

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 60
номер 6
2024



НАУКА
— 1727 —



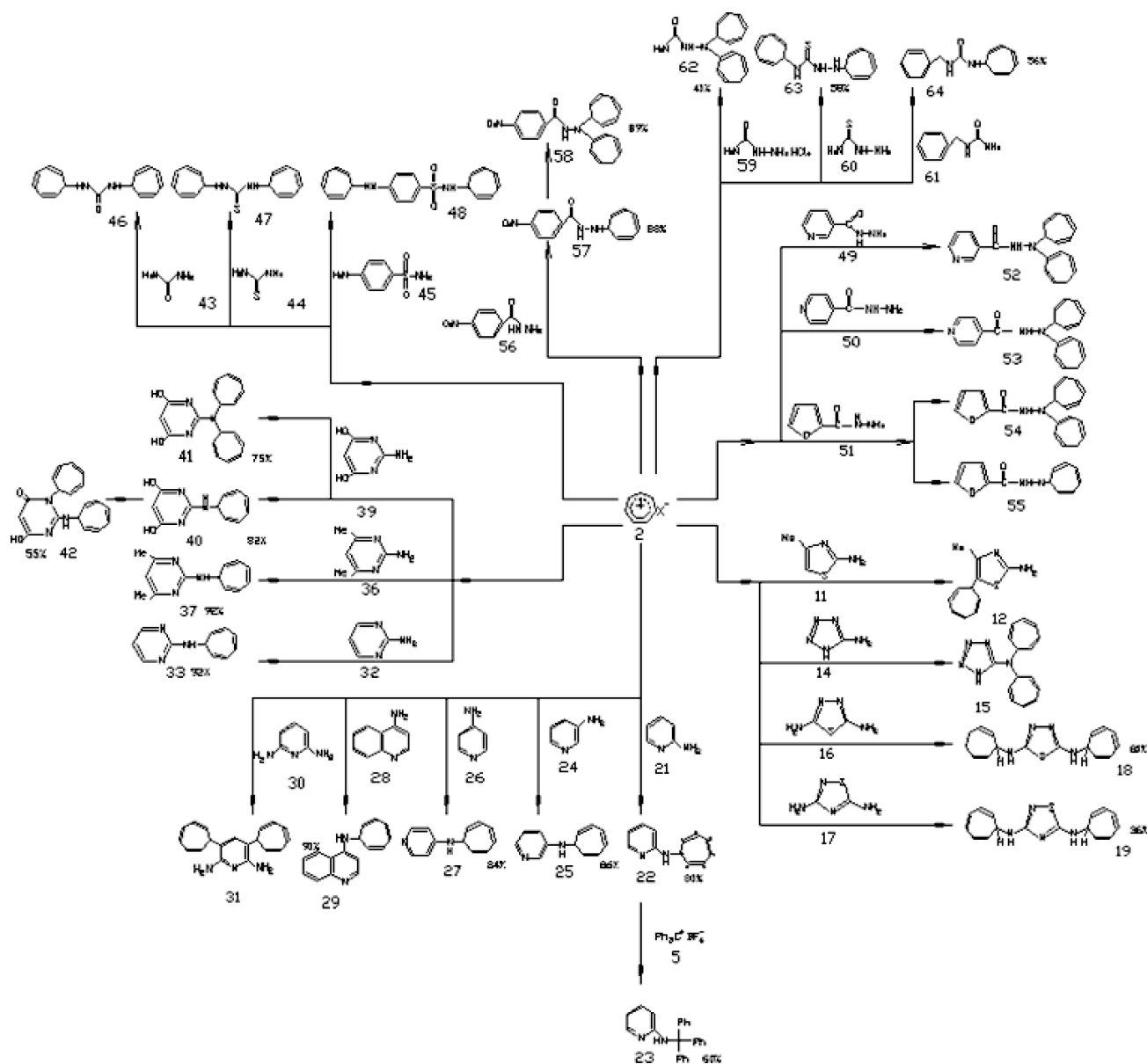
СОДЕРЖАНИЕ

Том 60, номер 6, 2024

Нуклеофильная функционализация солей тропилия гетероциклическими аминами, амидами или гидразидами карбоновых кислот

Юнникова Л.П., Пшеницына О.В.

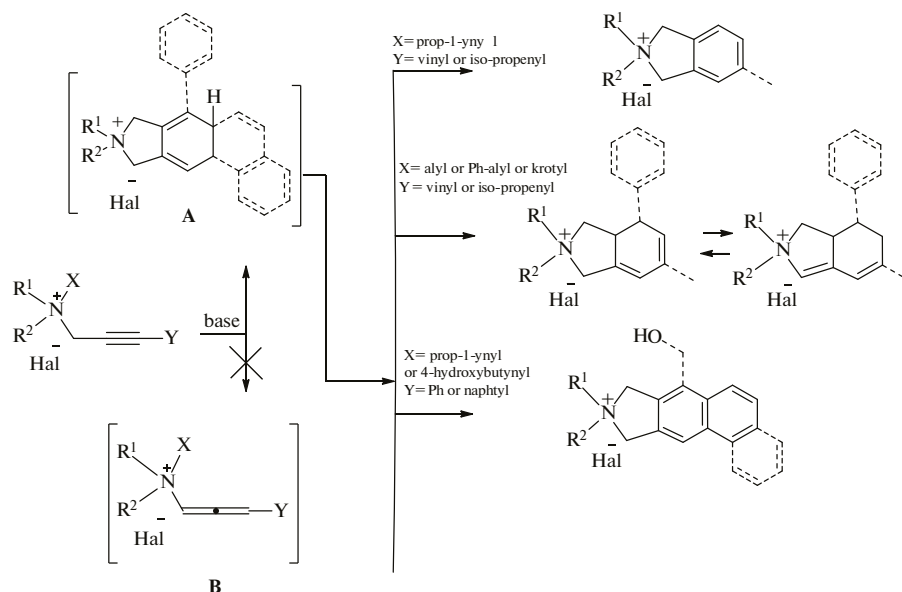
705



О механизме внутримолекулярной циклизации четвертичных аммониевых солей, содержащих, наряду с β, γ -непредельными группами, различные π^4 -фрагменты

Геворгян А.Р., Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В.

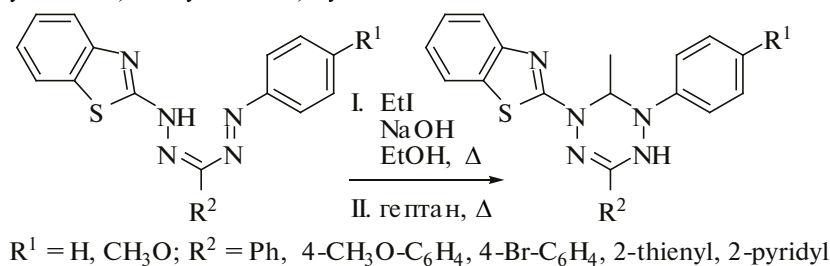
721



Синтез, спектральные, электрохимические свойства, антиоксидантная и противовирусная активность новых 2-[5-арил-6-метил-3-арил/тетарил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолов

Федорченко Т.Г., Липунова Г.Н., Волобуева А.С., Зарубаев В.В., Валова М.С., Щепочкин А.В., Аверков М.А., Тунгусов В.Н., Слепухин П.А., Чупахин О.Н.

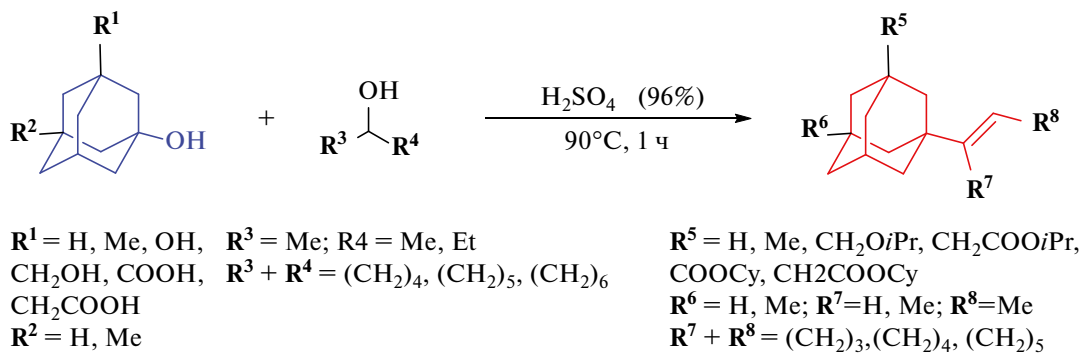
736

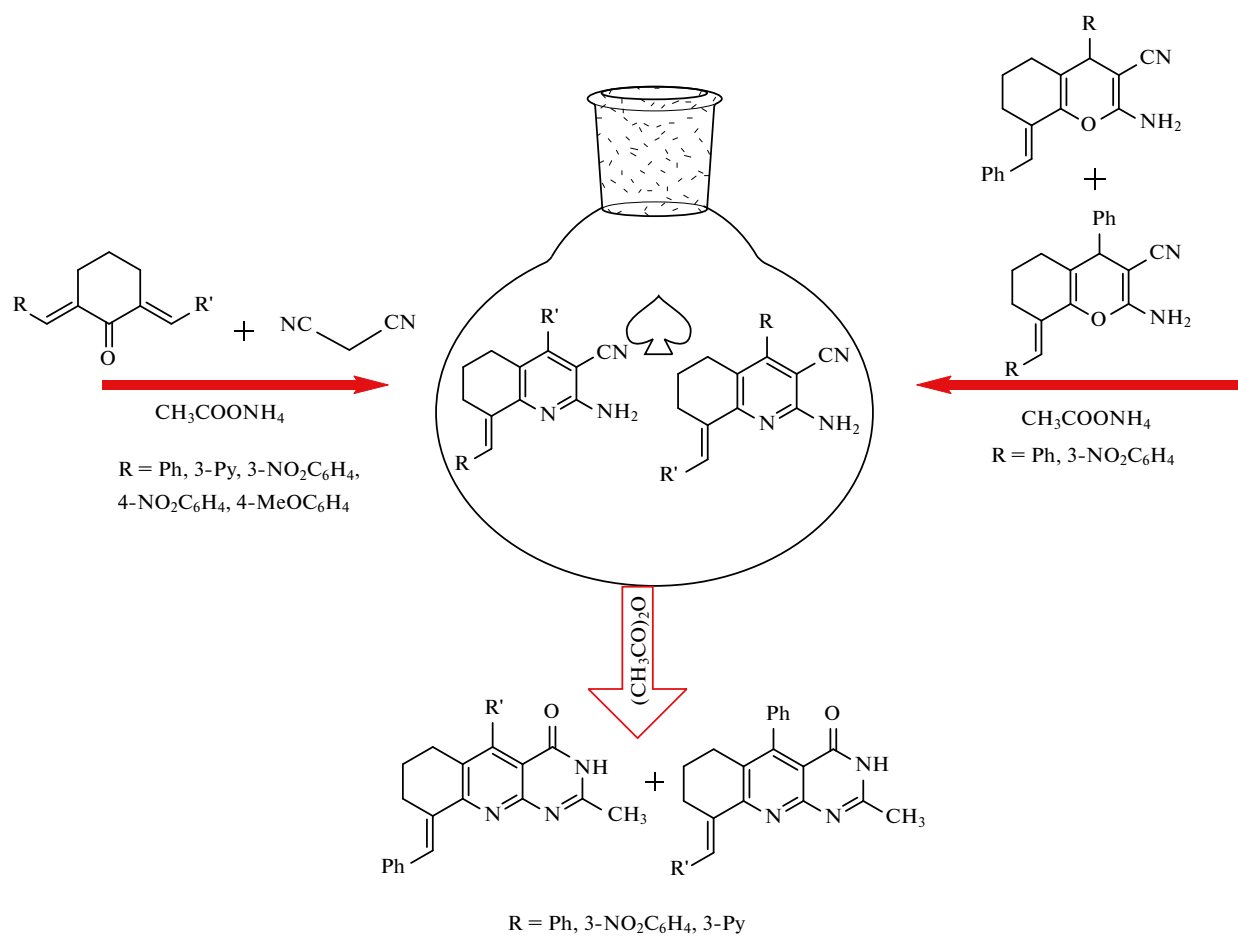
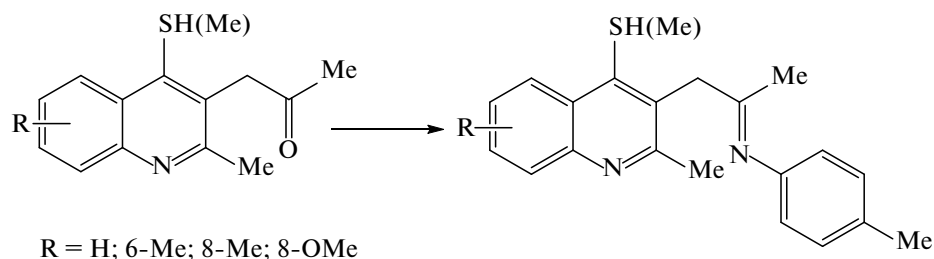


Алкенилирование гидроксипроизводных адамантана спиртами в присутствии серной кислоты

Баймуратов М.Р., Аристова У.М., Шишкина М.С., Леонова М.В., Климочкин Ю.Н.

749

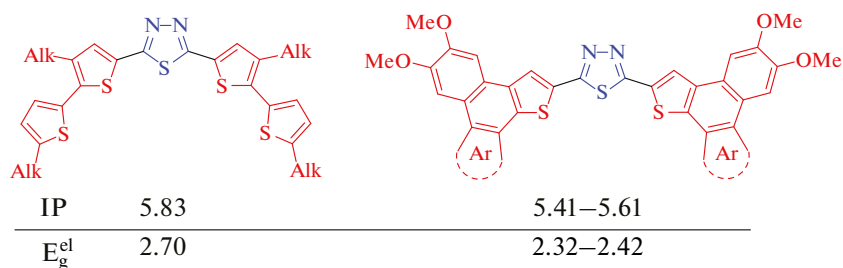




Синтез, фотофизические и электрохимические свойства сопряженных систем донор–акцептор–донор на основе 1,3,4-тиадиазола и конденсированных производных нафто[2,1-*b*]тиофена

Ульянкин Е.Б., Костюченко А.С., Фисюк А.С.

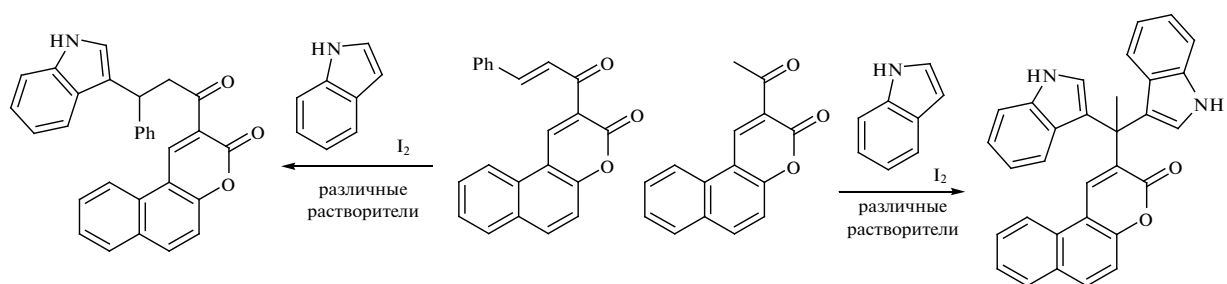
779



Синтез и влияние на пролиферацию и редокс-состояние клеток глиомы крысы линии С6 новых индолсодержащих производных бензо[*f*]кумарина

Кулагова Т.А., Шумский В.А., Минеева И.В.

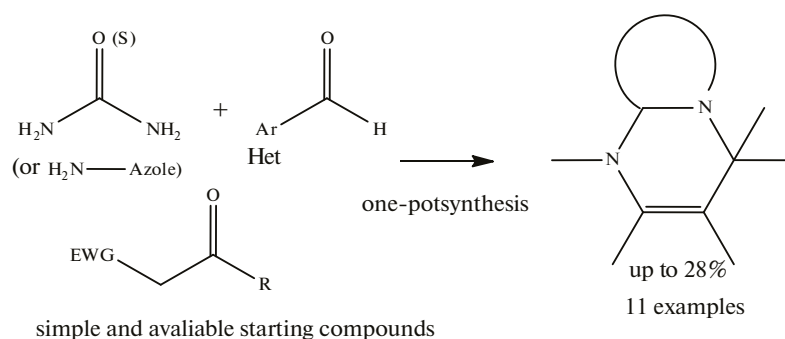
789



Синтез би- и полициклических производных пиримидина

Сокольникова Т.В., Пройдаков А.Г., Пензик М.В., Кижняев В.Н.

801



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Аверков М.А.	736	Климочкин Ю.Н.	749	Сокольникова Т.В.	801
Айрапетян Л.В.	721	Костюченко А.С.	779	Тунгусов В.Н.	736
Алексамян И.Л.	761	Кривенько А.П.	769	Ульянкин Е.Б.	779
Амбарцумян Л.П.	761	Кулагова Т.А.	789	Федорченко Т.Г.	736
Аристов У.М.	749	Леонова М.В.	749	Фисюк А.С.	779
Баймуратов М.Р.	749	Липунова Г.Н.	736	Чупахин О.Н.	736
Валова М.С.	736	Минеева И.В.	789	Чухаджян Э.О.	721
Василькова Н.О.	769	Никулин А.В.	769	Шишкина М.С.	749
Волобуева А.С.	736	Пензик М.В.	801	Шумский В.А.	789
Геворгян А.Р.	721	Пройдаков А.Г.	801	Щепочкин А.В.	736
Зарубаев В.В.	736	Пшеницына О.В.	705	Юнникова Л.П.	705
Кижняев В.Н.	801	Слепухин П.А.	736		

Посвящается памяти профессора, доктора химических наук З.Н. Парнес

УДК: 547.233; 547.46'054.4; 547.46'054.81

НУКЛЕОФИЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ АМИНАМИ, АМИДАМИ ИЛИ ГИДРАЗИДАМИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2024 г. Л. П. Юнникова, О. В. Пшеницына*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет им. Д.Н. Прянишникова», Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 23

*e-mail: ctb00@rambler.ru; yunnikova@yahoo.com

Поступила в редакцию 06.09.2023 г.

После доработки 27.09.2023 г.

Принята к публикации 29.09.2023 г.

В обзоре обобщены результаты по новым реакциям нуклеофильной функционализации солей тропилия гетероциклическими аминами, амидами или гидразидами монокарбоновых кислот за последние 10 лет.

Ключевые слова: химическая стабильность — высокая реакционная способность солей тропилия; некаталитическая *N*- или *C*-функционализация солей тропилия; амины, амиды, гидразиды; противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0514749224060012, EDN: QZXEUH

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛЫ

1.1. *C*- или *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРАТА ТРОПИЛИЯ 2-АМИНО-4-МЕТИЛТIAЗОЛОМ ИЛИ 5-АМИНОТETPAЗОЛОМ

1.2. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ ДИАМИНОТIAЗОЛАМИ

2. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛЫ. АМИНОПИРИДИНЫ

2.1. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ХЛОРИДА ТРОПИЛИЯ 2-АМИНОПИРИДИНОМ

2.2. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ 2-,3-,4-АМИНОПИРИДИНАМИ ИЛИ 4- АМИНОХИНОЛИНОМ

2.3. *C*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ 2,6-ДИАМИНОПИРИДИНОМ

3. АМИНОПИРИМИДИНЫ

3.1. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ, КСАНТИЛИЯ ИЛИ ТРИТИЛИЯ 2-АМИНОПИРИМИДИНОМ

3.2. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ ИЛИ ТРИТИЛИЯ 4,6-ДИЗАМЕЩЕННЫМИ 2-АМИНОПИРИМИДИНАМИ

3.3. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ СОЛИ ТРОПИЛИЯ 2-АМИНО-4,6-ДИГИДРОКСИПИРИМИДИНОМ

4. АМИДЫ

4.1. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРАТА ТРОПИЛИЯ АМИДАМИ СУЛЬФАНИЛОВОЙ, ТИО- И УГОЛЬНОЙ КИСЛОТ

5. ГИДРАЗИДЫ

5.1. СОЛИ ТРОПИЛИЯ КАК РЕАГЕНТЫ ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ ГИДРАЗИДОВ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КИСЛОТ

5.2. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРАТА ТРОПИЛИЯ ГИДРАЗИДАМИ *N*-НИТРОБЕНЗОЙНОЙ, ТИО- И КАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТ ИЛИ БЕНЗИЛКАРБАМИДОМ

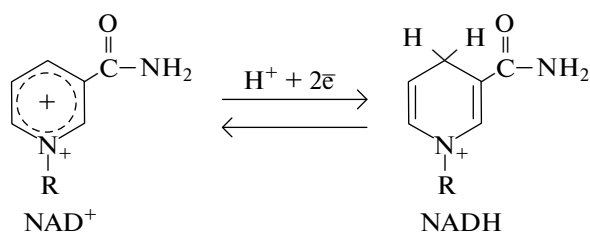
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к химии небензоидных ароматических катионов (НАК) в значительной мере связан с поиском среди их производных веществ, обладающих биологической активностью [1–4].

Доступные небензоидные ароматические катионы *N*-метилакридиния **1**, тропилия **2**, тиоксантилия **3** или ксантилия **4** относятся к группе соединений, моделирующих свойства кофактора никотинамидадениндинуклеотида (NAD), окисленная и восстановленная формы которого обозначаются как NAD^+ и NADH [5].



Связь термодинамической стабильности и реакционной способности НАК

НАК значительно отличаются по устойчивости, характеризуемой значениями термодинамического параметра pK_{R}^+ (таблица) [6].

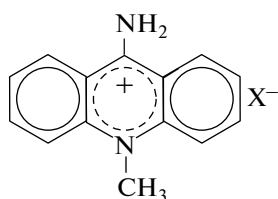
Анализ величин pK_{R}^+ небензоидных ароматических катионов **1–4** свидетельствует о том, что катион *N*-метилакридиния **1** более стабилен по сравнению с катионами тропилия **2**, тиоксантилия **3** и ксантилия **4**.

В таблице приведено значение pK_{R}^+ для катиона тритилия **5**, который не относится к группе небензоидных ароматических катионов и используется для сравнения в синтезе [7], что важно для рассмотрения общих свойств карбениевых ионов. Устойчивость катиона *N*-метилакридиния подтверждена синтезом также устойчивого катиона 10-метил-9-аминоакридиния [8, 9].

Таблица. Связь термодинамической стабильности и реакционной способности НАК

№ соединения	Наименование соединения	Структура	pK_{R}^+
1	<i>N</i> -метилакридиний		9,83
2	тропилий		4,75
3	тиоксантилий		-0,21
4	ксантилий		-0,84
5	трителий	$> \text{Ph}_3\text{C}^+ \text{X}^-$ для сравнения	-6,63

$\text{X} = \text{BF}_4, \text{ClO}_4$



Катион 10-метил-9-аминоакридиния

$X = \text{BF}_4, \text{ClO}_4$

Ранее [3] обобщены сведения о реакциях нуклеофильного *N*- или *C*-аминирования электронодефицитных солей тропилия анилином или ариламинами и рассмотрены их особенности, заключающиеся:

1) в значительном влиянии на этот процесс растворителя, аниона в соли тропилия, заместителя в ариламине;

2) в значимых результатах противомикробной активности ариламинов, содержащих 1,3,5-циклогептатриеновый фрагмент, в отношении штаммов *St. aureus* и *Candida albicans* в интервале концентраций 31.2–62.5 мкг/мл для *St. aureus* и 15.6–31.2 мкг/мл для *C. albicans* [2];

3) в использовании в роли активатора имидазола, необходимого в ряде случаев для осуществления процессов тропилирования ариламинов.

Так, *N*-функционализация тетрафторбората тропилия **2** низкоосновными ароматическими аминами ($\text{pK}_{\text{BH}^+} \sim 1.0\text{--}2.0$), в частности паранитроанилином (**6**), возможна в присутствии гетероциклического основания — имидазола **7** ($\text{pK}_{\text{BH}^+} = 7$), который образует с солью тропилия комплекс **A**, передает тропилиевый цикл аминогруппе паранитроанилина и образует соль с более основной минеральной кислотой (схема 1). В этой реакции имидазол выполняет роль переносчика тропилиевого фрагмента к аминогруппе паранитроанилина [6].

Однако взаимодействие более основного 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина (**8**) ($\text{pK}_{\text{a}^+} = 10.73$) с солями тропилия **2**, ксантилия **4** или тритилия **5** в присутствии имидазола **7** (схема 2) [10] свидетельствует об:

1) устойчивости 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-циклогепта-2,4,6-триениланилина **9**;

2) дегидрировании промежуточного продукта *N*-ксантен-9-ил-4-(1',3',5'-циклогептатриенил)анилина (**B**) с образованием продукта **10**;

3) отсутствии взаимодействия амина **8** с менее устойчивым перхлоратом тритилия **5** ($\text{pK}_{\text{R}^+} = -6.63$), что указывает на связь между устойчивостью карбениевых ионов и возможностью образования новых органических соединений (схема 2).

Ценность доступных и реакционноспособных солей тропилия состоит в легкости их *C*-или *N*-функционализации ароматическими [1, 2] или гетероциклическими аминами [11], а также амидами [12] или гидрамидами монокарбоновых кислот [14]. Как эффективные реагенты соли тропилия используют в синтезе 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина [2] и 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-циклогепта-2,4,6-триениланилина [1], обладающих выраженной противомикробной активностью.

Целью данной обзорной статьи являлось обобщение сведений о некаталитических реакциях солей тропилия с гетероциклическими аминами ряда 2-аминотиазола, 5-аминотетразола, аминопиридинов, аминопиримидинов, а также с амидами сульфаниловой, тио- и угольной кислот; диаминами ряда пиридина или тиадиазолов [14, 15].

1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛЫ

1.1. *C*- или *N*-функционализация тетрафторбората тропилия 2-амино-4-метилтиазолом или 5-аминотетразолом

Пятичленные серу- и азотсодержащие гетероциклы занимают важное место в химии гетероциклических соединений, что связано с их высокой биологической активностью [16, 17].

Для изучения возможности взаимодействия тетрафторбората тропилия с пятичленными гетероциклическими аминами были выбраны 2-амино-4-метилтиазол и 5-аминотетразол. Для этих соединений методом квантовой химии

Схема 1

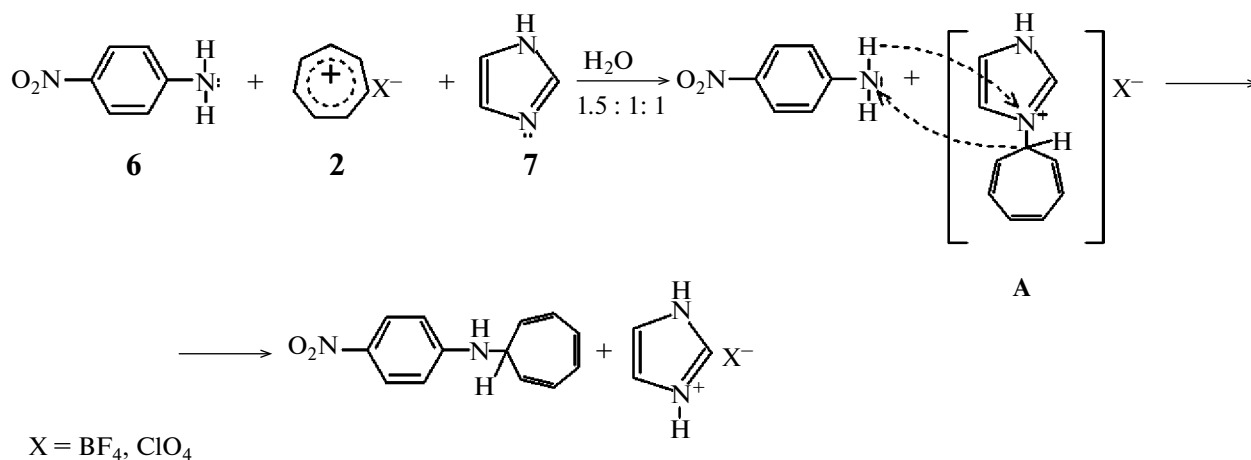
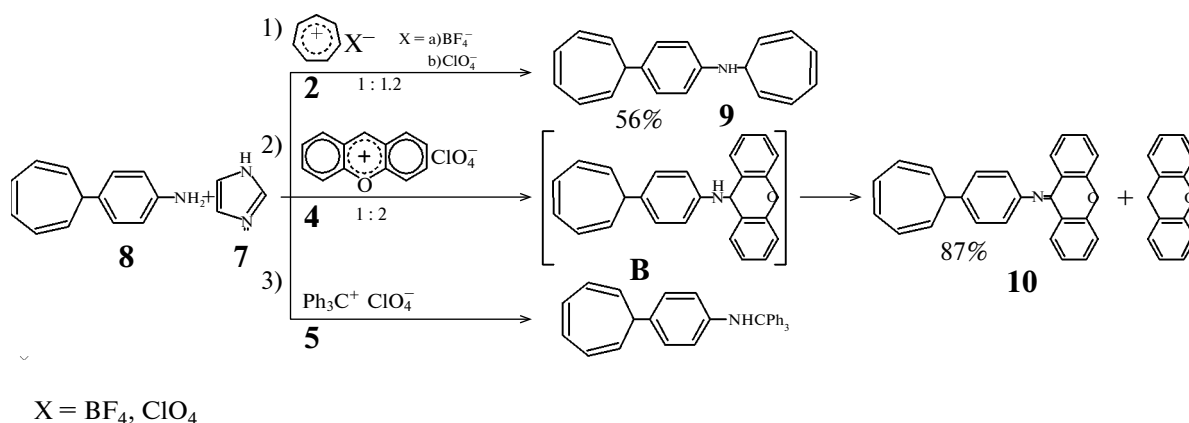


Схема 2



АМ1 осуществлены расчеты зарядов на реакционных центрах (рис. 1), что позволило предположить, что взаимодействие указанных аминов с солями тропилия может контролироваться преимущественно отрицательным зарядом на атоме С⁵ углерода 4-метил-2-аминотиазола и отрицательным зарядом на атоме азота аминогруппы 2-аминотетразола [18].

