-Mg-catalyzed heterocyclization of *N*-benzyl-*N*-(but-3-en-1-yl)hept-2-yn-1-amine was studied. A mechanism is proposed for the studied reaction of carbozincation of *N*-homoallyl-substituted propargylamine with Et₂Zn in the presence of catalytic amounts of Ti(O-*i*Pr)₄ and EtMgBr.

Keywords: *N*-homoallyl-substituted 2-alkynylamines, carbozincation, diethylzinc, heterocyclization, methylenepiperidine, ethylmagnesium bromide, tetraisopropoxytitanium

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ХИНОЛИЛЗАМЕЩЕННЫХ КАРБОТИАМИДОВ В ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ 2,4-ДИГИДРО-3*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛЫ И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛЫ

© 2024 г. И. Л. Алексанян*, Л. П. Амбарцумян

Ереванский государственный университет, Армения, 375025 Ереван, ул. Алека Манукяна, 1
*e-mail: ialeksanyan@ysu.am

Поступила в редакцию 21.11.2023 г.

После доработки 10.12.2023 г.

Принята к публикации 12.12.2023 г.

Предложен экономичный и простой подход для превращения хинолилзамещенного пропаноил-*N*-фенилгидразин-1-карботиоамида в производные хинолона, включающие 4-метил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1*H*)-оны и 4-метил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1*H*)-оны, реакцией гетероциклизации с использованием водного раствора гидроксида натрия и концентрированной серной кислоты. Доказано, что эти реакции экономически эффективны и в мягких условиях дают желаемые продукты с высокими выходами (85–98%) в отсутствие дорогих катализаторов и без использования колоночной хроматографии.

Ключевые слова: бензозамещенные хинолины, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,4-триазол, гидразиолиз, гетарилхинолины, эстерификация, карботиоамиды, фенилизотиоцианат, гетероциклизация, фениламинохинолины

DOI: 10.31857/S0514749224080058 EDN: RAKBJQ

ВВЕДЕНИЕ

Новые биологически активные соединения остаются интересными для исследований в области химии и медицины. В настоящее время в литературе все чаще встречаются сведения о серо- и азотсодержащих гетероциклах как фундаментальных структурах для синтеза разнообразных гетероциклических соединений. Эти соединения важны в качестве лекарственных средств, так как проявляют широкий спектр биологической активности, а также составляют значительную часть натуральных продуктов [1–4]. Триазоло- и тиadiaзолохинолины, как потенциальные структурные единицы, также обнаружены во множестве синтезированных биологически активных соединений, имеющих медицинское значение и проявляющих флуоресцентные свойства [5, 6]. Биологическая активность хинолина и его производных включает противомаларий-

ные, антибактериальные, противовоспалительные, антиаритмические, антиангинальные, антигипертензивные, противотуберкулезные, антидепрессивные и противосудорожные свойства [7–13]. Успешное применение хинина, мефлохина и хлорохина в качестве противомаларийных средств, а также офлоксацина и кларитромицина в качестве антибактериальных средств демонстрирует универсальность хинолинового каркаса. Эта структура служит основополагающим фрагментом и в других лекарственных препаратах, таких как моксифлоксацин, грейпафлоксацин, энроксин, пемфлоксацин, картеолол, цинхокаин, ципрофлоксацин, амодиахин, тровафлоксацин и многих других [14–25]. Учитывая большое значение этих соединений, мы исследовали различные подходы к синтезу и модификации производных хинолонов, конденсированных с триазоло- и тиadiaзоловыми кольцами. В первую

очередь мы уделяли внимание использованию экономически эффективных исходных материалов и внедрению принципов зеленой химии [26–28]. Традиционные методы создания таких гетероциклических каркасов требуют дорогостоящих исходных веществ и повышенных температурных режимов. Следовательно, инновации в новых методах синтеза, использующих более эффективные энергетические ресурсы, менее опасные растворители и устойчивые экологически чистые катализаторы для получения хинолинового каркаса, могут принести существенные экологические и экономические выгоды [29–35]. В связи с вышесказанным целью данного исследования является синтез производных 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов, содержащих 1,2,4-триазольные и 1,3,4-тиадиазольные группы в положении 3. В частности, бензозамещенные 3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропановые кислоты играют решающую роль в качестве необходимых исходных материалов для синтеза целевых хинолонов, содержащих 1,2,4-триазолы и 1,3,4-тиадиазолы.

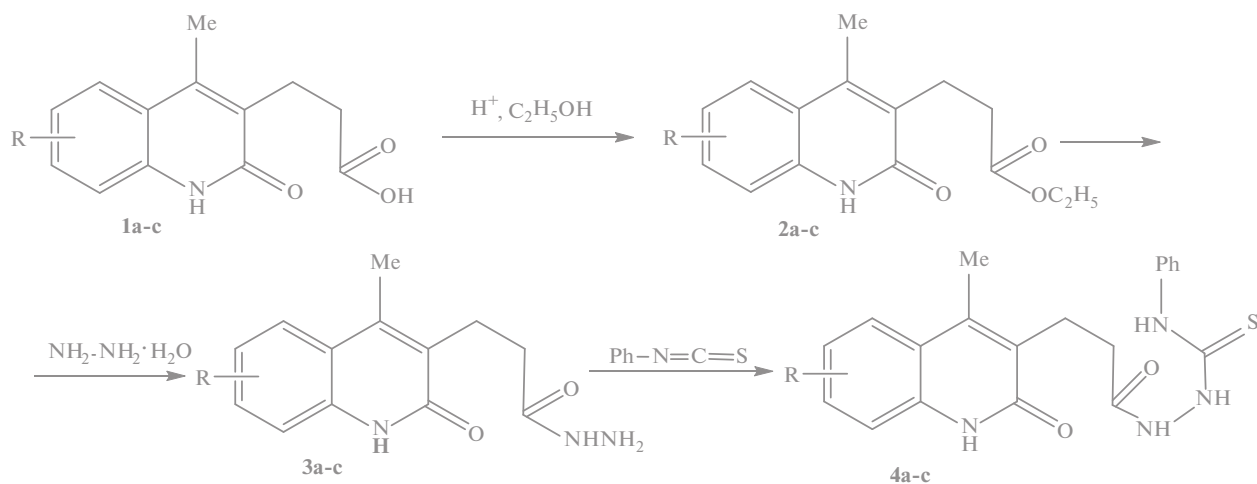
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом широкого спектра биологической активности, приписываемой триазолам, тиадиазолам и хинолинам, в данном исследовании казалось

целесообразным объединить эти биологически важные фрагменты для создания гетероциклов на основе бензозамещенных 3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропионовых кислот **1a–c**. Процесс начинался с реакции эстерификации бензозамещенных (хинолин-3-ил)пропановых кислот **1a–c** с этанолом в присутствии концентрированной серной кислоты в бензольной среде в условиях кипения. Воду из окружающей среды удаляли с помощью водоотделителя в виде азеотропной смеси воды и бензола. О завершении реакции свидетельствовала стабилизация объема воды внутри водоотделителя. Реакция приводила к образованию бензозамещенных этил-3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропионатов **2a–c** с высокими выходами. При взаимодействии соединения **2a–c** с гидразингидратом получены бензозамещенные 3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаногидазиды **3a–c**. В дальнейшем эти гидазиды подвергали взаимодействию с фенилзотиоцианатом с получением соответствующих 2-[3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноил]-*N*-фенилгидразин-1-карботиоамидов **4a–c** (схема 1).

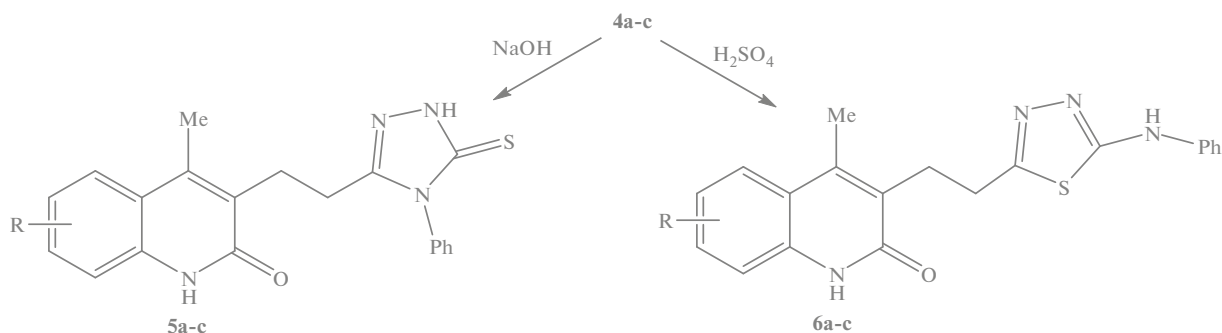
С учетом функционального потенциала полученных фенилгидразинкарботиоамидов **4a–c** и с

Схема 1



R = H(a), 6-Me(b), 8-Me(c)

Схема 2



R = H(a), 6-Me(b), 8-Me(c)

целью создания ряда новых триазолов и тиadiaзолов осуществлена внутримолекулярная циклизация *N*-фенилгидразин-1-карботиоамидов **4a–c** с использованием 5%-ного гидроксида натрия и концентрированной серной кислоты. Эта реакция с большими выходами приводила к образованию 4-метил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1*H*)-онов **5a–c** и 4-метил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1*H*)-онов **6a–c** соответственно (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Varian Mercury-300 (Германия) в $\text{DMSO}-d_6-\text{CCl}_4$ (1 : 3). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах $\text{AlUGRAM}^\circledR \text{XtraSIL G UV254}$ (Германия), проявитель — пары йода и ультрафиолетовый анализатор Analyzer ZF-1. Все реакции были проведены в свежеперегнанных растворителях, а реактивы приобретены через MerckKGaA (Дармштадт, Германия) и/или филиалы.

Соединения 2a–d. Общая методика. В колбу, снабженную водоотделителем и обратным холодильником, помещали 40 ммоль соединения **1a–c**, 20 мл этанола, 40 мл бензола и 2 мл 96%-ной H_2SO_4 . Смесь кипятили до выделения до постоянного объема воды. Затем избыток этанола и бензола отгоняли при пониженном давлении, осадок перекристаллизовывали из смеси этанол–вода.

Этил-3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноат (2a). Получен из 9.24 г соединения **1a**. Выход 9.22 г (89%), т.пл. 148–149°C, R_f 0.62 (этанол–ксилол, 1 : 3). Найдено, %: C 69.66; H 6.43; N 5.58. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 69.50; H 6.56; N 5.41.

Этил-3-(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноат (2b). Получен из 9.8 г соединения **1b**. Выход 9.83 г (90%), т.пл. 201–202°C, R_f 0.57 (этанол–ксилол, 1 : 3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.24 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.40 уш.с (3H, CH_3), 2.44 с (3H, CH_3), 2.46 уш.т (2H, CH_2 , J 7.9 Гц), 2.91 т (2H, CH_2 , J 7.9 Гц), 4.07 кв (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 7.16 уш.с (2H_{аром}), 7.40 уш.с (1H_{аром}), 11.50 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.8 (CH_3), 14.3 (CH_3), 20.7 (CH_3), 22.3 (CH_2), 32.3 (CH_2), 59.2 (OCH_2), 115.1 (CH), 119.6, 123.5 (CH), 129.1, 129.57, 129.62 (CH), 135.2, 141.4, 161.0, 171.6. Найдено %: C 70.42; H 7.12; N 5.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 70.33; H 6.96; N 5.13.

Этил-3-(4,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноат (2c). Получен из 9.8 г соединения **1c**. Выход 9.5 г (87%), т.пл. 156–157°C, R_f 0.42 (этанол–ксилол, 1 : 3). Найдено, %: C 70.21; H 7.13; N 5.24. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 70.33; H 6.96; N 5.13.

Соединения 3a–c. Общая методика. Смесь 10 ммоль соединения **2a–c**, 30 мл этанола и 6 мл 85 %-ного гидразингидрата перемешивали при комнатной температуре 6 ч. Затем нагревали 5 ч при 50–60°C и оставляли на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этанола.

3-(4-Метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаногидазид (3a). Получен из 2.59 г соединения **2a**. Выход 2.18 г (89%), т.пл. 263–264 °С, R_f 0.53 (этанол–ксилол, 5 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.23 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 2.46 с (3H, CH_3), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 4.20 уш.с (2H, NH_2), 7.10 д.д.д (1H_{аром}, J 8.2, 6.9, 1.5 Гц), 7.25–7.37 м (2H_{аром}), 7.64 д.д.д (1H_{аром}, J 8.2, 1.2 Гц), 8.94 уш.с (1H, NH), 11.54 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.4 (CH_3), 22.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 115.0 (CH), 119.9, 120.8 (CH), 123.8 (CH), 128.3 (CH), 130, 137.2, 141.8, 161.2, 170.8. Найдено, %: С 63.55; Н 6.23; N 17.29. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.67; Н 6.12; N 17.14.

3-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаногидазид (3b). Получен из 2.73 г соединения **2b**. Выход 2.33 г (90%), т.пл. 267–268 °С, R_f 0.46 (этанол–ксилол, 3 : 1). Найдено, %: С 64.66; Н 6.76; N 16.10. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.86; Н 6.56; N 16.21.

3-(4,8-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаногидазид (3c). Получен из 2.73 г соединения **2c**. Выход 2.20 г (85%), т.пл. 381–382 °С, R_f 0.56 (этанол–ксилол, 5:1). Найдено, %: С 64.68; Н 6.71; N 16.11. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.86; Н 6.56; N 16.21.

Соединения 4a–с. Общая методика. Смесь 3 ммоль соединения **3a–с**, 20 мл этанола и 0.4 г (0.375 мл, 3 ммоль) фенилизотиоцианата перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Затем смесь нагревали в течение 7–8 ч при кипении. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этанола.

2-[3-(4-Метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамид (4a). Получен из 0.735 г соединения **3a**. Выход 1.0 г (88%), т.пл. 225–226 °С, R_f 0.44 (этанол–ксилол, 1 : 3). Найдено, %: С 63.30; Н 5.13; N 14.85; S 8.29. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.16; Н 5.26; N 14.74; S 8.42.

2-[3-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамид (4b). Получен из 0.777 г соединения **3b**. Выход 1.15 г (97%), т.пл. 231–232 °С. Найдено, %: С 63.82; Н 5.71; N 14.34; S 8.26. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.96; Н 5.58; N 14.21; S 8.12.

2-[3-(4,8-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамид (4c). Получен из 0.777 г соединения **3c**. Выход 1.16 г (98%), т.пл. 218–219 °С, R_f 0.67 (этанол–ксилол, 1 : 2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.43 уш.т (2H, CH_2 , J 7.7 Гц), 2.45 с (3H, CH_3), 2.51 с (3H, CH_3), 2.99 уш.т (2H, CH_2 , J 7.7 Гц), 7.02 д.д.д (1H_{аром}, J 8.0 7.4 Гц), 7.06–7.12 м (1H_{аром}), 7.21 д.д.д (1H_{аром}, J 7.4, 1.0 Гц), 7.24–7.30 м (2H_{аром}), 7.52 д.д.д (1H_{аром}, J 8.0, 1.0 Гц), 7.54–7.58 м (1H_{аром}), 9.34 уш.с (1H, NH), 9.43 уш.с (1H, NH), 9.82 уш.с (1H, NH), 10.57 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.8 (CH_3), 17.2 (CH_3), 22.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 120.0, 120.7 (CH), 122.0 (CH), 122.9, 124.0, 124.3 (уш.), 127.4 (2 CH), 129.5, 129.9 (CH), 135.5, 139.0, 142.6, 161.7, 180.5. Найдено, %: С 63.84; Н 5.70; N 14.31; S 8.23. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.96; Н 5.58; N 14.21; S 8.12.

Соединения 5a–с. Общая методика. К 1 ммоль соединения **4a–с** прибавляли 15 мл 5%-ного раствора NaOH и кипятили 3 ч при перемешивании. После охлаждения прибавляли 50 мл воды, отфильтровывали, фильтрат подкисляли до pH 6.0. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой.

4-Метил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (5a). Получен из 0.38 г соединения **4a**. Выход 0.34 г (94 %), т.пл. 291–292 °С (субл.), R_f 0.55 (этанол–ксилол, 1 : 2.3). Найдено, %: С 66.45; Н 4.86; N 15.58; S 8.75. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}\text{S}$. Вычислено, %: С 66.30; Н 4.97; N 15.47; S 8.84.