Экспериментально установлено, что взаимодействие 2-амино-4-метилтиазола **11** с тетрафторборатом тропилия **2** протекает как С-функционализация по атому С⁵ углерода гетероцикла **11** и сопровождается образованием 4-метил-5-циклогепта-1,3,5-триенил-2-аминотиазола **12** (схема 3).

Высокая температура плавления ($t_{\text{пл}} = 144\text{--}145^\circ\text{C}$) соединения **12** (по сравнению с исход-

ным 2-амино-4-метилтиазолом с $t_{\text{пл}} = 45^\circ\text{C}$), очевидно, связана с образованием димерных соединений **13** за счет водородных связей (рис. 2).

Взаимодействие 5-аминотетразола **14** с тетрафторборатом тропилия **2** протекает как N-функционализация соли и сопровождается замещением 2 атомов водорода в аминогруппе соединения **14** на 2 тропилиевых фрагмента и не зависит от соотношения исходных реагентов (схема 4).

Так, при соотношении 1:1, 1:2 или 1:3 5-аминотетразола **14** и тетрафторбората тропилия **2** монопродукт не образуется, выход продукта реакции 2-(N,N-дициклогепта-1,3,5-триениламино)тетразола **15** возрастает соответственно от 28 до 98%.

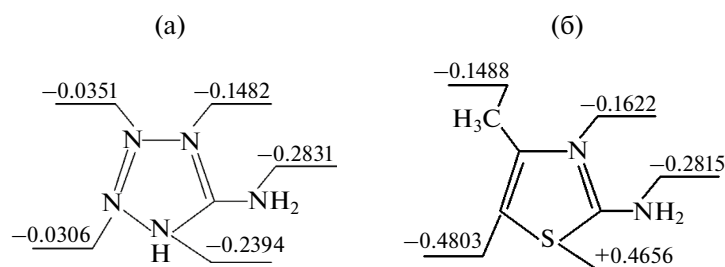


Рис. 1. Заряды на атомах в 2-амино-4-метилтиазоле (а) и 5-аминотетразоле (б)

1.2. *N*-Функционализация солей тропиля диаминотиазолами

Взаимодействие солей тропиля с 2,5-диамино-1,3,4- или 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазолами сопровождается образованием новых продуктов замещения атомов водорода у 2 аминогрупп в тиadiaзолах.

При взаимодействии тетрафторбората тропиля **2** с диаминами **16** или **17** при комнатной температуре в среде воды при соотношении исходных реагентов 2:1 или 3:1 получены (схема 5) соответственно *N*²,*N*⁵-(дициклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2,5-диамин (**18**) и *N*³,*N*⁵-(дициклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3,5-диамин (**19**) [19].

Для диамина **16** этот процесс может сопровождаться дегидрированием соединения **18** и последующим сужением одного из тропилевых фрагментов. В результате был получен *N*²-бензилиден-*N*⁵-(циклогепта-2',4',6'-триен-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2,5-диамин (**20**), который является устойчивым соединением [19].

2. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛЫ. АМИНОПИРИДИНЫ

Особенность 2-,3-,4-аминопиридинов и 4-аминохинолина состоит в том, что они имеют 2 реакционных центра — атом азота пиридинового цикла и аминогруппу. Кроме того, для

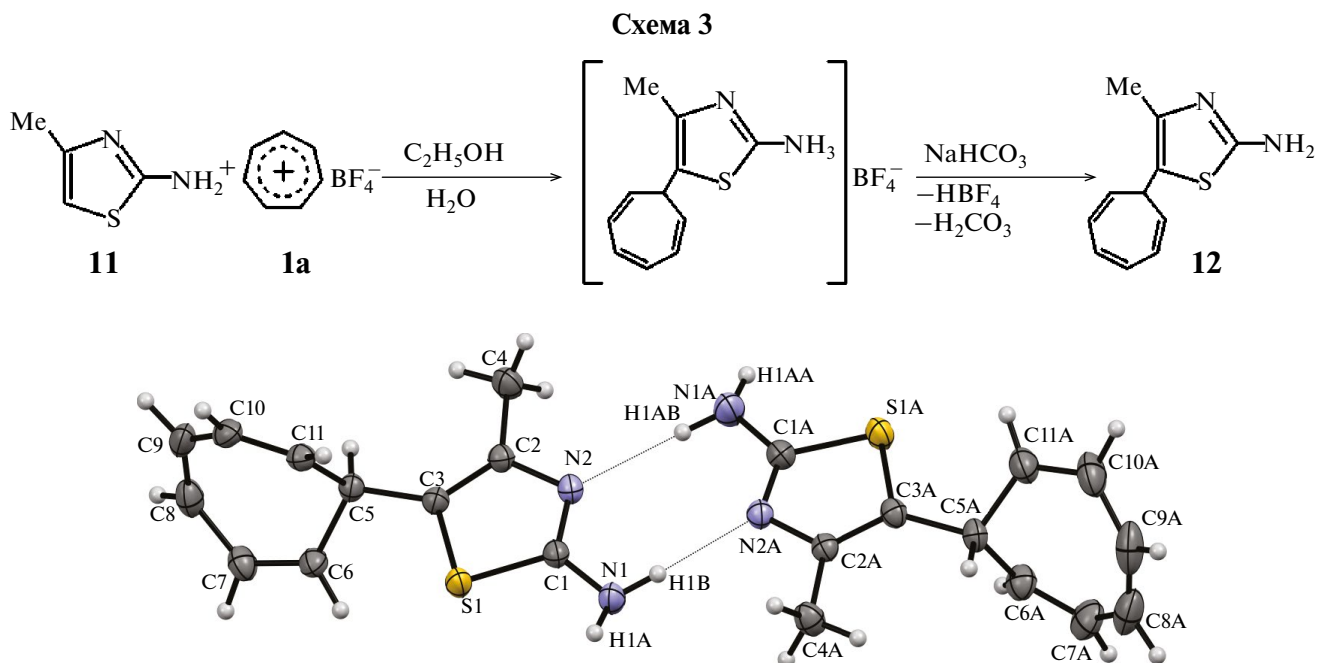


Рис. 2. Общий вид молекул димерного соединения **13** по данным рентгеноструктурного анализа (РСА) в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности [18].

2- или 4-аминопиридинов и 4-аминохинолина характерна амин-иминная таутомерия [20].

2.1. *N*-Функционализация хлорида тропилия 2-аминопиридином

Нуклеофильная функционализация гидролитически неустойчивого хлорида тропилия **2** [21] 2-аминопиридином **21**, имеющим 2 нуклеофильных центра: эндоциклический атом азота кольца и экзоциклический атом азота аминогруппы, протекает селективно только по экзоциклическому атому азота с образованием *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопиридина **22** (схема 6) с высоким выходом [22].

2-Аминопиридин в данном случае ведет себя как однокислотное основание в отличие от его взаимодействия с аллилбромидом [23], при котором оба центра — эндоциклический и экзоциклический — принимают участие в реакции.

Важно, что соединение **22** устойчиво, оно не подвергается дегидрированию избытком соли тропилия или сужению тропилиевого цикла (схема 7) в отличие от продуктов реакций ароматических аминов с солями тропилия [21].

При попытке использовать тетрафторборат тритилия **5** в качестве дегидрирующего агента для *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопиридина (**22**) была обнаружена новая реакция замены 1-,3-,5-циклогептатриенового фрагмента в соединении **22** на более электрофильный трифенилметильный заместитель с образованием *N*-тритил-2-аминопиридина **23** (схема 7), структура которого доказана методами масс-спектрометрии, ЯМР ^1H спектроскопии. Структуры соединений **22** и **23** подтверждены методом РСА.

Устойчивость соединения **23** (схема 7) связана не только с высокой основностью 2-аминопиридина ($\text{pK}_a = 6,86$), но и с высокой электрофильностью катиона тритилия. Этот факт важен, так как в аналогичных условиях соль

Схема 4

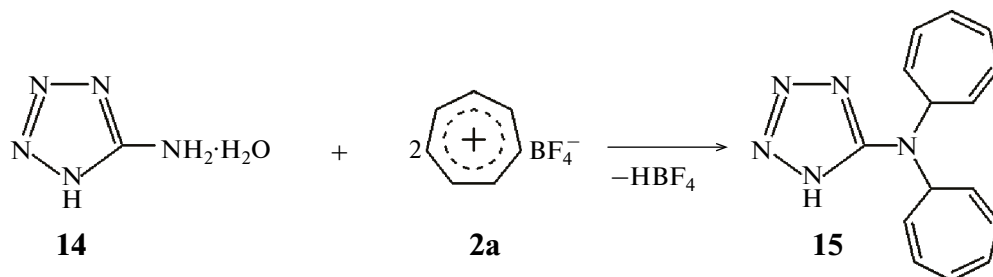
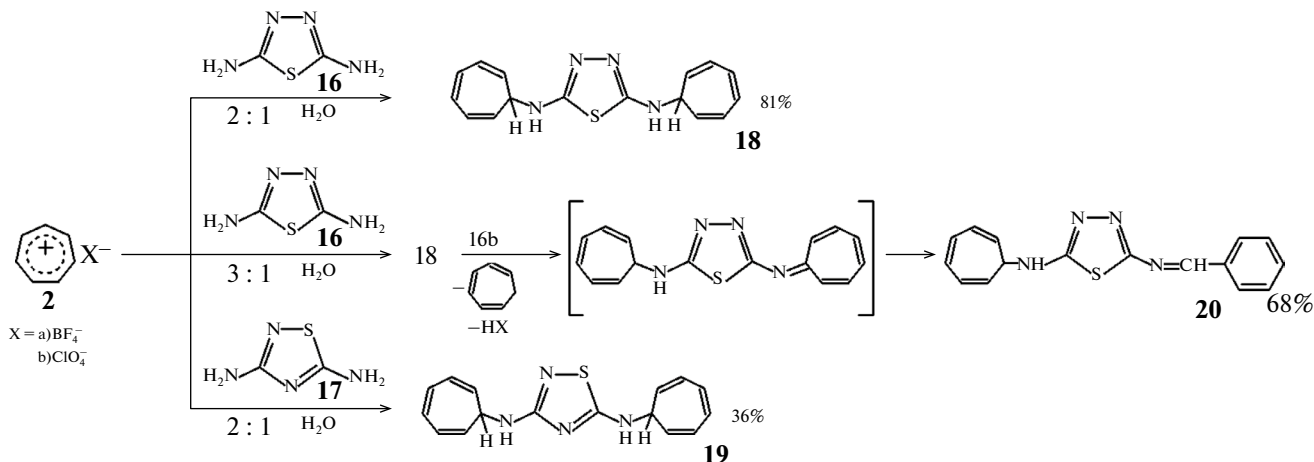


Схема 5



тропилия не взаимодействует с более основным амином **8** (4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилином) (схема 2).

Изучена противомикробная активность соединения **22** методом двукратных серийных разведений [24] с использованием тест-штаммов бактерий *Staphylococcus aureus* № 906 и дрожжевых грибов *Candida albicans* ATCC 24433. Обнаружено, что соединение **22**, подобно 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилину [2], обладает бактериостатическим действием в отношении указанных тест-штаммов в концентрации 125 мкг/мл. Бактерицидное действие соответствует 125 и 250 мкг/мл.

2.2. N-Функционализация солей тропилия 2-,3-,4-аминопиридинами или 4-аминохинолином

Изучена возможность введения фармакофорного 1,3,5-циклогептатриенового фрагмента в молекулы 2-,3-,4-аминопиридинов (**21**, **24**, **26**) или 4-аминохинолина (**28**) с участием

гидролитически устойчивых тетрафторбората **2a** или перхлората **2b** тропилия.

Установлено, что аминопиридины **21**, **24**, **26** (схема 8) [12] и 4-аминохинолин **28** (схема 9) при взаимодействии с тетрафторборатом (**2a**) или перхлоратом (**2b**) тропилия образуют новые устойчивые соединения: N-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопиридин (**22**), N-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-3-аминопиридин (**25**), N-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминопиридин (**27**) и N-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминохинолин (**29**) (схема 9); образования изомерных соединений не наблюдали.

Следует отметить, что в масс-спектре соединения **27** фиксируется 2 значения молекулярного иона (m/z , $M^+ = 184$) в соотношении 2:1, что указывает на наличие второго изомера. Можно предположить, что возникновение второго изомера в масс-спектрометре (температура испарителя до 270 С) связано с термической изомеризацией 1,3,5-циклогептатриенового фрагмента, поэтому для соединения **27** был

Схема 6

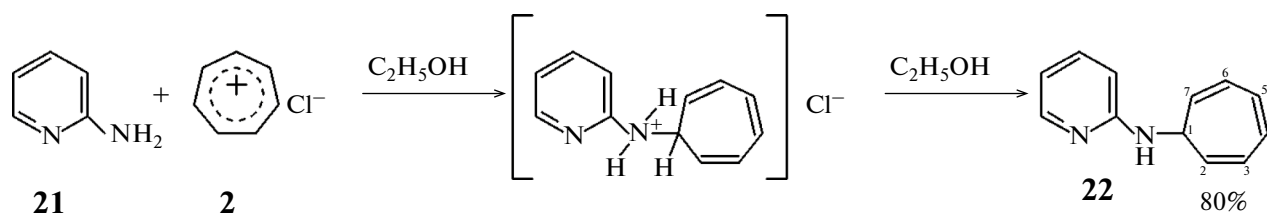
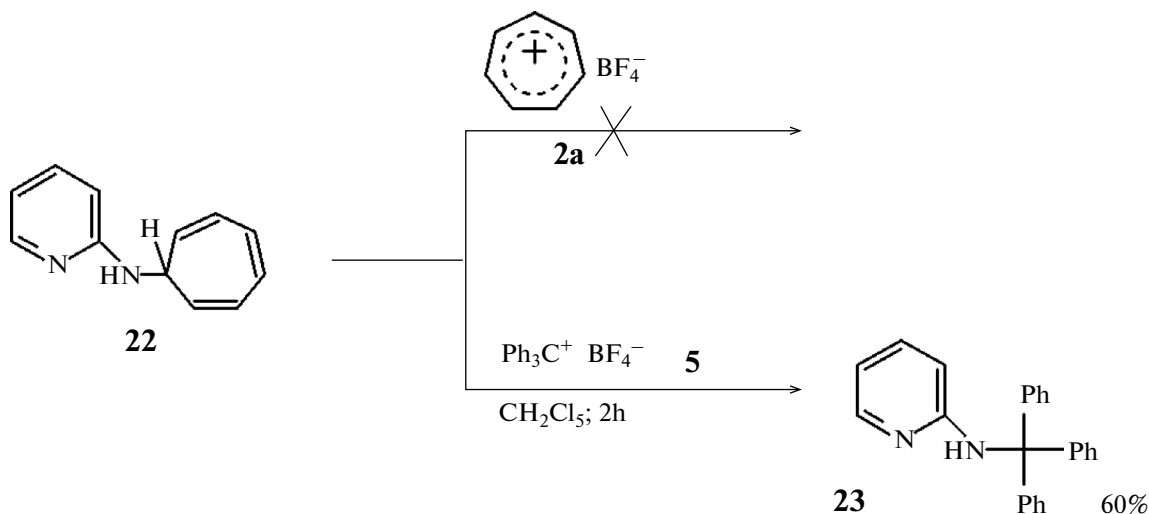


Схема 7



выполнен РСА, который подтверждает наличие только одного изомера (рис. 3).

Структура полученных соединений доказана с помощью ЯМР ^1H спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА (для соединения **27**).

Наиболее высокий выход 81–86% тропилированных аминопиридинов **22**, **25** и **27** наблюдается при проведении реакций в растворителях $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1) или тетрагидрофуране (для соединения **29**).

2.3. C-Функционализация солей тропилия 2,6-диаминопиридином

При взаимодействии тетрафторбората тропилия **2a** с диаминном **30** (схема 10) получен 3,5-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)пиридин-2,6-диамин (**31**), в котором 2 аминогруппы

остаются свободными. Этот факт связан с сильным ориентирующим влиянием 2 аминогрупп пиридинового цикла и высокой устойчивостью катиона тропилия [19].

Соединение **31** проявляет противомикробную активность [19], подавляет рост *St. aureus* в концентрации 62.5 мкг/мл, бактерицидный эффект наступает под влиянием соединения в концентрации 250 мкг/мл.

3. АМИНОПИРИМИДИНЫ

3.1. N-Функционализация солей тропилия, ксантили или тритилия 2-аминопиримидином

Производные 2-аминопиримидинов представляют интерес как ключевые интермедиаты в синтезе биологически активных молекул [25–27]

Схема 8

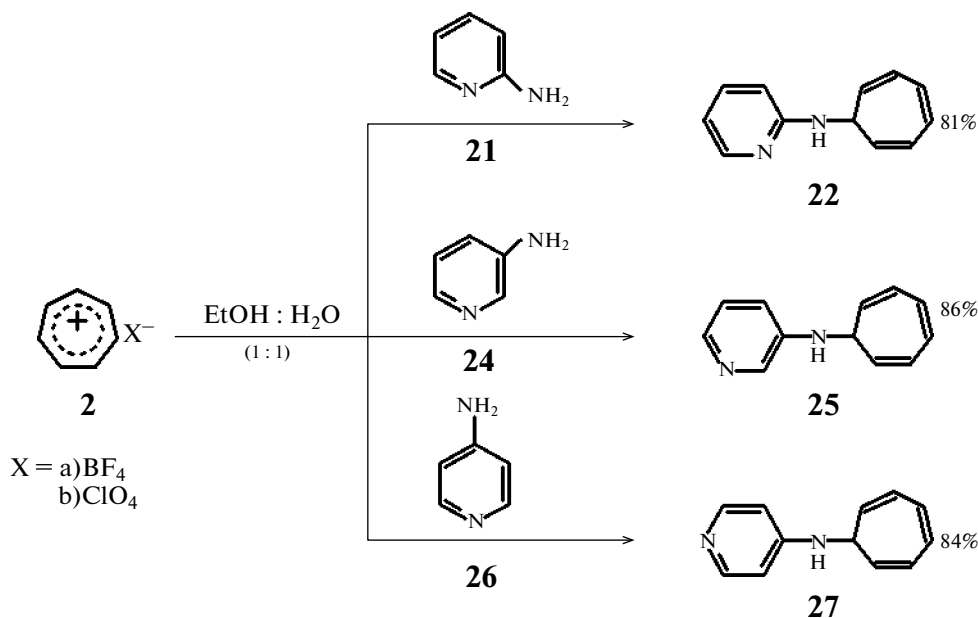
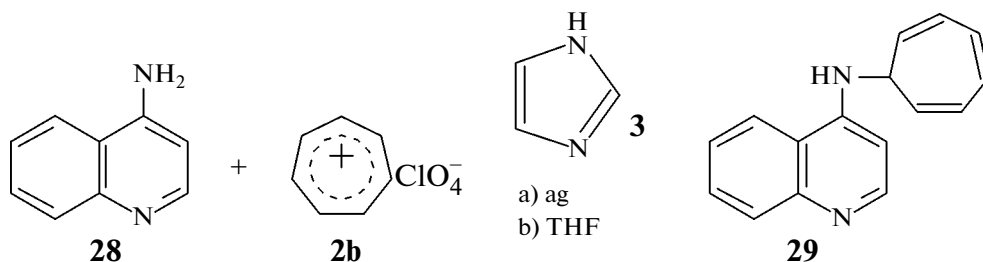


Схема 9



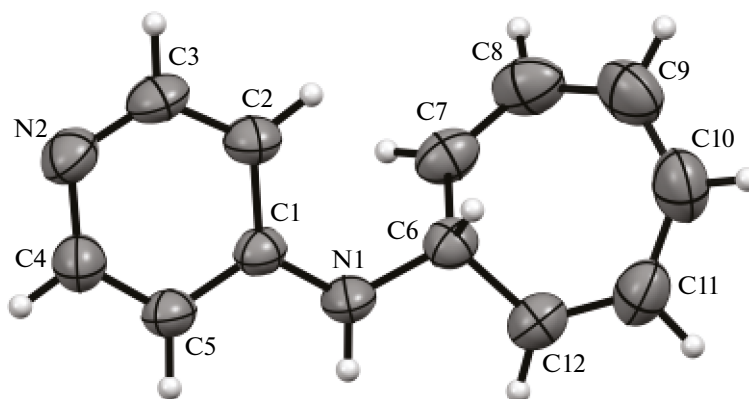


Рис. 3. Структура молекулы соединения **27** по данным РСА [12].

При взаимодействии высокоосновного 2-аминопиридина **32** ($pK_a = 3.45$), проявляющего кислотные свойства, процессы тропилирования, ксантенилирования или тритилирования с участием солей **2a–b**, **4b** и **5b** протекают с образованием продуктов электрофильного замещения одного атома водорода у азота аминогруппы соответственно на фрагменты 1,3,5-циклогептатриена, ксантена или трифенилметана (схема 11). Полученные соединения *N*-(циклогепта-2,4,6-триенил)пиридин-2-амин (**33**), *N*-(9*H*-ксантен-9-ил)пиридин-2-амин (**34**) или *N*-тритилпиридин-2-амин (**35**) устойчивы, их выходы максимальны при соотношении исходных реагентов амин **32**—соль (**2a–b**, **4b** или **5b**), равном 2:1. Они не подвергаются дегидрированию или гидролизу в процессе синтеза, выделения и хранения, что позволяет сохранить в структуре новых соединений фрагменты ксантена, трифенилметана и важный для проявления биологической активности фрагмент 1,3,5-циклогептатриена.

Следует отметить, что образованию устойчивых соединений **33**, **34** и **35** способствует вы-

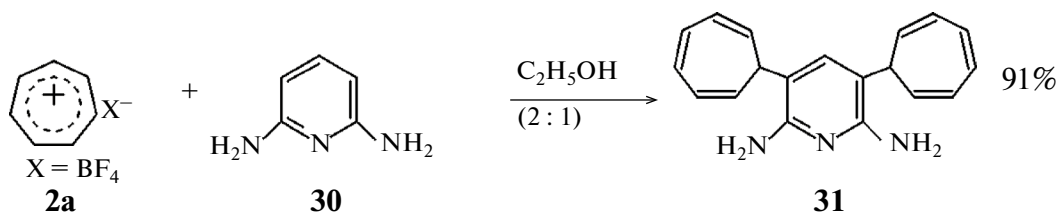
сокая основность амина **32** ($pK_a = 3.45$), и этот процесс не зависит от фактора pK_{R+} катионов **2a–b**, **4b** или **5b**.

Соединение **33** обладает бактерицидным действием в концентрации 62.5 мкг/мл в отношении культуры *St. aureus* и 125 мкг/мл в отношении штамма *E. coli*, фунгицидное воздействие наступает в концентрации 250 мкг/мл в отношении грибов *C. Albicans* [27].

3.2. *N*-Функционализация солей тропилия или тритилия 4,6-дизамещенными 2-аминопиридинами

Взаимодействие тетрафторбората тропилия **1b** или менее устойчивого тетрафторбората тритилия **6b** с высокоосновным 2-амино-4,6-диметилпиридином (**36**) ($pK_a = 4.82$) [28] в среде этанола при комнатной температуре протекает как *N*-функционализация соли тропилия и приводит, соответственно, к устойчивым соединениям 4,6-диметил-2-(*N*-циклогепта-2',4',6'-триен-1'-иламино)пиридину (**37**) и 4,6-диметил-2-(*N*-тритиламино)пиридину (**38**) с высоким выходом (схема 12).

Схема 10



3.3. Особенности функционализации соли тропилия 2-амино-4,6-дигидроксиимидином

Взаимодействие тетрафторбората тропилия с 2-амино-4,6-дигидроксиимидином (**39**) [34] в зависимости от соотношения реагентов и последовательности их смешивания протекает как моно- или дитропилирование только

по аминогруппе (схема 13). В случае дитропилирования амин **39** ведет себя как двухкислотное основание.

Последовательное добавление соли тропилия к амину **39** способствует осуществлению процесса дитропилирования по экзоциклическому и эндоциклическому атомам азота, что связано

Схема 11

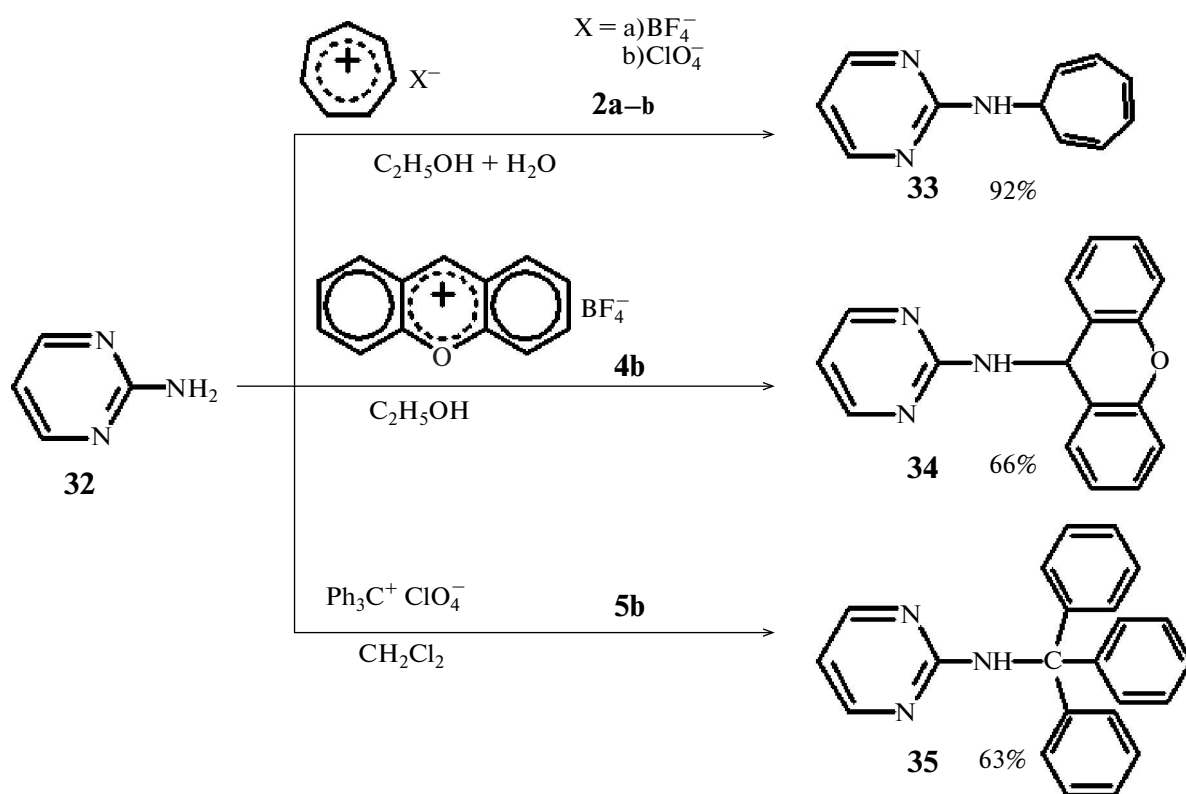
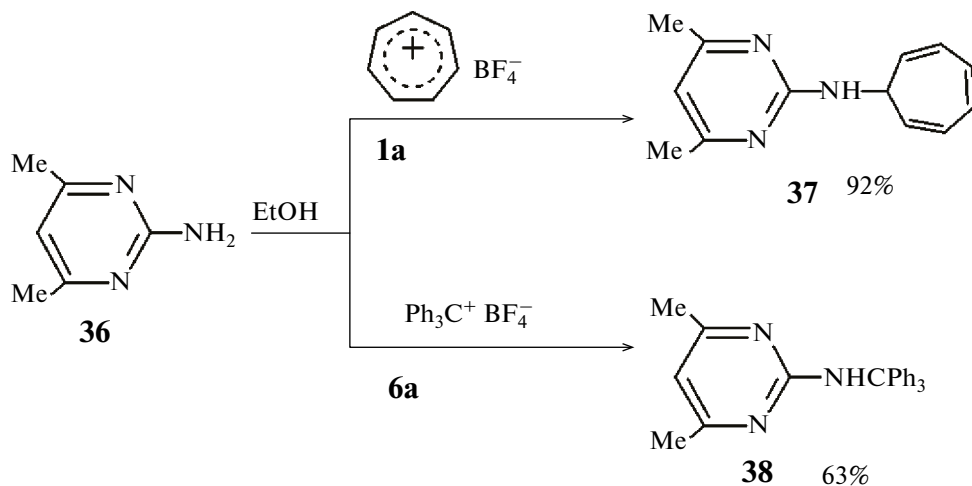


Схема 12



с проявлением сильного электронодонорного эффекта 2 ОН-групп. В этом случае подавляется амино-иминная таутомерия и ярко проявляется лактам-лактимная таутомерия (схема 13).

Получены 4,6-дигидрокси-2-(*N*-циклогепта-2',4',6'-триен-1'-иламино)пиримидин (**40**), 4,6-дигидрокси-2-(*N,N*-дициклогепта-2',4',6'-триен-1'-ил)аминопиримидин (**41**), 2-(*N*-циклогепта-2',4',6'-триен-1'-иламино)-3-(циклогепта-2',4',6'-триен-1'-ил)-6-гидрокси-пиримидин-4(3*H*)-он (**42**).

Последний результат подтверждается образованием амина **42**, полученного взаимодействием амина **40** с солью **2a** (схема 14). Строение соединений установлено на основании данных масс-спектрометрии, ¹H ЯМР спектроскопии.

Высокая реакционная способность 2-амино-4,6-диметилпиримидина (**36**) и 2-амино-4,6-дигидрокси-пиримидина **39** связана с подвижностью протонов NH₂ и ОН групп, вследствие проявления амино-иминной (для соединений **36**, **39**) и лактам-лактимной таутомерии (для соединения **39**).

Осуществлены некаталитические реакции солей тропилия с фамакофорными 2-амино-пиримидином [9], 4,6-диметил- и 4,6-дигидрокси-пиримидинами [6], а также с амидами сульфаниловой, тио- и угольной кислот [19] или гетероциклическими диаминами ряда пиридина или тиадиазолов [212].

4. АМИДЫ

4.1. *N*-Функционализация тетрафторбората тропилия амидами сульфаниловой, тио- и угольной кислот

Карбамид **43** и тиокарбамид **44**, а также сульфаниламид **45** относятся к группе противомикробных лекарственных средств [12]. В связи с резистентностью микроорганизмов к лекарственным препаратам актуальна трансформация молекул **43–45** (схема 15) с целью получения новых биологически активных соединений с противомикробной активностью — полных амидов угольной **46** и тиоугольной **47** кислот (карбамид и тиокарбамид), а также амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламид)

Схема 13

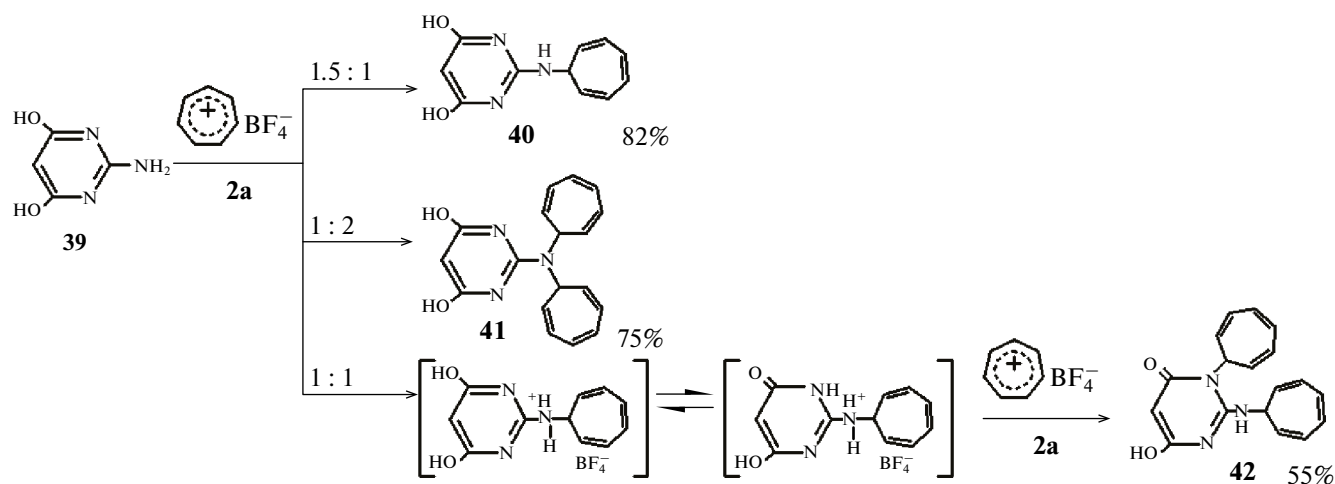


Схема 14

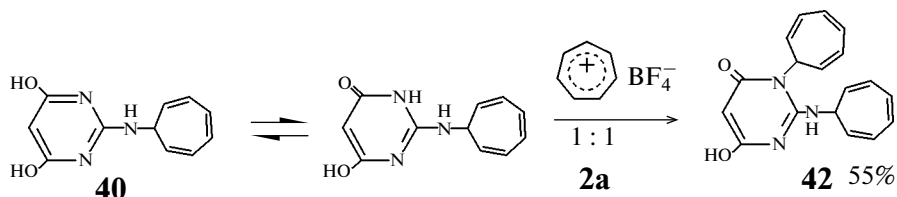
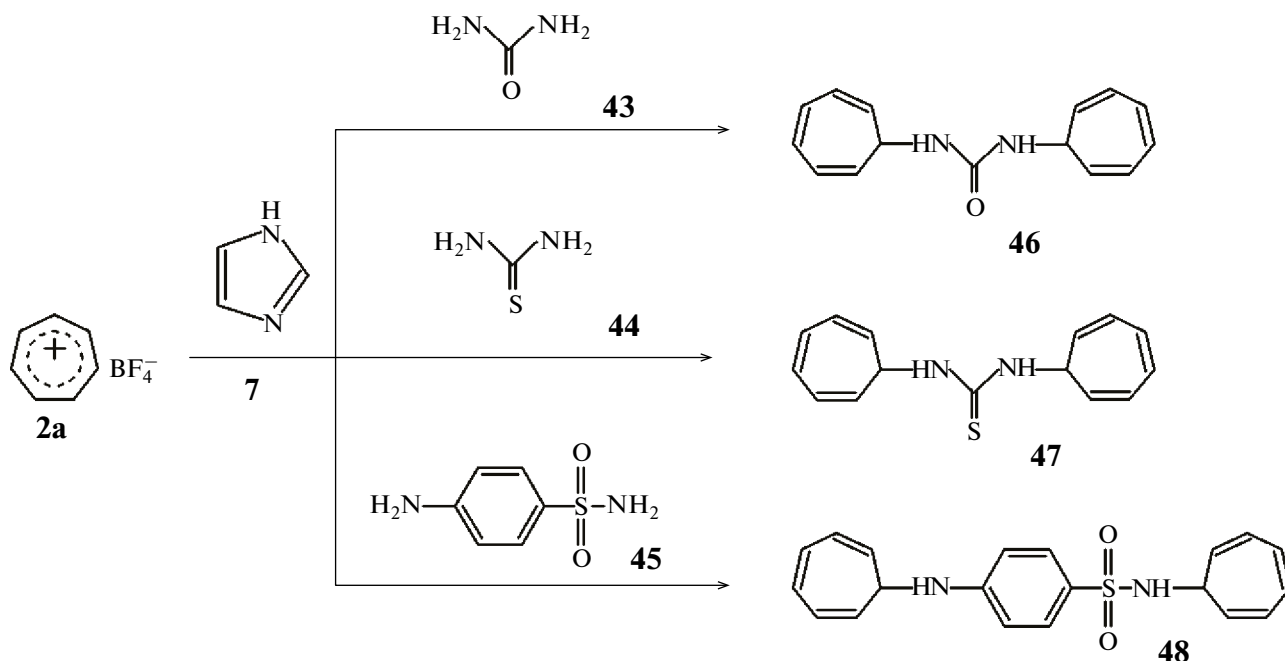


Схема 15



48, содержащих в своем составе замещенные амидные группы [12].

Таким образом, водород амидных групп карбамида, тиокарбамида и амидной группы сульфаниламида легко замещается на тропилиевый фрагмент. Кроме того, в сульфаниламиде также легко протекает замещение водорода в аминогруппе бензольного кольца.

5. ГИДРАЗИДЫ

5.1. Соли тропилия как реагенты для модификации гидразилов гетероциклических кислот

Реакции электрофильного замещения у атома азота аминогруппы гидразидов никотиновой, изоникотиновой и 2-фуранкарбоновой кислот с участием солей тропилия протекают как дизамещение атомов водорода аминогруппы гидразида на тропилиевый фрагмент. В результате реакции получены N',N' -ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)изоникотингидразид, N',N' -ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)никотиногидразид, N',N' -ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)фуран-2-карбогидразид. Однако при соотношении исходных реагентов гидразид 2-фуранкарбоновой кислоты–соль тропилия (1:1) получен продукт монозамещения N' -(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)фуран-2-карбогидразид [13].

Соли тропилия используют в органическом синтезе как катализаторы, промоторы или реагенты. Как кислоты Льюиса (катализаторы) они нашли применение в реакции ацетализации ароматических альдегидов и функционализации циклоолефинов ароматическими альдегидами. В окислительной функционализации N -замещенных тетрагидроизохинолинов тетрафторборат тропилия используют как промотор, который превращает их в иминиевые интермедиаты для последующей реакции с нуклеофилами.

Как эффективные реагенты соли тропилия используют в синтезе 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина [2] и 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)- N -(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилина [1], проявляющих выраженную противомикробную активность. Осуществлены некаталитические реакции солей тропилия с фармакофорными 2-аминопиримидином [3], 4,6-диметил- и 4,6-дигидроксипиримидинами, а также с амидами сульфаниловой, тио- и угольной кислот или гетероциклическими диаминами ряда пиридина или тиадиазолов. Ингибирующие концентрации некоторых из полученных соединений составляют 31.2–62.5 мкг/мл для *St.aureus* и 15.6–31.2 мкг/мл для *C.albicans*.

Реакция соли тропилия с биологически активными гидразидами монокарбоновых кислот — никотиновой (**49**), изоникотиновой (**50**), 2-фуранкарбоновой (**51**) — представляет интерес для модификации гидразидов гетероциклических кислот [27]. Получены *N'*,*N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)никотингидразид (**52**), *N'*,*N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)изоникотингидразид (**53**), *N'*,*N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)фуран-2-карбогидразид (**54**), *N'*-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)фуран-2-карбогидразид (**55**) (схема 16).

5.2. *N*-Функционализация тетрафторбората тропилия гидразидами *n*-нитробензойной, тио- и карбаминовой кислот или бензилкарбамидом

Гидразиды бензойных кислот, а также производные мочевины и тиомочевины за-

нимают важное место среди лекарственных средств. Интерес к их производным — *N*-бензилкарбамиду, семикарбазиду и семитиокарбазиду — обусловлен выраженной биологической активностью этих соединений [29–33].

Изучено [6] взаимодействие тетрафторбората тропилия с гидразидами *n*-нитробензойной, тио- и карбаминовой кислот или бензилкарбамидом.

Взаимодействие тетрафторбората тропилия **2a** с гидразидом *n*-нитробензойной кислоты (**56**) в зависимости от соотношения исходных реагентов протекает как моно- или дитропирование с образованием соединений *N'*-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-4-нитробензгидразида (**57**) или *N'*,*N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-4-нитробензгидразида (**58**) с высоким выходом (схема 17) [10].

Схема 16

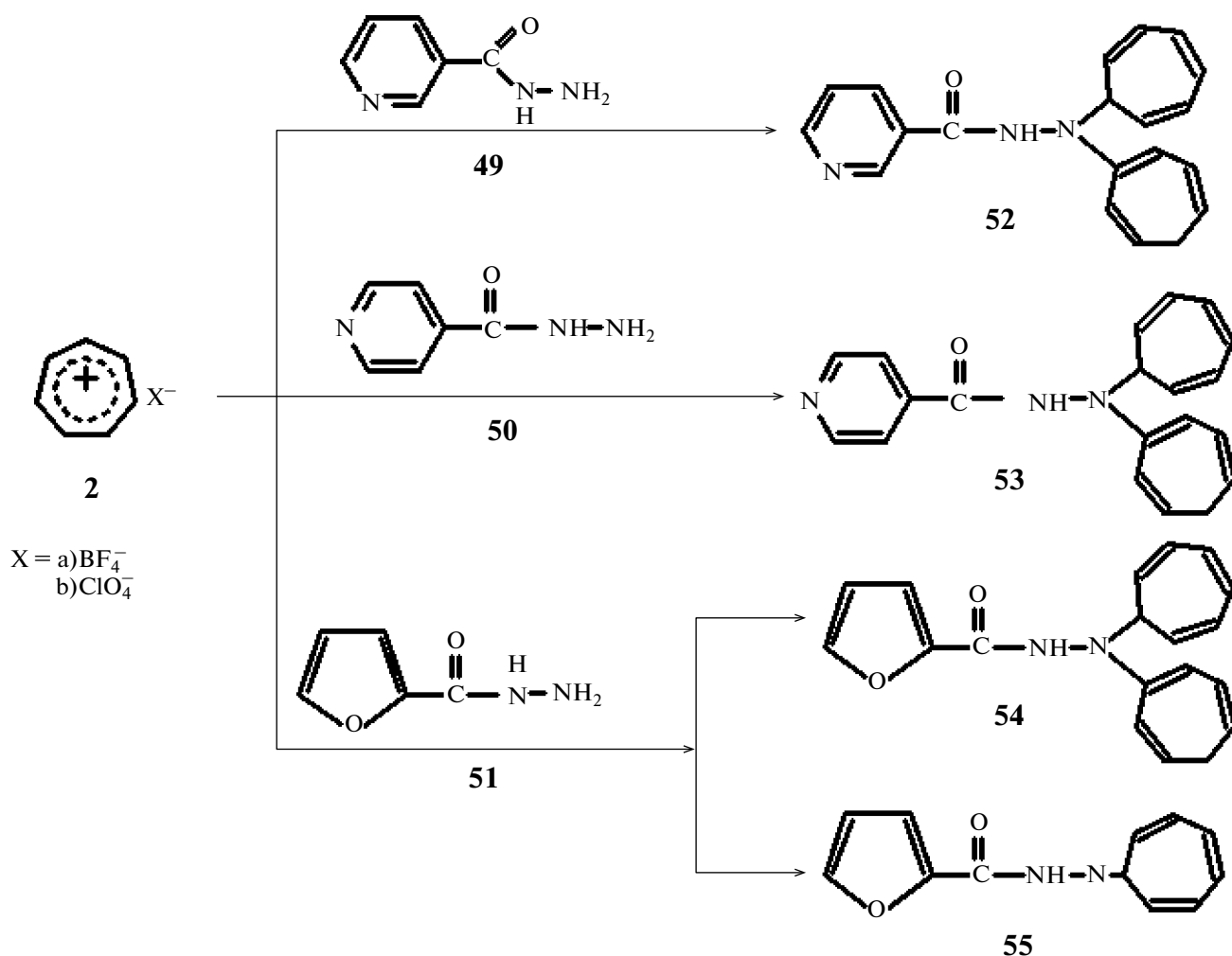


Схема 17

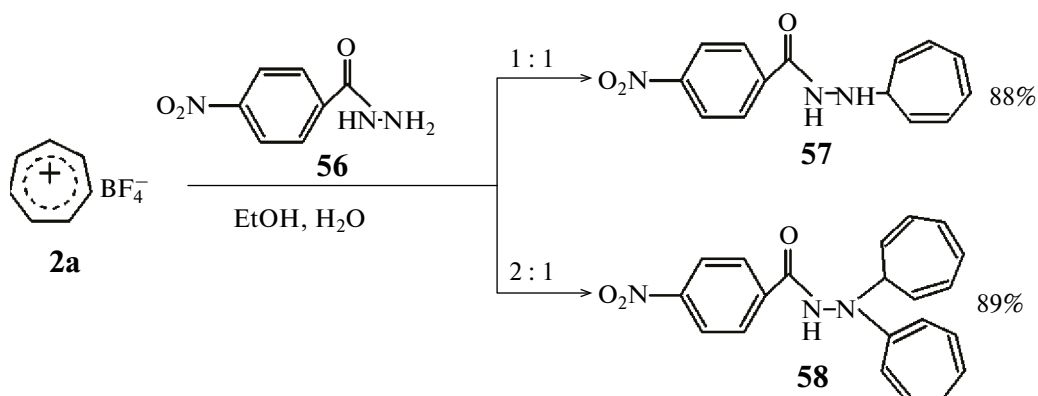
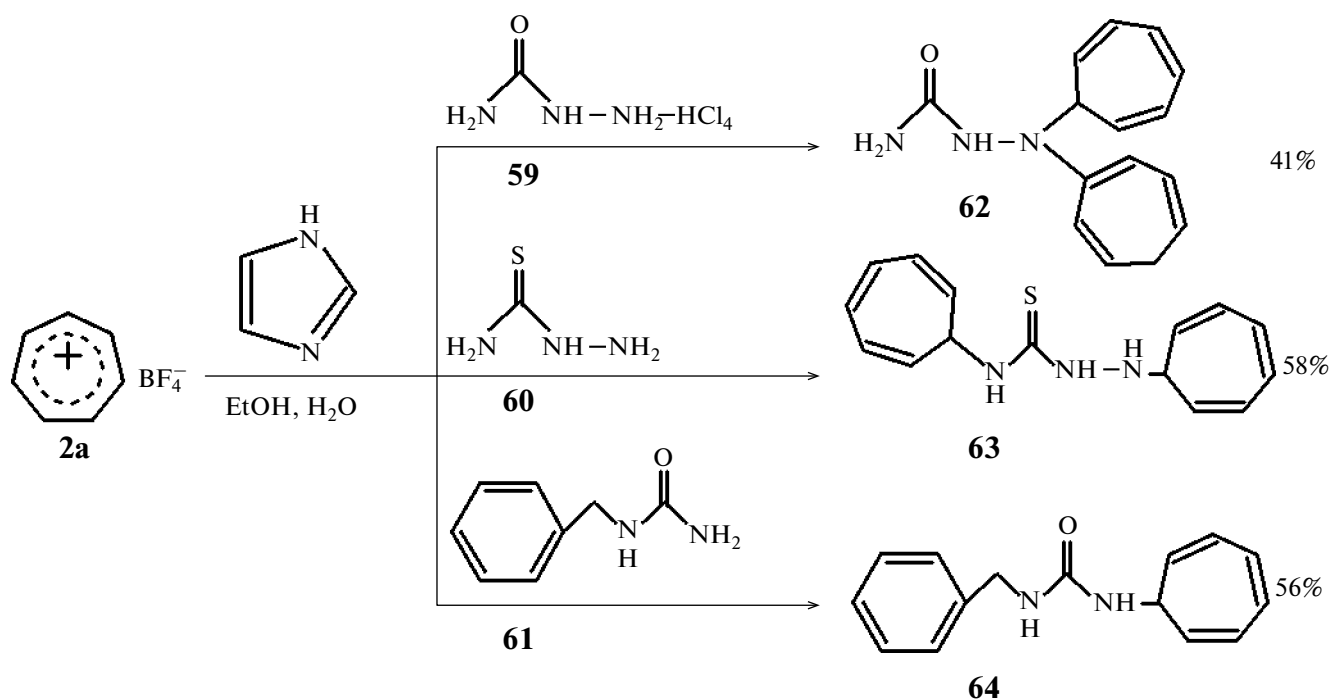


Схема 18



Установлена высокая реакционная способность гидразидов карбаминовой и тиокарбаминовой кислот в реакции с тетрафторборатом тропилия, сопровождающейся замещением атома или атомов водорода только в гидразидном фрагменте (для гидразидов семикарбазида **59**), или в гидразидном и амидном фрагментах семитиокарбазида **64** (схема 18).

Взаимодействие соли **2a** с семикарбазидом **59** протекает как дизамещение 2 атомов водорода в группе $\text{NH}-\text{NH}_2$ на фрагменты тропилия. Реакция соли **2a** с семитиокарбазидом **60** про-

текает иначе. В этом случае образуется продукт **63**, содержащий по одному тропилиевому фрагменту в амидной и гидразидной группах [6].

Взаимодействие соли **2a** с *N*-бензилкарбамидом **61** сопровождается образованием продукта монозамещения в амидной группе соединения **61**. Реакции (схема 18) осуществлены при участии имидазола, используемого в качестве переносчика иона тропилия.

Взаимодействие *N*-бензилкарбамида с солью тропилия протекает как монотропилирование по амидной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведены сведения о новых реакциях нуклеофильной функционализации солей тропиля гетероциклическими аминами, амидами или гидразидами карбоновых кислот.

Установлена возможность взаимодействия 2-аминопиридина с солями тропиля с заменой водорода в аминогруппе 2-аминопиридина на фрагмент тропиля. Установлено, что фрагмент тропиля может быть вытеснен из *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопиридина более электрофильным катионом тритиля. Изомеры (3-, и 4-аминопиридины и 4-аминохинолин) по отношению к катиону тропиля ведут себя одинаково, в результате реакции получены соответствующие *N*-тропилированные продукты.

Взаимодействие солей тропиля с фармакофорными 2-аминопиридином, 2-аминопиримидином и 4,6-дизамещенными пиримидинами протекает селективно по экзоциклическому атому азота аминогруппы как монозамещение. Однако взаимодействие тетрафторбората тропиля с 2,6-диаминопиридином протекает как замещение водорода при атомах C³ и C⁵ цикла с образованием 3,5-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)пиридин-2,6-диамина, в котором 2 аминогруппы остаются свободными. Взаимодействие тетрафторбората тропиля с 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолом или 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазолом протекает как дизамещение по 2 аминогруппам. Аналогично протекает взаимодействие тетрафторбората тропиля с карбамидом, тиокарбамидом и сульфаниламидом.

Кроме того, небензоидные ароматические катионы при взаимодействии с имидазолом и бензимидазолом замещают водород вторичной аминогруппы гетероцикла на фрагменты ксантиля, тиоксантиля или тропиля.

Взаимодействием низкоосновных ароматических аминов с солями тропиля в присутствии имидазола получены продукты *N*-тропилирования, проявляющие протимикробную активность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 6 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юнникова Лидия Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8123-0278>

Пшеницына Ольга Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4277-5437>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Эсенбаева В.В. *Хим.-фарм.журн.* **2015**, 49, 33–35. [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A., Esenbaeva V.V. *Pharm. Chem. J.* **2015**, 49, 243–245.] doi 10.1007/s 11094-015-1263-3
2. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А. Пат. 2479571/С1 **2013**. РФ.Б.И. № 11
3. Юнникова Л.П., Неустроев Д.А. *ЖОрХ.* **2022**, 58, №3, 227–234. [Yunnikova L.P., Neustroev D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 234.] doi 10.31857/S0514749222030016
4. Акентьева Т.А., Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. *Бутлеров. сообщ.* **2018**, 56, 128–130. doi 10.37952/ROI-jbc-01/18-56-11-128
5. Каттралл Р.В. *Химические сенсоры*. Ред. О.М. Петрухина. М.: Научный мир. **2000**, 71–72, 96–97.
6. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Акентьева Т.А. *ЖОрХ.* **2020**, 56, №12, 1943–1947 [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A. and Likhazeva Y.E. *Russ J. Org. Chem.* **2020**, 56, 2244–2247.] doi: 10.31857/S0514749220120174
7. Харченко В.Г., Чалая С.Н. Тиопираны, соли тиопириля и родственные соединения. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. **1987**. 109.
8. Чупахин О.Н. Пат. С07D219/10, **2017**
9. Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, 68, 453–471. [Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* 2019, 68, 453–471] doi 10.1007/ si 1172-019-2441-3
10. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В., Данилова Е.А., Исляйкин М.К. *ЖОрХ.* **2019**. 55. №12. 1953–1956. doi 10.1134/s0514749219120231
11. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Эсенбаева В.В. *Ж. общей хим.* **2019**, 89, №9, 1462–1466. doi 10.1134/s00444460x1909021x
12. Эсенбаева В.В., Юнникова Л.П., Кудаярова Т.В., Данилова Е.А. *Ж. общей хим.* **2018**. 88. 2087–2090 [Esenbaeva V.V., Yunnikova L.P., Kudayarova T.V., Danilova E.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88, 2691–2694.] doi 10.1134/S00444460X18120235
13. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. *ЖОрХ.* **2019**, 55, №12, 1950–1952. doi 10.1134/S051474921912022X

14. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А. Пат. 2479571/С1. РФ. **2013**. Б.И. №11. [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A. RF Patent 2479571/S1, Byull. Izobret. 2013, 11.]
15. Yunnikova L.P., Akentieva T.A., Makhova T.V. *Int. J. Org. Chem.* **2013**, 3 (2), 148.
16. Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский. *Успехи хим.* **2019**. 88 (6), 644–676. doi 10.1070/RCR 4864
17. Салькеева Л.К., Нурмагенбетова Т.М., Минаева Е.В. *ЖОХ.* **2005**. 75, №12. 2065–2066.
18. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Юнникова Е.А. *ЖОрХ.* **2023**. 59. №11, 1497–1500.
19. Эсенбаева В.В., Юнникова Л.П., Кудаярова Т.В., Данилова Е.А. *ЖОХ.* **2018**, 88, 2087. [Esenbaeva V.V., Yunnikova L.P., Kudayarova T.V., Danilova E.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88, 2691.] doi 10.1134/s1070363218120368
20. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Махова Т.В., Александрова Т.А. *Хим.-фарм. ж.* **2012**. 46. №12. 27–29.
21. Вольпин М.Е., Курсанов Д.Н. Докл. АН СССР. **1957**. 113. №2. 339–342.
22. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Акентьева Т.А. *ЖОХ.* **2017**. 87 (149). вып. 2. 333–335. [Yunnikova, L.P., Likhareva, Y.E. & Akent'eva, T.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**. 87: 347.] doi 10.6060/ivkkt.20196202.5751
23. Ким Д.Г., Бердникова Е.В., Слепухин П.А. *Вестник ЮУрГУ. Сер. Химия.* **2014**, 6, №4, 5–13.
24. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Ред. В.П. Фисенко, М.: ИИА Ремедиум. **2000**.
25. Королева Е.В., Гусак К.Н., Игнатович Ж.В. *Успехи хим.* **2010**. 79. Вып. 8. С. 720–746. doi 10.1070/RC2010v079n08ABEH0004116
26. Королева Е.В., Игнатович Ж.В., Синютин Ю.В., Гусак К.Н. *ЖОрХ.* **2016**, 52, 159. [Koroleva E.V., Sinyutich Yu.V., Gusak K.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 139.] doi 10.1134/S1070428016020019
27. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. *ЖОрХ.* **2018**. 54. № 7. С.1015–1018. doi 10.1134/S1070428018070084
28. Долгов А.И., Дербишер Е.В., Данилова М.С., Дербишер В.Е., *Изв.ВолгГТУ.* **2016**. 4.131. [Dolgov A.I., Derbishev E.V., Danilova M.S., Derbishev V.E., *Izv.VolgGTU.* **2016**. 4.131.]
29. Sriram D., Yogeewazy P., Thirumurugan R., Pavana R.K.J. *Med. Chem.* **2006**, 49, 3448–3450. doi 10.1021/jm060339h
30. Gate L., Tew K.D. *Cancer Management in Man: Chemotherapy, Biological Therapy, Hyperthermia and Supporting Measures*. Ed. B. Minev. Dordrecht: Springer. **2011**, 13, 61–85.
31. Beauchesne P. *Cancers.* **2012**, 4, 77–87. doi 10.3390/cancers4010077
32. Николаева Л.Л., Ланцова А.В., Саранова Е.В., Полозкова А.П., Орлова О.Л., Оборотова Н.А., Мусияк В.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Бунятян Н.Д., *Росс. биотер.ж.* **2015**, 14, 113
33. Газиева Г.А., Стручкова М.И., Колотыркина Н.Г. *ХТС.* **2011**, 47, 266–270. [Gazieva G.A., Struchkova M.I., Kolotyrykina N.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 210–214.] doi 10.1007/s10593-011-0742-z
34. Yunnikova L.P., Esenbaeva V.V., Shklyaeva E.V. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Tekhnol.* **2018**, 61, 47. doi 10.6060/ivkkt.20186180.5817

Nucleophilic Functionalization of Tropylium Salts with Heterocyclic Amines, Amides or Hydrazides of Carboxylic Acids

L. P. Yunnikova and O. V. Pshenitsyna*

*Perm State Agricultural and Technological University named after. D.N. Pryanishnikova,
ul. Petropavlovskaya, 23, Perm, 614990 Russia*

*e-mail: ctb00@rambler.ru; yunnikova@yahoo.com

Received September 06, 2023; revised September 27, 2023; accepted September 29, 2023

The review summarizes the results on new reactions of nucleophilic functionalization of tropylium salts with heterocyclic amines, amides or hydrazides of monocarboxylic acids over the past 10 years.