4,6-Диметил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (5b). Получен из 0.394 г соединения **4b**. Выход 0.33 г (87 %), т.пл. 292–293 °С, R_f 0.47 (этанол–ксилол, 1 : 3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.22 с (3H, CH_3), 2.38 с (3H, CH_3), 2.64 т (2H, CH_2 , J 7.5 Гц), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.5 Гц), 7.11–7.18 м (2H_{аром}), 7.33–7.40 м (3H_{аром}), 7.44–7.53 м (3H_{аром}), 11.47 уш.с (1H, OH), 13.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.0 (CH_3), 20.6 (CH_3), 23.7 (CH_2), 24.1 (CH_2), 115.0 (CH), 119.5, 123.5 (CH), 128.0 (2- CH), 128.4, 128.7 (CH), 128.8 (2 CH), 129.6, 129.8 (CH), 133.6, 135.2, 141.6, 150.8, 160.9, 167.5. Найдено, %: С 67.18; Н 5.51; N 14.72; S 8.68. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}\text{S}$. Вычислено, %: С 67.02; Н 5.32; N 14.89; S 8.51.

4,8-Диметил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (5с). Получен из 0.394 г соединения **4с**. Выход 0.35 г (94 %), т.пл. 339–340 °С, R_f 0.71 (этанол–ксилол, 1 : 2). Найдено, %: С 67.18; Н 5.50; N 14.75; S 8.67. $C_{21}H_{20}N_4OS$. Вычислено, %: С 67.02; Н 5.32; N 14.89; S 8.51.

Соединения 6а–с. Общая методика. К 1 ммоль соединения **4а–с** прибавляли 3 мл конц. H_2SO_4 и при комнатной температуре оставляли на 3 ч. Затем прибавляли 60 г толченого льда, образовавшуюся смесь подщелачивали до pH ~ 6.5, осадок отфильтровывали и промывали водой.

4-Метил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (6а). Получен из 0.38 г соединения **4а**. Выход 0.34 г (93%), т.пл. 192–193 °С, R_f 0.53 (этанол–ксилол, 1 : 2.3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.43 с (3H, CH_3), 3.04–3.16 м (4H, $2CH_2$), 6.88–6.94 м (1H, Ar–H), 7.10 д.д.д (1H, α -H, J 8.2, 6.8, 1.6 Гц), 7.21–7.28 м (2H, Ar–H), 7.29–7.39 м (2H, Ar–H), 7.51–7.56 м (2H, α -H), 7.64 д.д. (1H, α -H, J 8.2, 1.2 Гц), 10.03 уш.с (1H, NH), 11.66 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.5 (CH_3), 26.7 (CH_2), 28.2 (CH_2), 115.3 (CH), 116.3, 117.2 (2 CH), 119.7, 121.0 (CH), 121.1 (CH), 123.9 (CH), 126.5, 128.3 (2 CH), 128.6 (CH), 128.8, 137.3, 140.6, 142.4, 161.2. Найдено, %: С 66.45; Н 4.88; N 15.60; S 8.75. $C_{20}H_{18}N_4OS$. Вычислено, %: С 66.30; Н 4.97; N 15.47; S 8.84.

4,6-Диметил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (6б). Получен из 0.394 г соединения **4б**. Выход 0.365 г (97%), т.пл. 173–174 °С, R_f 0.44 (этанол–ксилол, 1 : 3). Найдено, %: С 66.94; Н 5.49; N 15.13; S 8.68. $C_{21}H_{20}N_4OS$. Вычислено, %: С 67.20; Н 5.33; N 14.93; S 8.53.

4,8-Диметил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (6с). Получен из 0.394 г соединения **4с**. Выход 0.37 г (98 %), т.пл. 273–274 °С, R_f 0.58 (этанол–ксилол, 1 : 3). Найдено, %: С 66.99; Н 5.51; N 14.81; S 8.66. $C_{21}H_{20}N_4OS$. Вычислено, %: С 67.20; Н 5.33; N 14.93; S 8.53.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешно разработаны экономически эффективные и экологически безопасные подходы к получению новых производных хинолина. Этерификацией бензозамещенных 3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропановых кислот с этанолом в присутствии концентрированной серной кислоты в бензоле и в условиях кипячения получены бензозамещенные этил-3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропионаты. В присутствии системы гидразингидрат–этанол производные сложных эфиров превращены в хинолилзамещенные производные гидразида. Реакция этих гидразидов с фенилизотиоцианатом при кипячении в этаноле привела к образованию 2-[(3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноил)-N-фенилгидразин-1-карботиоамидов. С использованием NaOH и конц. H_2SO_4 проведена внутримолекулярная циклизация N-фенилгидразин-1-карботиоамидов с получением 4-метил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1H)-онов и 4-метил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1H)-онов соответственно. Предложенные методы синтеза имеют заметные преимущества, включая высокий выход продукта, снижение воздействия на окружающую среду, простоту, мягкие условия реакции без необходимости использования дорогих катализаторов или колонной хроматографии. Полученные результаты открывают возможность синтеза новых классов соединений, пригодных для биомедицинского скрининга.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александия Искуи Леоновна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4039-2323>

Амбарцумян Лилит Папиновна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1210-0052>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aly A.A., Hassan A.A., Makhlof M.M., Bräse S. *Molecules*. 2020, 25, 3036.
doi 10.3390/molecules25133036

2. Zhang S.S., Tan Q.W., Guan L.P., *Mini Rev Med Chem.* **2021**, *21*, 16, 2261–2275.
doi 10.2174/138955752166621011145011
3. Matada B.S., Pattanashettar R., Yernale N.G., *Bioorg Med Chem.* **2021**, *32*, 115973(1–25).
doi 10.1016/j.bmc.2020.115973
4. Bin Y., Xiuyan Y. *Chem Biol Drug Des.* **2022**, *100*, 6, 763–765.
doi 10.1111/cbdd.14166
5. Paranjeet K., Anuradha A.C., Tamanna T., Kumar S.S., Amit M. *Chem Biol Drug Des.* **2022**, *100*, 6, 765–785. \
doi 10.1111/cbdd.14025
6. Khidre R., Salem M.A., Ameen T.A., Abdelgawad A.A.M. *Polycycl. Aromatic Compd.* **2023**, *43*, 1, 13–53.
doi 10.1080/10406638.2021.2008457
7. Jamshidi H., Naimi-Jamal M.R., Safavi M., Rayat Sanati K., Azerang P., Tahghighi A. *Amit. Chem. Biol. Drug Des.* **2022**, *100*, 6, 935–946.
doi 10.1111/cbdd.14031
8. Abdi B., Fekadu M., Zeleke D., Eswaramoorthy R., Melaku Y. *J. Chem.* **2021**, 2408006(1–13).
doi 10.1155/2021/2408006
9. Gupta S.K., Mishra A. *Agents Med. Chem.* **2016**, *15*, 31–43.
doi 10.2174/1871523015666160210124545
10. Zajdel P., Marciniak K., Maślankiewicz A., Grychowska K., Satała G., Duszyńska, B., Lenda T., Siwek A., Nowak G., Partyka A., Wróbel D., Jastrzębska-Więsek M., Bojarski A.J., Wesolowska A., Pawłowski M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 42–50.
doi 10.1016/j.ejmech.2012.11.042
11. Kumar H., Devaraji V., Joshi R., Jadhao M., Ahirkar P., Prasath R., Bhavana P., Ghosh, S.K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 65496–65513.
doi 10.1039/C5RA08778C
12. Shang, X.F. Morris-Natschke, S.L. Liu, X. Guo, Y.Q. Xu, M. Goto, X.S. Li, J.C.. Yang, G.Z Lee, K.H. *Med. Res. Rev.* 2018, vol. 38, p. 775–828.
doi 10.1002/med.21466
13. Senerovic, L. Opsenica, D. Moric, I. Aleksic, I. Spasić, M. Vasiljevic, B. *Adv. Experim. Med. Biol.* **2019**, vol. 1282, p. 37–69.
doi 10.1007/5584_2019_428
14. Shruthi T. G., Eswaran S., Shivarudraiah P., Narayanan S., Subramanian S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 97–102.
doi 10.1016/j.bmcl.2018.11.002
15. Kaur T., Bhandari D.D. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2023**, *13*, 4, 355(1–19).
doi 10.33263/BRIAC134.355
16. Kaur R., Kumar K. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *215*, 113220(1–36).
doi 10.1016/j.ejmech.2021.113220
17. Bekhit A.A., Nasralla S.N., El-Agroudy E.J., Hamouda N., El-Fattah A.A., Bekhit S.A., Amagase K., Ibrahim T.M. *Eur. J Pharm. Sci.* **2022**, *168*, 106080(1–10).
doi 10.1016/j.ejps.2021.106080
18. doi 10.1016/j.ejps.2021.106080
19. Tornheim J.A., Udwadia Z.F., Arora P.R., Gajjar I., Sharma S., Karane M., Sawant N., Kharat N., Blum A.J., Shivakumar S.V.B.Y., Gupte A.N., Gupte N., Mullerpatan J.B., Pinto L.M., Ashavaid T.F., Gupta A., Rodrigues C. *Open Forum Infectious Diseases.* **2022**, *9*, 2, ofab615.
doi 10.1093/ofid/ofab615
20. Kucharski D.J., Jaszczak M.K., Boratynski P.J. *Molecules.* **2022**, *27*, 1003(1–34).
doi 10.3390/molecules27031003
21. Zhang J., Lei X., Tang J., Chen J., Zhao Q., Fang W., Zhang Y., Li Y., Zuo Y.J. *BionicEng.* **2022**, *19*, 483–496.
doi 10.1007/s42235-021-00144-2
22. Morley C., Carvalho de Almeida C., Moloney S., Greenwood K., *Infect. Dis. J.* **2022**, *41*, 121–122.
doi 10.1097/INF.00000000000003373
23. Coyle M.A., Goss C.S., Manz W.J., Greenshields J.T., Chapman R.F., Stager J.M., *Physiol. Rep.* **2022**, *10*, e15149(1–11).
doi 10.14814/phy2.15149
24. Kulkarni A.V., Tirumalle S., Premkumar M., Kumar K., Fatima S., Rapole B., Simhadri, V. Gora B.A., Sasikala M., Gujjarlupudi D., Yelamanchili S., Sharma M., Gupta R., Rao P.N., reddy D.N. *Am. J. Gastroenterol.* **2022**, *117*, 607–616.
doi 10.14309/ajg.0000000000001611
25. Yang H., Park T., Park D., Kang M.G., *Toxicol. Vitro.* **2022**, *82*, 05374(1–9).
doi 10.1016/j.tiv.2022.105374
26. Voss F.O., van Beurden M.V., Jordanova E.S., *Lancet.* **2022**, *399*, 1755–1757.
doi 10.1016/S0140-6736(22)00624-9
27. Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P., *Russ J Org Chem.* **2017**, *53*, 226–230.
doi 10.1134/S1070428017020142
28. Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P., *Russ J Org Chem.* **2018**, *54*, 1402–1405.
doi 10.1134/S1070428018090221
29. Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P., *Russ J Org Chem.* **2019**, *55*, 262–265.
doi 10.1134/S1070428019020209
30. Batista F.V., Pinto D.C.G.A., Silva, A.M.S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 8, 4064–4078.
doi 10.1021/acssuschemeng.6b01010
31. Patel A., Patel S., Mehta M., Patel Y., Patel R., Shah D., Patel D., Shah U., Patel M., Patel S., Solanki N., Bambharoliya T., Patel S., Nagani A., Patel H., Vaghasiya J., Shah H., Prajapati B., Rathod M., Bhimani B., Patel R.,

- Bhavsar V., Rakholiya B., Patel M., Patel P. *Green chemistry letters and reviews*. **2022**, 15, 2, 337–372.
doi 10.1080/17518253.2022.2064194
32. Nainwal L.M., Tasneem S., Akhtar W., Verma G., Khan M.F., Parvez S., Shaquiquzzaman M., Akhter M., Alam M.M. *EUR. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 121–170.
doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.026
33. Tanaka K., Toda F., *Chemical Review*. **2000**, 100, 1025–1074. doi 10.1021/cr940089p
34. Shaikh I.R. *Journal of Catalysts*. **2014**. 402860(1–35). doi 10.1155/2014/402860
35. Clark J. H., *Nat. Chem.* **2009**, 1, 1, 12–13.
doi 10.1038/nchem.146
36. Song J., Han B., *Natl. sci. Rev.* **2015**, 2, 3, 255–256.
doi 10.1093/nsr/nwu076

Intramolecular Heterocyclization of Quinolyl-Substituted Carbotiamides Into Functionalized 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazoles and 1,3,4-Thiadiazoles

I. L. Aleksanyan* and L. P. Hambardzumyan

Yerevan State University, ul. Aleka Manukyana, 1, Yerevan, 375025 Armenia

*e-mail: ialeksanyan@ysu.am

Received November 21, 2023; revised December 10, 2023; accepted December 12, 2023

An economical and straightforward approach has been introduced for the transformation of quinolyl-substituted propanoyl-*N*-phenylhydrazine-1-carbothioamide into quinolone derivatives encompassing 4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and 1,3,4-thiadiazoles through a heterocyclization reaction using a water solution of sodium hydroxide and concentric sulfuric acid. This efficient procedure has proven to yield the desired products with high efficiency (85–98%). The protocol offers advantages such as cost-effectiveness, omission of catalyst or column chromatography, mild reaction conditions, elevated yields.

Keywords: Benz-substituted quinolines, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole, hydrazinolysis, hetarylquinolines, esterification, carbothioamides, phenyl isothiocyanate, heterocyclization, phenylaminoquinolines

СИНТЕЗ, АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОАМИДОВ И АМИНОЭФИРОВ НА ОСНОВЕ 1-(4-ФТОРФЕНИЛ)- И 1-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ)ЦИКЛОПЕНТАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2024 г. Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, А. А. Агекян*, Г. С. Мкртчян, Р. Е. Мурадян, М. С. Григорян, Г. А. Паносян, Г. Г. Мкрян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26*

**e-mail: aaghekyan@mail.ru*

Поступила в редакцию 20.11.2023 г.

После доработки 05.12.2023 г.

Принята к публикации 07.12.2023 г.

Алкилированием 2-(4-фторфенил)- и 2-(3-(трифторметил)фенил)ацетонитрилов 1,4-дибромбутаном получены нитрилы замещенных фенилциклопентан-1-карбоновых кислот. Щелочным гидролизом последних в среде этиленгликоля синтезированы соответствующие кислоты, взаимодействием хлорангидридов которых с *N,N*-диалкиламиноалкил- и гетерилалкиламинами, а также с *N,N*-диалкиламиноалкил- и гетерилалкилалканоллами синтезированы новые аминоксидные и аминоксифириные производные 1-(4-фторфенил)- и 1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоновых кислот, охарактеризованные в виде гидрохлоридов. Исследованы антиаритмические и противосудорожные свойства полученных соединений.

Ключевые слова: 1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоновая кислота, 1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоновая кислота, диалкиламиноалкиламин, гетерилалкилалканол, аминоксид, аминоксифир

DOI: 10.31857/S0514749224080069 EDN: RAFTGV

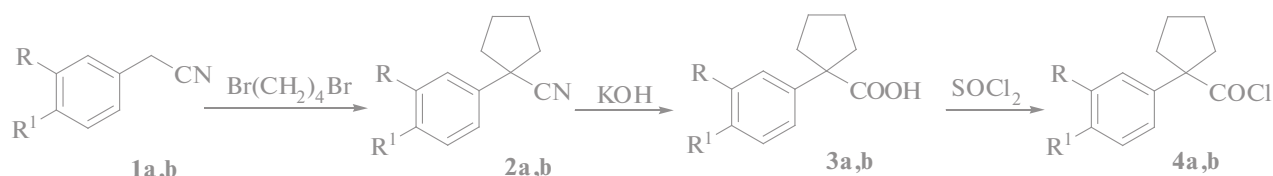
ВВЕДЕНИЕ

Спектр биологических свойств фторорганических соединений довольно широк, подобные соединения всегда находятся в фокусе внимания [1–3]. В частности, они проявляют противовоспалительную (целелебкс), противоопухолевую (сунитиниб), антибактериальную (ципрофлоксацин), гиполпидемическую (аторвастатин), антидепрессивную (флуоксетин) активность. В настоящее время около 25% новых лекарственных препаратов и более 30% веществ, применяемых в сельском хозяйстве, содержат в своем составе хотя бы один атом фтора

или трифторметильную группу [4]. В 2019 г. фтор за-служил номинацию “Атом года” не только потому, что 3 из 10 лекарственных препаратов, зарегистрированных в 2018 г. содержат этот атом, но и потому, что в общей сложности 49 атомов F присутствует в 18 фторсодержащих препаратах [5].