Keywords: chemical stability — high reactivity of tropylium salts; non-catalytic *N*- or *C*-functionalization of tropylium salts; amines, amides, hydrazides; antimicrobial activity

О МЕХАНИЗМЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ, НАРЯДУ С β,γ -НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ ГРУППАМИ, РАЗЛИЧНЫЕ π^4 -ФРАГМЕНТЫ

© 2024 г. А. Р. Геворгян^{a,b}, Э. О. Чухаджян^a, Л. В. Айрапетян^{a,*}

^aНаучно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, Институт органической химии, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутяна, 26

^bНациональный политехнический университет Армении
Армения, 0009 Ереван, ул. Теряна, 105

*e-mail: shhl@mail.ru

Поступила в редакцию 16.08.2023 г.

После доработки 28.08.2023 г.

Принята к публикации 30.08.2023 г.

В обзорной статье рассмотрен механизм внутримолекулярной циклизации типа диенового синтеза четвертичных аммониевых солей, содержащих, наряду с β,γ -непредельными группами, различные ениновые фрагменты.

Ключевые слова: диеновый синтез, внутримолекулярная циклизация, механизм циклизации, четвертичные аммониевые соли.

DOI: 10.31857/S0514749224060024, EDN: QZWNP

ВВЕДЕНИЕ

1. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ДИАЛКИЛПРОП-2-ИНИЛ[3-АЛКЕНИЛ- ИЛИ (3-АРИЛ)ПРОП-2-ИНИЛ]АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ
2. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ДИАЛКИЛПРОП-2-ИНИЛ(ПРОП-2-ЕНИЛ ИЛИ ФЕНИЛПРОП-2-ЕНИЛ, ИЛИ КРОТИЛ)(3-АЛКЕНИЛПРОП-2-ИНИЛ)АММОНИЯ
3. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ БРОМИДОВ ДИАЛКИЛ(3-ФЕНИЛПРОПЕН-2-ИЛ)(3-ФЕНИЛПРОПИН-2-ИЛ)АММОНИЯ
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ АММОНИЯ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Реакция Дильса—Альдера представляет собой согласованное [4+2]-циклоприсоединение, протекающее между диеном и диенофилом. Диеновый синтез широко используется для синтеза карбо- и гетероциклических соединений.

В настоящем обзоре обобщены опубликованные литературные данные о механизме катализируемой основанием внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения солей аммония, содержащих π^2 -группу, наряду с различными π^4 -фрагментами [1–17]. Эта реакция создает огромные возможности для синтеза биологически активных изоиндолиниевых, дигидроизо-

индолиниевых солей и их конденсированных аналогов [2,4].

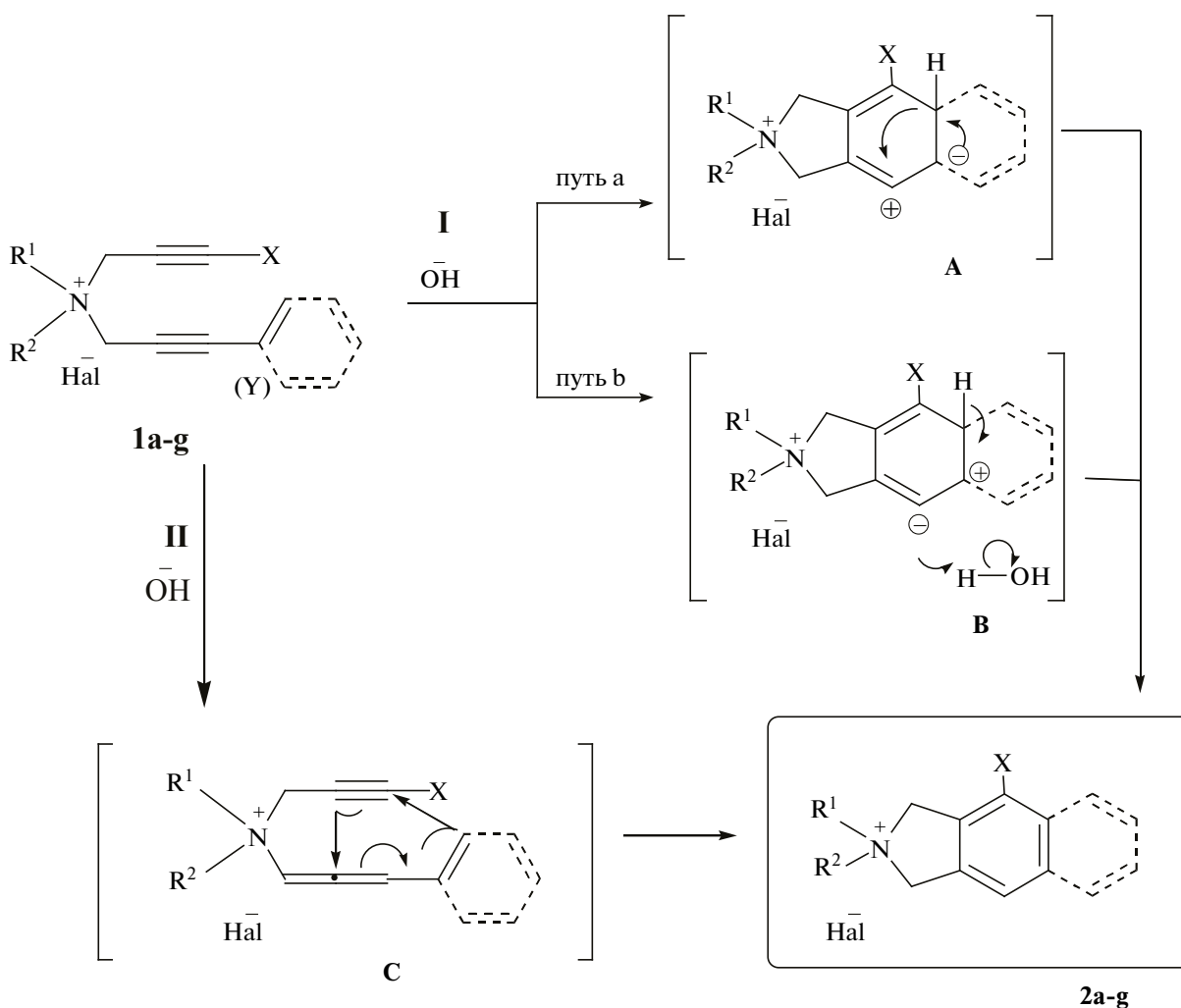
Механизму реакции внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения, в отличие от межмолекулярных реакций Дильса—Альдера, посвящены малочисленные статьи [18–20].

За последние годы в литературе появились также работы Зубкова Ф. И. и др., посвященные изучению реакции Дильса—Альдера с образованием промежуточного продукта [4+2] циклоприсоединения субстратов, несущих как активированную диенофильную двойную

связь, так и диеновый фрагмент, содержащий винилфурильный, тиениловый, пирролильный, бензотиенильный, индолильный, нафтильный или фенильный фрагмент, легко реагирующие при температурах от 20 до 300 °C [21–23]

Ранее для внутримолекулярной циклизации аммониевых солей, сочетающих в своем составе β,γ -непредельные группы с различными -4-ен-2-иновыми фрагментами, в условиях основного катализа были рассмотрены 2 пути протекания: гидридный или протонный перенос (через интермедиатов **A** или **B**), либо

Схема 1



- 1, 2** R¹ = R² = Me, X = H, Y = Vin(**a**), R¹ = R² = Me, X = H, Y = Ph(**b**),
 R¹ = R² = Et, X = H, Y = Ph(**c**), R¹R² = cyclo-C₆H₁₁, X = H, Y = Ph(**d**),
 R¹R²N = morpholine, X = H, Y = Ph(**e**), R¹ = R² = Me, X = Ph, Y = Ph(**f**),
 R¹ = R² = Et, X = Ph, Y = Ph(**g**)

изомеризация -4-ен-2-инового фрагмента в алленовую группу (интермедиат **C**), затем циклизация—ароматизация в производное изоиндолина (схема 1, путь I) [1].

С целью выяснения механизма циклизации ранее были проведены расширенные кинетические исследования четвертичных аммониевых солей, содержащих, наряду с β,γ -непредельными группами, различные ениновые фрагменты УФ спектральным методом [1,9]. С учетом влияния структурных и внешних факторов на скорость циклизации авторы предположили, что более вероятен второй путь, то есть циклизация протекает через алленообразование (интермедиат **C**) (схема 1, путь II). Позже для подтверждения механизма катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации четвертичных аммониевых солей были проведены дальнейшие спектральные и экспериментальные исследования.

1. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ДИАЛКИЛПРОП-2-ЕНИЛ[3-АЛКЕНИЛ- ИЛИ (3-АРИЛ)ПРОП-2-ЕНИЛ]АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

Для выявления механизма циклизации четвертичных аммониевых солей **1a-g**, содержащих β,γ -непредельные группы, наряду с 3-алкенил- или 3-арилпроп-2-инильной группой, проводили циклизацию в водостойчивых кюветах и осуществляли контроль за ходом реакции с помощью ИК спектроскопии [14]. Сначала регистрировали ИК спектры водных растворов испытуемых солей **1a-g**, а затем к раствору исходной соли добавляли каталитическое количество раствора едкого кали, и ИК спектральным методом контролировали ход циклизации. В случае, если бы реакция протекала через алленообразование, то в ИК спектрах реакционной смеси должна была проявиться полоса поглощения, характерная для алленовой группы, в области 1940–1960 см^{-1} . Однако по данным анализа до окончания реакции в спектрах присутствовали лишь полосы поглощения, соответствующие дизамещенной (2220–2240 см^{-1}) и монозамещенной (2110–2130 см^{-1}) ацетиленовым связям, с постепенным уменьшением их интенсивностей. При пери-

одическом контроле хода реакции ни в одном случае не зафиксированы полосы поглощения алленовой группировки.

Проведенные ИК спектральные исследования стали предпосылкой для установления механизма циклизации солей, содержащих группы проп-2-инильного типа, наряду с 3-алкенил- или 3-арилпроп-2-инильной группой. По данным исследования, катализируемое основанием внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение солей аммония, содержащих π^2 -группу, наряду с различными π^4 -фрагментами реализуется с непосредственным участием ениновой группы в качестве диенового фрагмента, то есть циклизация протекает без алленообразования (схема 1, путь I) [7].

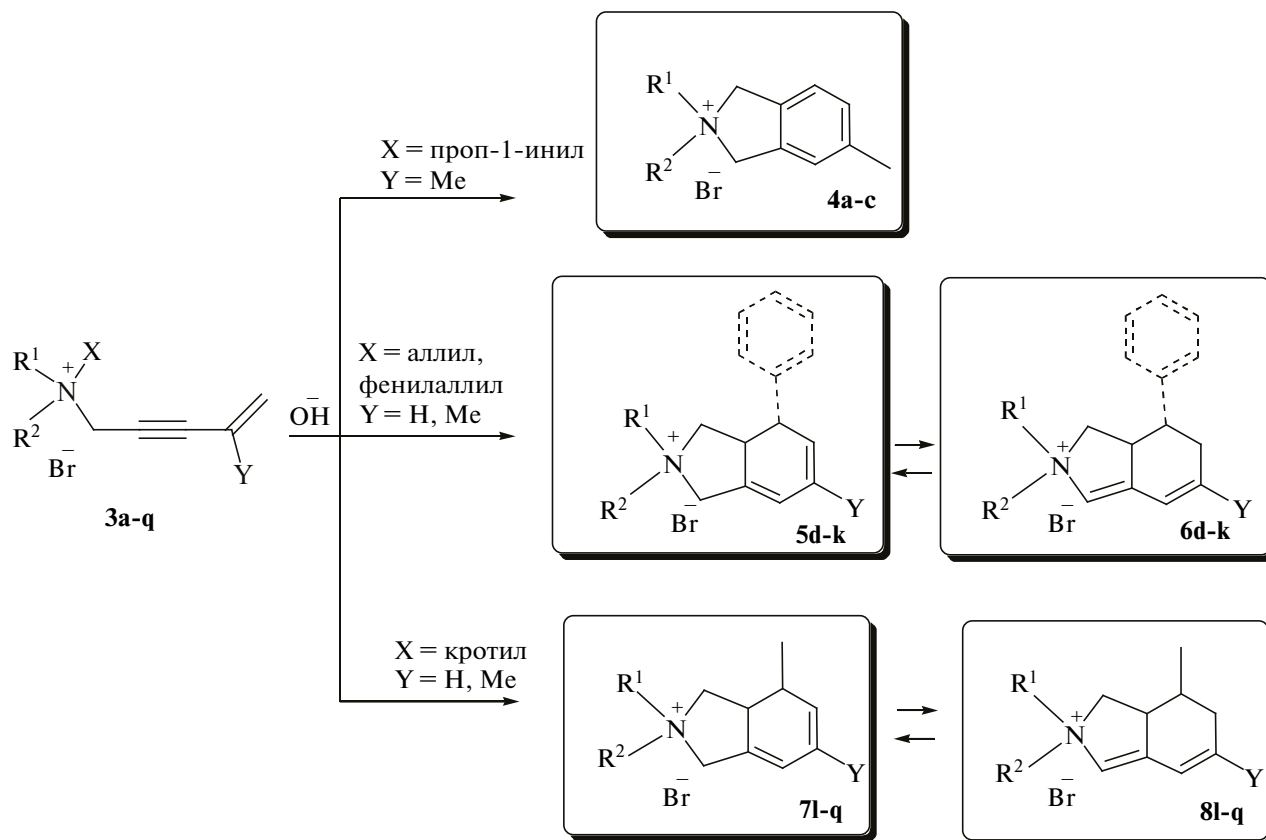
2. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ДИАЛКИЛПРОП-2-ЕНИЛ(ПРОП-2-ЕНИЛ ИЛИ ФЕНИЛПРОП-2-ЕНИЛ, ИЛИ КРОТИЛ) (3-АЛКЕНИЛПРОП-2-ЕНИЛ)АММОНИЯ

В дальнейшем были изучены свойства бромидов диалкил(проп-2-инил(проп-2-енили или фенилпроп-2-енил, или кротил)-3-алкенилпроп-2-инил)аммония (общей формулы **3a-q**) в присутствии каталитических количеств водной щелочи [11–13, 17]. Показано, что даже при наличии щелочи в молярном соотношении соль—щелочь 13:1 исходные соли **3a-k** мгновенно с саморазогреванием подвергались внутримолекулярной циклизации [12].

В случае проп-2-инильных аналогов **3a-c** были выделены бромиды 2,2-диалкил-5-метиизоиндолина **4a-c** [12]. При циклизации проп-2-енильных аналогов **3d-k** вместо ожидаемых бромидов 2,2-диалкил-6-метил-3а,4-дигидроизоиндолина **5d-k** получены их изомерные формы — бромиды 2,2-диалкил-5-метил-2,6,7,7а-терагидро-1H-изоиндолия **6d-k**, то есть имела место изомеризация в дигидроизоиндолиниевых солях, включающая перемещение кратной связи из b,g-положения в a,b-положение (схема 2) [17].

Установлено, что при внутримолекулярной циклизации исходных солей **3l-q**, как и солей **3d-k**, также наблюдается явление изомеризации; то

Схема 2



- 3, 4** X = prop-1-ynyl, Y = Me, R^1R^2N = piperidine (**a**), R^1R^2N = pyrrolidine (**b**), R^1R^2N = morpholine (**c**)
3, 5, 6 X = allyl, Y = H, $R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**d**) R^1R^2N = morpholine (**e**)
 X = allyl, Y = Me, R^1R^2N = piperidine (**f**), R^1R^2N = pyrrolidine (**g**), R^1R^2N = morpholine (**h**)
 X = Ph-allyl, Y = H, $R^1 = R^2 = \text{But}$ (**i**), R^1R^2N = morpholine (**j**)
 X = Ph-allyl, Y = Me, R^1R^2N = piperidine (**k**)
3, 7, 8 X = crotyl, Y = H, R^1R^2N = pyrrolidine (**l**), R^1R^2N = piperidine (**m**), R^1R^2N = morpholine (**n**)
 X = crotyl, Y = Me, $R^1 = R^2 = \text{Pr}$ (**o**), R^1R^2N = piperidine (**p**), R^1R^2N = morpholine (**q**)

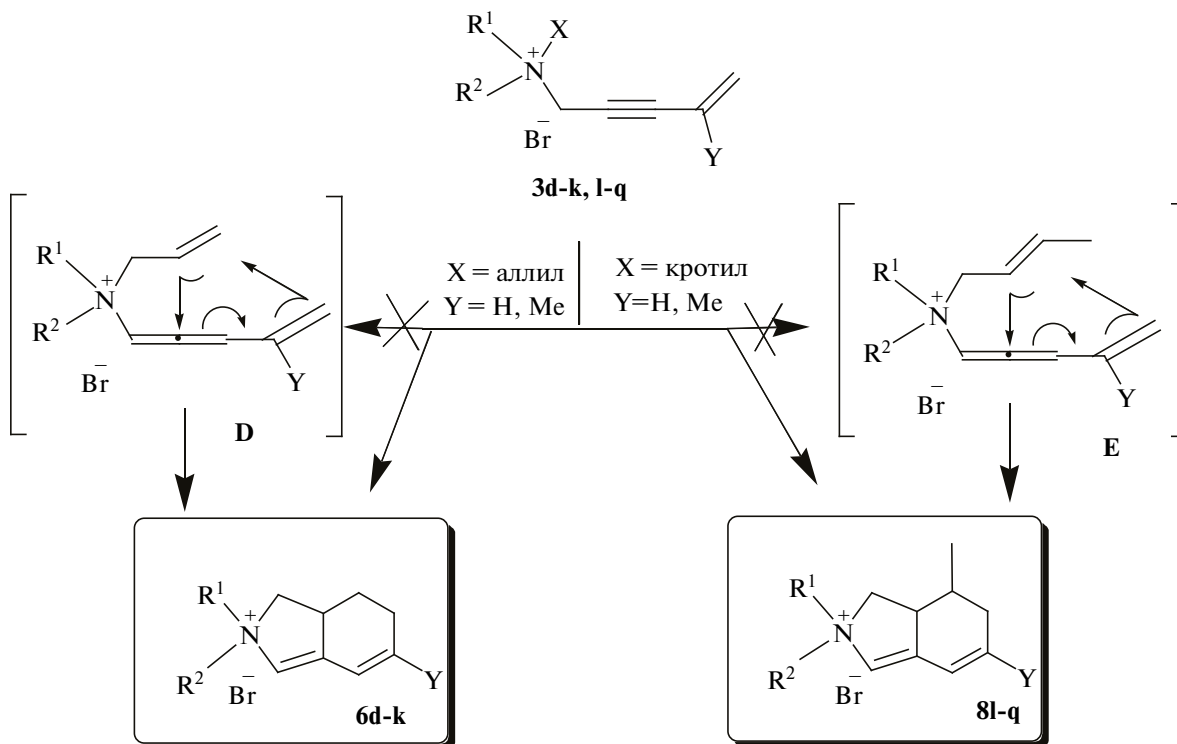
есть обнаруженная изомеризация в 3a,4-дигидроизоиндолиниевых солях носит общий характер [11-13]. В результате циклизации кротильных аналогов **3l-q** образовалась смесь солей **7l-q** и **8l-q**. Далее проведен отдельный эксперимент, на основании которого было установлено, что при добавлении к смеси новых порций водной щелочи соли **7l-q** полностью изомеризуются в соли **8l-q** [12].

Циклоприсоединение солей кротильных аналогов **3l-q**, в отличие от проп-2-енильных аналогов **3d-k**, даже в присутствии 0.2 моль щелочи на 1 моль исходной соли протекает

с умеренным саморазогреванием, что объясняют наличием метильной группы в положении 3 диенофильного фрагмента, который благодаря своим электронным и стерическим факторам, по-видимому, неблагоприятно влияет на процесс циклизации [12, 13].

Структуры исследуемых солей установлены методами ИК, а также ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Для подтверждения строения вышеуказанных циклических солей, а также для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C были использованы методы двойного резонан-

Схема 3



- 3, 6 X = allyl, Y = H, R¹ = R² = Me (**d**) R¹R²N = morpholine (**e**)
 X = allyl, Y = Me, R¹R²N = piperidine (**f**), R¹R²N = pyrrolidine (**g**), R¹R²N = morpholine (**h**)
 X = Ph-allyl, Y = H, R¹ = R² = But (**i**), R¹R²N = morpholine (**j**)
 X = Ph-allyl, Y = Me, R¹R²N = piperidine (**k**)
 3, 8 X = crotyl, Y = H, R¹R²N = pyrrolidine (**l**), R¹R²N = piperidine (**m**), R¹R²N = morpholine (**n**)
 X = crotyl, Y = Me, R¹ = R² = Pr (**o**), R¹R²N = piperidine (**p**), R¹R²N = morpholine (**q**)

са и двумерные корреляционные методы COSY, NOESY, DEPT, HMQC [12, 13].

Так как циклоприсоединение типа диенового синтеза проп-2-инил аммониевых солей **1a-g**, содержащих ениновые фрагменты различного типа, происходит с непосредственным участием последних в качестве р⁴-фрагмента, то есть без предварительного алленообразования [7], то получение бромидов 2,2-диалкил-2,6,7,7а-тетрагидро-1H-изоиндолия **6**, **8** тоже исключало стадии прототропной изомеризации 3-алкенилпроп-2-инильной группы с образованием солей с алленовой группировкой (интермедиаты **D** и **E**) и их циклизацию (схема 3).

Образование солей тетрагидро-1H-изоиндолия **6d-k**, **8l-q** можно было объяснить

их большей устойчивостью по сравнению с соответствующими 3а,4-дигидроизоиндолиновыми аналогами **5d-k**, **7l-q** [12, 13].

Гибридные расчеты DFT (теория функционала плотности) методом B3LYP/6-31G(2d, p) показывают, что энергия солей 5d-k на 5 ккал/моль выше, чем у солей 6d-k. Очевидно, что соли 5d-k являются действительно нестабильными соединениями (рис. 1, а, схема 2) [12]. Оптимизацию геометрии и расчет химических сдвигов были проведены при помощи DFT методов B3LYP/6-31G(2d,p) и PBE1PBE/6-311+G(2d,p) соответственно (рис. 1).

С целью полного доказательства механизма внутримолекулярной циклизации четвертичных аммониевых солей, содержащих различные

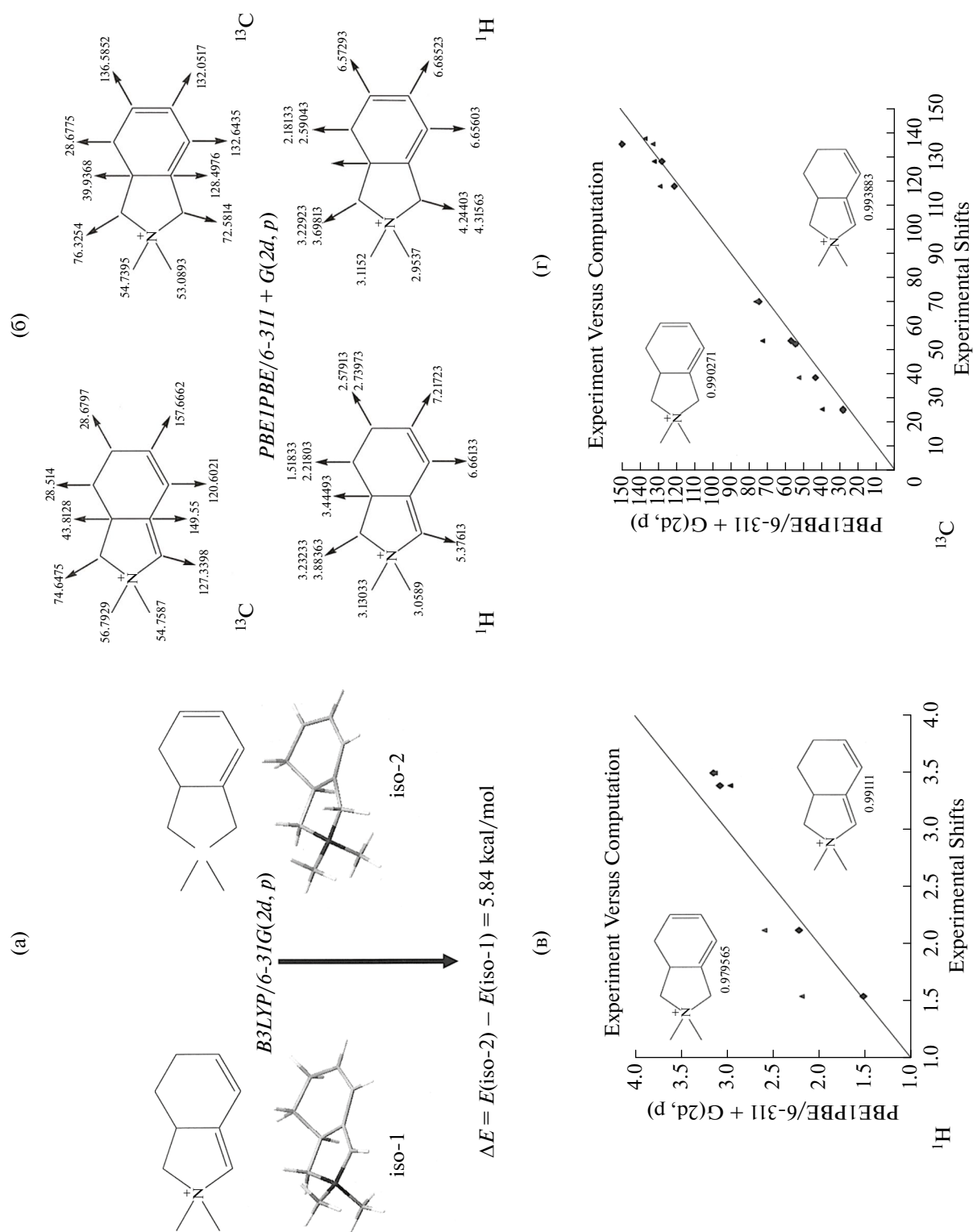


Рис. 1. Оптимизация геометрии и расчет химических сдвигов солей **5d** (iso-1) и **6d** (iso-2), проведенных при помощи DFT методов *B3LYP/6-31G(2d, p)* и *PBE1PBE/6-311 + G(2d, p)* [15].

ениновые фрагменты, наряду с β,γ -непреломными группами, на примерах бромидов **3d-k** и **3l-q**, аналогично работе [14], также были проведены ИК-спектральные исследования [11, 17]. И в этих случаях в спектрах реакционной смеси до окончания реакции присутствовали лишь полосы поглощения, соответствующие дизамещенной ацетиленовой связи, в области 2230–2240 см^{-1} с постепенным уменьшением интенсивности. Как и в предыдущих опытах, периодический контроль реакционной смеси ни в одном из случаев не зафиксировал полосы поглощения алленовой группировки.

На основании проведенных экспериментальных и ИК спектральных исследований заключили, что и в случае солей диалкилпроп-2-инил(проп-2-енили или фенилпроп-2-енил, или кротил)(3-алкенилпроп-2-инил)аммония **3a-q** ениновая группа непосредственно вступает в циклизацию с образованием бромидов 2,2-диалкил-6-метил-3a,4-дигидроизоиндолина **5d-k** и **7l-q**, которые в щелочной среде

трансформируются в более устойчивые бромиды 2,2-диалкил-5-метил--2,6,7,7a-тетрагидро-1H-изоиндолия **6d-k** и **8l-q**, соответственно [11–13, 17].