В то же время аминоксидная и аминоксифириная группы в сочетании с различными ароматическими и гетероциклическими системами также являются одними из наиболее распространенных фармакофорных фрагментов в биологически активных соединениях [6–8]. В связи с этим актуальной

Схема 1



является задача синтеза новых фторсодержащих соединений, включающих вышеуказанные фрагменты. Представленная работа посвящена синтезу новых aminoамидов и aminoэфиров, содержащих в своей структуре атом фтора, и исследованию их биологической активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

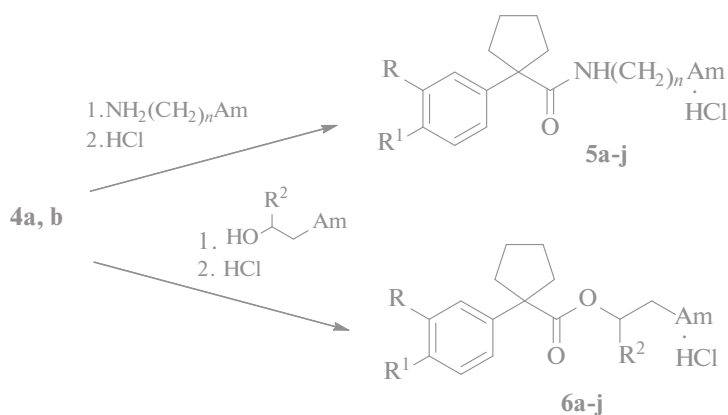
В качестве исходных продуктов в синтезе намеренных структур нами использованы 2-(4-фторфенил)- (1a) и 2-(3-(трифторметил)фенил)ацетонитрилы 1b. В литературе описаны методы синтеза нитрилов 1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоновых кислот (2a) и 1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоновых кислот (2b) реакцией перечисленных ацетонитрилов с дибромбутаном с применением гидрида натрия в минеральном масле и последующей очисткой на хроматографической колонке [9]. Нами нитрилы 2a, b получены с выходами 67–70%

при проведении конденсации ацетонитрилов 1a, b с 1,4-дибромбутаном в среде ДМФА в присутствии едкого натра и очищены перегонкой.

Далее изучена реакция щелочного гидролиза нитрилов 2a, b и установлено, что лишь использование едкого кали и этиленгликоля в качестве растворителя приводит к кислотам 3a, b с выходами 84–86%. Взаимодействием последних с хлористым тиониллом выделены кристаллические хлорангидриды 4a, b, которые сразу были введены в реакцию с соответствующими диаминами или аминоспиртами (схема 1).

Целевые диаминоалкилзамещенные 1-(4-фторфенил)- и 1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоксамиды 5a–j получены реакцией хлорангидридов 4a, b с различными N,N-диметил(диэтил)алкил- и гетерил(пиперидин, морфолин)алкилами в бензольном растворе в присутствии триэ-

Схема 2



5a–j: R = H, R¹ = F; n = 2, Am = N(C₂H₅)₂ (a); n = 3: Am = N(C₂H₅)₂ (b), N(CH₃)₂ (c), N(CH₂)₅ (d), N(CH₂CH₂)₂O (e). R = CF₃, R¹ = H: n = 2, Am = N(C₂H₅)₂ (f); n = 3: Am = N(C₂H₅)₂ (g), N(CH₃)₂ (h), N(CH₂)₅ (i), N(CH₂CH₂)₂O (j). 6a–j: R = H, R¹ = F: R² = CH₃, Am = N(CH₃)₂ (a); R² = H: Am = N(CH₃)₂ (b), N(CH₂)₄ (c), N(CH₂)₅ (d), N(CH₂CH₂)₂O (e). R = CF₃, R¹ = H: R² = CH₃, Am = N(CH₃)₂ (f); R² = H: Am = N(CH₃)₂ (g), N(CH₂)₄ (h), N(CH₂)₅ (i), N(CH₂CH₂)₂O (j).

тиламина. Реакцией тех же хлорангидридов **4a**, **b** с разнообразными N,N-диалкиламиноалкилспиртами и гетерил(пирролидин, пиперидин, морфолин) этанолами в тех же условиях получены аминоэфиры 1-(4-(фторфенил)- и 1-(3-(трифторметил)фенил) циклопентанкарбоновых кислот **6a–j** (схема 2). Все синтезированные аминокамиды и аминоэфиры – маслообразные соединения, которые охарактеризованы в виде гидрохлоридов, полученных действием на эфирные растворы оснований эфирным раствором хлористого водорода. В ИК спектрах аминокамидов наблюдаются полосы поглощения в области 3266–3330 и 1640–1669 см⁻¹, характерные для NH и C=O групп соответственно, а у аминоэфиров – в области 1720–1735 см⁻¹, что соответствует сложноэфирной C=O группе.

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Изучена антиаритмическая и противосудорожная активность синтезированных соединений. Антиаритмическое действие на хлоридкальциевой модели аритмии у наркотизированных крыс линии Вистар обоего пола массой 190–220 г [10] оценивали по способности веществ восстанавливать нормальный синусовый ритм, предупреждать гибель животных при использовании аритмогена (кальция хлорид, 200 мг/кг внутривенно). Эксперименты показали, что исследуемые соединения, в основном, не проявляли выраженного антиаритмического действия на данной модели аритмии. Вещества **5f** и **6e** в концентрации 5 мг/кг при внутривенном введении проявляли умеренную антиаритмическую активность, предупреждали гибель подопытных крыс в 50% опытов, восстанавливая нормальный синусовый ритм через 2–3 мин после применения аритмогена.

Изучение противосудорожной активности синтезированных веществ проводили на белых мышках обоего пола массой 18–24 г [11]. Исследовано влияние соединений на клонический компонент судорог, вызываемых подкожным введением 90 мг/кг коразола. Установлено, что соединения **6b** и **6j** в дозе 50 мг/кг снимают коразоловые судороги у 40 % подопытных животных, у 4 соединений (**5e**, **5g**, **5j**, **6g**) защита составляет 20%, остальные соединения не проявляли активности. У всех исследуемых соеди-

нений в дозе 50 мг/кг отсутствовал побочный миорелаксанта́нный эффект.

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на спектрометре Varian Mercury–300 (США) в ДМСО-d₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Boëtius” (Германия). ТСХ проведена на пластинках Silufol UV–254, подвижная фаза для гидрохлоридов **5a–j**, **6a–j** бензол–ацетон, 1 : 1, пары аммиака, проявитель – пары йода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту “х.ч.”.

1-(4-Фторфенил)циклопентанкарбонитрил (2a). К 20.3 г (0.15 моль) 2-(4-фторфенил)ацетонитрила в 100 мл абсолютного ДМФА при перемешивании прибавляли 18.0 г (0.45 моль) мелкоизмельченного NaOH, перемешивали 0.5 ч при температуре 50–55°C и прибавляли по каплям 54.0 г (0.25 моль) 1,4-дибромбутана, поддерживая температуру на уровне 70–75°C. По окончании прибавления смесь перемешивали при этой же температуре в течение 6 ч. К охлажденной смеси прибавляли 80 мл воды, продукт реакции экстрагировали дихлорэтаном (3 × 80 мл). Экстракт промывали водой, сушили CaCl₂ и остаток после отгонки растворителя перегоняли в вакууме. Выход 19.8 г (69.8%), т.кип. 130–135°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.62 (бензол–эфир, 4 : 1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2230 (CN). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.68–1.80 м (4H), 1.90–1.94 м (2H) и 2.08–2.17 м (2H, CH₂), 7.06–7.13 м (2H) и 7.39–7.46 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: C 76.02; H 6.23; N 7.28. C₁₂H₁₂FN. Вычислено, %: C 76.17; H 6.39; N 7.40.

1-(3-(Трифторметил)фенил)циклопентанкарбонитрил (2b). Получен аналогично соединению **2a** из 27.8 г (0.15 моль) 2-(3-(трифторметил)фенил)ацетонитрила. Выход 24.0 г (67%), т.кип. 148–153°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.58 (бензол–эфир, 4 : 1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2235 (CN). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.84–1.96 м (4H), 2.05–2.17 м (2H) и 2.40–2.51 м (2H, CH₂), 7.60–7.91 м (4H, C₆H₄). Найдено, %: C 65.03; H 4.93;

N 5.68. $C_{13}H_{12}F_3N$. Вычислено, %: C 65.27; H 5.06; N 5.85.

1-(4-Фторфенил)циклопентанкарбоновая кислота (3a). Смесь 18.9 г (0.1 моль) нитрила **2a**, 11.2 г (0.2 моль) КОН и 200 мл этиленгликоля кипятили при перемешивании в течение 9 ч. После охлаждения к реакционной массе прибавляли 100 мл воды и экстрагировали бензолом. Водный слой подкисляли 15%-ной соляной кислотой до pH 2.0, осадок отфильтровывали и промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из абсолютного этанола. Выход 17.6 г (84.6%), т.пл. 161–162°C, R_f 0.43 (бензол–ацетон, 1 : 1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.66–1.84 м (6H) и 2.55–2.67 м (2H, CH_2), 6.94–7.02 м (2H, $H^{3,3'}$) и 7.31–7.37 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 11.92 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.2 ($2CH_2$), 35.6 ($2CH_2$), 58.1 (C), 114.5 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 21.0 Гц), 128.3 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 8.0 Гц), 138.1 д ($J_{C,F}$ 3.4 Гц), 160.9 д (CF, $J_{C,F}$ 244.8 Гц), 175.8 (CO). Найдено, %: C 68.93; H 6.05. $C_{12}H_{13}FO_2$. Вычислено, %: C 69.22; H 6.29.

1-(3-(Трифторметил)фенил)циклопентанкарбоновая кислота (3b). Получена аналогично соединению **3a** из 19.1 г (0.08 моль) нитрила **2**. Выход 17.8 г (86.2%), т.пл. 124–125°C, R_f 0.47 (бензол–ацетон, 1 : 1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.70–1.90 м (6H) и 2.62–2.72 м (2H, CH_2), 7.43–7.51 м (2H), 7.57–7.62 м (1H) и 7.58 уш.с (1H, H^2 , C_6H_4), 12.12 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.1 ($2CH_2$), 35.6 ($2CH_2$), 58.2 (C), 122.7 к (CH, $J_{C,F}$ 3.8 Гц), 122.9 к (CH, $J_{C,F}$ 3.8 Гц), 123.7 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.2 Гц), 128.2 (CH), 129.5 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 31.6 Гц), 130.2 (CH), 144.8, 175.5 (CO). Найдено, %: C 60.23; H 4.85. $C_{13}H_{13}F_3O_2$. Вычислено, %: C 60.46; H 5.07.

1-(4-Фторфенил)циклопентанкарбонилхлорид (4a). Смесь 15.0 г (0.07 моль) кислоты **3a**, 11.9 г (0.1 моль) хлористого тионила и 200 мл сухого бензола кипятили 6 ч с обратным холодильником. Растворитель отгоняли, прибавляли 60 мл абсолютного эфира, отфильтровывали. Выход 13.2 г (83%), т.пл. 115–116°C, $C_{12}H_{12}ClFO$.

1-(3-(Трифторметил)фенил)циклопентанкарбонилхлорид (4b). Получен аналогично соединению **4a** из 15.5 г (0.06 моль) кислоты **3b**. Выход 14.2 г (85.5%), т.пл. 97–99°C, $C_{13}H_{12}ClF_3O$.

Гидрохлориды аминоксидов 5a–j. Общая методика. К смеси 0.005 моль соответствующего диамина и 0.5 г (0.005 моль) триэтиламина в 100 мл сухого бензола прибавляли 1.38 г (0.005 моль) хлорангидрида **4a** или 1.13 г (0.005 моль) хлорангидрида **4b** в 35 мл сухого бензола. Перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем кипятили 6 ч. После охлаждения к реакционной смеси прибавляли 5 мл 10%-ного раствора NaOH, отделяли бензольный слой, промывали водой до нейтральной реакции и сушили. Остаток после отгонки бензола растворяли в абсолютном эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода получали соответствующие гидрохлориды, которые перекристаллизовывали из этанола.

Гидрохлорид N-(2-(диэтиламино)этил)-1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоксамид (5a). Получен из 0.58 г N^1, N^1 -диэтилэтан-1,2-диамина. Выход 1.2 г (70.2%), т.пл. 128–130°C, R_f 0.49. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3325 (NH), 1664 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.17 т (6H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.60–1.72 м (4H), 1.76–1.89 м (2H) и 2.70–2.78 м (2H, CH_2), 2.93–3.02 м (6H, NCH_2), 3.45 т.д (2H, $NHCH_2$, J 6.2, 5.7 Гц), 7.23–7.31 м (2H, $H^{3,3'}$) и 7.64–7.73 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.92 уш.т (1H, NH, J 5.7 Гц), 11.35 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.0 ($2CH_3$), 22.7 ($2CH_2$), 34.1 (CH_2), 35.3 ($2CH_2$), 46.7 ($2NCH_2$), 50.8 (NCH_2), 58.4 (C), 114.2 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 20.9), 128.0 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 7.7), 140.4 д ($J_{C,F}$ 3.0), 160.6 д (CF, $J_{C,F}$ 243.7), 174.1 (CO). Найдено, %: C 62.92; H 8.09; N 8.06. $C_{18}H_{27}FN_2O \cdot HCl$. Вычислено, %: C 63.05; H 8.23; N 8.17.

Гидрохлорид N-(3-(диэтиламино)пропил)-1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоксамид (5b). Получен из 0.65 г N^1, N^1 -диэтилпропан-1,3-диамина. Выход 1.3 г (73.0%), т.пл. 130–132°C, R_f 0.47. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3327 (NH), 1658 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.20 т (6H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.59–1.71 м (4H), 1.72–1.85 м (4H) и 2.57–2.74 м (4H, CH_2 и NCH_2), 2.94 к.д (4H, NCH_2 , J 7.3, 4.7 Гц), 3.13 т.д (2H, $NHCH_2$, J 6.3, 5.8 Гц), 6.94–7.02 м (2H, $H^{3,3'}$) и 7.35–7.42 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.69 уш.т (1H, NH, J 5.8 Гц), 11.37 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 7.8 ($2CH_3$), 22.6 (CH_2), 22.8 ($2CH_2$), 35.3 ($2CH_2$), 35.7 (CH_2), 45.4 ($2NCH_2$), 47.8 (NCH_2), 58.3 (C), 114.1 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 21.0 Гц), 128.0 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 7.7 Гц), 140.4 д ($J_{C,F}$ 2.9 Гц), 160.6 д (CF, $J_{C,F}$ 244.0 Гц), 174.0 (CO). Найдено, %: C 63.82;

H 8.39; N 7.76. $C_{19}H_{29}FN_2O \cdot HCl$. Вычислено, %: C 63.94; H 8.47; N 7.85.

Гидрохлорид N-(3-(диметиламино)пропил)-1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоксамида (5c). Получен из 0.51 г N^1,N^1 -диметилпропан-1,3-диамина. Выход 1.1 г (67.1%), т.пл. 182–183°C, R_f 0.42. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3295 (NH), 1640 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.59–1.70 м (4H) и 1.72–1.86 м (4H, CH_2), 2.59 д (6H, NCH_3 , J 4.5 Гц), 2.58–2.73 м (4H, CH_2 и NCH_2), 3.13 т.д (2H, $NHCH_2$, J 6.4, 5.8 Гц), 6.95–7.04 м (2H, $H^{3,3'}$) и 7.35–7.42 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.73 уш.т (1H, NH, J 5.8 Гц), 11.40 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.9 ($2CH_2$), 23.3 (CH_2), 35.1 ($2CH_2$), 35.4 (CH_2), 41.7 ($2NCH_3$), 53.8 (NCH_2), 58.7 (C), 114.4 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 21.0 Гц), 128.2 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 7.8 Гц), 140.4 д ($J_{C,F}$ 3.0 Гц), 160.7 д (CF, $J_{C,F}$ 244.8 Гц), 173.8 (CO). Найдено, %: C 61.83; H 7.85; N 8.43. $C_{17}H_{25}FN_2O \cdot HCl$. Вычислено, %: C 62.09; H 7.97; N 8.52.