Структура бромида 2,2-дибутил-7-фенил-2,6,7,7a-тетрагидро-1H-изоиндолия (**6i**) установлена также методом рентгеноструктурного анализа (РСА) с использованием кристаллографической программы SHELXTL (рис. 2) [17, 24].

3. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ БРОМИДОВ ДИАЛКИЛ(3-ФЕНИЛПРОПЕН-2-ИЛ)(3-ФЕНИЛПРОПИН-2-ИЛ)АММОНИЯ

Механизм внутримолекулярной циклизации, предложенный ранее, основанный на том, что гидроксильная группа атакует β -углеродный атом диена и имеет место сдвиг электронной плотности по шестичленному циклу против часовой стрелки, подтверждается циклизацией бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенил-или-3-*n*-хлорфенилпро-

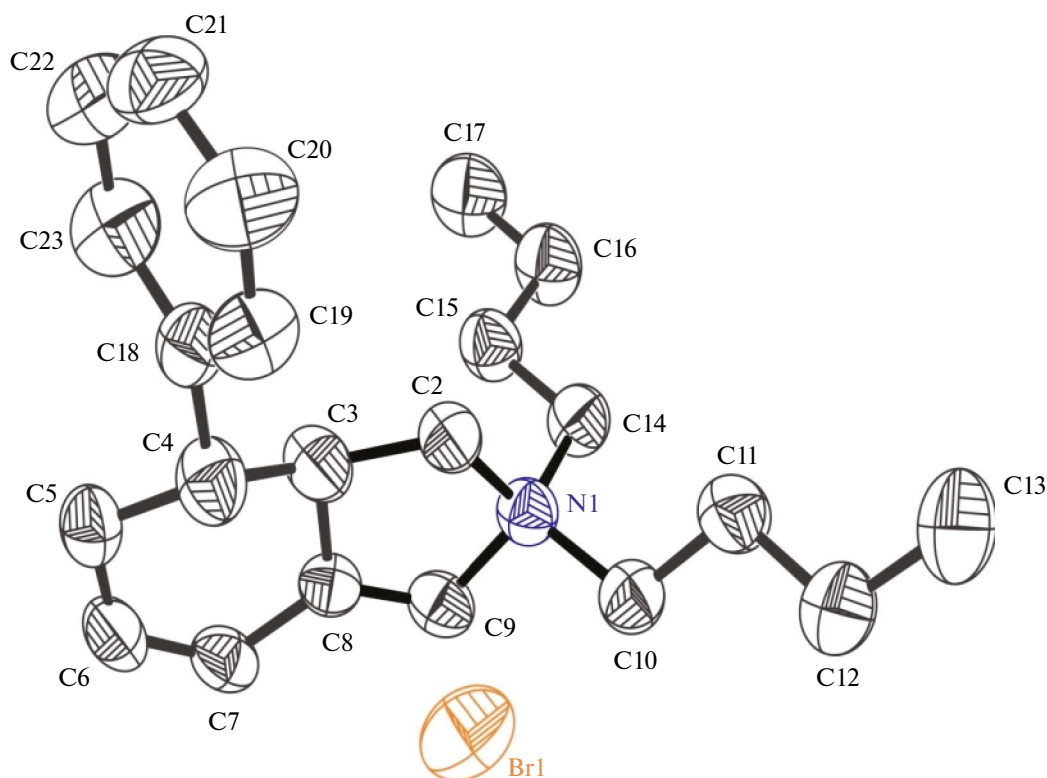


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **6i**, по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50% [17].

пин-2-ил)аммония. Ранее установлено, что соли диалкил(пропин-2-ил)(арил или *n*-метилфенил, или *n*-хлорфенилпропин-2)аммония при комнатной температуре в условиях основного катализа с саморазогреванием подвергаются внутримолекулярной циклизации [1,3]. Циклизация подобных солей **7** (схема 4) с проп-2-енильным фрагментом вместо проп-2-инильного в условиях основного катализа реализуется лишь при нагревании (2–3 ч, 90–92 °C) [1,2].

Циклизации солей замещенного аммония [25] посвящены также и другие близкие по содержанию исследования [26, 27]. Интересная реакция внутримолекулярной циклизации (схема 5) осуществлена при нагревании диметилпроп-2-инил(3-фенилпропин-2-ил)аммония (**8**) с этилатом натрия в среде абсолютного этанола, в результате был получен 2-метилбензо[*f*]изоиндолин (**9**) с выходом 22% [28, 29].

Образование последнего представлено на схеме 5, включающей циклизацию с синхронным отщеплением метильной группы и дальнейшей ароматизацией 1,2,4-циклогексатриенового цикла в результате изомеризации.

В той же работе [29] изучено также взаимодействие бромида диметилбис(3-фенилпропин-2-ил)аммония (**10**) с этилатом натрия в абсолютном этаноле, а также с водным раствором NaOH. Ожидалось, что образование 2-метил-4-фенилбензо[*f*]изоиндолина (**11**) будет проходить аналогично образованию 2-метилбензо[*f*]изоиндолина (**9**). Однако, вопреки ожиданиям, аминный продукт не образовался. Исходя из этих данных, был сделан вывод о том, что испытываемая соль в силу неблагоприятных пространственных факторов не подвергается циклизации (схема 6).

В 1973 г. было установлено, что соли с бис(3-фенилпропин-2-ильной) группой под-

Схема 4

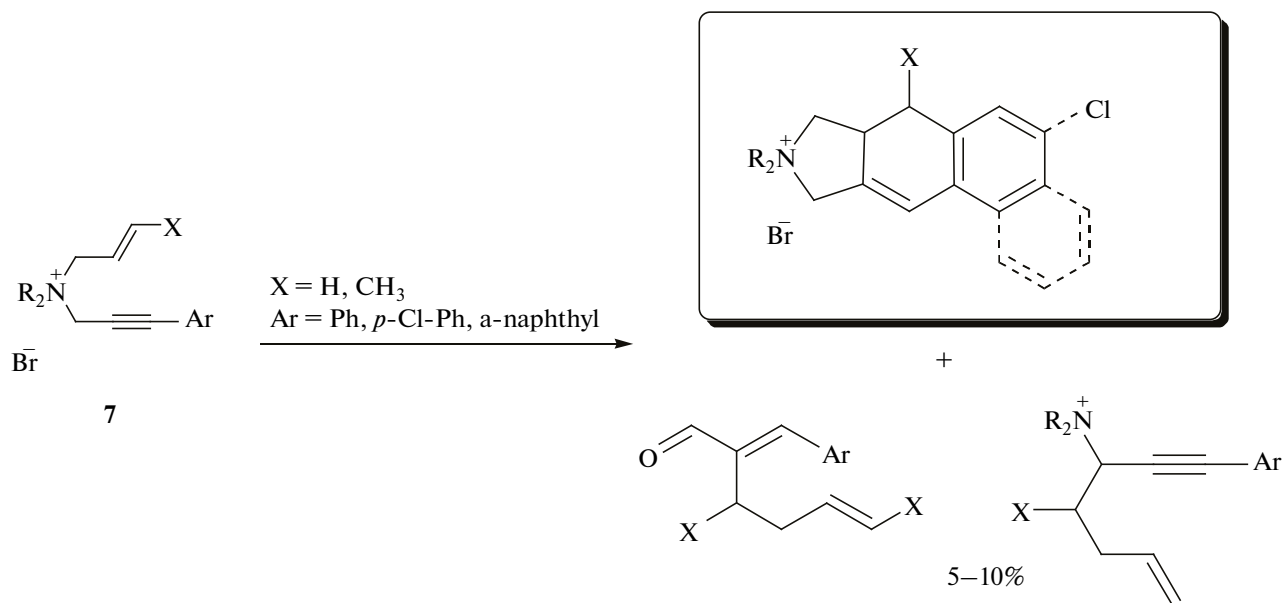
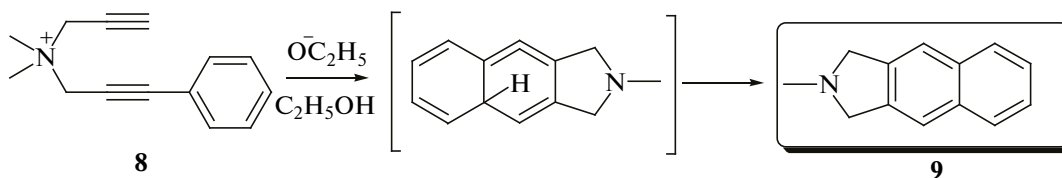


Схема 5



вергаются циклизации даже в отсутствие основания при нагревании их водных растворов (схема 7) [30].

На основании вышеизложенного мы предположили, что вторая фенильная группа, находящаяся в γ -положении проп-2-енильного звена (вместо одного фенилпроп-2-инильного), должна также способствовать циклизации [15, 16]. Для подтверждения этого предположения циклизацию бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония (**12**), диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-*n*-хлорфенилпропин-2-ил)аммония (**13**) проводили в условиях, аналогичных циклизации бромидов диметилбис(3-фенилпропин-2-ил)аммония [30]. При этом смесь, состоящая из испытуемой соли, воды и 2 н. водного раствора КОН (в молярном соотношении соль–щелочь 5:1), нагревали при 40–50°C в течение 5–6 мин. В этих условиях исходная соль, в отличие от проп-2-енильных солей [1], полностью растворяется и имеет место циклизация, сопровождающаяся

саморазогреванием, при этом температура реакционной смеси повышается до 75–80°C. Для обеспечения полноты реакции смесь нагревали при 70–72°C в течение 15–20 минут.

Конечные продукты **14** (схема 8) образуются согласно механизму, предложенному ранее для циклизации солей, содержащих проп-2-инильную или проп-2-инильную группу, наряду с 3-алкенилпроп-2-инильным или 3-арилпроп-2-инильным фрагментами. Согласно предложенному механизму, ениновый фрагмент непосредственно участвует в циклизации, а щелочь является движущей силой процесса, включающего перенос электронов по 6-членному циклу против часовой стрелки [7, 11, 12].

Для установления влияния фенильной группы, находящейся в положении 3 проп-2-енильного фрагмента, на циклизацию в солях **12** и **13**, по сравнению с их проп-2-енильными аналогами [1], циклизацию бромистого диметилпроп-2-енил(3-фенилпропин-2-ил)аммония осуществляли в условиях, аналогичных циклиза-

Схема 6

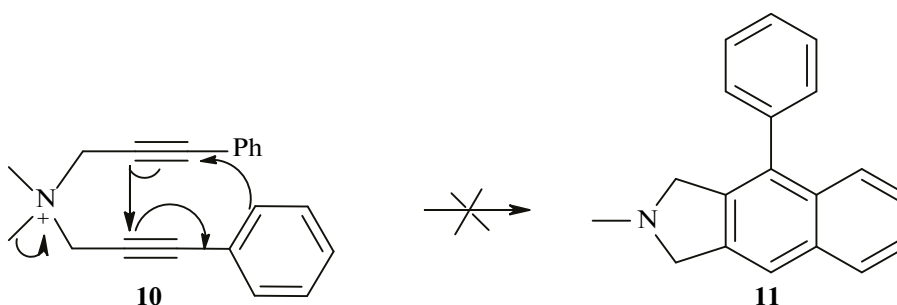
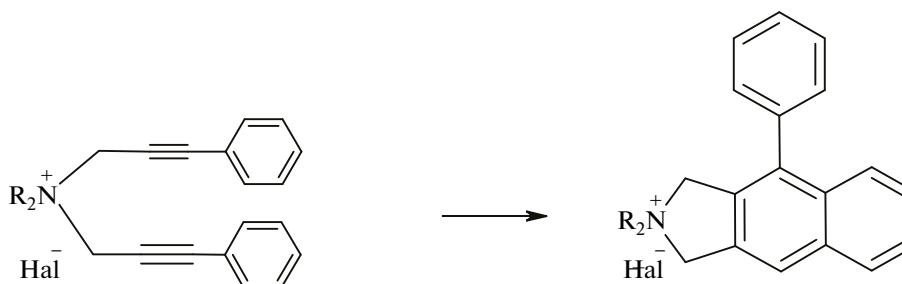


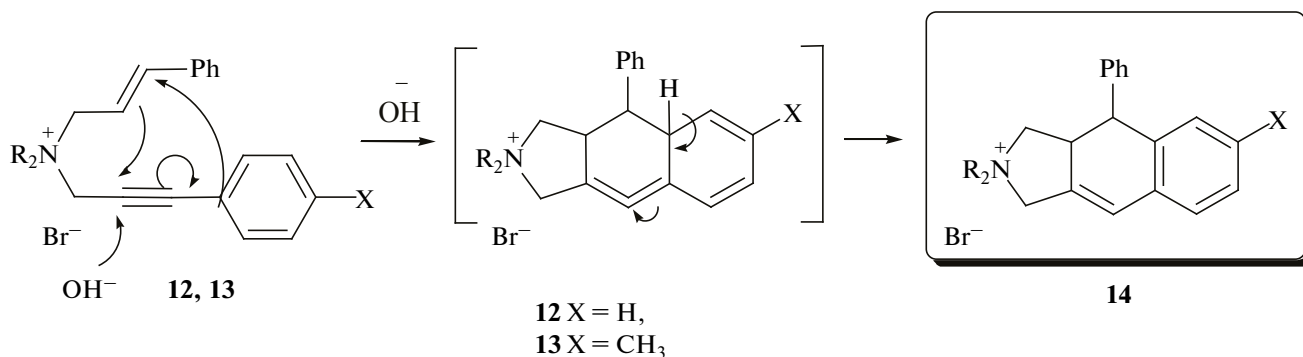
Схема 7



$R^1 = R^2 = \text{Me}; \text{Et}$

$R^1 R^2 N = \text{pyrrolidine}; \text{piperidine}; \text{morpholine}$

Схема 8



12, 13 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$; **b** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$
 с $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ = pyrrolidine; **d** $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ = piperidine; **e** $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ = morpholine

ции бромистого диметил(3-фенилпропен-2-ил) (3-фенилпропин-2-ил)аммония. К гомогенному раствору, состоящему из 8 ммоль испытуемой соли **12a** и 1.8 мл воды, прибавляли 2 н. водный раствор КОН в молярном соотношении соль—щелочь 5:1. При добавлении щелочи саморазогревание не наблюдалось. Из реакционной смеси отбирали пробу и помещали в водоустойчивую кювету (CaF_2); ход реакции контролировали ИК-спектральным методом. Следует отметить, что сначала регистрировали ИК спектры водного раствора исходной соли. Выявлено, что интенсивность поглощения, характерная для двузамещенной ацетиленовой связи в области $2200\text{--}2220\text{ см}^{-1}$, даже при длительном стоянии реакционной смеси при комнатной температуре (пробу отбирали 3 раза через каждые 24 ч) не изменялась. Необходимо отметить, что в ходе ИК спектральных исследований каждый раз до взятия пробы смесь экстрагировали эфиром для удаления возможных побочных продуктов. Затем к реакционной смеси прибавляли каталитическое количество КОН и нагревали при $85\text{--}87^\circ\text{C}$ в течение 2.5 ч, после чего из реакционной смеси отбирали пробу, помещали в водоустойчивую кювету и регистрировали ИК спектр. Показано, что в вышеуказанных условиях поглощение, характерное для двузамещенной ацетиленовой связи, исчезает. При стоянии реакционной смеси при комнатной температуре ($\sim 20\text{--}25$ мин) оседает бромистый 2,2-диметил-3a,4-дигидробензо[л]изоиндолиний, который плавится при $243\text{--}245^\circ\text{C}$ и не дает депрессии температуры плавления с известным образцом [15]. Резюмируя, можно сказать, что ИК спектральные

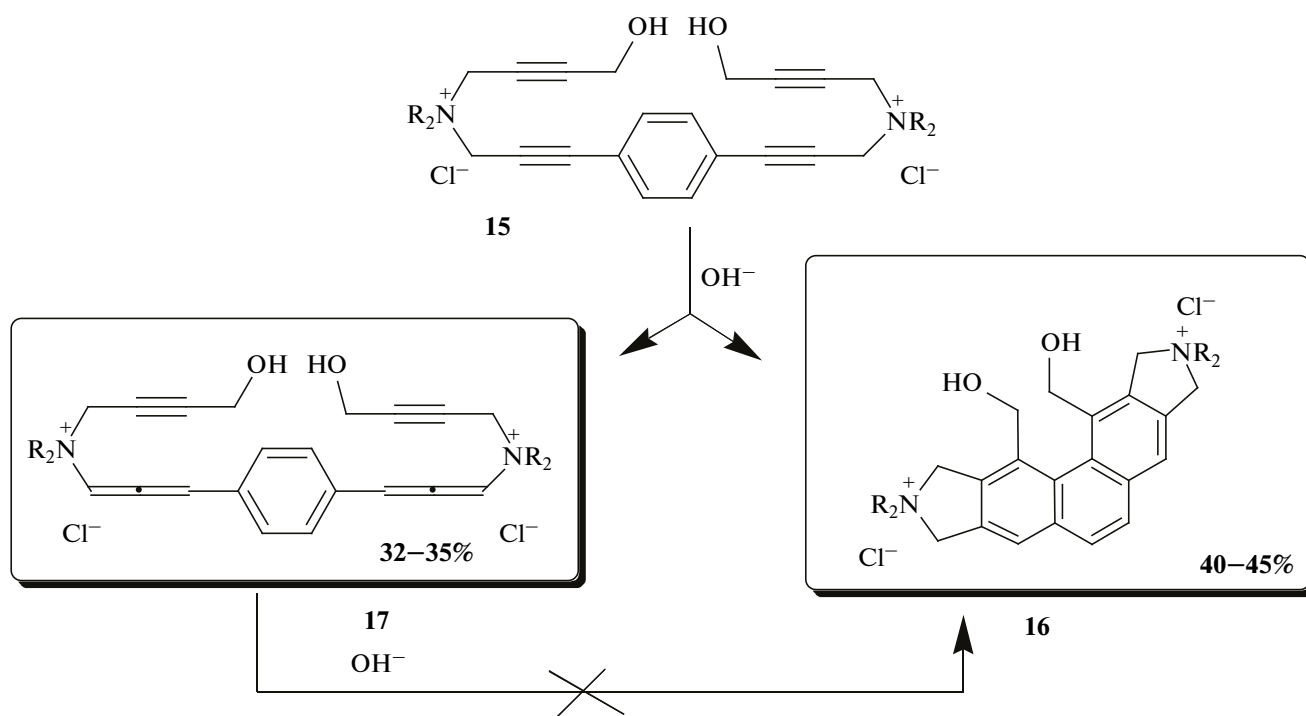
исследования, а также результаты, полученные ранее относительно способности циклизации проп-2-енильных солей [1], свидетельствуют о благоприятном влиянии фенильной группы, находящейся в положении 3 проп-2-енильного звена, на циклизацию [30].

Следовательно, увеличение электрофильности диенофила и нуклеофильности диена облегчает диеновый синтез.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ АММОНИЯ

При дальнейшем изучении механизма катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации было установлено, что дихлориды *n*-бис[3-*N,N*-диалкил-*N*-(4-гидроксибутин-2-иламмоний)пропин-2-ил]бензола **15** в условиях основного катализа (в молярном соотношении соль—щелочь 2.5:1) трансформируются в 2 направлениях (схема 9) [8]. Первое направление — двукратная циклизация с образованием дихлоридов бензо[5,6:5',6'-*a,c*]-[2,2-диалкил-4-гидрокси метилизоиндолиния] **16** с выходом 40–45%. Второе направление — прототропная изомеризация на 32–35% с образованием аммониевых солей с алленовой группировкой **17**, о чем свидетельствует наличие в ИК спектрах полосы поглощения в области $1930\text{--}1940\text{ см}^{-1}$, характерной для алленовой системы.

Схема 9



15–17 а $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ = pyrrolidine; б $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ = piperidine; в $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ = morpholine

В ИК спектрах исходных солей **15** зарегистрированы полосы поглощения в области 2230–2240 см^{-1} (двузамещенная ацетиленовая связь), 1040, 1060, 3200–3400 см^{-1} (гидроксильная группа), 1580, 1600, 3040, 3060 см^{-1} (ароматическое кольцо) и 870 см^{-1} (пентазамещенное бензольное кольцо). В ИК спектрах циклических солей **16** отсутствовали полосы поглощения, характерные для двузамещенной ацетиленовой связи в области 2230–2240 см^{-1} и *n*-замещенного бензольного кольца в области 840 см^{-1} . Присутствовали лишь полосы поглощения 1,2,3,4- и пентазамещенных бензольных колец при 800–820 и 870 см^{-1} соответственно, а также характерные полосы поглощения гидроксильной группы при 1030–1050, 3260–3470 см^{-1} и ароматического кольца при 1550, 1600, 3060 см^{-1} .

В ИК спектрах солей **17** обнаружены характерные полосы поглощения двузамещенной ацетиленовой связи при 2230 см^{-1} , ароматического кольца при 1600, 3030 см^{-1} , *n*-заме-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 6 2024

щенного бензольного кольца при 850 см^{-1} , гидроксильной группы при 3200–3490 см^{-1} и алленовой группировки при 1930 см^{-1} .

С целью дополнительного доказательства механизма внутримолекулярной циклизации четвертичных аммониевых солей, содержащих β,γ -непредельные группы и различные ениновые фрагменты, отдельным экспериментом подтверждено, что соли **17** в присутствии каталитических количеств водной щелочи не циклизуются, а при нагревании в водно-щелочной среде полимеризуются.

В дальнейшем изучали механизм внутримолекулярного циклоприсоединения хлоридов диалкил(4-гидоксибутин-2-ил)-[3-(*n*-толил)пропин-2-ил]аммония под действием водной щелочи. Ранее доказано, что четвертичные аммониевые соли, содержащие 4-гидоксибутин-2-ильный фрагмент, наряду с 3-алкенилпропин-2-ильной или 3-арилпропин-2-ильной группой, в отличие от проп-2-инильных аналогов [5, 6, 8, 10], в условиях основного ката-

лиза циклизуется в более жестких условиях. Реакционную смесь нагревают в течение 5–10 мин при 50–55°C, затем реакция протекает с последующим саморазогреванием реакционной смеси (схема 10).

Ужесточение условий циклизации в случае 4-гидроксибути-2-иловых аналогов можно объяснить наличием гидроксильной группы в молекулах указанных солей, вследствие чего создается затруднение для нуклеофильной атаки диенового фрагмента на углеродный атом, находящийся в положении 3 диенофила, или уменьшением концентрации щелочи в результате образования соответствующих алкоголятов, которые в водном растворе снова переходят в исходное состояние. Не исключена возможность одновременного влияния обоих отмеченных факторов на ход процесса. С другой стороны, необходимость более жестких условий циклизации можно объяснить также стерическими и электронными факторами, создаваемыми объемистыми заместителями [12].

В продолжение исследований циклизации непредельных аммониевых солей нами были изучены свойства хлоридов диалкил(4-гидроксибути-2-ил)[3-(*n*-толил)пропин-2-ил]

аммония (20) в условиях основного катализа [14]. Выявлено влияние метильного заместителя, находящегося в *n*-положении бензольного кольца в диеновом фрагменте, на циклизацию (схема 11).

Показано, что циклизация указанных солей протекает в присутствии водного раствора КОН при молярном соотношении соль–щелочь ~1:1, т. е. в более жестких условиях, чем циклизация их 3-*R*=фенил, *n*-хлорфенил, алкенил замещенных аналогов, в случае которых соотношение соль–щелочь составляло 5:1 [1, 31–33].

Соединения 20 обладают меньшей реакционной способностью, чем их аналоги (3-*R*=фенил, алкенил), проп-2-инильный фрагмент которых непосредственно участвует в циклизации, а щелочь является движущей силой процесса, включающей перенос электронов по шестичленному циклу [7, 11, 12]. Очевидно, что метильный заместитель в *n*-положении бензольного кольца солей 20 должен неблагоприятно влиять на их циклизацию, так как сдвиг электронов, обусловленный положительным индуктивным и гиперконъюгационным эффектами группы CH₃, направлен противоположно электронному переносу при циклизации по шестичленному циклу.

Схема 10

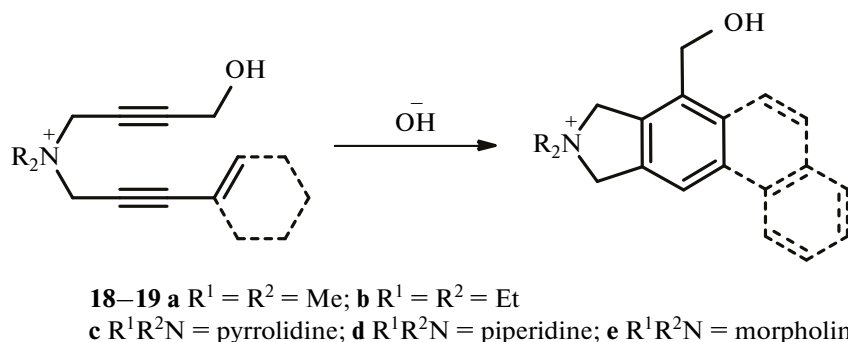
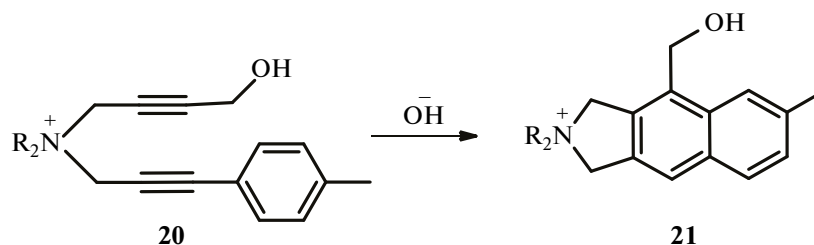


Схема 11



Ранее кинетические исследования циклизации бромистого аммония диметилпроп-2-инил-3-(*n*-толил)пропин-2-ила также показали, что при наличии метильного заместителя в *n*-положении бензольного кольца скорость циклизации уменьшается [1]. Следует отметить, что циклизация соли замещенного морфолина **20** протекает с бурным саморазогреванием даже при молярном соотношении соль—KOH 5:1. Наблюдаемое явление можно объяснить большим положительным индуктивным эффектом морфолинового фрагмента, связанным с наличием в нем неподеленной электронной пары атома кислорода, вследствие чего частично нейтрализуется положительный заряд атома азота, тем самым облегчается электронный перенос по шестичленному циклу против часовой стрелки [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В органической химии циклоприсоединение широко используют для синтеза карбо- и гетероциклических соединений с различным набором и числом атомов в кольце. Четвертичные аммониевые соли, в молекулах которых β , γ -непредельные группы сочтены с ениновым фрагментом, подвергаются внутримолекулярной циклизации типа диенового синтеза в присутствии каталитических количеств водной щелочи. Эти исследования позволили разработать доступные методы синтеза ди-, три- и тетрациклических конденсированных изоиндолиниевых солей, причем в зависимости от строения исходных солей, возможно получить как производные фенантрена, так и линейноаннелированные конденсированные ароматические соединения. В широком масштабе механизм катализируемой основанием циклизации не был изучен. Определение механизма обязательно требует подробного описания того, как изменяются структура и химические связи в реагентах в ходе каждого отдельного этапа химического превращения. Знание механизма реакции позволяет контролировать процесс, создавая условия для образования целевого продукта с максимальным выходом за счет подавления нежелательных побочных реакций. В обзоре обобщены исследования, посвященные изучению механизма циклизации

четвертичных аммониевых солей, содержащих β , γ -непредельные группы, без алленообразования. А также представлена исчерпывающая информация о синтетических возможностях катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации четвертичных аммониевых солей, включая многочисленные примеры получения физиологически активных веществ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Геворгян Асмик Робертовна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8615-5434>

Чухаджян Эмма Овсеповна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0666-3481>