Гидрохлорид N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-(4-фтор-фенил)циклопентанкарбоксамида (5d). Получен из 0.71 г 3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-амина. Выход 1.2 г (65.2%), т.пл. 165–167°C, R_f 0.45. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3330 (NH), 1654 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.33–1.49 м (1H), 1.59–1.86 м (11H), 1.96–2.13 м (2H) и 2.57–2.70 м (6H, CH_2 и NCH_2), 3.11 т.д (2H, $NHCH_2$, J 6.4, 5.8 Гц), 3.21 уш.д (2H, NCH_2 , J 11.9 Гц), 6.95–7.03 м (2H, $H^{3,3'}$) и 7.36–7.43 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.77 уш.т (1H, NH, J 5.8 Гц), 11.18 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH_2), 21.8 ($2CH_2$), 22.6 (CH_2), 22.8 ($2CH_2$), 35.3 ($2CH_2$), 35.5 (CH_2), 51.5 ($2NCH_2$), 53.0 (NCH_2), 58.3 (C), 114.1 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 20.8 Гц), 128.1 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 7.8 Гц), 140.4 д ($J_{C,F}$ 3.1 Гц), 160.6 д (CF, $J_{C,F}$ 243.7 Гц), 174.0 (CO). Найдено, %: C 65.03; H 7.99; N 7.48. $C_{20}H_{29}FN_2O \cdot HCl$. Вычислено, %: C 65.11; H 8.20; N 7.59.

Гидрохлорид N-(3-морфолинопропил)-1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоксамида (5e). Получен из 0.72 г 3-морфолинопропан-1-амина. Выход 1.4 г (75.7%), т.пл. 225–227°C, R_f 0.47. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280 (NH), 1650 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.61–1.71 м (4H) и 1.74–1.88 м (4H, CH_2), 2.57–2.66 м (4H, CH_2 и NCH_2), 2.67–2.76 м (2H, NCH_2), 3.13 т.д (2H, $NHCH_2$, J 6.6, 5.8 Гц), 3.21 уш.д (2H, NCH_2 , J 12.2 Гц), 3.85 уш.д.д (2H, J 12.2, 2.9 Гц) и 4.02 д.д.д (2H, OCH_2 , J 12.5, 12.0, 1.6 Гц), 6.96–7.04 м (2H, $H^{3,3'}$)

и 7.36–7.43 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.71 уш.т (1H, NH, J 5.8 Гц), 11.98 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.4 (CH_2), 22.8 ($2CH_2$), 35.4 ($2CH_2$), 35.6 (CH_2), 50.6 ($2NCH_2$), 53.3 (NCH_2), 58.3 (C), 62.8 ($2OCH_2$), 114.3 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 20.9 Гц), 128.1 д ($2CH$, $J_{C,F}$ 7.8 Гц), 140.4 д ($J_{C,F}$ 3.0 Гц), 160.6 д (CF, $J_{C,F}$ 243.5 Гц), 174.1 (CO). Найдено, %: C 61.37; H 7.48; N 7.39. $C_{19}H_{27}FN_2O_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 61.53; H 7.61; N 7.55.

Гидрохлорид N-(2-(диэтиламино)этил)-1-(3-(трифтор-метил)фенил)циклопентанкарбоксамида (5f). Получен из 0.58 г N^1,N^1 -диэтилэтан-1,2-диамина. Выход 1.4 г (71.4%), т.пл. 138–140°C, R_f 0.52. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH), 1667 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.19 т (6H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.62–1.75 м (4H), 1.79–1.92 м (2H) и 2.70–2.79 м (2H, CH_2), 2.92–3.02 м (6H, NCH_2), 3.47 т.д (2H, $NHCH_2$, J 5.8, 5.7 Гц), 7.43–7.50 м (2H), 7.63 уш.с (1H, H_2) и 7.69–7.74 м (1H, C_6H_4), 8.29 уш.т (1H, NH, J 5.7 Гц), 11.37 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.0 ($2CH_3$), 22.6 ($2CH_2$), 34.1 (CH_2), 35.1 ($2CH_2$), 46.7 ($2NCH_2$), 50.8 (NCH_2), 58.8 (C), 122.5 к (CH, $J_{C,F}$ 3.6 Гц), 122.9 к (CH, $J_{C,F}$ 3.7 Гц), 123.7 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.2 Гц), 128.2 (CH), 129.3 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 31.8 Гц), 130.4 (CH), 145.1, 173.6 (CO). Найдено, %: C 57.91; H 7.05; N 7.03. $C_{19}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl$. Вычислено, %: C 58.08; H 7.18; N 7.13.

Гидрохлорид N-(3-(диэтиламино)пропил)-1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоксамида (5g). Получен из 0.65 г N^1,N^1 -диэтилпропан-1,3-диамина. Выход 1.4 г (70.0%), т.пл. 128–130°C, R_f 0.50. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3307 (NH), 1662 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.18 т (6H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.63–1.72 м (4H), 1.72–1.87 м (4H) и 2.65–2.74 м (4H, CH_2 и NCH_2), 2.92 уш.к (4H, NCH_2 , J 7.2 Гц), 3.15 т.д (2H, $NHCH_2$, J 6.6, 5.8 Гц), 7.43–7.51 м (2H), 7.61 уш.с (1H, H_2) и 7.64–7.68 м (1H, C_6H_4), 7.86 уш.т (1H, NH, J 5.8 Гц), 11.40 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 7.8 ($2CH_3$), 21.6 (CH_2), 22.7 ($2CH_2$), 35.2 ($2CH_2$), 35.9 (CH_2), 45.4 ($2NCH_2$), 47.8 (NCH_2), 58.8 (C), 122.4 к (CH, $J_{C,F}$ 3.7 Гц), 122.6 к (CH, $J_{C,F}$ 3.9 Гц), 123.7 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.2 Гц), 128.3 (CH), 129.2 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 31.7 Гц), 130.2 (CH), 145.7, 173.5 (CO). Найдено, %: C 58.97; H 7.31; N 6.73. $C_{20}H_{29}F_3N_2O \cdot HCl$. Вычислено, %: C 59.03; H 7.43; N 6.88.

Гидрохлорид N-(3-(диметиламино)пропил)-1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоксамида (5h). Получен из 0.51 г *N,N'*-диметилпропан-1,3-диамина. Выход 1.3 г (68.8%), т.пл. 120–121°C, R_f 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3280 (NH), 1645 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.62–1.73 м (4H) и 1.73–1.88 м (4H, CH₂), 2.60 д (6H, NCH₃, J 4.4 Гц), 2.65–2.77 м (4H, CH₂ и NCH₂), 3.14 т.д (2H, NHCH₂, J 6.5, 5.8 Гц), 7.44–7.52 м (2H), 7.61–7.63 м (1H, H₂) и 7.65–7.69 м (1H, C₆H₄), 7.90 уш.т (1H, NH, J 5.8 Гц), 11.42 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.8 (2CH₂), 23.3 (CH₂), 35.1 (2CH₂), 35.5 (CH₂), 41.4 (2NCH₃), 53.6 (NCH₂), 58.9 (C), 122.4 к (CH, $J_{C,F}$ 3.9 Гц), 122.7 к (CH, $J_{C,F}$ 3.8 Гц), 123.7 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.2 Гц), 128.3 (CH), 129.2 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 31.8 Гц), 130.2 (CH), 145.7, 173.4 (CO). Найдено, %: C 56.98; H 6.79; N 7.42. C₁₈H₂₅F₃N₂O·HCl. Вычислено, %: C 57.06; H 6.92; N 7.39.

Гидрохлорид N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоксамида (5i). Получен из 0.71 г 3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-амина. Выход 1.7 г (81.3%), т.пл. 173–175°C, R_f 0.47. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3318 (NH), 1669 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.33–1.48 м (1H), 1.63–1.89 м (11H), 1.96–2.13 м (2H), 2.55–2.76 м (6H) и 3.09–3.24 м (4H, CH₂ и NCH₂), 7.44–7.52 м (2H), 7.61–7.63 м (1H, H₂) и 7.66–7.70 м (1H, C₆H₄), 7.94 уш.т (1H, NH, J 5.8 Гц), 11.27 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.3 (CH₂), 21.8 (2CH₂), 22.6 (CH₂), 22.7 (2CH₂), 35.1 (2CH₂), 35.7 (CH₂), 51.5 (2NCH₂), 53.1 (NCH₂), 58.9 (C), 122.3 к (CH, $J_{C,F}$ 3.8 Гц), 122.7 к (CH, $J_{C,F}$ 3.7 Гц), 123.7 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.0 Гц), 128.7 (CH), 129.2 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 31.6 Гц), 130.3 (CH), 145.8, 173.4 (CO). Найдено, %: C 60.07; H 7.00; N 6.53. C₂₁H₂₉F₃N₂O·HCl. Вычислено, %: C 60.21; H 7.22; N 6.69.

Гидрохлорид N-(3-морфолинопропил)-1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоксамида (5j). Получен из 0.72 г 3-морфолинопропан-1-амина. Выход 1.6 г (76.2%), т.пл. 150–152°C, R_f 0.49. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3266 (NH), 1653 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.63–1.75 м (4H) и 1.77–1.90 м (4H, CH₂), 2.64–2.76 м (4H, CH₂, NCH₂), 2.78–2.91 м (2H, NCH₂), 3.15 т.д (2H, NHCH₂, J 6.6, 5.8 Гц), 3.20 уш.д (2H, NCH₂, J 11.9 Гц), 3.81–3.88 м (2H) и 3.96–4.06 м (2H, OCH₂), 7.44–7.53 м (2H), 7.62 уш.с (1H, H₂) и 7.64–7.69 м (1H, C₆H₄), 7.87 уш.т (1H, NH, J 5.8 Гц), 12.01 уш.с (1H,

HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.3 (CH₂), 28.8 (2CH₂), 35.2 (2CH₂), 35.6 (CH₂), 50.5 (2NCH₂), 53.2 (NCH₂), 58.9 (C), 62.7 (2OCH₂), 122.4 к (CH, $J_{C,F}$ 3.7 Гц), 122.7 к (CH, $J_{C,F}$ 3.9 Гц), 123.7 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.2 Гц), 128.3 (CH), 129.2 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 31.8 Гц), 130.3 (CH), 145.7, 173.4 (CO). Найдено, %: C 56.91; H 6.58; N 6.48. C₂₀H₂₇F₃N₂O₂·HCl. Вычислено, %: C 57.07; H 6.71; N 6.66.

Гидрохлориды аминоэфиров **6a–j** получали аналогично аминоаминам **5a–j** из 1.58 г (0.007 моль) хлорангидрида **4a** или 1.94 г (0.007 моль) хлорангидрида **4b** и 0.007 моль замещенного аминспирта.

Гидрохлорид 1-(диметиламино)пропан-2-ил-1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоксилата (6a). Получен из 0.62 г 1-(диметиламино)пропан-2-ола. Выход 1.4 г (60.9%), т.пл. 148–150°C, R_f 0.50. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1725 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.18 д (3H, CH₃, J 6.3 Гц), 1.62–1.96 м (6H, CH₂), 2.48 уш.с (3H) и 2.52 уш.с (3H, NCH₃), 2.57–2.75 м (2H, CH₂), 3.09–3.26 м (2H, NCH₂), 5.13–5.23 м (1H, CH), 6.97–7.05 м (2H, H^{3,3'}) и 7.36–7.43 м (2H, H^{2,2'}, C₆H₄), 12.10 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.4 (CH₃), 22.83 (CH₂), 22.87 (CH₂), 35.2 (CH₂), 35.4 (CH₂), 41.7 (NCH₃), 42.2 (NCH₃), 57.8 (C), 58.7 (NCH₂), 66.3 (CH), 114.4 д (2CH, $J_{C,F}$ 21.0 Гц), 128.3 д (2CH, $J_{C,F}$ 8.0 Гц), 138.0 д ($J_{C,F}$ 3.1 Гц), 160.8 д (CF, $J_{C,F}$ 245.4 Гц), 173.2 (CO). Найдено, %: C 61.75; H 7.58; N 4.07. C₁₇H₂₄FNO₂·HCl. Вычислено, %: C 61.90; H 7.64; N 4.25.

Гидрохлорид 2-(диметиламино)этил-1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоксилата (6b). Получен из 0.62 г 2-(диметиламино)этанола. Выход 1.3 г (58.8%), т.пл. 126–127°C, R_f 0.52. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1730 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.68–1.77 м (4H) и 1.84–1.96 м (2H, CH₂), 2.59 уш.д (6H, NCH₃, J 3.1 Гц), 2.61–2.69 м (2H, CH₂), 3.23–3.29 м (2H, NCH₂), 4.36–4.41 м (2H, OCH₂), 6.98–7.06 м (2H, H^{3,3'}) и 7.36–7.43 м (2H, H^{2,2'}, C₆H₄), 12.29 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.9 (2CH₂), 35.5 (2CH₂), 41.8 (2NCH₃), 54.3 (NCH₂), 57.6 (C), 59.1 (OCH₂), 114.5 д (2CH, $J_{C,F}$ 21.0 Гц), 128.3 д (2CH, $J_{C,F}$ 8.0 Гц), 138.1 д ($J_{C,F}$ 3.4 Гц), 160.9 д (CF, $J_{C,F}$ 244.8 Гц), 173.7 (CO). Найдено, %: C 60.75; H 7.22; N 4.31. C₁₆H₂₂FNO₂·HCl. Вычислено, %: C 60.85; H 7.34; N 4.44.

Гидрохлорид 2-(пирролидин-1-ил)этил-1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоксилата (6c). Получен из

0.8 г 2-(пирролидин-1-ил)этанола. Выход 1.4 г (58.6%), т.пл. 125–126°C, R_f 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1721 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.69–1.78 м (4H), 1.85–1.99 м (6H), 2.60–2.75 м (4H) и 3.27–3.39 м (4H, CH₂ и NCH₂), 4.36–4.40 м (2H, OCH₂), 6.99–7.07 м (2H, H^{3,3'}) и 7.37–7.44 м (2H, H^{2,2'}, C₆H₄), 12.32 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.4 (2CH₂), 22.9 (2CH₂), 35.5 (2CH₂), 51.6 (NCH₂), 52.5 (2NCH₂), 57.6 (C), 59.9 (OCH₂), 114.5 д (2CH, $J_{C,F}$ 21.0 Гц), 128.4 д (2CH, $J_{C,F}$ 8.0 Гц), 138.1 д ($J_{C,F}$ 2.9 Гц), 161.0 д (CF, $J_{C,F}$ 245.4 Гц), 173.7 (CO). Найдено, %: C 63.08; H 7.21; N 3.95. C₁₈H₂₄FNO₂·HCl. Вычислено, %: C 63.24; H 7.37; N 4.10.

Гидрохлорид 2-(пиперидин-1-ил)этил-1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоксилата (6d). Получен из 0.9 г 2-(пиперидин-1-ил)этанола. Выход 1.5 г (60.2%), т.пл. 146–147°C, R_f 0.46. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1727 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.31 к.т (1H, J 12.9, 3.6 Гц), 1.58–1.79 м (7H), 1.84–2.08 м (4H), 2.52–2.66 м (4H) и 3.09–3.21 м (4H, CH₂ и NCH₂), 4.41–4.46 м (2H, OCH₂), 6.99–7.07 м (2H, H^{3,3'}) и 7.34–7.41 м (2H, H^{2,2'}, C₆H₄), 12.11 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.0 (CH₂), 21.9 (2CH₂), 22.9 (2CH₂), 35.5 (2CH₂), 51.7 (2NCH₂), 54.1 (NCH₂), 57.6 (C), 59.1 (OCH₂), 114.5 д (2CH, $J_{C,F}$ 21.0 Гц), 128.3 д (2CH, $J_{C,F}$ 7.8 Гц), 138.1 д ($J_{C,F}$ 3.1 Гц), 160.9 д (CF, $J_{C,F}$ 245.3 Гц), 173.6 (CO). Найдено, %: C 63.93; H 7.48; N 3.82. C₁₉H₂₆FNO₂·HCl. Вычислено, %: C 64.12; H 7.65; N 3.94.

Гидрохлорид 2-морфолиноэтил-1-(4-фторфенил)циклопентанкарбоксилата (6e). Получен из 0.92 г 2-морфолиноэтанола. Выход 1.5 г (60.0%), т.пл. 128–129°C, R_f 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1726 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.68–1.78 м (4H), 1.85–1.97 м (2H) и 2.58–2.67 м (2H, CH₂), 2.73–2.88 м (2H), 3.07 уш.т (2H, J 13.0 Гц) и 3.25 уш.с (2H, NCH₂), 3.70–3.80 м (2H) и 3.89–4.01 м (2H, OCH₂), 4.42–4.47 м (2H, OCH₂), 7.00–7.08 м (2H, H^{3,3'}) и 7.36–7.43 м (2H, H^{2,2'}, C₆H₄), 12.84 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.9 (2CH₂), 35.5 (2CH₂), 50.8 (2NCH₂), 54.2 (NCH₂), 57.5 (C), 59.0 (OCH₂), 62.7 (2OCH₂), 114.0 д (2CH, $J_{C,F}$ 21.0 Гц), 128.0 д (2CH, $J_{C,F}$ 7.9 Гц), 138.1 д ($J_{C,F}$ 3.0 Гц), 160.8 д (CF, $J_{C,F}$ 244.5 Гц), 173.6 (CO). Найдено, %: C 60.33; H 6.92; N 3.78. C₁₈H₂₄FNO₃·HCl. Вычислено, %: C 60.41; H 7.04; N 3.91.