Айрапетян Лилит Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8570-0273>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Бабаян А.Т. *ХТС*. **1989**, 5, 615–619. [Chukhadzhyan E.O., Chukhadzhyan El.O., Shakhhatuni K.G. & Babayan A.T. *Chem Heterocycl Compd*. **1989**, 25, 512–516.] doi.org/10.1007/BF00482495
2. Чухаджян Э.О. *ХТС*. **1993**, 29, 435–449. [Chukhadzhyan E.O. *Chem. Heterocycl. Compd*. **1993**, 29, 363–376.] doi.org/10.1007/BF00529871
3. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Бабаян А.Т., Чухаджян Эл.О. *ХТС*. **1991**, 6, 759–762. [Chukhadzhyan E.O., Shakhhatuni K.G., Babayan A.T., Chukhadzhyan El.O. *Chem Heterocycl. Compd*. **1991**, 27, 594–596.] doi.org/10.1007/BF00472504
4. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О. *Химия в интересах устойчив. развития*. **2013**, 21, 279–290. [Chukhajian E.O., Shakhhatuni K.G., Chukhajian El.O. *Chem. Sustainable. Dev*. **2013**, 21, 263–274.]
5. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Киноян Ф.С., Паносян Г.А. *ХТС*. **2004**, 1, 34–41. [Chukhadzhyan, E.O., Gevorgyan A.R., Chukhadzhyan E.O., Shakhhatuni K.G., Kinoyan F.S., Panosyan G.A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2004**, 40, 29–36.] doi.org/10.1023/B:CONC.0000023764.56760.fb

6. Геворкян А.Р., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2004**, №2, 212–217. [Gevorkyan, A.R., Chukhadzhyan, E.O., Chukhadzhyan, E.O., Panosyan G.A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2004**, 40, 177–182.] doi.org/10.1023/B:COHC.0000027888.31492.26
7. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Киноян Ф.С. *ЖОрХ*. **2005**, 41, 369–371. [Chukhadzhyan E.O., Gevorkyan A.R., Kinoyan F.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 358–360.] doi 10.1007/s11178-005-0170-6
8. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Хачатрян А.А., Чухаджян Эл. О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2006**, 9, 1329–1332. [Chukhadzhyan, E.O., Gevorkyan, A.R., Khachatryan, A.A., Chukhadzhyan, E.O., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 1151–1157.] doi.org/10.1007/s10593-006-0219-7
9. Атомян А.В. Диссертация кан.хим.наук. Москва. **2006**.
10. Чухаджян Э.О., Налбандян М.К., Паносян Г.А. *ХГС*. **2007**, 4, 528–533. [Chukhajian, E.O., Nalbandyan, M.K. & Panosyan, G.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 430–433.] doi.org/10.1007/s10593-007-0061-6
11. Чухаджян Э.О., Налбандян М.К., Геворкян А.Р., Киноян Ф.С. *Арм. хим. ж.* **2007**, 60, 83–86.
12. Chukhajian E.O., Nalbandyan M.K., Gevorkyan H.R., Chukhajian E.O., Panosyan H.A., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 687–691. doi 10.1002/jhet.5570450309
13. Чухаджян Э.О., Налбандян М.К., Геворкян А.Р., Шахатуни К.Г., Паносян Г.А. *ХГС*. **2008**, 6, 841–846. [Chukhajian E. O., Nalbandyan M. K., Gevorkyan A. R., Shakhatuni K. G., Panosyan G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 671–676.] doi.org/10.1007/s10593-008-0090-9
14. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2010**, 2, 187–194. [Chukhajian, E.O., Ayrapetyan, L.V., Chukhajian, E.O., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 151–157.] doi.org/10.1007/s10593-010-0486-1
15. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл. О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2012**, 9, 1410–1417. [Chukhajian, E.O., Ayrapetyan, L.V., Chukhajian, E.O., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2012**, 48, 1314–1320.] doi.org/10.1007/s10593-012-1138-4
16. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Айрапетян Л.В. *Сб. трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии". НТЦ ОФХ НАН РА*. **2012**, 137–146.
17. Айрапетян Л.В. *Вестник Сибирской Государственной Геодезической Академии*. Новосибирск. **2013**, 1, № 21, 66–72.
18. Chukhadzhian E.O., Gevorgyan H.R., Ayrapetyan L.V., Chukhadzhian E.O., Shakhhatuni K.G., Mkrtchyan A.S. & Panosyan G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1147–1151. doi.org/10.1134/S1070428018080067
19. Chukhajian E.O., Ayrapetyan L.V., Shakhhatuni K.G., Mkrtchyan H.S. & Panosyan H.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 2087–2091. doi.org/10.1134/S1070428020120064
20. Chukhadzhyan Em. O., Gevorgyan H.R., Shakhhatuni K.G., Chukhadzhyan E. O. & Ayrapetyan L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 517–525. doi.org/10.1134/S1070428018040012
21. Gaddam Krishna, Dmitry G., Grudin V. Eugeniya V. Nikitina Fedor I. Zubkov. *Synthesis*. **2021**, 53, A–BO. doi: 10.1055/s-0040-1705983
22. Zhichao Wang, Shoko Yamazaki, Tsumoru Morimoto, Hiroshi Takashima, Ayane Nakaoku, Makoto Shimizu, Akiya gawa. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 2172–2187. doi: 10.1039/D3OB00129F.
23. Rodríguez, D., Navarro-Vázquez, A., Castedo, L., Domínguez, D., & Saá, C. *Tetrahedron Letters*. **2002**, 43(15), 2717–2720. doi:10.1016/s0040-4039(02)00368-4
24. Sheldrick, G.M. **1997**. SHELXS97 and SHELXL97. *of Gottingen, Germany*.
25. Бабалян А.Т., Тагмазян К.Ц., Бабалян Г.Т. *Арм. хим.ж.* **1966**, 19, 678–684.
26. Laird T., Ollis W.D. *J.Chem.Soc.* **1972**, 9, 557–559. doi:10.1039/c39720000557
27. Jemison Robert W., Laird T., Ollis W.D. *J.Chem. Soc. Perkin Trans, Part 1*. **1980**, 7, 1477–1486.
28. Iwai I., Hiraoca T. *Chem. Farm. Bull.* **1964**, 11(12), 1564–1568.
29. Iwai I., Hiraoca T. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, v. 11, № 12, 1564–1568.
30. Бабалян А.Т., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О. *ЖОрХ*. **1973**, 9, 467–471.
31. Чухаджян Э.О., Атомян А.В., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К.Г., Геворкян Н.Т. *ХГС*. **1997**, 6, 760–764. [Chukhadzhyan, E.O., Atomyan, A.V., Chukhadzhyan, E.O., Gevorkyan N.T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, 33, 660–664.] doi.org/10.1007/BF02291795
32. Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл. О., Габриелян Г.Л., Адрианов В.Г., Карапетян А.А., Стручков Ю.Т. *Арм. хим. ж.* **1979**, 32, 881–889.
33. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О., Геворкян Н.Т. *ХГС*. **1999**, 3, 390–394. [Chukhadzhyan, E.O., Shakhatuni, K.G., Chukhadzhyan, E.O. Gevorkyan N.T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 343–347.] doi.org/10.1007/BF02259366

On the Mechanism of Intramolecular Cyclization of Quaternary Ammonium Salts Containing, along with β,γ -Unsaturated Groups, Various π^4 -Fragments

A.R. Gevorgyan^{a,b}, E.O. Chukhadzhyan^a, and L.V. Hayrapetyan^{a,*}

^a*The Institut of Organic Chemistry of the Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NAS of Republic of Armenia, 0014 Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26*

^b*National Polytechnic of Armenia st. Teryan 105, Yerevan, 0009 Armenia*

^{*}*e-mail: shhl@mail.ru*

Received August 16, 2023; revised August 28, 2023; accepted August 30, 2023

The review examines the mechanism of intramolecular cyclization, similar to the diene synthesis of quaternary ammonium salts containing, along with β,γ -unsaturated groups, various enyne fragments.

Keywords: diene synthesis, intramolecular cyclization, cyclization mechanism, quaternary ammonium salts

СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНЫЕ, ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, АНТИОКСИДАНТНАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 2-[5-АРИЛ-6-МЕТИЛ-3-АРИЛ/ГЕТАРИЛ-5,6-ДИГИДРО- 4Н-[1,2,4,5]ТЕТРАЗИН-1-ИЛ]БЕНЗОТИАЗОЛОВ

© 2024 г. Т. Г. Федорченко^{а,*}, Г. Н. Липунова^а, А. С. Волобуева^б, В. В. Зарубаев^б,
М. С. Валова^а, А. В. Щепочкин^{а,с}, М. А. Аверков^{а,с}, В. Н. Тунгусов^с,
П. А. Слепухин^{а,с}, О. Н. Чупахин^{а,с}

^а Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,
Россия, 620990 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20/22

*e-mail: flumnd@mail.ru

^б ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
им. Пастера», Россия, 197101 Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

^с Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

Поступила в редакцию 06.10.2023 г.

После доработки 18.10.2023 г.

Принята к публикации 20.10.2023 г.

Синтезированы новые 2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4Н-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы алкилированием соответствующих формазапов и последующей циклизацией *N*-алкилпроизводных. Продукты охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ИК, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Изучены электрохимические свойства, антиоксидантная и противовирусная активность полученных бензотиазолов.

Ключевые слова: 2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4Н-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы, дигидротетразины, циклическая вольтамперометрия, электрохимические свойства, антиоксидантная активность, противовирусная активность, Коксаки В3

DOI: 10.31857/S0514749224060038, EDN: QZWFKH

ВВЕДЕНИЕ

Процессы окислительной деструкции в живом организме, обусловленные действием свободных радикалов, приводят к окислительному стрессу, который является причиной многих дегенеративных заболеваний [1–4]. Для предотвращения или уменьшения воздействия окислительного стресса на клетки используют антиоксиданты — соединения, обладающие способностью нейтрализовать действие свободных радикалов [5–7]. В качестве таких со-

единений широко используются производные фенолов, аминов, как биогенных, так и синтетических, и азотистых гетероциклов (индола, карбазола, дигидропиридина, дигидроакридинов и др.) [8–13]. Большинство антиоксидантов являются электрохимически активными соединениями, которые могут легко превращаться в стабильные свободные радикалы.

Ранее мы сообщали об антиоксидантной активности ряда 2-(5,6-дигидро-4Н-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазолов, прекурсоров для

получения вердазилов [14]. На отдельных примерах нами показано наличие достаточно высокой противовирусной активности у предшественников вердазильных радикалов (лейковердазилов) [15–17]. Кроме того, появились данные об использовании алкилированных вердазилов в качестве сенсебилизаторов для фотодинамического разрушения опухолевых клеток [18, 19].

В данной работе приводится синтез новых производных 2-(5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазолов, обладающих антиоксидантной и противовирусной активностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение наших исследований синтезированы новые 2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы, содержащие разные по электронным эффектам заместители в положении 3 тетразинового цикла, в том числе остатки гетероциклов, и изучены их свойства. Синтез осуществлен алкилированием соответствующих формазанов **1** этилийодидом в спиртово-щелочной среде с последующей циклизацией при кипячении в гептане по описанной методике (схема) [14].

Полученные 2-(5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазолы (лейковердазилы) **2a–j** были охарактеризованы с помощью ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, а также данных элементного анализа.

Для 2-(3-(4-метоксифенил)-5-фенил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазола (**2b**) и 2-(6-метил-5-(4-метоксифенил)-3-пиридил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)

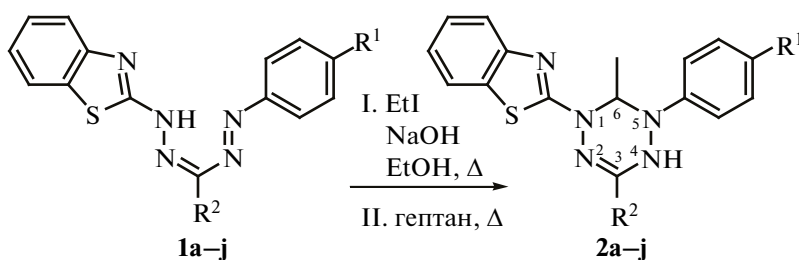
бензотиазола (**2j**) были получены данные рентгеноструктурного анализа (РСА).

Согласно данным рентгенографии, кристалл лейковердазила **2j** sdвоен, и данные для компонентов были объединены (рис. 1, б). Соединение кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной системы. Тетрагидротетразинового кольца соединения имеет (псевдо)скрученную конформацию с размещенными в осевых положениях Me- и 4-MeOC₆H₄-заместителями. Фрагменты пиридинила и бензотиазолила находятся в сопряжении через -C=N-мостик тетразинового кольца и образуют приблизительно плоскую систему π-связей. Расстояния и углы в соединении близки к ожидаемым. Кристаллы состоят из centrosymmetric димеров, связанных межмолекулярными H-связями, с параметрами N(2)...N(1) [1-x, -y, 1-z] 3,021(4) Å, N(2)–H(2) 0.80(3) Å, N(2)H(2)N(1) [1-x, -y, 1-z] 150(2).

Соединение **2b** образует centrosymmetric моноклинные кристаллы. Общая геометрия тетрагидротетразинового кольца в молекуле аналогична геометрии соединения **2j** (рис. 1, а) с конъюгированными заместителями бензотиазолила и 4-MeOC₆H₄. В отличие от соединения **2j**, молекулы соединения **2b** в кристалле не образуют межмолекулярных H-связей, вероятно, из-за неподходящей геометрии заместителей.

В спектрах ЯМР ¹H положение дублета метильной группы и квартета протона при атоме C⁽⁶⁾ практически не меняется при смене заместителей при атоме C⁽³⁾ (табл. 1), тогда как сиг-

Схема



1, 2: R¹ = H; R² = Ph(**a**), 4-CH₃O-C₆H₄(**b**), 4-Br-C₆H₄(**c**), 2-thienyl(**d**), 2-pyridyl(**e**)
 R¹ = CH₃O; R² = Ph(**f**), 4-CH₃O-C₆H₄(**g**), 4-Br-C₆H₄(**h**), 2-thienyl(**i**), 2-pyridyl(**j**)

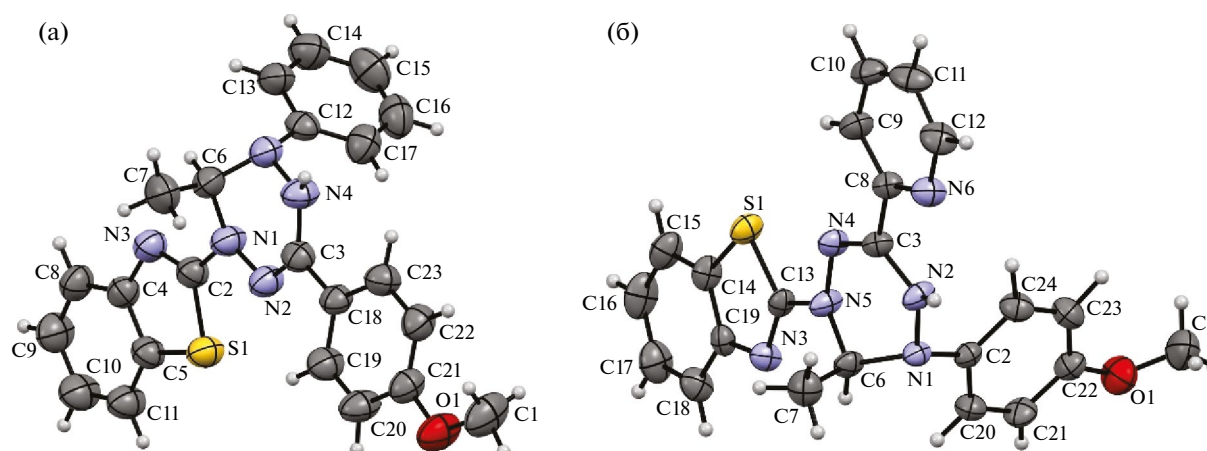


Рис. 1. Молекулярная структура соединений **2b** (а) и **2j** (б) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50% по данным PCA.

Таблица 1. Данные спектров ЯМР ^1H , ИК и электрохимические параметры 2-(5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазолов **2a–j**

Соединение	ЯМР ^1H , ppm			ИК, cm^{-1}	Электрохимические параметры	
	$\text{C}^{(6)}\text{—Me}$	$\text{C}^{(6)}\text{—H}$	NH		$E_{[\text{onset, ox vs. Fe/Fc}^+]}$, В	$E_{[\text{onset, red vs. Fe/Fc}^+]}$, В
2a	1.52	6.40	9.59	3186	−0.02, 0.60	0.23
2b	1.51	6.39	9.49	3277	−0.03, 0.97, 1.55	0.17
2c	1.52	6.40	9.63	3205	0.02, 0.86, 1.72	0.02
2d	1.54	6.39	9.71	3193	0.10, 0.55, 1.40	неразрешенный
2e	1.52	6.41	9.91	3255	−0.06, 0.43	−0.21
2f	1.49	6.20	9.56	3332	−0.05, 0.72, 1.52	0.08
2g	1.49	6.18	9.46	3152	−0.11, 0.18, 0.72	0.05
2h	1.48	6.19	9.60	3166	0.23, 0.51, 1.10	0.09
2i	1.52	6.19	9.68	3184	−0.05, 0.79, 1.45	0.15
2j	1.49	6.18	9.85	3250	−0.01, 0.49	0.07, −0.31

нал NH протона смещается в область слабого поля при введении в положение 3 4-бромфенила (соединения **2c,h**) или заместителей (2-пиридинного в соединениях **2e,j** и 2-тиенильного в соединениях **2d,i**), способных образовывать внутримолекулярную водородную связь с протоном NH группы. Введение 4-метоксифенильного заместителя (в соединениях **2b,g**) смещает положение NH протона в область сильного поля. Положение полосы валентных колебаний NH в ИК спектрах при смене заместителей при атоме $\text{C}^{(3)}$ изменяется незначительно.

Электрохимические свойства производных дигидротетразинов **2a–j** были изучены в ацетонитриле с использованием циклической вольтамперометрии, данные представлены в табл. 1. Для большей части соединений в анодной области наблюдается несколько пиков окисления в интервале от −0.05 до 1.72 В и только один пик восстановления в области от −0.31 до 0.23. По всей вероятности, процесс окисления протекает в несколько стадий, и не все из них обратимы.

Чтобы выяснить природу образующихся в ходе электрохимического окисления продуктов, было проведено препаративное окисление соединения **2b** при потенциале 2.11 В (50 мг лейковердазила в 20 мл ацетонитрила) (рис. 2), продолжительность процесса контролировали по падению силы тока и с помощью ТСХ. Полученный после упаривания ацетонитрильного раствора продукт был очищен колоночной хроматографией (элюент — хлороформ) в количестве 45 мг и охарактеризован методами ИК, ЭПР спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ЭПР наблюдали 9 широких линий с теми же значениями констант сверхтонкого взаимодействия, как и в случае вердазила, синтезированного окислением лейковердазила **2b** избытком оксида свинца. В масс-спектре присутствовал пик молекулярного иона, соответствующий 5-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-6-метил-3-(4-метоксифенил)-1-фенилвердазилу (**3a**). Таким образом, показано, что в условиях электрохимического окисления лейковердазила **2b** был получен единственный продукт — вердазил **3a** с выходом 90%.

В продолжение исследования препаративное окисление было проведено на примере пиридинсодержащего лейковердазила **2j** для возможного увеличения выхода соответствующего вердазила **3b**, который при химическом окислении выделен с очень низким выходом (10%). Электрохимическое окисление проводили в ацетонитриле при потенциале 0.7 В (рис. 3). Однако даже через 7 ч падение тока не наблюдалось, что может свидетельствовать о частичной обратимости процесса в этом случае. Полученный после упаривания ацетонитрила продукт очищали непрерывной экстракцией в гексан. Вердазил **3b** был выделен с выходом 50%, полученные для него данные ИК, ЭПР спектроскопии и масс-спектрометрии совпали с данными для образца, синтезированного химическим окислением лейковердазила **2j**.

Оценку антиоксидантной активности (АОА) соединений **2a–j** проводили спектрофотометрическим методом, основанным на реакции переноса атома водорода к стабильному хромоген-радикалу — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилу (ДФПГ) [20]. В качестве стандарта был

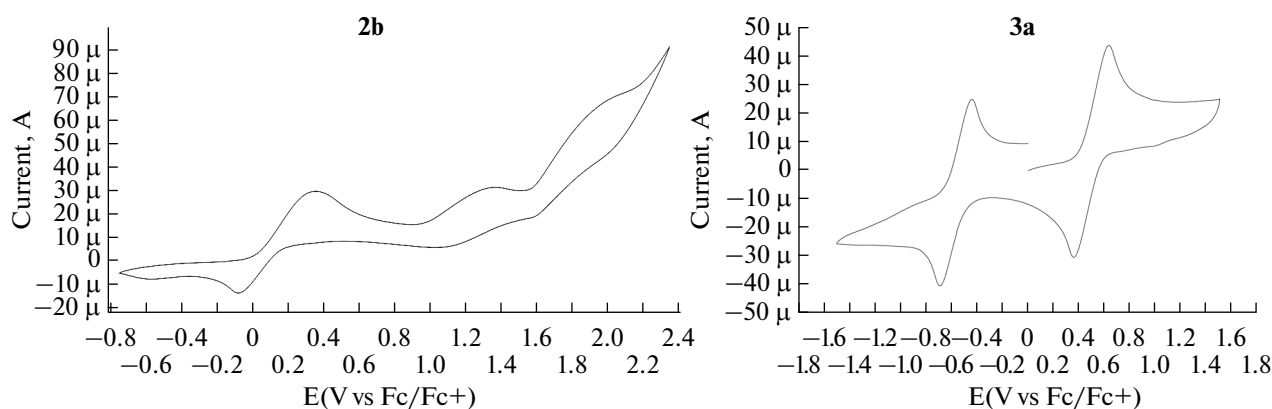
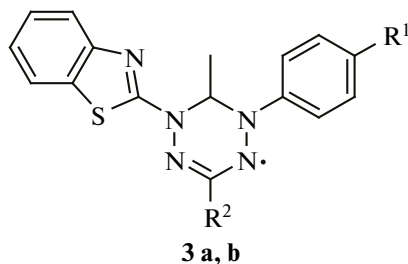


Рис. 2. Циклические вольтамперограммы соединений **2b** и **3a**.



3 $R^1 = H$; $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$ (**a**), $R^1 = \text{CH}_3\text{O}$; $R^2 = 2\text{-pyridyl}$ (**b**)

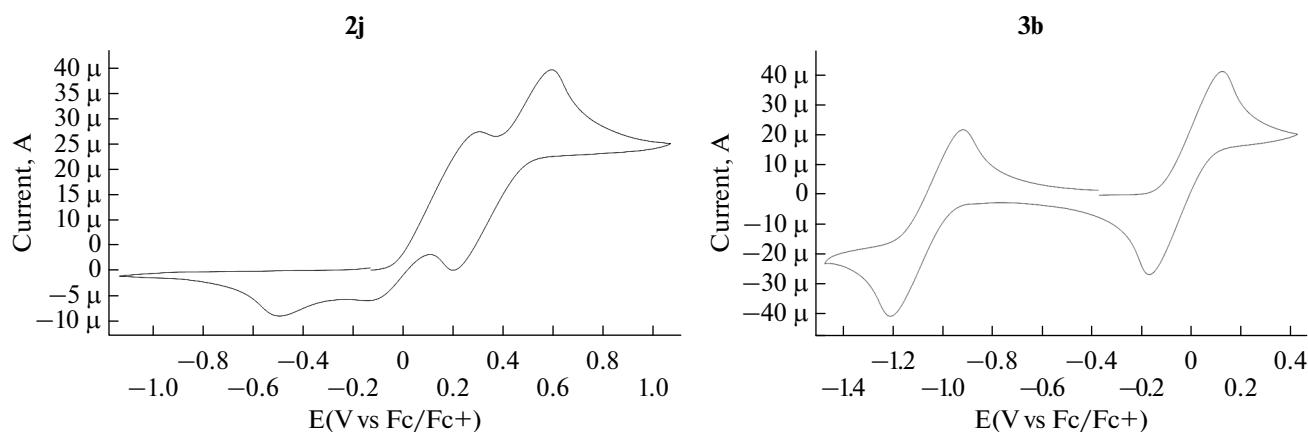


Рис. 3. Циклические вольтамперограммы соединений **2j** и **3b**.

выбран витамин С (Vc). К растворам дигидротетразинов (концентрация от 5 до 50 μM) в метаноле добавляли растворенный в метаноле ДФПГ (200 μM). Реакционную пробирку, завернутую в фольгу, выдерживали 30 мин при 30°C. Оптическую плотность измеряли при длине волны 517 нм, соответствующей максимуму поглощения ДФПГ. Значение АОА исследуемых веществ вычисляли по формуле,

$$\text{АОА} = \left(1 - \frac{A_{\text{исслед.р.}}}{A_{\text{контр.р.}}}\right) \times 100\%,$$

где $A_{\text{исслед.р.}}$ — оптическая плотность раствора, содержащего ДФПГ и исследуемое соединение; $A_{\text{контр.р.}}$ — оптическая плотность раствора

ДФПГ, не содержащего исследуемое соединение. Эффективную ингибирующую концентрацию (IC_{50}), снижающую концентрацию ДФПГ на 50% от первоначальной, получали из кривой зависимости процента ингибирования ДФПГ от концентрации образца с использованием программы OriginPro 8.5 (Model DoseResp) [20]. Данные представлены на рис. 4.

При рассмотрении влияния заместителя R^2 на АОА установлено, что более эффективно взаимодействуют с ДФПГ дигидротетразины **2с, h**, содержащие бром в *para*-положении фенильного кольца при атоме $\text{C}^{(3)}$ ($\text{IC}_{50} = 19.6 \mu\text{M}$), и дигидротетразин **2f**, содержащий метокси-группу в *para*-положении фенильного кольца при атоме $\text{N}^{(5)}$ ($\text{IC}_{50} = 17.4 \mu\text{M}$), существенно уступая витамину С ($\text{IC}_{50} = 10.7 \mu\text{M}$) (рис. 4).

Как показано ранее [14], АОА в значительной степени определяется природой заместителя в положении $\text{C}^{(6)}$. Наиболее высокие показатели АОА были получены для незамещенных по $\text{C}^{(6)}$ лейковердазилов, наличие же алкильной группы в этом положении приводило к падению значений АОА. Метильная группа в положении $\text{C}^{(6)}$ не способствует увеличению АОА и в ряду соединений **2a–j**. Заместители в положении $\text{C}^{(3)}$ существенного влияния на значения АОА не оказали.

Токсичность соединений изучена в отношении клеток *Vero*. Клетки сеяли в 96-луночные планшеты и культивировали в газопотоочном инкубаторе Panasonic 170-AIC при 37°C в атмо-

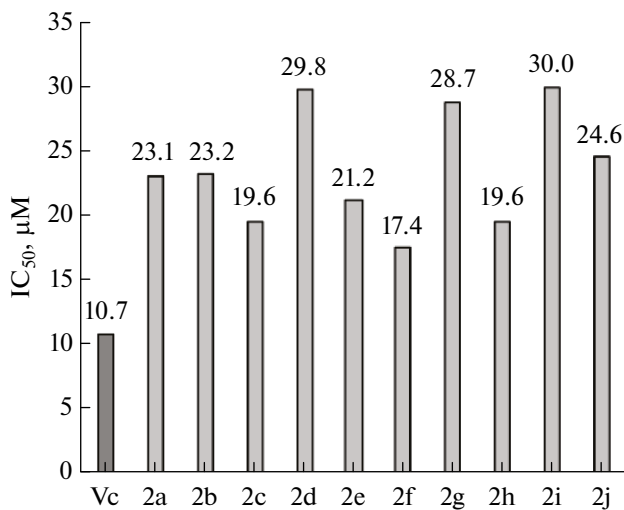


Рис. 4. Значения IC_{50} дигидротетразинов **2a–j**.

сфере 5%-ного CO_2 до достижения состояния монослоя в поддерживающей среде (МЕМ альфа с добавлением пенициллина 50 ЕД/мл и стрептомицина 50 мкг/мл, и 5% сыворотки крови крупного рогатого скота). Из исследуемых соединений готовили маточный раствор концентрацией 20 мг/мл в ДМСО, после чего готовили серию двукратных разведений препаратов в среде МЕМ альфа с добавлением пенициллина (50 ЕД/мл) и стрептомицина (50 мкг/мл). Растворенный препарат вносили в лунки планшетов и инкубировали 1 сутки при 37°C. По истечении этого срока клетки промывали 2 раза фосфатно-солевым буфером и количество живых клеток оценивали при помощи микротетразолиевого теста (МТТ). С этой целью в лунки планшетов добавляли по 100 мкл раствора (5 мг/мл) 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолия бромид (ICN Biochemicals Inc., Aurora, Ohio) на среде МЕМ альфа. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5%-ного CO_2 в течение 2 ч. Осадок растворяли в 100 мкл на лунку ДМСО, после чего оптическую плотность в лунках планшетов измеряли на планшетном ридере Thermo Multiskan FC при длине волны 540 нм. По результатам теста для каждого препарата рассчитывали значение 50% цитотоксической дозы (CC_{50}), т.е. концентрации препарата, вызывающей гибель 50% клеток в культуре, с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (построение 4-параметрической логистической кривой) [21].