Гидрохлорид 1-(диметиламино)пропан-2-ил-1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоксилата (6f). Получен из 0.72 г 1-(диметиламино)пропан-2-ола. Выход 1.5 г (56.4%), т.пл. 150–151°C, R_f 0.42. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1729 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.18 д (3H, CH₃, J 6.3 Гц), 1.69–1.83 м (4H) и 1.87–2.00 м (2H, CH₂), 2.46–2.54 уш.с (6H, NCH₃), 2.65–2.81 м (2H, CH₂), 3.10–3.27 м (2H, NCH₂), 5.16–5.27 м (1H, CH), 7.49–7.54 м (2H), 7.58 уш.с (1H, H₂) и 7.66–7.73 м (1H, C₆H₄), 12.15 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.4 (CH₃), 23.0 (2CH₂), 35.29 (CH₂), 35.36 (CH₂), 42.5 (2NCH₃), 58.3 (C), 59.4 (NCH₂), 66.8 (OCH), 122.8 к (CH, $J_{C,F}$ 3.9 Гц), 123.0 к (CH, $J_{C,F}$ 3.8 Гц), 123.6 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.2 Гц), 128.6 (CH), 129.5 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 31.6 Гц), 130.5 (CH), 143.5, 172.9 (CO). Найдено, %: C 56.83; H 6.44; N 3.55. C₁₈H₂₄F₃NO₂·HCl. Вычислено, %: C 56.92; H 6.63; N 3.69.

Гидрохлорид 2-(диметиламино)этил-1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоксилата (6g). Получен из 0.62 г 2-(диметиламино)этанола. Выход 1.6 г (62.5%), т.пл. 147–148°C, R_f 0.47. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1735 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.71–1.82 м (4H) и 1.89–2.01 м (2H, CH₂), 2.59 уш.с (6H, NCH₃), 2.68–2.78 м (2H, CH₂), 3.24–3.30 м (2H, OCH₂), 4.38–4.43 м (2H, NCH₂), 7.50–7.56 м (2H), 7.59 уш.с (1H, H₂) и 7.67–7.73 м (1H, C₆H₄), 12.33 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.0 (2CH₂), 35.5 (2CH₂), 41.8 (2NCH₃), 54.3 (NCH₂), 58.1 (C), 59.3 (OCH₂), 122.7 к (CH, $J_{C,F}$ 3.8 Гц), 123.1 к (CH, $J_{C,F}$ 3.9 Гц), 123.5 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.2 Гц), 128.7 (CH), 129.5 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 31.9 Гц), 130.7 (CH), 143.5, 173.3 (CO). Найдено, %: C 55.71; H 6.22; N 3.77. C₁₇H₂₂F₃NO₂·HCl. Вычислено, %: C 55.82; H 6.34; N 3.83.

Гидрохлорид 2-(пирролидин-1-ил)этил-1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоксилата (6h). Получен из 0.8 г 2-(пирролидин-1-ил)этанола. Выход 1.6 г (58.4%), т.пл. 122–123°C, R_f 0.51. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1724 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.72–1.81 м (4H) и 1.84–2.01 м (6H, CH₂), 2.62–2.76 м (4H, CH₂ и NCH₂), 3.28–3.37 м (4H, NCH₂), 4.38–4.42 м (2H, OCH₂), 7.51–7.57 м (2H), 7.58–7.61 м (1H) и 7.66–7.73 м (1H, C₆H₄), 12.35 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.3 (2CH₂), 23.0 (2CH₂), 35.5 (2CH₂), 51.5 (NCH₂), 52.5 (2NCH₂), 58.1 (C), 60.2 (OCH₂), 122.7 к (CH, $J_{C,F}$ 3.9 Гц), 123.1 к (CH, $J_{C,F}$ 3.8 Гц), 123.6 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.1 Гц), 128.8

(CH), 129.5 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 32.0 Гц), 130.8 (CH), 143.5, 173.3 (CO). Найдено, %: С 57.94; Н 6.22; N 3.47. C₁₉H₂₄F₃NO₂·HCl. Вычислено, %: С 58.24; Н 6.43; N 3.57.

Гидрохлорид 2-(пиперидин-1-ил)этил-1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоксилата (6i). Получен из 0.9 г 2-(пиперидин-1-ил)этанола. Выход 1.6 г (56.3%), т.пл. 142–143°C, R_f 0.49. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1732 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.28 к.т (1H, J 12.9, 3.7 Гц), 1.56–1.67 м (2H), 1.69–1.83 м (5H), 1.90–2.07 м (4H) и 2.48–2.60 м (2H, CH₂), 2.64–2.73 м (2H) и 3.08–3.21 м (4H, NCH₂), 4.44–4.48 м (2H, OCH₂), 7.51–7.55 м (2H), 7.57–7.59 м (1H, H₂) и 7.65–7.69 м (1H, C₆H₄), 12.19 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.0 (CH₂), 21.8 (2CH₂), 23.0 (2CH₂), 35.5 (2CH₂), 51.7 (2NCH₂), 54.1 (NCH₂), 58.0 (C), 59.3 (OCH₂), 122.6 к (CH, $J_{C,F}$ 3.8 Гц), 123.0 к (CH, $J_{C,F}$ 3.9 Гц), 123.5 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.1 Гц), 128.7 (CH), 129.5 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 31.9 Гц), 130.7 (CH), 143.5, 173.2 (CO). Найдено, %: С 58.95; Н 6.57; N 3.33. C₂₀H₂₆F₃NO₂·HCl. Вычислено, %: С 59.18; Н 6.70; N 3.45.

Гидрохлорид 2-морфолиноэтил-1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоксилата (6j). Получен из 0.92 г 2-морфолиноэтанола. Выход 1.7 г (59.6%), т.пл. 141–142°C, R_f 0.47. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1728 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.71–1.82 м (4H), 1.90–2.02 м (2H) и 2.65–2.74 м (2H, CH₂), 2.79 уш.с (2H), 3.04–3.16 уш.с (2H) и 3.26 уш.с (2H, NCH₂), 3.66–3.78 м (2H) и 3.87–4.01 м (2H, OCH₂), 4.44–4.49 м (2H, COOCH₂), 7.51–7.56 м (2H), 7.59 уш.с (1H, H₂) и 7.65–7.71 м (1H, C₆H₄), 12.89 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.0 (2CH₂), 35.5 (2CH₂), 50.8 (2NCH₂), 54.2 (NCH₂), 58.0 (C), 59.2 (OCH₂), 62.7 (2OCH₂), 122.7 к (CH, $J_{C,F}$ 3.9 Гц), 123.1 к (CH, $J_{C,F}$ 3.9 Гц), 123.5 к (CF₃, $J_{C,F}$ 272.4 Гц), 128.7 (CH), 129.5 к (CCF₃, $J_{C,F}$ 32.0 Гц), 130.8 (CH), 143.5, 173.2 (CO). Найдено, %: С 55.85; Н 6.03; N 3.31. C₁₉H₂₄F₃NO₃·HCl. Вычислено, %: С 55.95; Н 6.18; N 3.43.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны оптимальные условия синтеза нитрилов 1-(4-фторфенил)- и 1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоновых кислот в присутствии едкого натра в среде ДМФА. На базе кислот, полученных гидролизом вышеуказанных нитрилов в этиленгликоле, через хлорангидриды осуществлен синтез целевых диалкиламино- и гетеро-

лалкиламидных, а также диалкил- и гетерилалкиламиноэфирных производных 1-(4-фторфенил)- и 1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентанкарбоновых кислот.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Арустамян Жасмина Саркисовна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0541-5315>

Маркарян Рузанна Эдуардовна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5066-0870>

Агекян Ася Агековна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-4951>

Мкртчян Гоар Сааковна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1807-8610>

Мурадян Рафаэль Егиазарович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4110-9454>

Григорян Марине Сениковна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6705-8536>

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

Мкрян Геворг Гургенович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-9524>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou Y., Wang J., Gu Z., Wang S., Zhu W., Acena J.L., Soloshonok V.A., Izawa K., Liu H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00392
2. Hagmann W.K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369. doi 10.1021/jm800219f
3. Nicholas A. Meanwell. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822–5880. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01788
4. Muzalevskiy V.M., Sizova Z.A., Belyaeva K.V., Trofimov B.A., Nenajdenko V.G. *Molecules*. **2019**, *24*, 3594. doi 10.3390/molecules24193594
5. De la Torre B.G., Albericio F. *Molecules*. **2019**, *24*, 809. doi 10.3390/molecules24040809
6. Kankanala J., Marchand Ch., Abdelmalak M., Aihara H., Pommier Y., Wang Z. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2734. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01973
7. Davies S.G., Fletcher A.M., Frost A.B., Kennedy M.S., Roberts P.M., Thomson J.E. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 2139. doi 10.1016/j.tet.2016.03.008

8. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Гаспарян Г.В. *ЖОрХ*. **2017**, 53 (3), 364–367. [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Tsatinyan A.S., Noravyan O.S., Gasparyan G.V. Russ. *J. Org. Chem.* **2017**, 53 (3), 362–365.] doi 10.1134/S1070428017030083
9. Watanuki S., Matsuura K., Tomura Y., Okada M., Okazaki T., Ohta M., Tsukamoto S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5628–5638. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.030
10. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* Ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К. 2012, 387
11. Vogel H.G., Vogel W.H. *Psychotropic and neurotropic activity. In: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, Ed. H.E. Vogel, Berlin and N.Y.: Springer **2008**, 569–874.

Synthesis, Antiarrhythmic and Anticonvulsant Activity of the Aminoamides and Aminoesters on the Base of 1-(4-Fluorophenyl)- and 1-(3-(Trifluoromethyl)phenyl) cyclopentanecarboxylic Acides

Zh. S. Arustamyan, R. E. Margaryan, A. A. Aghekyan*, G. S. Mkrtchyan, R. E. Muradyan, M. S. Grigoryan, H. A. Panosyan, and G. G. Mkryan

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

*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Received November 20, 2023; Revised December 5, 2023; Accepted December 7, 2023

Alkylation of 2-(4-fluorophenyl)- and 2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile with 1,4-dibrombutane gave the nitrile of the substituted phenylcyclopentane-1 carboxylic acids. Alkaline hydrolysis of the latter in ethyleneglycol corresponding acids were obtained, the interaction of acid chlorides of which with N,N-dialkylaminoalkyl- and heterylalkylamines, also with N,N-dialkylaminoalkyl- and heterylalkylalcohols, synthesized new aminoamides and aminoesters derivatives in a series of 1-(4-fluorophenyl)- and 1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopentanecarboxylic acids. The antiarrhythmic activity of synthesized compounds has been investigated.

Keywords: 1-(4-fluorophenyl)cyclopentanecarboxylic acid, 1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopentanecarboxylic acid, dialkylaminoalkylamine, heterylalkylalcohol, aminoamide, aminoester

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 547.827+547.822.7

КВАТЕРНИЗАЦИЯ 2-ЭТОКСИКАРБОНИЛАМИНОПИРИДИНА
ФЕНАЦИЛБРОМИДАМИ

© 2024 г. Д. А. Ломов*

ФГБНУ “Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко”,
Россия, 283048 Донецк, ул. Розы Люксембург, 70
*e-mail: lomov_dmitrii@mail.ru

Поступила в редакцию 28.11.2023 г.

После доработки 12.12.2023 г.

Принята к публикации 14.12.2023 г.

Взаимодействие эквимольных количеств 2-этоксикарбониламинопиридина с фенацилбромидами в ацетонитриле приводит к 2-арил-1-(этоксикарбонил)-2-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиныя бромидам. При кипячении данных соединений в уксусном ангидриде с последующей обработкой карбонатом калия образуются 2-арилилимидазо[1,2-*a*]пиридины.

Ключевые слова: 2-арилилимидазо[1,2-*a*]пиридин, 2-этоксикарбониламинопиридин, кватернизация, фенацилбромид, циклизация

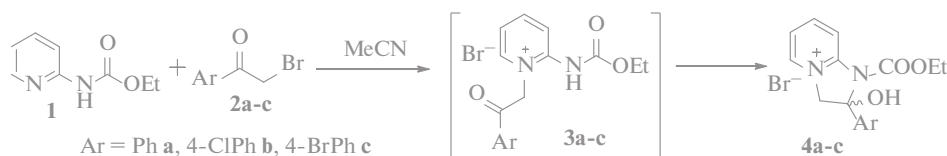
DOI: 10.31857/S0514749224080074 EDN: RADLZV

Производные имидазо[1,2-*a*]пиридина в настоящее время интенсивно изучаются [1]. Это связано с тем, что они были признаны одними из универсальных блоков в конструировании потенциальных биологически активных соединений с широким спектром фармакологических эффектов. В настоящее время в клиническую практику введен ряд лекарственных препаратов – производных имидазо[1,2-*a*]пиридина, в числе которых анксиолитики Necopidem®, Sarpidem®, Zolpidem® и Alpidem®, противоязвенный препарат Zolimidine®, кардиотонический агент Olprinone®, а также анальгетик Microprofen® [2, 3].

В ходе изучения реакции кватернизации 2-этоксикарбониламинопиридина (**1**) замещенными фенацилбромидами **2a–c** обнаружено неожиданное образование с выходами 54–65% производных 2-арил-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиныя бромидов **4a–c** (схема 1).

Можно предположить, что образующиеся *in situ* четвертичные фенацилиевые соли **3a–c** в условиях реакции претерпевают внутримолекулярную *экзо*-тригональную циклизацию [4], приводящую к солям **4a–c**. Следует отметить, что соль схожего строения синтезирована ранее при взаимодействии 2-аминопиридина с этиловым эфиром бромпириновинной кислоты [5]. В спектрах ЯМР ¹H соеди-

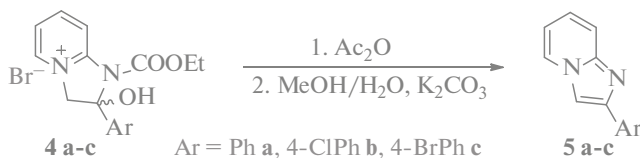
Схема 1



нений **4a–c** присутствуют сигналы протонов этокси-карбонильной группы при 0.76–0.78 и 3.99–4.01 м.д., а также сигнал гидроксильного протона при 8.30–8.41 м.д. Протоны циклической метиленовой группы являются диастереотопными, и в ЯМР ^1H спектрах их сигналы проявляются в виде 2 дублетов при 4.96–5.02 и 5.07–5.16 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) 14.0–14.4 Гц. В спектрах ЯМР ^{13}C солей **4a–c** присутствуют сигналы атома углерода циклической метиленовой группы при 65.6–66.4 м.д., а также сигналы узлового атома углерода у арильного заместителя при 91.2–92.0 м.д.

2-Арил-1-(этоксикарбонил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния бромиды **4a–c** легко подвергаются ароматизации. Так, нагревание данных соединений в уксусном ангидриде с последующей обработкой раствором поташа (метод А) дает с выходами 71–87% 2-арилилимидазо[1,2-*a*]пиридины **5a–c** (схема 2) [6].

Схема 2



Следует отметить, что сплавление эквимольных количеств соединений **1** и **2a–c** при 125–130 °С с последующей обработкой раствором K_2CO_3 (метод Б) также приводит к 2-арилилимидазо[1,2-*a*]пиридинам **5a–c**, но с меньшими выходами.

2-Этоксикарбониламинопиридин (1). Получен по методу из литературы [7]. Выход 8.2 г (77%), т.пл. 98–100 °С (гептан). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.17 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 4.07 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 6.97 расщепленный т (1H, J 6.0, 0.8 Гц), 7.68 расщепленный т (1H, J 7.6, 2.0 Гц), 7.77 д (1H, J 8.4 Гц), 8.19 д (1H, J 4.8 Гц), 10.09 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 14.3 (CH_2CH_3), 60.3 (CH_2CH_3), 112.0 (CH), 118.4 (CH), 138.0 (CH), 147.6 (CH), 152.1, 153.4 (NHCOO).

Четвертичные соли 4a–c. *Общая методика.* Растворили 2.0 г (12.04 ммоль) соединения **1** в 35

мл сухого ацетонитрила. Прибавляли к раствору эквимольное количество соответствующего фенацилбромида **2a–c** и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Отгоняли ацетонитрил досуха, твердый остаток обрабатывали на холоде сухим ацетоном. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из пропанола.

1-(Этоксикарбонил)-2-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния бромид (4a). Выход 2.37 г (54%), т.пл. 130–132 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.76 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 4.01 расщепленный к (2H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 5.02 д (1H, HCH , J 14.4 Гц), 5.16 д (1H, HCH , J 14.4 Гц), 7.40–7.45 м (3H, Ph), 7.69–7.75 (3H, Ph, Py), 8.26 д (1H, J 8.8 Гц, Py), 8.30 с (1H, OH), 8.55 т (1H, J 8.0 Гц, Py), 8.82 д (1H, J 5.6 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 13.0 (CH_2CH_3), 62.9 (CH_2CH_3), 66.4 (CH_2), 91.7 (COH), 113.7 (CH), 120.1 (CH), 125.7 (2CH), 128.0 (2CH), 128.4 (CH), 139.2 (CH), 139.6, 147.1 (CH), 148.6, 149.9 (NCOO). Найдено, %: С 52.54; Н 4.72; N 7.62. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52.62; Н 4.69; N 7.67.

2-(4-Хлорфенил)-1-(этоксикарбонил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния бромид (4b). Выход 2.98 г (62%), т.пл. 174–176 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.77 т (3H, CH_2CH_3 , J 6.8 Гц), 4.00 расщепленный к (2H, CH_2CH_3 , J 6.8 Гц), 4.96 д (1H, HCH , J 14.4 Гц), 5.10 д (1H, HCH , J 14.4 Гц), 7.45 д (2H, J 8.0 Гц, Ph), 7.65 т (1H, J 8.4 Гц, Py), 7.69 д (2H, J 7.2 Гц, Ph), 8.20 д (1H, J 8.8 Гц, Py), 8.41 с (1H, OH), 8.49 т (1H, J 8.4 Гц, Py), 8.76 д (1H, J 5.6 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 13.1 (CH_2CH_3), 63.1 (CH_2CH_3), 65.6 (CH_2), 91.2 (COH), 113.8 (CH), 120.2 (CH), 127.8 (2CH), 127.9 (2CH), 129.4 (CH), 133.2, 139.1, 147.2 (CH), 148.5, 149.8 (NCOO). Найдено, %: С 47.99; Н 4.06; N 7.09. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 48.08; Н 4.04; N 7.01.

2-(4-Бромфенил)-1-(этоксикарбонил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния бромид (4c). Выход 3.47 г (65%), т.пл. 148–150 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.78 т (3H, CH_2CH_3 , J 6.8 Гц), 3.99 расщепленный к (2H,

CH_2CH_3 , J 7.6 Гц), 4.99 д (1H, HCH , J 14.0 Гц), 5.07 д (1H, HCH , J 14.0 Гц), 7.55–7.64 м (4H, Ph), 7.67 т (1H, J 6.0 Гц, Py), 8.20 д (1H, J 8.8 Гц, Py), 8.35 с (1H, OH), 8.49 т (1H, J 7.6 Гц, Py), 8.72 д (1H, J 6.0 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.7 (CH_2CH_3), 63.8 (CH_2CH_3), 66.2 (CH_2), 92.0 (COH), 114.6 (CH), 120.9 (CH), 122.5, 128.8 (2CH), 129.9, 131.7 (2CH), 139.8 (CH), 147.8 (CH), 149.2, 150.4 (NCOO). Найдено, %: C 43.19; H 3.67; N 6.38. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 43.27; H 3.63; N 6.31.

2-Арилимидазо[1,2-*a*]пиридины 5a–c. *Общая методика.* Метод А. Смесь 5.20 ммоль четвертичной соли **4a–c** в 5 мл уксусного ангидрида нагревали с обратным холодильником в течение 3–3.5 ч. Избыток уксусного ангидрида отгоняли досуха под вакуумом. Твердый остаток обрабатывали ацетоном, осадок отфильтровывали и нагревали с водно-метанольным раствором поташа (5.5 ммоль) в течение 30 мин. Отгоняли метанол, продукты реакции отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из толуола.

Метод Б. Смесь эквимольных количеств соединения **1** и соответствующего фенацилбромида **2a–c** нагревали 3 ч при 125–130°C. Твердый плав измельчали, обрабатывали ацетоном, осадок отфильтровывали и кипятили с водно-метанольным раствором поташа как указано выше. Продукты перекристаллизовывали из толуола.

2-Фенилимидазо[1,2-*a*]пиридин (5a). Выход 0.88 г (87%), т.пл. 134–136°C (136–137°C [6]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.87 т (1H, J 6.4 Гц, Py), 7.23 т (1H, J 8.0 Гц, Py), 7.31 т (1H, J 7.2 Гц, Ph), 7.42 т (2H, J 7.6 Гц, Ph), 7.57 д (1H, J 9.2 Гц, Py), 7.96 д (2H, J 7.2 Гц, Ph), 8.38 с (1H, H^3), 8.51 д (1H, J 6.8 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 109.6 (C^3H), 112.7 (CH), 117.0 (CH), 125.5 (CH), 126.0 (2CH), 127.3 (CH), 128.2 (CH), 129.2 (2CH), 134.3, 144.8, 145.3. Найдено, %: C 79.43; H 6.20; N 14.22. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 79.56; H 6.16; N 14.27.

2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин (5b). Выход 0.85 г (71%), т.пл. 200–202°C (201–202°C [6]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.46–7.54 м (1H, Py), 7.78 д (2H, J 8.4 Гц, Ph), 7.89 д (2H, J 8.4 Гц, Ph), 7.96 д (2H, J 4.0 Гц, Py), 8.89 с (1H, H^3), 8.91 д (1H,

J 6.8 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 112.2 (C^3H), 112.6 (CH), 117.9 (CH), 124.2 (CH), 126.3, 128.6 (2CH), 129.6 (CH), 133.0 (2CH), 134.1 (CH), 135.0, 140.8. Найдено, %: C 67.59; H 4.83; N 11.17. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$. Вычислено, %: C 67.68; H 4.81; N 12.14.

2-(4-Бромфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин (5c). Выход 1.04 г (73%), т.пл. 213–215°C (216°C [6]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.90 т (1H, J 6.8 Гц, Py), 7.25 т (1H, J 8.0 Гц, Py), 7.57 д (1H, J 9.2 Гц, Py), 7.61 д (2H, J 8.4 Гц, Ph), 7.91 д (2H, J 8.4 Гц, Ph), 8.43 с (1H, H^3), 8.51 д (1H, J 6.8 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 110.0 (C^3H), 112.9 (CH), 117.1 (CH), 121.2, 125.8 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (2CH), 129.2, 132.1 (2CH), 133.6, 136.0. Найдено, %: C 56.64; H 4.05; N 10.15. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$. Вычислено, %: C 56.75; H 4.03; N 10.18.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе BRUKER AVANCE^{II} (Германия) (400 и 100 МГц, соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Содержание углерода и водорода определено массовым методом Прегля, азота — газометрическим микрометодом Дюма. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Использовали 2-аминопиридин фирмы Lancaster, этилхлорформиат фирмы ALDRICH и фенацилбромида марки ХЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что при взаимодействии 2-этоксикарбониламинопиридина с фенацилбромидами образуются ранее неописанные 2-арил-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния бромиды. Полученные соли легко ароматизируются, давая 2-арилимидазо[1,2-*a*]пиридины, которые получены также сплавлением 2-этоксикарбониламинопиридина с фенацилбромидами.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, бюджетная тема “Разработка новых методов синтеза конденсированных азациклов с фрагментами пиррола, имидазола и пиридина, обладающих широким спектром биологической активности” (FRES-2023-0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Ломов Дмитрий Александрович,
<https://orcid.org/0000-0001-9955-6225>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Panda J., Raiguru B.P., Mishra M., Mohapatra S., Nayak S. *ChemistrySelect*. **2022**, 7, e202103987. doi 10.1002/slct.202103987
2. Samanta S., Kumar S., Aratikatla E.K., Ghorpade S.R., Singh V. *RSC Med. Chem.*, **2023**, 14, 644–657. doi 10.1039/d3md00019b
3. Kurteva V. *ACS Omega* **2021**, 6, 35173–35185. doi 10.1021/acsomega.1c03476
4. Джилкрист Т. *Химия гетероциклических соединений*, М.: Мир, **1996**, 83.
5. Groselj U., Bezensek J., Meden A., Svete J., Stanovnik B., Oblak M., Anderluh P.S., Urleb U. *Heterocycles* **2008**, 75, 1355–1370. doi 10.3987/COM-07-11303
6. Le Z.-G., Xie Z.-B., Xu J.-P. *Molecules* **2012**, 17, 13368–13375. doi 10.3390/molecules171113368
7. Katritzky A.R. *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2063–2066. doi 10.1039/JR9560002063

Quaternization of 2-Ethoxycarbonylaminopyridine with Phenacylbromides

D. A. Lomov*

*L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry,
 ul. Rosy Luxemburg, 70, Donetsk, 283048 Russia*

**e-mail: lomov_dmitrii@mail.ru*

Received November 28, 2023; Revised December 12, 2023; Accepted December 14, 2023

The interaction of equimolar amounts of 2-ethoxycarbonylaminopyridine with phenacyl bromides in acetonitrile leads to 2-aryl-1-(ethoxycarbonyl)-2-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium bromides. When these compounds are boiled in acetic anhydride followed by treatment with potassium carbonate, 2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridines are formed.

Keywords: 2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridine, 2-ethoxycarbonylaminopyridine, quaternization, phenacyl bromide, cyclization

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ТФП МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ АРБУЗОВА ЭТИЛГАЛОГЕНИДОВ С ТРИМЕТОКСИФОСФИНОМ

© 2024 г. А. В. Филиппова^а, М. А. Сызганцева^б, А. П. Галицин^а, О. А. Сызганцева^{а,*}

^аМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет,
Россия, 119992 Москва, Ленинские горы, 1с3

^бРоссийский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, факультет естественных наук,
кафедра физики, Россия, 125047 Москва, Миусская площадь, 9с3

*e-mail: osyzgantseva@gmail.com

Поступила в редакцию 18.04.2024 г.

После доработки 15.05.2024 г.

Принята к публикации 20.05.2024 г.

В рамках теории функционала плотности (ТФП) с помощью программы MOLPRO впервые проведено исследование механизма реакции этилхлорида и этилбромидов с триметоксифосфином в неполярной ($\epsilon = 1$) и полярной среде (метанол, $\epsilon = 32.7$). Показано, что реакция проходит в 2 стадии: сначала происходит нуклеофильная атака фосфором атома углерода, за которой следует взаимодействие метила одной из метоксигрупп с галогенидом. Лимитирующей стадией во всех случаях является вторая стадия реакции, барьер которой примерно в 1.5 раза выше, чем барьер первой. Реакционные барьеры ниже для реакции этилбромидов, в то время как энергии стабилизации промежуточных комплексов и продуктов практически одинаковы для хлорида и бромидов. Температура в целом слабо влияет на реакционный профиль, за исключением энтропийной дестабилизации начального комплекса. В то же время использование полярного растворителя ускоряет реакционный процесс, понижая барьеры и стабилизируя интермедиаты, и может быть рекомендовано для проведения реакции.

Ключевые слова: образование связи C–P, теория функционала плотности, кинетика реакции, влияние растворителя, температурный эффект.

DOI: 10.31857/S0514749224080086 EDN: QZYEMW

ВВЕДЕНИЕ

Образование связи углерод–фосфор в реакции Арбузова является эффективным подходом для получения различных фосфорорганических соединений, однако кинетика данного процесса и физико-химические факторы, влияющие на нее, остаются малоизученными.

Методы образования связи углерод–фосфор ($C(sp^3)-P$) лежат в основе синтеза фосфорорганических соединений (ФОС), многие из которых являются биологически активными веществами и лигандами каталитически активных металлокомплексов [1–5]. Некоторые ФОС, в частности,

сложные эфиры фосфорных кислот, применяются в качестве высокоэффективных инсектицидов, например, хлорофос и другие. Кроме того, к ряду ФОС относятся активно используемые в сельском хозяйстве гербициды (глифосат [6, 7], глюфосинат аммоний [8] и пр.) (рис. 1).

В то же время в различных областях органического синтеза фосфиновые лиганды участвуют в каталитических реакциях от кросс-сочетания (реакция Соногаширы) до селективного гомогенного гидрирования (реакция с катализатором Уилкинсона) [9].

Эффективным методом синтеза, предполагающим использование ФОС, являются реакции Виттига [10,11] и Хорнера–Уодсворта–Эммонса [12–17], дающие возможность осуществить переход между различными классами органических веществ: от карбонильных соединений к алкенам.

Для создания прекурсоров вышеперечисленных реакций важное значение имеет реакция Михаэлиса–Арбузова, фактически ставшая удобным способом получения фосфонатов $R'-P(O)(OR)_2$ [18]. В классическом варианте реакция Арбузова (реакция Михаэлиса–Арбузова, перегруппировка Арбузова) представляет собой алкилирование триалкилфосфитов алкилгалогенидами с образованием диалкилфосфонатов (схема 1) [19].

В настоящее время ведутся попытки оптимизации технологии процессов получения прекурсоров по реакции Арбузова, для чего необходимо понимание физико-химических факторов, влияющих на кинетику превращения. Однако, несмотря на важность данного аспекта, систематических исследований кинетики данных реакций, включая влияние структуры и состава реагентов, растворителя и температуры, а также других физико-химических факторов, позволяющих изменять кинетику реакции, не проводилось. И только в одной из недавних статей были приведены расчетные данные для реак-

ции взаимодействия (2-хлор/бромэтил)бензола или метилхлорида/метилбромид с триметилфосфитом [20].

В данной работе проведено теоретическое исследование реакции этилхлорида/этилбромид с триметилфосфитом методами квантовой химии с целью анализа влияния природы галогена, растворителя и температуры на кинетику данной реакции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для теоретического исследования реакции этилхлорида и этилбромид с триметилфосфитом были построены соответствующие структурные модели, и в рамках теории функционала плотности с использованием функционала B3LYP [21–23] проведено моделирование превращения реагентов в фосфонат и соответствующий метилгалогенид. Показано, что реакция протекает в 2 стадии. Атом фосфора, входящий в состав триметилфосфита, имеет неподеленную электронную пару, которая на первой стадии взаимодействия атакует субстрат — алкилгалогенид, в результате чего получает подвижность галогенид-ион, который становится хорошей уходящей группой. На второй стадии реакции происходит атака галогенид-ионом одной из метоксигрупп фосфониевой соли с образованием метилгалогенида и упрочнением связи между кис-

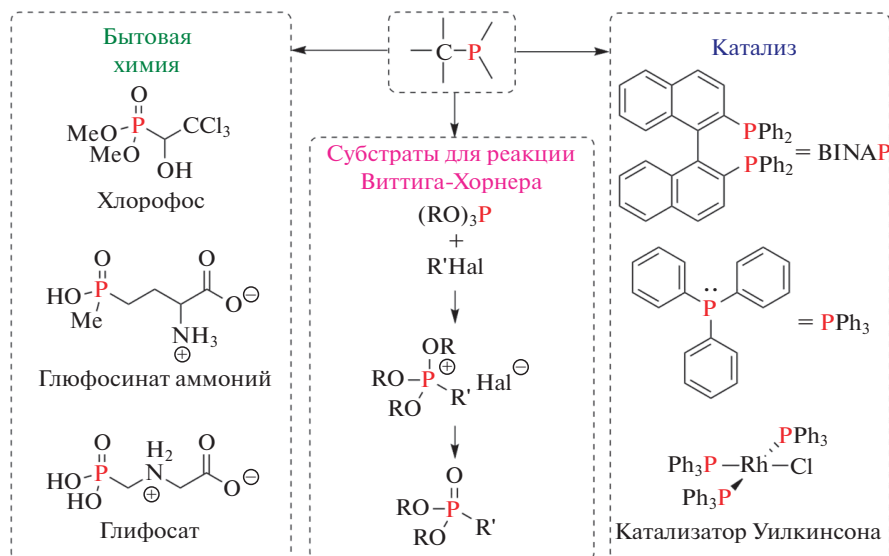
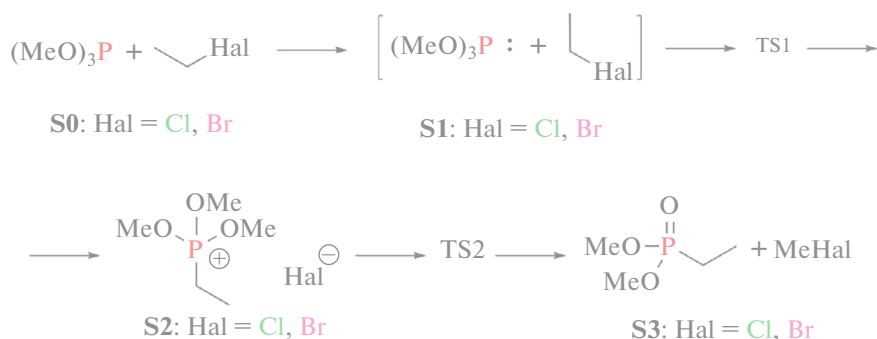


Рис. 1. Применение соединений, содержащих связь C–P, в прикладных областях органического синтеза и катализа, в агрохимии и бытовой химии

Схема 1. Стадии реакции Арбузова этилгалогенидов с триметилфосфитом.