Значения CC_{50} для соединений **2** составили 850 мкг/мл и >1000 мкг/мл, соответственно. Полученные данные свидетельствуют о низкой токсичности полученных соединений, поскольку их следует отнести к 4 (из 5 существующих) классу опасности (50% токсическая доза от 300 до 2000 мг/кг или мкг/мл) [22].

При изучении противовирусной активности соединений на культуре клеток *Vero* в отношении вируса Коксаки В3 (штамм Nancy) оценивали снижение продукции вирусного потомства. Клетки *Vero* в поддерживающей среде рассевали на 96-луночные планшеты. После формирования монослоя в лунки добавляли

серийные трехкратные разведения исследуемых соединений в среде для культивирования вируса (МЕМ альфа с добавлением пенициллина 50 ЕД/мл и стрептомицина 50 мкг/мл), инкубировали 1 ч и заражали клетки вирусом Коксаки В3 при множественности заражения (MOI) 0.01 на клетку. Планшеты инкубировали 1 ч, несвязавшийся вирус убирали, затем добавляли свежие растворы соединений в тех же концентрациях и инкубировали планшеты при 37°C в атмосфере 5%-ного CO_2 в течение 24 ч. После этого остаточную инфекционную активность вирусного потомства в каждой лунке планшета определяли на клетках *Vero* методом предельных разведений (титрование по конечной точке). Для этого из вирусосодержащей жидкости готовили серию 10-кратных разведений, заражали ими клетки *Vero*, предварительно засеянные в 96-луночные планшеты, и инкубировали 72 ч при 37°C в атмосфере 5% CO_2 . По прошествии этого срока визуально отмечали наличие вирусспецифического цитопатогенного действия (ЦПД) в лунках планшетов. Титр вируса рассчитывали по формуле Спирмена–Кербера. За инфекционный титр вируса принимали величину, обратную разведению вирусосодержащей жидкости, при котором монослой клеток в 50 % лунок поражен цитопатическим действием вируса. Титр выражали в 50% тканевых цитопатогенных дозах ($\text{TCID}_{50}/0.02$ мл вирусосодержащей жидкости). На основании полученных данных с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 строили 4-параметрическую логистическую кривую. Для каждого соединения рассчитывали значение 50%-ной эффективной концентрации (EC_{50}) — концентрации, обеспечивающей снижение титра вируса вдвое по сравнению с контролем вируса, а также индекс селективности (SI) — отношение CC_{50} к EC_{50} , показывающий, насколько избирательно соединение подавляет репродукцию вируса по сравнению с клеточным метаболизмом. В качестве препарата сравнения использовали ингибитор репродукции широкого спектра энтеровирусов — плеконарил, который относится к группе капсид-связывающих агентов. Плеконарил связывается с гидрофобным карманом на дне структуры каньона на поверхности

капсида энтеровирусов, приводя к стабилизации структуры капсида, что мешает конформационным изменениям капсида и раздвиганию (депротеинизации) вируса при проникновении в клетку [23].

Результаты исследований представлены в табл. 2.

Установлено, что все исследуемые соединения проявили меньшую токсичность, чем препарат сравнения плеконарил. Соединения, содержащие при C⁽³⁾ фенильный **2a,f**, пара-бромфенильный **2c,h** и тиенильный **2d,i** заместители, обладают более высокой или сопоставимой противовирусной активностью, по сравнению с плеконарилом.

По совокупности значений токсичности и активности, выраженных индексом селективности, лучшие результаты показали соединения **2a,c,d,f** (SI = 50, 29, 227 и 85 соответственно). Эти показатели намного превосходят пороговое значение SI = 10, на основании которого дела-

ется заключение о перспективности того или иного соединения как потенциального противовирусного средства [24], а также значение индекса селективности для плеконарила (SI = 22), что убедительно свидетельствует о высоких вирусингибирующих характеристиках изученных соединений. Следует отметить, что выбранный для исследования штамм вируса Коксаки В3 Nancy обладает резистентностью в отношении плеконарила. [25] Можно предположить, что механизм действия синтезированных нами соединений отличается от механизма действия препарата сравнения плеконарила, поскольку они эффективно ингибируют репродукцию плеконарил-резистентного штамма вируса Коксаки.

Таким образом, синтезированы новые 2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы с разными заместителями в положении 3 тетразинового цикла. Изучены электрохимические свойства и показано, что окисление приводит

Таблица 2. Ингибирующая активность синтезированных соединений в отношении вируса Коксаки В3

Соединение	CC ₅₀ , мкг/мл *	EC ₅₀ CVB3 Nancy, мкг/мл**	SI ***
2a	>125	2,5±0,7	>50
2b	>250	>50	>5
2c	>250	8,5±2,1	>29
2d	>250	1,1±0,3	>227
2e	>125	>50	>5
2f	850	10,3±2,1	85
2g	>250	>50	>5
2h	>250	13,4±3,1	>19
2i	>125	15,2±1,9	>8
2j	>250	>50	>5
плеконарил	57.4±6.1	2.6±0.3	22

* CC₅₀ — 50% цитотоксическая концентрация, приводящая к гибели 50% клеток.

** EC₅₀ — 50% эффективная концентрация.

*** SI — индекс селективности.

> больше максимально исследованной концентрации

Представленные данные получены в 3 независимых экспериментах, значения представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение.

к образованию соответствующего вердазила, что может быть использовано в качестве метода получения радикалов вердазила, наряду с химическим окислением 2-(5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолов. В реакции переноса атома водорода к стабильному хромоген-радикалу — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилу (ДФПГ) — изучены антиоксидантные свойства полученных соединений. Методом метилтетразолиевого теста (МТТ) исследована цитотоксичность синтезированных соединений, полученные результаты свидетельствуют об их низкой токсичности. При оценке снижения продукции вирусного потомства охарактеризованы противовирусные свойства полученных соединений в отношении вируса Коксаки В3. Выявлена их высокая ингибирующая активность в отношении штамма вируса Коксаки В3, устойчивого к препарату сравнения плеконарилу. Это позволяет предположить наличие у них мишени, отличной от мишени плеконарила. Для подробного описания механизма действия изучаемых соединений необходимы дополнительные исследования данной группы соединений с использованием методов вирусологии и молекулярного моделирования, включая, но не ограничиваясь ими: тест на время добавления исследуемых соединений, тест на термостабильность вирусного капсида, а также оценку возможности выработки у вируса устойчивости к ним, отбор устойчивых штаммов и картировку мутации резистентности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все использованные растворители сушили и перегоняли по стандартной процедуре [26]. Все использованные реагенты получены в «Sigma-Aldrich» и использованы без предварительной подготовки. Температура плавления определена с помощью аппарата Stuart SMP3 (Великобритания). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ. Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Kieselgel 60 (размер частиц 0.040–0.063 мм, 230–400 меш). Спектры ЯМР получали на спектрометре Bruker Avance III-500 МГц (Германия). ИК-спектры

поглощения записывали с помощью приставки DRA на спектрофотометре Spectrum One (Perkin Elmer, США). УФ спектры зарегистрированы на спектрофотометре UV2600 фирмы Shimadzu (Япония) в метаноле. Масс-спектры записаны на приборе Bruker Daltonics maXis impact HD (Германия), метод ионизации ESI. Элементный анализ проведен с помощью автоматического элементного анализатора «CHNS Euro EA 3000» (Италия). ЭПР спектры записаны с помощью спектрометра Bruker Elexsys E 500 X-band (Германия), оборудованного системой ER4131VT. Растворы образцов в ацетонитриле разбавляли до концентрации около 10^{-4} М.

Рентгеноструктурные исследования проведены на оборудовании ЦКП “САОС” ИОС УрО РАН. Эксперименты проведены на автоматическом 4-кружном дифрактометре с CCD-детектором «Xcalibur 3» (Великобритания) с ПЗС-детектором по стандартной процедуре (MoK_α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при $T = 295(2)$ К). Применена эмпирическая коррекция поглощения. Решение и доработка конструкций выполнены с использованием программного пакета Olex [27]. Структуры решены с помощью Superflip [28] программы структурного решения, использующей переключение зарядов, и уточнены ShelXL методом наименьших квадратов с полной матрицей для атомов, отличных от водорода [29]. Атомы Н в S–N связях были размещены в расчетных положениях и уточнены в модели “райдер”, атомы Н в N–H связях уточнены независимо в изотропном приближении.

Циклическую вольтамперометрию проводили с помощью потенциостата Metrohm Autolab PGSTAT128N (Швейцария) со стандартной 3-электродной конфигурацией. 3-Электродная ячейка состояла из рабочего электрода с платиновым диском ($d = 2$ мм), электрода сравнения Ag/AgNO_3 (0.01М) и стеклоуглеродного стержневого противоелектрода. Измерения проводили в безводном ацетонитриле с тетрабутиламмония гексафторфосфатом (0.1 М) в качестве вспомогательного электролита в атмосфере аргона с шагом сканирования 100 мВ/с.

Потенциал электрода Ag/AgNO₃ откалиброван с помощью ферроцен/ферроцениум окислительно-восстановительной пары (Fc/Fc⁺).

2-[5-Арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы 2a-j. *Общая методика.*

К суспензии 5-(бензотиазол-2-ил)-1-арил-3-фенилформазана (0.8 ммоль) в 20 мл этанола прибавляли 30%-ный водный раствор гидроксида натрия (0.9 ммоль). К полученному темно-фиолетовому раствору прибавляли этилийодид (8.0 ммоль), смесь кипятили 15 минут. Растворитель отгоняли под вакуумом. К реакционной массе прибавляли 30 мл гептана, кипятили в течение 1 ч. Гептан отгоняли под вакуумом. Продукт выделяли из реакционной массы колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан—хлороформ, 2:1).

2-(3,5-Дифенил-5,6-дигидро-6-метил-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2a) описан ранее [14].

2-(6-Метил-3-(4-метоксифенил)-5-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2b). Выход 201 мг (62%). Т.пл. 192°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3277, 1611, 1597, 1534, 1511, 1446, 1255, 1168, 1036, 744, 699. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.51 д (3H, Me, J 6.1 Гц); 3.84 с (3H, OMe); 6.39 кв (1H, CH, J 6.1 Гц); 6.95 т (1H_{аром}, J 6.9 Гц); 7.06 т (1H_{аром}, J 6.9 Гц); 7.10 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц); 7.22–7.34 м (5H_{аром}); 7.50 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.73 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.86 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц); 9.49 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.12, 55.41, 66.65, 114.05, 117.71, 118.83, 121.15, 121.26, 122.55, 123.45, 125.69, 127.46, 129.22, 130.66, 144.02, 150.19, 152.35, 161.19, 165.92. Масс-спектр: найдено, m/z : 416.1541 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₃H₂₂N₅SO, m/z : 416.1545. Найдено, %: C 66.43; H 5.07; N 16.80. C₂₃H₂₁N₅SO. Вычислено, %: C 66.48 H 5.09 N 16.85.

Данные PCA для C₂₃H₂₁N₅OS (M = 415.51 г/моль): кристаллы моноклинные, пространственная группа P2₁/n (№. 14), a = 9.1134(14) Å, b = 13.4463(14) Å, c = 17.3866(17) Å, β = 96.522(11), V = 2116.8(4)

Å³, Z = 4, T = 295(2) К, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ = 0.178 мм⁻¹, D_{calc} = 1.304 г/см³, 14729 измеренных отражений ($6.846 \leq 2\theta \leq 54.2$), 4621 уникальных (R_{int} = 0.0885, R_{sigma} = 0.1278), которые были использованы в расчетах. Конечные R_1 = 0.0655 ($I > 2\sigma(I)$) и wR_2 = 0.1957 (все данные). Максимальный дифракционный пик/дыра 0.24/–0.26 eÅ⁻³.

Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных: CCDC 2278096.

2-(3-(4-Бромфенил)-6-метил--5-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2c). Выход 167 мг (45%). Т.пл. 202°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3205, 1595, 1530, 1490, 1441, 1273, 1170, 1069, 754, 690. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52 д (3H, Me, J 5.9 Гц); 6.40 кв (1H, J 5.9 Гц); 6.96 т (1H_{аром}, J 6.5 Гц); 7.08 т (1H_{аром}, J 6.5 Гц); 7.20–7.35 м (5H_{аром}); 7.52 д (1H_{аром}, J 8.4 Гц); 7.71–7.80 м (3H_{аром}); 7.86 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц); 9.63 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.07, 66.67, 117.66, 118.98, 121.30, 122.64, 123.93, 125.68, 127.74, 129.27, 130.64, 131.63, 143.18, 149.99, 152.17, 165.86. Масс-спектр: найдено, m/z : 464.0539 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ 464.0466 для C₂₂H₁₉BrN₅S. Найдено, %: C 56.87; H 3.89; N 15.04. C₂₂H₁₈BrN₅S. Вычислено, %: C 56.90; H 3.91; N 15.08.

2-(6-Метил-3-(2-тиенил)-5-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2d). Выход 109 мг (35%). Т.пл. 187°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3193, 1597, 1538, 1519, 1443, 1274, 1173, 1040, 750, 698. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.54 д (3H, Me, J 5.6 Гц); 6.39 кв (1H, CH, J 5.6 Гц); 6.96 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц); 7.05 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц); 7.19–7.33 м (6H_{аром}); 7.50 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц); 7.67–7.70 м (1H_{аром}); 7.71–7.77 м (2H_{аром}); 9.71 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.30, 67.11, 117.76, 118.93, 121.30, 122.73, 123.93, 125.72, 126.59, 127.75, 128.76, 129.23, 130.68, 134.35, 140.80, 149.99, 152.20, 165.49. Масс-спектр: найдено, m/z : 392.0995 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₀H₁₈N₅S₂, m/z : 392.1004. Найдено, %: C 61.32; H 4.34; N 17.85. C₂₀H₁₇N₅S₂. Вычислено, %: C 61.36; H 4.38; N 17.89.

2-[6-Метил-3-(2-пиридил)-5-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазол

(2e). Выход 207 мг (67%). Т.пл. 204°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3255, 1623, 1591, 1536, 1477, 1442, 1277, 1176, 1045, 758, 748, 694. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52 д (3H, Me, J 6.1 Гц); 6.41 кв (1H, CH, J 6.1 Гц); 6.95 т (1H_{аром}, J 7.1 Гц); 7.08 т (1H_{аром}, J 7.1 Гц); 7.19–7.33 м (5H_{аром}); 7.52 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц); 7.54–7.60 м (1H_{аром}); 7.76 д (1H_{аром}, J 7.1 Гц); 7.98 т (1H_{аром}, J 7.1 Гц); 8.05 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц); 8.66–8.74 м (1H_{аром}); 9.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.21, 67.64, 117.73, 119.00, 119.97, 121.26, 121.38, 122.62, 125.15, 125.73, 129.11, 130.73, 137.13, 142.44, 148.68, 150.16, 152.23, 165.95. Масс-спектр: найдено, m/z : 387.1387 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₁H₁₉N₆S, m/z : 387.1392. Найдено, %: C 68.21; H 4.67; N 21.73. C₂₁H₁₈N₆S. Вычислено, %: C 68.26; H 4.69; N 21.75.

2-(6-Метил-5-(4-метоксифенил)-3-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2f). Выход 205 мг (62%). Т.пл. 191°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3332, 1595, 1533, 1504, 1444, 1277, 1178, 753, 693. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.49 д (3H, J 6.9 Гц, CH₃), 3.65 с (3H, OCH₃), 6.20 кв (1H, J 6.9 Гц, CH), 6.86 д (2H_{аром}, J 9.2 Гц), 7.07 т (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.16 д (2H_{аром}, J 9.2 Гц), 7.27 т (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.50 д (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.52–7.58 м (3H_{аром}), 7.74 д (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.89–7.96 м (2H_{аром}), 9.56 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.19, 55.12, 67.60, 114.37, 118.87, 119.49, 121.26, 125.70, 125.86, 128.63, 130.51, 130.68, 131.19, 143.71, 144.26, 152.31, 155.17, 166.03. Масс-спектр: найдено, m/z : 416.1535 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₃H₂₁N₅OS, m/z : 415.1567. Найдено, %: C 66.46; H 5.07; N 16.83. C₂₂H₁₉N₅OS. Вычислено, %: C 66.48; H 5.09; N 16.85.

2-(6-Метил-3,5-ди(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2g). Выход 260 мг (73%). Т.пл. 189°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3152, 1608, 1519, 1448, 1259, 1191, 1037, 827, 752, 554. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.49 д (3H, Me, J 5.7 Гц); 3.65 с (3H, OMe); 3.84 с (3H, OMe); 6.18 кв (1H, J 5.7 Гц); 6.86 д (2H_{аром}, J 9.8 Гц); 7.05 т (1H_{аром}, J 7.3 Гц); 7.09 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц); 7.14 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц); 7.26 т (1H_{аром}, J 7.3 Гц); 7.48 д (1H_{аром}, J 7.3 Гц); 7.73 д (1H_{аром}, J 7.9 Гц); 7.84 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц); 9.46

с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.22, 55.12, 55.41, 67.52, 114.01, 114.35, 118.76, 119.47, 121.08, 121.23, 123.49, 125.67, 127.39, 130.65, 143.75, 144.17, 152.38, 155.13, 161.15, 165.96. Масс-спектр: найдено, m/z : 446.1650 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₄H₂₄N₅O₂S, m/z : 446.1651. Найдено, %: C 64.67; H 5.19; N 15.68. C₂₄H₂₃N₅O₂S. Вычислено, %: C 64.70; H 5.20; N 15.72.

2-(3-(4-Бромфенил)-6-метил-5-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2h). Выход 158 мг (40%). Т.пл. 203°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3166, 1624, 1528, 1504, 1445, 1243, 1193, 1039, 821, 748, 549. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.48 д (3H, Me, J 6.1 Гц); 3.65 с (3H, OMe); 6.19 кв (1H, J 6.1 Гц); 6.86 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.07 т (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.13 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.27 т (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.49 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.71–7.79 м (3H_{аром}); 7.83 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц); 9.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.19, 55.13, 67.57, 114.37, 118.95, 119.47, 121.29, 123.90, 125.73, 127.71, 130.32, 130.65, 131.64, 143.34, 143.57, 152.22, 155.18, 165.92. Масс-спектр: найдено, m/z : 494.0493 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₃H₂₁BrN₅OS, m/z : 494.0650. Найдено, %: C 55.82; H 4.05; N 14.15. C₂₃H₂₀BrN₅OS. Вычислено, %: C 55.87; H 4.08; N 14.17.

2-[6-Метил-5-(4-метоксифенил)-3-(2-тиенил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазол (2i). Выход 142 мг (42%). Т.пл. 189°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3184, 1609, 1595, 1519, 1505, 1447, 1277, 1251, 1187, 1039, 828, 751, 680. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52 д (3H, Me, J 6.0 Гц); 3.65 с (3H, OMe); 6.19 кв (1H, J 6.0 Гц); 6.86 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.06 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц); 7.14 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.18–7.23 м (1H_{аром}); 7.26 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц); 7.49 д (1H_{аром}, J 8.1 Гц); 7.64–7.69 м (1H_{аром}); 7.72 д (1H_{аром}, J 4.9 Гц); 7.75 д (1H_{аром}, J 7.6 Гц); 9.68 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.39, 55.13, 67.96, 114.37, 118.88, 119.53, 121.25, 125.71, 126.47, 127.74, 128.69, 130.67, 134.40, 140.98, 143.53, 152.23, 155.23, 165.53. Масс-спектр: найдено, m/z : 422.1108 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₁H₂₀N₅OS₂, m/z : 422.1109. Найдено, %: C 59.79;

H 4.52; N 16.57. $C_{21}H_{19}N_5OS_2$. Вычислено, %: C 59.83; H 4.54; N 16.61.

2-[6-Метил-5-(4-метоксифенил)-3-(2-пиридил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазол (2j). Выход 110 мг (33%). Т.пл. 196°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3250, 1628, 1591, 1538, 1504, 1473, 1444, 1241, 1180, 1017, 830, 752, 695. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.49 д (3H, Me, J 6.1 Гц); 3.65 с (3H, OMe); 6.18 кв (1H, J 6.1 Гц); 6.85 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.08 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц); 7.14 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.28 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц); 7.50 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.53–7.59 м (1H_{аром}); 7.76 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.95–8.01 м (1H_{аром}); 8.03–8.08 м (1H_{аром}); 8.63–8.74 м (1H_{аром}); 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.28, 55.09, 68.39, 114.28, 118.95, 119.44, 119.93, 121.24, 121.31, 125.11, 125.71, 130.73, 137.11, 142.58, 143.73, 148.70, 152.25, 155.19, 165.99. Масс-спектр: найдено, m/z : 417.1490 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для $C_{22}H_{21}N_6OS$, m/z : 417.1498. Найдено, %: C 63.42; H 4.81; N 20.15. $C_{22}H_{20}N_6OS$. Вычислено, %: C 63.44; H 4.84; N 20.18.

Данные РСА для $C_{22}H_{20}N_6OS$ ($M = 416.50$ г/моль): кристаллы триклинные, пространственная группа P-1, $a = 8.6616(10)$ Å, $b = 9.9733(12)$ Å, $c = 12.8645(17)$ Å, $\alpha = 110.352(11)^\circ$, $\beta = 95.708(10)^\circ$, $\gamma = 100.154(10)^\circ$, $V = 1009.9(2)$ Å³, $Z = 2$, $T = 295(2)$ K, $\mu(Mo K_\alpha) = 0.188$ мм⁻¹, $D_{calc} = 1.370$ г/см³, 10158 измеренных отражений ($7.154^\circ \leq 2\theta \leq 61.012^\circ$), 6683 независимых ($R_{int} = 0.0633$) и 3229 с ($I > 2\sigma(I)$), которые были использованы в расчетах. Конечные $R_1 = 0.0532$, $wR_2 = 0.1119$ ($I > 2\sigma(I)$) и $R_1 = 0.1182$, $wR_2 = 0.1211$. Максимальный дифракционный пик/дыра 0.33/-0.31 ед.Å⁻³.

Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных: CCDC 2278097.

Электрохимическое окисление 2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолов. Общая методика. Электролиз проводили в потоке аргона с использованием 0.1 М раствора Bu₄NPF₆ в CH₃CN в качестве электролита при контролируемом потенциале (электрод сравнения Ag/AgNO₃) в неразделенной ячейке при температуре 20 С. Электролит (50 мл), содержащий 0.2 ммоль

2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолов **2b** или **2j**, подвергали электролизу на платиновых электродах. Продолжительность процесса контролировали по падению силы тока и методом ТСХ. По завершению электролиза растворитель отгоняли в вакууме. Остаток переносили в насадку Сокслета и экстрагировали гексаном в течение 2 ч. Гексан отгоняли под вакуумом.

5-(Бензо[d]тиазол-2-ил)-6-метил-3-(4-метоксифенил)-1-фенилвердазил (3a). Выход 45 мг (90%), темно-зеленые кристаллы. Т.пл. 193–195°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3061, 2927, 1610, 1591, 1512, 1441, 1377, 1287, 1251, 1169, 1034, 836, 751, 685. Масс-спектр: найдено, m/z : 414.1382. Вычислено для $C_{23}H_{20}N_5OS$, m/z : 414.1389. Найдено, %: C 66.64; H 4.81; N 16.89. $C_{23}H_{20}N_5OS$. Вычислено, %: C 66.67; H 4.83; N 16.91.

5-(Бензо[d]тиазол-2-ил)-6-метил-3-(2-пиридил)-1-(4-метоксифенил)вердазил (3b). Выход 25 мг (50 %), темно-зеленые кристаллы. Т.пл. 197–199°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3058, 2918, 1596, 1520, 1501, 1439, 1376, 1324, 1247, 1157, 1033, 825, 753, 656. Масс-спектр: найдено, m/z : 415.1336. Вычислено для $C_{22}H_{19}N_6OS$, m/z : 415.1341. Найдено, %: C 63.60; H 4.55; N 20.21. $C_{22}H_{19}N_6OS$. Вычислено, %: C 63.62; H 4.58; N 20.24.

БЛАГОДАРНОСТИ

Синтез и исследование электрохимических свойств выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках государственного задания тема № гос. рег. 124020200072-0, исследование антиоксидантной активности выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках государственного задания тема № гос. рег. 124020500044-4, с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" на базе Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. Тестирование на противовирусную активность выполнено в НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в рамках Государственного задания АААА-А21-121030200272-6 от 02.03.2021.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **2007**, 39, 44–84. doi 10.1016/j.biocel.2006.07.001
- Ai Pham-Huy L., He H., Pham-Huyc C. *Int. J. Biomed. Sci.* **2008**, 4, 89–96. <http://www.ijbs.org/User/All-by-date.aspx>
- Yuting S., De J., Ziwei Zh., Yuehong Zh., Yuqing Zh., Xiaomin K., Linlin J., Xiaolin T., Fengmei L. *Chinese Med.* **2023**, 18, 3. doi.org/10.1186/s13020-022-00700-w
- Saixian Shi, Ye Chen, Zhijian Luo, Guojun Nie, Yan Dai *Cell Commun. Signaling.* **2023**, 21, 61. doi 10.1186/s12964-023-01077-5
- Hussain H.H., Babic G., Durst T., Wright J., Fluerau M., Chichirau A., Chepelev L.L.J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 7023–7032. doi 10.1021/jo0301090
- Didier A.J., Stiene J., Fang L., Watkins D., Dworkin L.D., Creeden J.F. *Antioxidants.* **2023**, 12, 632. doi 10.3390/antiox12030632
- Rago V., Di Agostino S. *Antioxidants.* **2023**, 12, 289. doi 10.3390/antiox12020289
- Вестман Я. Пат. 2798107 (2019). РФ.Б.И. 2022, 31.
- Sarbu C., Casoni D., *Cent. Eur. J. Chem.* **2013**, 11, 679–688. doi 10.2478/s11532-013-0210-y
- Николаева Н.С., Солдатова Ю.В., смолина А.В., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б., Кинзирский А.С., Котельникова Р.А., Штолко В.Н., Котельников А.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, 66, 870–874. [Nikolaeva N.S., Soldatova Yu.V., Smolina A.V., Aksinenko A.Yu., Sokolov V.B., Kinzirsky A.S., Kotel'nikova R.A., Shtolko V.N., Kotel'nikov A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, 66, 870–874.] doi 10.1007/s11172-017-1821-9
- Милаева Е.З., Шпаковский Д.Б., Маклакова И.А., Зуфанов К.А., Неганова М.Е., Шевцова Е.Ф., Чураков А.В., Бабкова В.А., Бабков Д.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2018**, 67, 2025–2034. [Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Maklakova I.A., Rufanov K.A., Neganova M.E., Shevtsova E.F., Churakov A.V., Babkova V.A., Babkov D.A., Kosolapov V.A., Spasov A.A. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, 67, 2025–2034.] doi 10.1007/s11172-018-2324-z
- El-Mekabaty A., El-Shora H.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 618–624. doi10.1007/s10593-018-2317-8
- Makhaeva G.F., Lushchekina S.V., Boltneva N.P., Serebryakova O.G., Rudakova E.V., Ustyugov A.A., Bachurin S.O., Shchepochkin A.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Richardson R.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5981–5994. doi 10.1016/j.bmc.2017.09.028
- Федорченко Т.Г., Липунова Г.Н., Щепочкин А.В., Валова М.С., Цмокалюк А.Н., Слепухин П.А., Чупахин О.Н., *ЖОрХ.* **2020**, 56, 52–64. [T.G. Fedorchenko, G.N. Lipunova, A.V. Shchepochkin, M.S. Valova, P.A. Slepukhin, O.N. Chupakhin, A.N. Tsmokalyuk, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, **2020**, 56, 38–48.] doi 10.1134/S1070428020010078
- Волобуева А.С., Федорченко Т.Г., Зарубаев В.В. *Первая всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых*, 4–9 июля 2021 г., Сборник тез. докл., Новосибирск, **2021**, 65
- Федорченко Т.Г., Волобуева А.С., Тунгусов В.Н., Зарубаев В.В., Липунова Г.Н., Чупахин О.Н. Пат. 2783659 (2022) РФ.Б.И. 2022, 32.
- Волобуева А.С., Зарубаев В.В., Федорченко Т.Г., Липунова Г.Н., Тунгусов В.Н., Чупахин О.Н. *Инфекция и иммунитет.* **2023**, 13, 107–118. [Volobueva A.S., Zarubaev V.V., Fedorchenko T.G., Lipunova G.N., Tungusov V.N., Chupakhin O.N. *Russ. J. Infect. Immunity*, **2023**, 13, 107–118.] doi.org/10.15789/2220-7619-VAL-2065
- Петунин П.В., Плотников Е.В., Воткина Д.Е., Постников П.С., Трусова М.Е. Пат. 2771237 (2021) РФ.Б.И. 2022, 13.
- Votkina D.E., Plotnikov E.V., Petunin P.V., Berdinskaya E.S., Tretyakova M.S., Audran G., Marque S.R.A., Postnikov P.S. *Mol. Pharmaceut.* **2022**, 19, 354–357. doi 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00780
- Sharma O.P., Bhat T.K., *Food Chem.* **2009**, 113, 1202–1205. doi 10.1016/j.foodchem.2008.08.008
- Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Лубова В.А. *Антибиотики и Химиотерапия.* **2020**, 65, 8–12. doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-8-12

22. Классификация Европейской экономической комиссии ЕЭК ООН, https://unece.org/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/Russian/03r_Part3.pdf
23. Pevear D.C., Tull T.M., Seipel M.E., Groarke J.M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 2109–2115. doi 10.1128/AAC.43.9.2109.
24. Smee D.F., Hurst B.L., Evans W.J., Clyde N., Wright S., Peterson Ch., Jung K.-H., Day C.W.J. *Virol. Methods.* **2017**, *246*, 51–57. doi 10.1016/j.jviromet.2017.03.012.
25. Schmidtke M., Wutzler P., Zieger R., Riabova O.B., Makarov V.A. *Antiviral Res.* **2009**, *81*, 56–63. doi 10.1016/j.antiviral.2008.09.002.
26. Беккер Х., Беккерт Р., Бергер В., Гевальд К., Генц Ф., Глух Р., Домшке Г., Зайлер Э., Майер Р., Мец П., Мюллер К., Пафель Д., Фангхэнель Э., Фауст Ю., Фишер М., Хабишер В., Шветлик К., Шмидт Д., Шольберг К., Цеппенфельд Г. *Органикум*. М.: Мир, 2008, 2, 488.
27. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. *Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341.
28. Palatinus L., Chapuis G.J. *Appl. Cryst.* **2007**, *40*, 786–790. doi 10.1107/S0021889807029238
29. Sheldrick G.M., *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112.