лородом и фосфором (что является энергетически выгодным также по причине особого свойства фосфора — оксигенофильности) во втором ожидаемом продукте — фосфонате. Стадии изучаемой реакции представлены на схеме 1, а структура соответствующих реагентов, переходных состояний, продуктов и интермедиатов — на рис. 2.

Рассматриваемые реакции моделировали как в газовой фазе с диэлектрической постоянной $\epsilon = 1$, так и в сильно-поляризованной среде, представленной метанолом (в рамках модели COSMO [24]) как часто используемым для данной реакции растворителем с высокой диэлектрической проницаемостью $\epsilon = 32.7$. Реакцию в газовой фазе можно рассматривать также как реакцию в неполярной или малополярной среде, а реакцию в метаноле — как реакцию в сильнополярной органической среде. Кванто-

вохимические расчеты показывают, что схема реакции и структуры интермедиатов в неполярной и полярной средах очень схожи.

В структуре переходного состояния первой стадии реакции Арбузова происходит разрыв связи между атомом галогена и атомом углерода, координированным 3 заместителями — 2 атомами водорода и метильной группой. При этом образуется связь С–Р. На второй стадии реакции формируется связь между атомом галогена и атомом углерода, находящимся в окружении 3 атомов водорода и изначально принадлежащим триметилфосфиту. При этом происходит разрушение связи углерод–кислород. Связь атома фосфора с атомом кислорода становится более прочной. Интересно отметить, что длины связей между ключевыми реакционными атомами слабо зависят от полярности растворителя, замет-

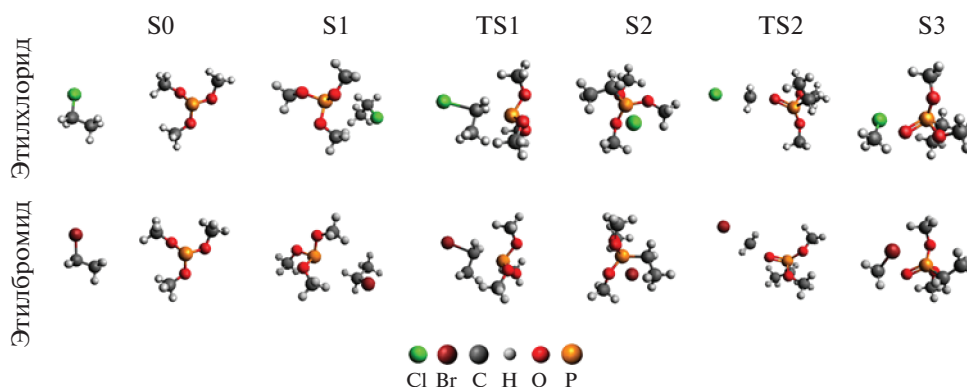


Рис. 2. Структура интермедиатов, переходных состояний и продуктов реакции образования фосфоната и метилгалогенидов по реакции Арбузова: **S0** — изолированные реагенты, **S1** — комплекс реагентов, **TS1** — первое переходное состояние, **S2** — комплекс-интермедиат, **TS2** — второе переходное состояние, **S3** — продукты реакции

но сказывается полярность только на длине связи $P=O$. Длины связей между ключевыми атомами в оптимизированных структурах исходных веществ, предложенных интермедиатов и продуктов представлены на рис. 3.

В преактивационном комплексе **S1**, по сравнению с изолированными реагентами, длины связи $C-Hal$ больше в случае проведения реакции в растворителе – метаноле. При этом, как правило, более длинные связи легче подвергаются разрыву. Длины связей $C-P$ в интермедиате **S2**, полученном как из хлорэтана, так и из бромэтана, имеют схожие значения и, следовательно, имеют прочность одного порядка и в газовой фазе, и в метаноле.

При переходе от газовой фазы к растворителю связь $C-P$ в продукте **S3** становится короче на 0.3–0.4 Å. Вероятно, полярный продукт сольватируется полярным метанолом, и связь $C-P$ упрочняется по сравнению со связью в газовой фазе, что делает более выгодным формирование продукта реакции.

Связанные с атомами кислорода метильные группы предположительно испытывают взаимное

отталкивание и способны к вращению, что делает эквивалентные связи $P-O$ неодинаковыми, в результате чего изолированный триметилфосфит **S0**, а также интермедиат **S2** приобретают несимметричное строение. Этим можно объяснить и различные длины связи $P-O$ в структуре продукта **S3**. Связь $P=O$ в продукте **S3** ожидаемо является более короткой и более прочной, чем связь $P-O$.

Во всех рассматриваемых случаях переходные состояния имеют тригонально-бипирамидальное строение, что характерно для реакций нуклеофильного замещения. Структуры переходных состояний и соответствующие им мнимые частоты колебаний представлены на рис. 4.

Проведенный нами квантово-механический расчет в предположении предложенного механизма свидетельствует о том, что энергия нулевых колебаний (ZPE) оказывает слабое влияние как на энергетические барьеры обеих стадий реакции Арбузова, так и на стабильность интермедиатов и продуктов. Электронная энергия при 0 К с учетом ZPE, а также значения термодинамических функций, получен-

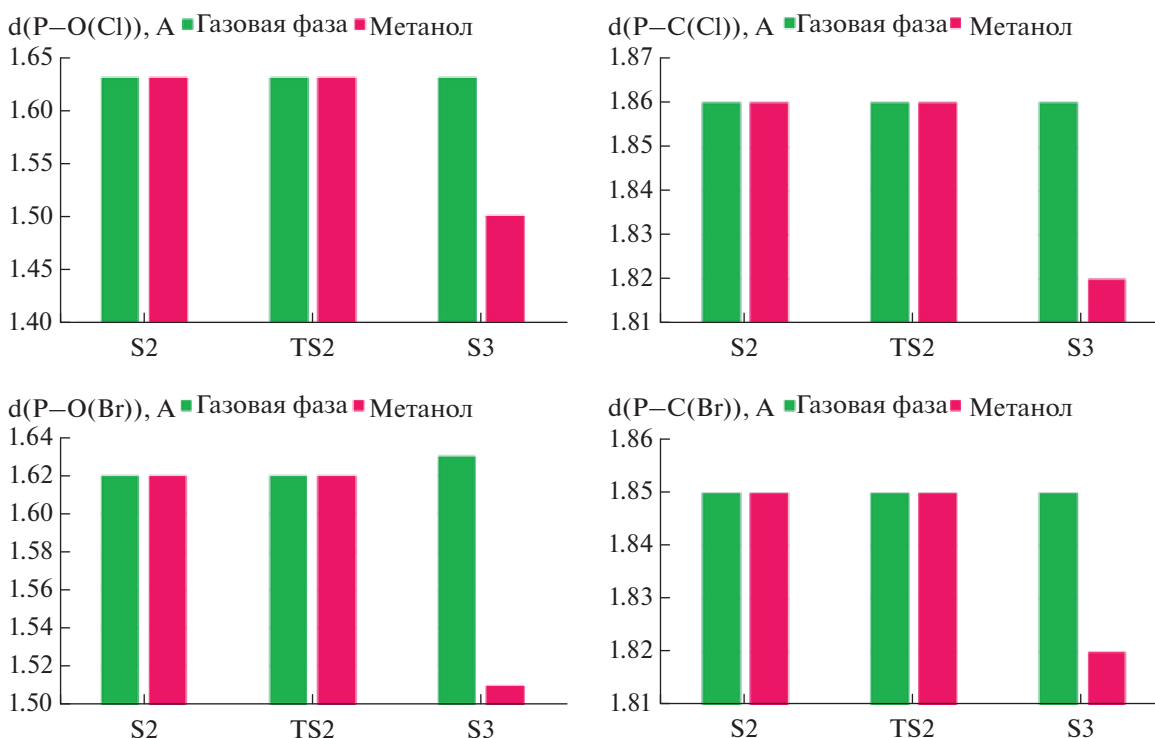


Рис. 3. Длины связей $C-P$ и $P-O$ в ключевых интермедиатах и продуктах реакции в газовой фазе и метаноле

ные квантово-химическими методами для реакции в газовой фазе (рис. 5) и растворителе (рис. 6) при температуре 298.15 К и давлении 1 атм, представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Расчеты показывают, что предложенный преактивационный комплекс **S1**, по сравнению с изолированными реагентами, стабилен только при рассмотрении электронной энергии (ΔE), электронной энергии с учетом поправки на нулевые колебания ($\Delta E + ZPE$) и энтальпии (ΔH), в то время как именно энтропийный вклад дестабилизирует его. Практически это может означать, что повышение температуры понижает устойчивость преактивационного комплекса и повышает барьер первой стадии реакции, который в этом случае должен рассчитываться по отношению к триметилфосфиту **S0**. В газовой фазе и в растворителе барьер первой стадии реакции повышается примерно на 10 и 13 ккал/моль, соответственно. Таким образом, снижение подвижности молекул реагентов в среде или по возможности умеренное повышение температуры (нагрев в любом случае необходим для преодоления барьеров реакции) может благоприятно сказываться на проведении первой стадии реакции. Кроме того, для данной стадии может быть особенно важно использование катализатора как в целях обще-

го снижения барьера реакции, так и для фиксации исходных реагентов вблизи друг друга в рамках преактивационного комплекса.

В газовой фазе основное отличие между реакциями с хлорэтаном и бромэтаном оказывается в энергиях переходных состояний, в то время как энергии реагентов **S0** и стабильных интермедиатов **S2** для хлорэтана и бромэтана практически идентичны. Переходные состояния **TS1** и **TS2**, образующиеся в процессе реакции Арбузова, а также конечные продукты **S3**, в случае хлорпроизводных обладают более высокой энергией, чем в случае бромпроизводных. Энергии активации каждой из 2 стадий при введении в виртуальную реакцию бромэтана оказались ниже, чем для системы с хлорэтаном в качестве реагента. Возможное объяснение состоит в том, что реакции нуклеофильного замещения брома протекают легче, чем хлора, поскольку в газовой фазе бром менее нуклеофилен и более мягок, по сравнению с хлором, и поэтому является более хорошей уходящей группой.

В то же время энергетические барьеры реакции, проводимой с использованием растворителя, в обоих случаях оказались ниже, чем реакции, осуществляемой в газовой фазе. В целом, это ожидаемый результат, так как в процессе реакции происходит разрыв и образование полярных связей. В этой ситуации полярная среда благоприятствует стабилизации интермедиатов. Особенно интересно, что полярный метанол значительно стабилизирует промежуточный продукт реакции Арбузова — **S2**. Поэтому реальное понижение энергетического барьера второй стадии реакции не так значительно и составляет около 10 ккал/моль для хлорида и 4 ккал/моль для бромида, что также ожидаемо в связи с меньшей полярностью бромсодержащих интермедиатов. Интересно, что фосфонат **S3**, в отличие от интермедиата **S2**, практически одинаково стабилизирован и в газовой фазе, и в метаноле для хлорэтана и бромэтана. Таким образом, можно сделать вывод о том, что повышение температуры данных реакций слабо влияет на термодинамику процесса и необходимо только для преодоления кинетических барьеров. В то же время использование полярных сред улучшает кинетику реакции, снижая соответствующие реакционные барьеры и значительно стабилизируя промежуточный комплекс **S2**. Кроме того, подходы,

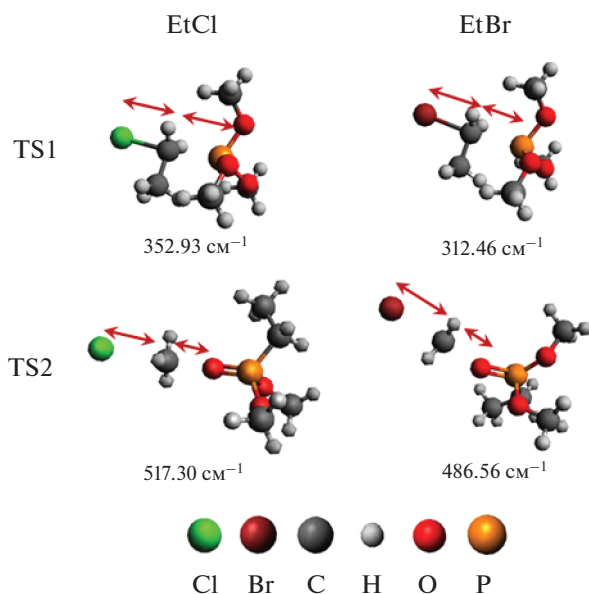


Рис. 4. Переходные состояния, величины и направления мнимых частот колебаний, соответствующих переходным состояниям

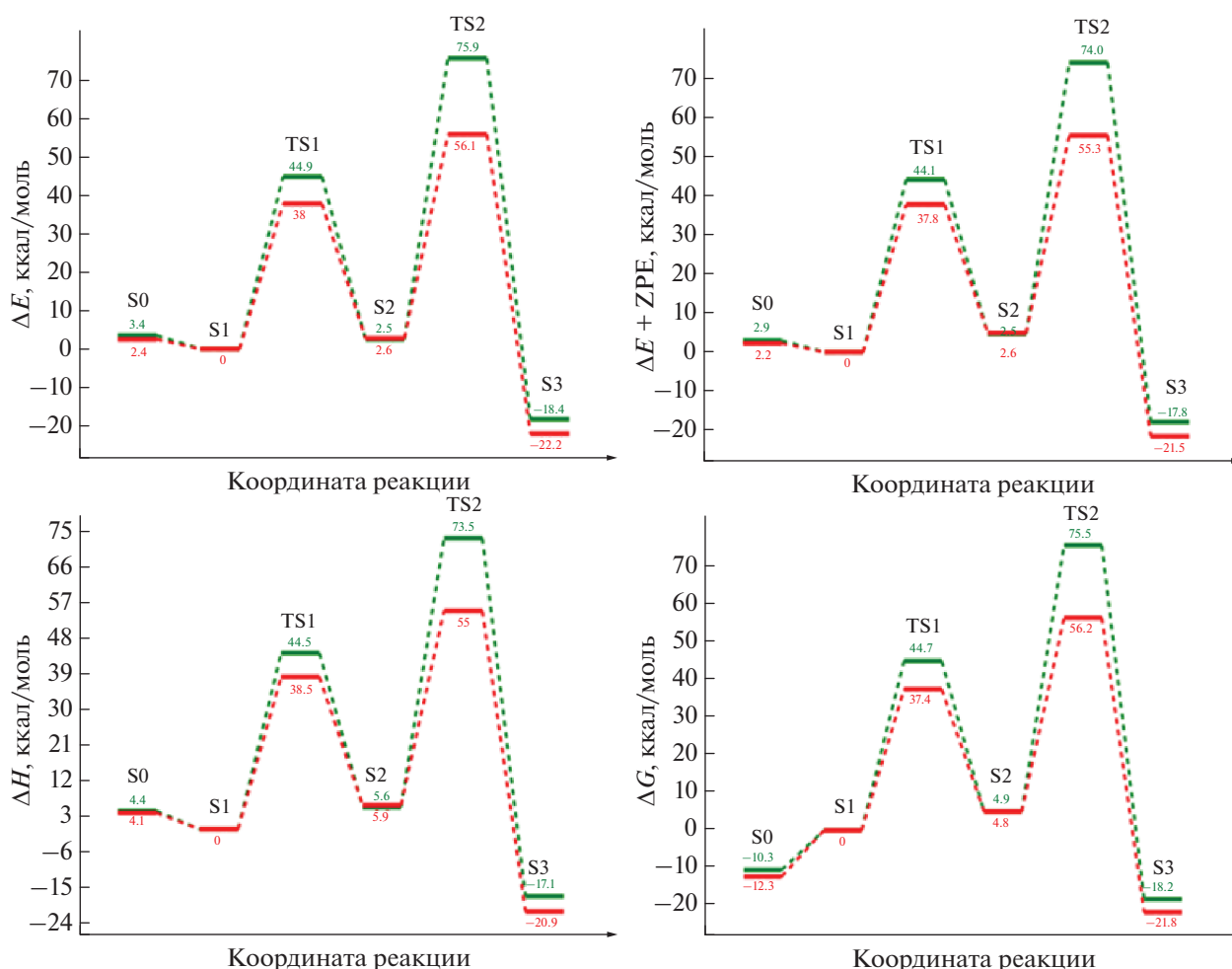


Рис. 5. Энергетические профили реакции Арбузова, осуществляемой в газовой фазе. Здесь и на рис. 6 зеленым цветом обозначен реакционный путь для хлорэтана, красным — для бромэтана

связанные с понижением мобильности реагентов, например, за счет повышения вязкости растворителя при сохранении достаточной скорости диффузии или фиксации реагентов, могут быть благоприятны для проведения первой стадии реакции. Наконец, использование катализатора может быть рекомендовано как для снижения кинетических барьеров реакции, так и для пространственной фиксации реагентов в непосредственной близости друг от друга на первой стадии.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Моделирование механизмов реакции Арбузова между этилхлоридом/этилбромидом и триметилфосфитом проводили в рамках теории функционала плотности (ТФП) с помощью программного

пакета MOLPRO [25] с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала B3LYP [21–23], часто применяемого для исследований в области органической химии ввиду качественного описания геометрических и энергетических параметров систем. Для описания волновой функции использовали атомный двухэкспоненциальный базисный набор cc-pVDZ [26]. Для нахождения механизма реакции проводили оптимизацию геометрии структур с поиском минимумов, соответствующих интермедиатам, и седловых точек, соответствующих переходным состояниям. Для подтверждения типа стационарных состояний и нахождения соответствующих термодинамических характеристик (энтальпии, энтропии, свободной энергии Гиббса) при температуре 298.15 К и давлении 1 атм проводили

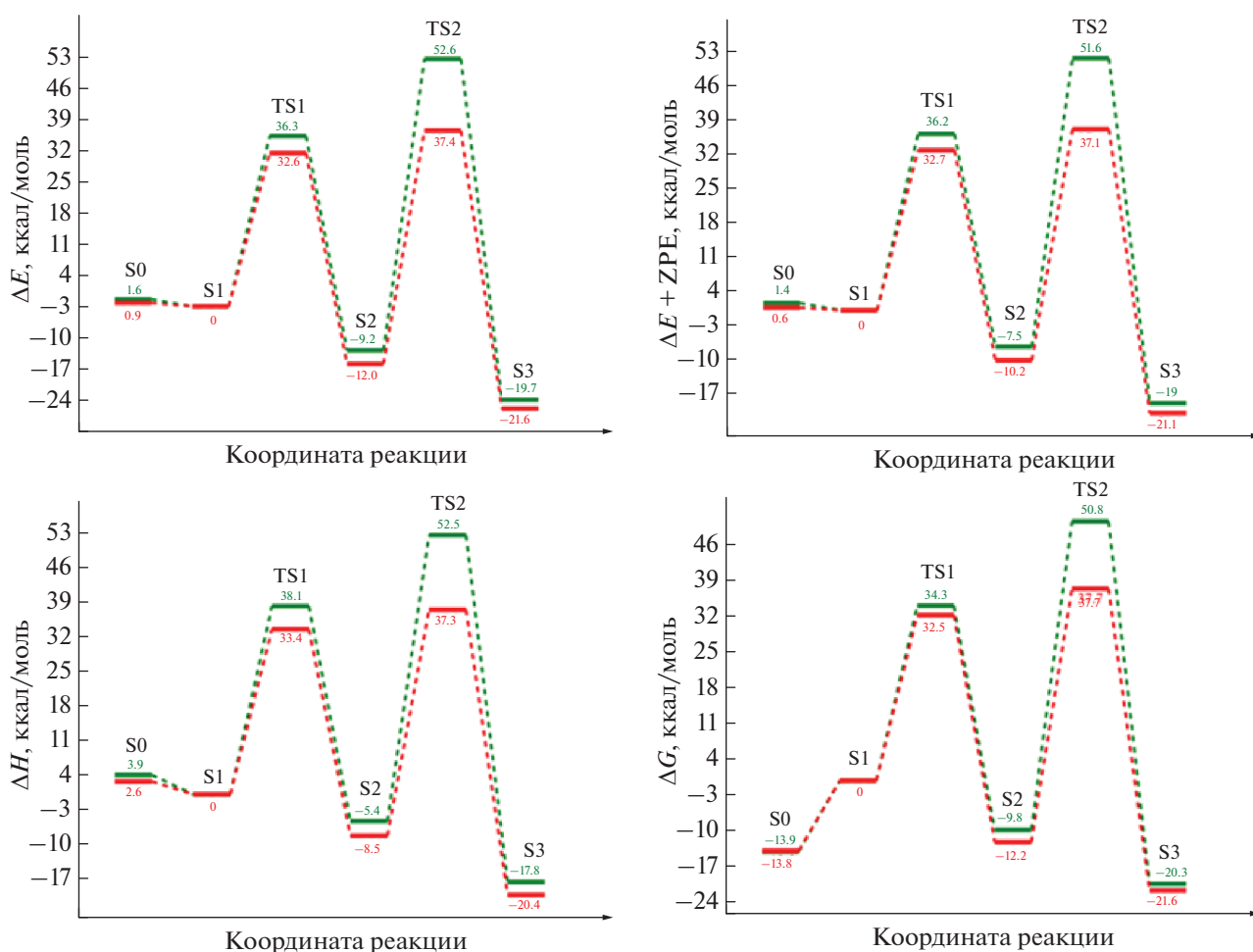


Рис. 6. Энергетические профили реакции Арбузова, осуществляемой в полярной среде – метаноле

дили расчеты колебательных частот в гармоническом приближении. Реакцию моделировали в газовой фазе ($\epsilon = 1$) и в метаноле ($\epsilon = 32.7$) как одним из наиболее полярных растворителей, используемых для данной реакции, с применением сольватационной модели COSMO [24]. Квантово-механические расчеты проводили на суперкомпьютере “Ломоносов-2” [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен механизм реакции Арбузова на примере взаимодействия хлор- и бромэтана с триметилфосфитом. Данная реакция представляет собой последовательное двойное нуклеофильное замещение с образованием соответствующих тригонально-бипирамидальных переходных состояний. Установлено, что температура не оказывает сильного влияния на энергетические барьеры и стабильность. Про-

межуточный продукт S_2 реакции в газовой фазе дестабилизирован по сравнению с комплексами S_1 и S_3 . В то же время при проведении реакции в метаноле за счет полярности растворителя происходит сольватация полярного соединения S_2 и понижение его энергии относительно предактивационного комплекса S_1 и реагентов S_0 . Предактивационный комплекс S_1 может дестабилизироваться по сравнению с изолированными реагентами S_0 из-за энтропийного вклада, поэтому рекомендуется снижение подвижности реагентов и использование умеренных температур. Также может быть рекомендовано использование катализатора не только для понижения непосредственно реакционных барьеров, но и для фиксации исходных реагентов в предактивационном комплексе. В газовой фазе бром менее нуклеофилен и, являясь более хорошей уxo-

Таблица 1. Термодинамические характеристики интермедиатов и продуктов реакции Арбузова в газовой фазе. За уровень отсчета в каждом случае принят комплекс **S1**

Субстрат	Стационарная точка	ΔE , ккал/моль	$\Delta E + \text{ZPE}$, ккал/моль	ΔH , ккал/моль	ΔG , ккал/моль
EtCl	S0	3.44	2.94	4.42	−10.53
	S1	0.00	0.00	0.00	0.00
	TS1	44.90	44.14	44.50	44.66
	S2	2.47	4.62	5.55	4.85
	TS2	75.86	74.04	73.54	75.53
	S3	−18.35	−17.81	−17.09	−18.23
EtBr	S0	2.43	2.16	4.07	−12.26
	S1	0.00	0.00	0.00	0.00
	TS1	37.99	37.77	38.54	37.41
	S2	2.63	4.88	5.93	4.82
	TS2	56.11	55.25	55.03	56.19
	S3	−22.21	−21.50	−20.89	−21.76

Таблица 2. Термодинамические характеристики интермедиатов и продуктов реакции Арбузова в метаноле. За уровень отсчета в каждом случае принят комплекс **S1**

Субстрат	Стационарная точка	ΔE , ккал/моль	$\Delta E + \text{ZPE}$, ккал/моль	ΔH , ккал/моль	ΔG , ккал/моль
EtCl	S0	1.64	1.39	3.91	−13.85
	S1	0.00	0.00	0.00	0.00
	TS1	36.33	36.23	38.05	34.30
	S2	−9.17	−7.49	−5.37	−9.82
	TS2	52.62	51.55	52.48	50.75
	S3	−19.71	−19.00	−17.78	−20.31
EtBr	S0	0.93	0.64	2.57	−13.84
	S1	0.00	0.00	0.00	0.00
	TS1	32.55	32.67	33.35	32.51
	S2	−11.96	−10.20	−8.53	−12.24
	TS2	37.39	37.12	37.25	37.66
	S3	−21.62	−21.05	−20.37	−21.60

дующей группой по сравнению с хлором, обладает большей подвижностью. В метаноле характеристики интермедиатов для хлора и брома сближаются за исключением переходного состояния **TS2**, также наблюдается общее понижение барьеров реакции и интермедиатов. Таким образом, использование полярного растворителя способствует протеканию реакции и может быть рекомендовано для ее ускорения.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Филиппова Анастасия Викторовна

Сызганцева Мария Алексеевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8070-104X>

Галицин Александр Павлович

Сызганцева Ольга Алексеевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0270-4621>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glueck D.S., *Top. Organomet. Chem.*, **2010**, *31*, 65–100. doi 10.1007/978-3-642-12073-2_4
2. Abakumov G.A., Piskunov A.V., Bochkarev M.N., Dzhe-milev U.M., Fedushkin I.L., Egorov M.P., Ananikov V.P., Averin A.D., Beletskaya I.P., Sinyashin O.G., Budnikova Yu.H., Burilov A.R., Gordeev E.G., Muzafarov A.M., Karasik A.A., Trofimov B.A., Cherkasov V.K., Trifonov A.A., Mironov V.F., Andreev M.V., Syroeshkin M.A., Gusarova N.K., Eremin D.B., Dyakonov V.A., Vereshchagin A.N., Jouikov V.V., Anisimov A.A., Arzumanyan A.V., Kononevich Yu.N., Temnikov M.N., Storozhenko P.A., Shcherbakova G.I., Amosova S.V., Potapov V.A., Shur V.B., Burlakov V.V., Bogdanov V.S., *Russ. Chem. Rev.*, **2018**, *87*, 393. doi 10.1070/RCR4795
3. Beletskaya I.P., Kazankova M.A., *Russ. J. Org. Chem.*, **2002**, *38*, 1391–1430. doi 10.1023/A:1022685801622
4. Schwan A.L., *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 218–224. doi 10.1039/B307538A
5. Selikhov A.N., Plankin G.S., Cherkasov A.V., Shavyrin A.S., Louyriac E., Maron L., Trifonov A.A., *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, 5325–5334. doi 10.1021/acs.inorgchem.9b00490
6. Потапов Р., *Химия, изменившая мир*, Издательские решения, **2018**.
7. Кузнецова Е.М., Чмиль В.Д., *Современные проблемы токсикологии*, **2010**, *1*, 87–95. ISSN 1609-0446
8. Schwartz D., Berger S., Heinzelmann E., Muschko K., Welzel K., Wohlleben W., *Appl. Environ. Microbiol.*, **2004**, *70*, 7093–7102. doi 10.1128/AEM.70.12.7093-7102.2004
9. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П., *Органическая химия в 4-х частях*, Москва: Лаборатория знаний, **2022**.
10. Maryanoff B.E., Reitz A.B., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 863–927. doi 10.1021/cr00094a007
11. Byrne P.A., Gilheany D.G., *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 6670–6696. doi 10.1039/c3cs60105f
12. Wadsworth W., *Org. React.*, **1977**, *25*, 73–253. doi 10.1002/0471264180.or025.025
13. Horner L., Hoffmann H.M.R., Wippel H.G., *Ber.*, **1958**, *91*, 61–63. doi 10.1002/cber.19580910113
14. Horner L., Hoffmann H.M.R., Wippel H.G., Klahre G., *Ber.*, **1959**, *92*, 2499–2505. doi 10.1002/cber.19590921017
15. Wadsworth W.S., Jr., Emmons W.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733. doi 10.1021/ja01468a042
16. Wadsworth W.S., Jr., Emmons W.D., *Org. Synth.*, **1973**, *5*, 547. doi 10.15227/orgsyn.045.0044
17. Wadsworth W.S., Jr., Emmons W.D., *Org. Synth.*, **1965**, *45*, 44. doi 10.15227/orgsyn.045.0044
18. Ferao A.E., *J. Phys. Chem.*, **2017**, *121*, 6517–6522. doi 10.1021/acs.jpca.7b06262
19. Michaelis A., Kaehne R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, *31*, 1048–1055. doi 10.1002/cber.189803101190
20. Toupay T., Monbaliu J.-C.M., *Org. Process Res. Dev.*, **2022**, *26*, 467–478. doi 10.1021/acs.oprd.1c00472
21. Becke A.D., **1988**, *38*, 3098–3100. doi 10.1103/physrev.38.3098

22. Lee C.T., Yang W.T., Parr R.G., *Phys. Rev.*, **1988**, 37, 785–789.
doi 10.1103/physrevb.37.785
23. Vosko S.H., Wilk L., Nusair M., *Can. J. Phys.*, **1980**, 58, 1200–1211.
doi 10.1139/P80-159
24. Klamt A., Schüürmann G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1993**, 799–805.
doi 10.1039/P29930000799
25. Werner H.-J., Knowles P.J., Knizia G., Manby F.R., Schütz M., *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, **2012**, 2, 242–253.
doi 10.1002/wcms.82
26. Dunning T., *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90, 1007.
doi 10.1063/1.456153
27. Voevodin V.V., Antonov A.S., Nikitenko D.A., Shvets P.A., Sobolev S.I., Sidorov I.Y., Stefanov K.S., Voevodin V.V., Zhumatiy S.A., *Supercomput. Front. Innov.*, **2019**, 6, 4–11.
doi 10.14529/jsfi190201

Theoretical Study by DFT Method of the Arbuzov Reaction Mechanism Between Ethyl Halogenides and Trimethoxyphosphine

A. V. Filippova^a, M. A. Syzgantseva^b, A. P. Galitsin^a, and O. A. Syzgantseva^a

^aLomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Russia, 119992 Moscow, Leninskie Gory, 1 building 3

^bMendelev University of Chemical Technology, Department of Physics, Russia, 125047 Moscow, Miusskaya Ploshchad, 9 building 3

*e-mail: osygzantseva@gmail.com

Received April 18, 2023; Revised May 15, 2023; Accepted May 20, 2023

The mechanism of the reaction between ethyl chloride or ethyl bromide with trimethoxyphosphine in a non-polar ($\epsilon = 1$) and polar medium (methanol, $\epsilon = 32.7$) was studied within the density functional theory (DFT) using MOLPRO program. It was shown that the reaction occurs in 2 stages: first, a nucleophilic attack of the carbon atom by phosphorus occurs, followed by the interaction of methyl of one of the methoxy groups with the halide. The limiting stage in all cases is the second stage of the reaction, the barrier of which is approximately 1.5 times higher than the barrier of the first. The reaction barriers are lower for the reaction of ethyl bromide, while the stabilization energies of the intermediate complexes and products are almost the same for chloride and bromide. Temperature in general has little effect on the reaction profile, with the exception of entropic destabilization of the initial complex. At the same time, the usage of a polar solvent accelerates the reaction process, lowering the barriers and stabilizing the intermediates, and can be recommended for carrying out the reaction.

Keywords: formation of C–P bond, density functional theory, reaction kinetics, solvent effect, temperature effect