Synthesis, Spectral, Electrochemical Properties, Antioxidant and Antiviral Activity of New 2-[5-Phenyl-6-methyl-3-aryl/getaryl-5,6-dihydro-4H-[1,2,4,5]tetrazine-1-yl]-benzothiazoles

T. G. Fedorchenko^{a,*}, G. N. Lipunova^a, A. S. Volobueva^b, V. V. Zarubaev^b, M. S. Valova^a,
A. V. Shchepochkin^{a,c}, M. A. Averkov^{a,c}, V. N. Tungusov^c, P. A. Slepukhin^a, and O. N. Chupakhin^a

^a Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. S. Kovalevskoi, 22/ul. Yekaterinburg, 620108 Russia

^b St. Petersburg Pasteur Institute,
Mira str., 14, St. Petersburg, 197101 Russia

^c Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia
*e-mail: flumd@mail.ru

Received October 06, 2023; revised October 18, 2023; accepted October 20, 2023

New 2-[5-aryl-6-methyl-3-aryl/getaryl-5,6-dihydro-4H-[1,2,4,5]tetrazine-1-yl]-benzothiazole has been synthesized from the corresponding formazanes by alkylation and subsequent cyclization of N-alkyl derivatives. The products are characterized by ¹H, ¹³C NMR, IR, spectroscopy, mass spectrometry and X-ray diffraction analysis. The electrochemical properties, antioxidant and antiviral activity of the obtained benzothiazoles were studied.

Keywords: 2-[5-aryl-6-methyl-3-aryl/getaryl-5,6-dihydro-4H-[1,2,4,5]tetrazine-1-yl]-benzothiazoles, dihydrotetrazines, cyclic voltammetry, electrochemical properties, antioxidant activity, antiviral activity, Coxsackie B3

АЛКЕНИЛИРОВАНИЕ ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА СПИРТАМИ В ПРИСУТСТВИИ СЕРНОЙ КИСЛОТЫ

© 2024 г. М. Р. Баймуратов*, У. М. Аристова, М. С. Шишкина,
М. В. Леонова, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: baymuratovmr@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.09.2023 г.
После доработки 12.10.2023 г.
Принята к публикации 14.10.2023 г.

Алкенилированием 1-адамантанола вторичными спиртами в присутствии серной кислоты синтезирован ряд адамантилсодержащих алкенов. Показаны границы применимости данной реакции, выявлено, что в случае использования симметричных диалкилкарбинолов алкенилирование протекает селективно. При алкенилировании 1-адамантанола *втор*-амиловым спиртом и его высшими гомологами наблюдается образование смесей изомерных алкенов. Исследованы реакции замещенных адамантанолов с изопропанолом, 2-бутанолом и циклогексанолом в присутствии серной кислоты, получены серии новых непредельных производных адамантанового ряда.

Ключевые слова: олефины, каркасные соединения, вторичные спирты, алкенилирование, гидроксипроизводные адамантана, стерически затрудненные алкены

DOI: 10.31857/S0514749224060044, EDN: QZVBHB

ВВЕДЕНИЕ

Производные адамантана широко применяются в медицинской практике в качестве лекарственных средств [1–4]. Адапромин и римантадин — противовирусные препараты, используемые для лечения и профилактики гриппа, тримантадин активен в отношении вирусов простого герпеса, мемантин применяют в терапии болезни Альцгеймера, амантадин проявляет противовирусную и одновременно антипаркинсоническую активность, адапален используют для лечения акне, саксаглиптин и вилдаглиптин эффективны в терапии сахарного диабета 2 типа [5–9]. Кроме того, на основе производных адамантана разрабатываются полимерные материалы и композиции с улучшенными эксплуатационными свойствами,

термостабильные смазочные материалы, а также с развитием нанотехнологий адамантан и его гомологи приобретают все более широкие перспективы применения в различных областях промышленности и производства [10–15].

Все это диктует необходимость постоянного поиска новых методов функционализации каркасных соединений, который остается важнейшим направлением исследований в химии адамантана. Непредельные субстраты, содержащие каркасный фрагмент, вследствие их высокой реакционной способности могут быть использованы как предшественники для синтеза различных функциональных производных [16–18]. В практическом отношении большой интерес представляют олефины адамантанового ряда, которые являются до-

статочны доступными соединениями. Однако их использование в качестве ключевых синтонов для синтеза замещенных адамантанов недостаточно изучено [19–21]. Таким образом, целью данного исследования является синтез новых пространственно затрудненных алкенов на основе алкенилирования гидроксипроизводных адамантана спиртами в присутствии серной кислоты, а также оценка границы применимости данного метода.

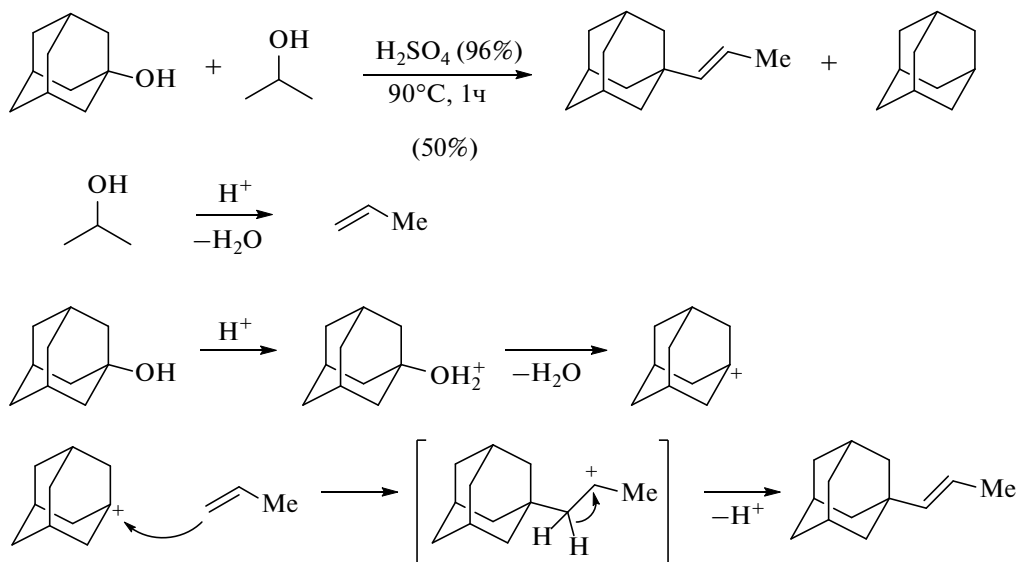
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения адамантанов с кратной связью в боковой цепи обычно с успехом используются традиционные методы [22, 23]. Впервые описанный метод синтеза 1-((*E*)-проп-1-ен-1-ил)адамантана заключался в алкенилировании 1-адамантанола изопропиловым спиртом в присутствии 96%-ной серной кислоты при постоянном перемешивании и нагревании (схема 1) [24]. 1-Адамантанол в концентрированной серной кислоте дает 1-адамантильный катион, который стабилизируется пропиленом, образующимся при дегидратации изопропанола в серной кислоте. Основной примесью в данной реакции является адамантан, образующийся в результате межмолекулярного гидридного переноса [25–27], содержание которого зависит от концентрации серной кислоты.

Для определения границ применимости данной реакции и синтеза других пространственно затрудненных алкенов было исследовано взаимодействие 1-адамантанола и его замещенных аналогов с вторичными спиртами в аналогичных условиях. Так, при нагревании 1-адамантанола с *втор*-бутанолом в присутствии 96%-ной серной кислоты образуется смесь 1-[(*E*)-бут-2-ен-2-ил]адамантана (**1**) и 1-(бут-1-ен-2-ил)адамантана (**2**) в соотношении 2:1 соответственно (по данным ГХ–МС и ЯМР ^1H), которую разделяли дробной кристаллизацией из метанола при -60°C (схема 2). Образующийся алкен **1** имеет *E*-конфигурацию, которая подтверждена при помощи двумерного ЯМР эксперимента ^1H – ^1H NOESY, в котором зафиксировано пространственное взаимодействие между протоном кратной связи и протонами мостикового атома углерода адамантанового фрагмента [18].

Алкенилирование 1-адамантанола *втор*-амиловым спиртом и его высшими гомологами в присутствии серной кислоты идет по нескольким направлениям, при этом наблюдается образование смеси большого количества изомерных алкенов. Таким образом, алкенилирование в случае несимметричных спиртов с числом углеродных атомов от 5 и более протекает неселективно.

Схема 1



В результате алкенилирования 1-адамантанола циклическими вторичными спиртами C_5 – C_7 в присутствии серной кислоты были выделены индивидуальные адамантилсодержащие циклоалкены **3a–c** с хорошими выходами (схема 3).

При проведении реакции с 1-метил- и 4-метилциклогексанолами в аналогичных условиях по данным ГХ–МС наблюдается образование смесей большого количества продуктов, выделение из которых индивидуальных алкенов не представляется возможным.

Стоит отметить, что реакции 1-адамантанола с первичными спиртами (1-пропанол, 1-бутанол, изобутанол) в присутствии серной кислоты не протекают, а в случае *трет*-бутанола по данным ГХ–МС наблюдается образование смеси олефинов **4** и **5**, из которой 1-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)адамантан (**4**) был выделен с выходом 62% (схема 4).

Поскольку алкенилирование 1-адамантанола протекает наиболее селективно при использовании изопропилового спирта и концентрированной серной кислоты, нами было

принято решение использовать данную систему как модельную для исследования реакций на других субстратах. Так, при взаимодействии замещенных по узловым положениям адамантанолов **6**, **7** с изопропанолом в присутствии концентрированной серной кислоты наблюдалось образование продуктов алкенилирования **8**, **9** с хорошими выходами (схема 5).

В случае взаимодействия изопропанола с 3-гидроксиметил-1-адамантанолом (**10**) в аналогичных условиях был выделен 1-(изопропосиметил)-3-((*E*)-проп-1-ен-1-ил)адамантан (**11**) с низким выходом (схема 6).

В реакции с 3-гидрокси(адамантан-1-ил)уксусной кислотой (**12**) наблюдался продукт алкенилирования по узловому положению и этерификации по карбоксильной группе **13** (схема 7).

Также нами были исследованы реакции замещенных по узловым положениям адамантанолов **6**, **7**, **12** и **14** с *втор*-бутанолом и циклогексанолам в аналогичных условиях (схема 8, таблица). При взаимодействии 1,3-адамантандиола (**7**) с 2-бутанолом или циклогексанолам

Схема 2

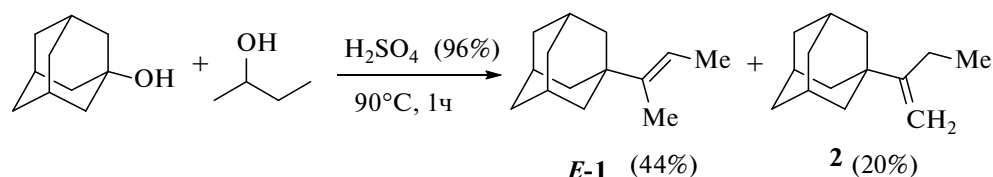


Схема 3

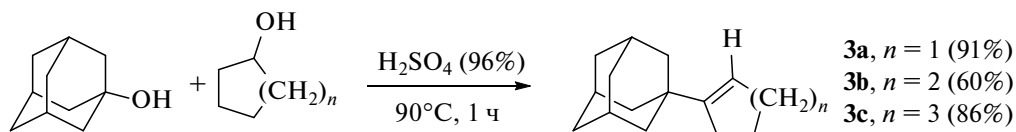


Схема 4

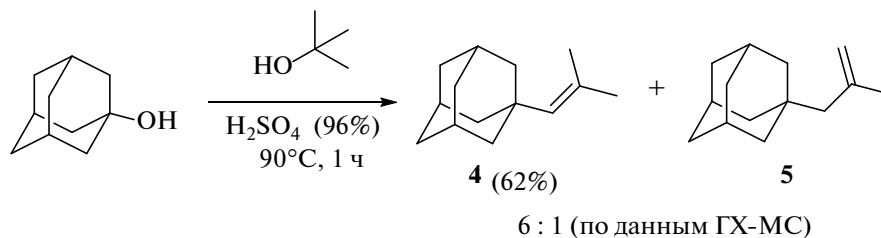


Схема 5

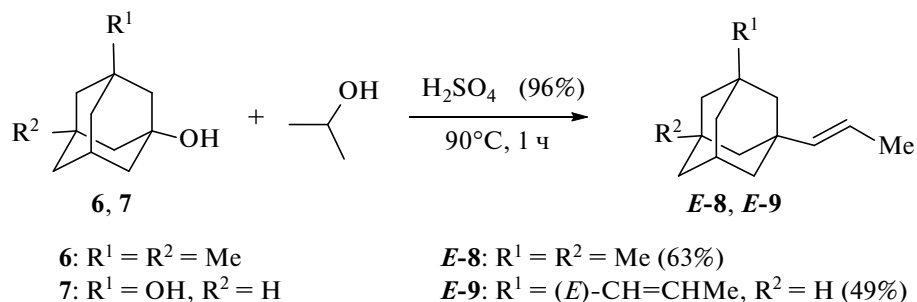


Схема 6

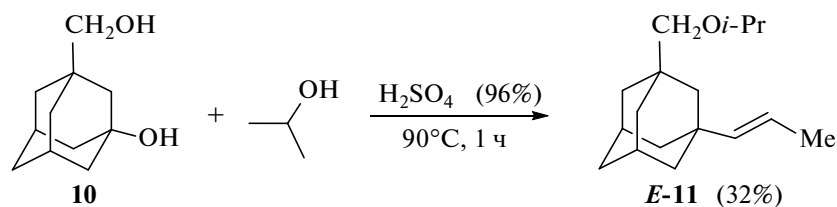


Схема 7

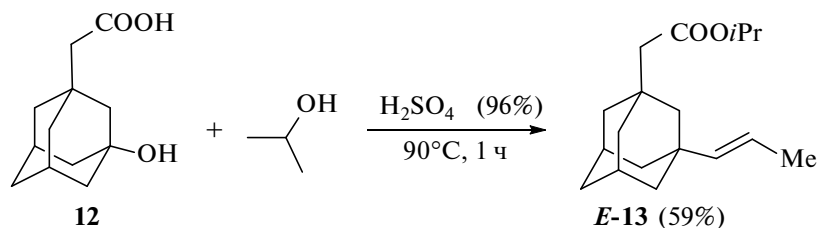
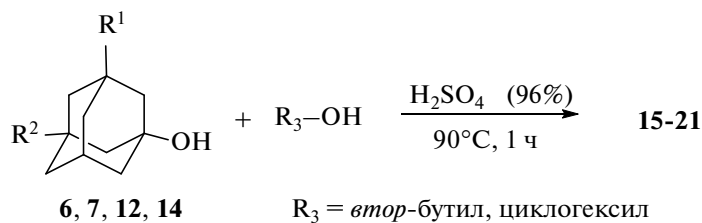


Схема 8

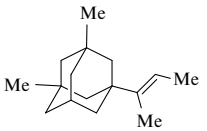
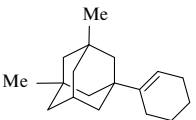
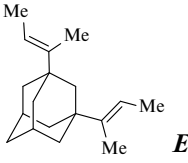
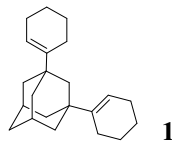
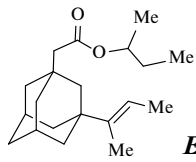
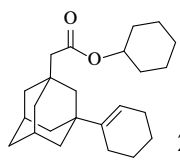


в присутствии серной кислоты наблюдали образование продуктов диалкенилирования **17**, **18**. В случае гидроксикарбоновых кислот **12** и **14** в реакции со вторичными спиртами по узловому положению происходит алкенилирование, а по карбоксильной группе — образование сложного эфира.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Структуры всех полученных соединений подтверждали данными ИК и ЯМР спектроскопии, а также хромато-масс-спектрометрии. Для неизвестных ранее соединений проводили элементный анализ. ИК-спектры регистрировали на ИК спектрометре Simex FT-801

Таблица. Выход и продукты реакции алкенилирования замещенных адамантанолов

Соединение	R ¹	R ²	Реагент	Продукт	Выход, %
6	CH ₃	CH ₃	2-бутанол	 E-15	84
			циклогексанол	 16	49
7	OH	H	2-бутанол	 E-17	65
			циклогексанол	 18	62
12	CH ₂ CO ₂ H	H	2-бутанол	 E-17	59
			циклогексанол	 20	73
14	CO ₂ H	H	циклогексанол		80

с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО-АТ). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM ECX-400 (Япония) в CDCl₃ (внутренний стандарт — остаточные сигналы растворителя 7.26 м.д. для ядер ¹H и 77.2 м.д. для ядер ¹³C). Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Thermo Finnigan DSQ

(США) с масс-селективным детектором в режиме электронной ионизации (70 эВ), кварцевая колонка ZB-5MS 60 м×0.32 мм, температура колонки 80–320°C (скорость нагрева 20°C/мин), температура испарителя 250 С, газ-носитель — гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS элементном анализаторе EuroVector EA-3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Температуру плавления

определяли на приборе SRS OptiMelt MPA100 (США). Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» М-60. В работе использовали коммерчески доступные 1-адамантанол, 1,3-адамантандиол, 1-адамантилметанол, 1-адамантилуксусную кислоту, 1-адамантанкарбоновую кислоту (Olainfarm), бутанол-2 «х.ч.», циклогексанол «х.ч.» (ЭКОС-1), цикlopentanол 99% (Sigma-Aldrich), циклогептанол «ч.» (Merck). 3,5-Диметил-1-адамантанол получали из 1,3-диметиладамантана по методике [28], 1,3-адамантандиол синтезировали из 1-адамантанола по методу [29], 3-гидроксиметил-1-адамантанол получали из 1-адамантилметанола по методике [30], 3-гидрокси(адамантан-1-ил)уксусная и 3-гидрокси(адамантан-1-ил)карбоновая кислоты получены из 1-адамантилуксусной и 1-адамантанкарбоновой кислот соответственно по методике [31].

Алкенилирование спиртов. Общая методика. В колбу, снабженную обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, загружали 1 г каркасного спирта и 9 мл вторичного спирта. смесь нагревали при перемешивании до 85°C и затем медленно прикапывали 3.5 мл серной кислоты (96%) так, чтобы температура смеси не превышала 90°C. После добавления всего объема кислоты смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч и после охлаждения выливали в 20 мл воды. Затем экстрагировали хлористым метилом, экстракт промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении.

1-[(Е)-Бут-2-ен-2-ил]адамантан (1) и 1-(бут-1-ен-2-ил)адамантан (2) получены из 10 г (66 ммоль) 1-адамантанола, 90 мл (0.98 моль) 2-бутанола и 35 мл (0.63 моль) серной кислоты (96%). смесь олефинов **1** и **2** разделяли дробной кристаллизацией из метанола при -60°C . Выход соединения **1** 5.5 г (44%), бесцветное масло [18]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2906, 2845 (C—H), 1610 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.57 д (3H, =CHCH₃, 3J 6.4 Гц), 1.63 с (3H, CH₃), 1.64–1.76 м (12H, CH_{2Ad}), 1.96–2.02 м (3H, CH_{Ad}), 5.22 к (1H, =CHCH₃, 3J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl_3), δ , м.д.: 11.5, 13.7, 28.9, 37.2, 37.7, 41.1, 114.9, 144.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 190 (100) [M]⁺, 175 (10), 161 (10), 135 (50), 105 (37), 91 (92), 79 (70), 77 (46). Найдено, %: C 88.38; H 11.80. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}$. Вычислено, %: C 88.35; H 11.65.

Выход соединения **2** 2.5 г (20%), бесцветное масло [32]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2908, 2841 (C—H), 1608 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.10 т (3H, CH₂CH₃, 3J 6.9 Гц), 1.62–1.80 м (12H, CH_{2Ad}), 1.91–2.00 м (3H, CH_{Ad}), 2.21 к (2H, CH₂CH₃, 3J 6.9 Гц), 4.36 д (1H, =CH₂, 2J 1.4 Гц), 4.71 д (1H, =CH₂, 2J 1.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 12.2, 23.9, 28.0, 37.4, 38.9, 43.6, 105.3, 155.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 190 (12) [M]⁺, 175 (32), 161 (15), 135 (42), 105 (28), 91 (76), 79 (62). Найдено, %: C 88.42; H 11.56. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}$. Вычислено, %: C 88.35; H 11.65.

1-(Адамантан-1-ил)циклопентен-1 (3a) получен из 2 г (13 ммоль) 1-адамантанола, 18 мл (0.2 моль) цикlopentanола и 7 мл (0.13 моль) серной кислоты (96%). Продукт очищали перекристаллизацией из метанола при -60°C . Выход 2.4 г (91%), бесцветные кристаллы, т.пл. 38–39°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2899, 2845 (C—H), 1633 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.67–1.76 м (12H, CH_{2Ad}), 1.80 квинтет (2H, CH_{2циклопент}, 3J 7.6 Гц), 1.90–2.06 м (3H, CH_{Ad}), 2.25–2.29 м (4H, CH_{2циклопент}), 5.27 т (1H, =CH, 3J 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.5, 28.7, 30.3, 32.3, 37.2, 34.8, 41.7, 120.0, 154.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 202 (28) [M]⁺, 135 (100), 91 (52), 67 (28). Найдено, %: C 88.96; H 10.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}$. Вычислено, %: C 89.04; H 10.96.

1-(Адамантан-1-ил)циклогексен-1 (3b) получен из 1 г (6.6 ммоль) 1-адамантанола, 9 мл (86 ммоль) циклогексанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт очищали перекристаллизацией из метанола при -60°C . Выход 0.85 г (60 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 43–45°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2899, 2846 (C—H), 1653 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.48–1.59 м (4H, CH_{2циклогекс}), 1.61–1.77 м (12H, CH_{2Ad}), 1.89–2.05 м (7H, CH_{Ad} и CH_{2циклогекс}), 5.39 т (1H, =CH, 3J 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.8, 23.5, 23.6, 25.6, 28.9, 37.1, 37.3, 41.0, 117.5, 146.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 216 (8) [M]⁺, 135 (100), 91 (28), 79 (22). Найдено, %:

C 88.76; H 11.23. C₁₆H₂₄. Вычислено, %: C 88.82; H 11.18.

1-(Адамантан-1-ил)циклогептен-1 (3с) получен из 1 г (6.6 ммоль) 1-адамантанола, 9 мл (76 ммоль) циклогептанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент — петролейный эфир. Выход 1.3 г (86%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2899, 2846 (C—H), 1640 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.10–1.49 м (6H, CH₂_{циклогепт}), 1.51–1.82 м (14H, CH_{2Ad}, CH_{2циклогепт}), 1.90–2.06 м (3H, CH_{Ad}), 2.08–2.15 м (2H, CH_{2циклогепт}), 5.51 т (1H, =CH, ³J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 24.1, 25.7, 28.1, 29.4, 31.0, 35.9, 38.1, 40.4, 42.3, 121.1, 149.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 230 (15) [M]⁺, 135 (100), 91 (25), 79 (14). Найдено, %: C 88.58; H 11.31. C₁₇H₂₆. Вычислено, %: C 88.63; H 11.37.

1-(2-Метилпроп-1-ен-1-ил)адамантан (4) получен из 1 г (6.6 ммоль) 1-адамантанола, 9 мл (95 ммоль) *трет*-бутанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт очищали от примеси 1-(2-метилаллил)адамантана (5) перекристаллизацией из метанола при –60°C. Выход 0.78 г (62%), бесцветное масло [33]. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2902, 2847 (C—H), 1643 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.49–1.78 м (12H, CH_{2Ad}), 1.69 с (3H, CH₃), 1.84 с (3H, CH₃), 2.01–2.14 м (2H, CH_{Ad}), 5.33 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 17.6, 23.4, 28.2, 33.1, 35.7, 42.8, 127.9, 137.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 190 (42) [M]⁺, 175 (18), 160 (8), 135 (100), 91 (29), 79 (10). Найдено, %: C 88.41; H 11.79. C₁₄H₂₂. Вычислено, %: C 88.35; H 11.65.

1,3-Диметил-5-[(E)-проп-1-ен-1-ил]адамантан (8) получен из 1 г (5.5 ммоль) 3,5-диметил-1-адамантанола (6), 9 мл (118 ммоль) изопропанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Выход 0.71 г (63%), бесцветное масло [34]. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2906, 2848 (C—H), 1640 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.80 с (6H, CH₃), 1.05–1.38 м (12H, CH_{2Ad}), 1.63 д (3H, =CHCH₃, ³J 4.8 Гц), 2.04 септет (1H, CH_{Ad}, ³J 3.0 Гц), 5.27 д.к (1H, =CHCH₃, ³J 15.8, 4.8 Гц), 5.33 д (1H, Ad—CH=, ³J 15.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 18.3, 29.8, 30.7, 31.2, 36.4, 41.1, 43.3, 48.9, 51.2, 119.5, 142.5. Масс-спектр,

m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 204 (64) [M]⁺, 190 (28), 189 (24), 148 (21), 135 (10), 119 (41), 105 (100), 91 (90), 77 (54), 55 (92). Найдено, %: C 88.03; H 11.99. C₁₅H₂₄. Вычислено, %: C 88.16; H 11.84.

1,3-Ди[(E)-проп-1-ен-1-ил]адамантан (9) получен из 1 г (6 ммоль) 1,3-адамантандиола (7), 9 мл (118 ммоль) изопропанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт очищали колоночной хроматографией при элюировании петролейным эфиром. Выход 0.63 г (49%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2963, 2901, 2847 (C—H), 1660 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.55–0.56 м (2H, CH_{2Ad}), 0.69–0.71 м (2H, CH_{2Ad}), 0.88–0.91 м (8H, CH_{2Ad}), 1.05 д (6H, CH₃, ²J 5.0 Гц), 1.46 м (2H, CH_{Ad}), 4.68–4.71 м (4H, CH=). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 18.9, 28.3, 33.0, 34.8, 35.8, 41.4, 46.9, 118.9, 142.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 216 (20) [M]⁺, 132 (21), 105 (32), 91 (100). Найдено, %: C 88.76; H 11.26. C₁₆H₂₄. Вычислено, %: C 88.82; H 11.18.

1-(Изопропоксиметил)-3-((E)-проп-1-ен-1-ил)адамантан (11) получен из 1 г (5.5 ммоль) 3-гидроксиметил-1-адамантанола (10), 9 мл (118 ммоль) изопропанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Выход 0.044 г (32%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2897, 2843 (C—H), 1670 (C=C), 1126, 1072, 1030 (C—O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.09 д (6H, CH₃_{3Pr}, ³J 6.2 Гц), 1.15 д (3H, CH₃, ³J 5.9 Гц), 1.20–1.71 м (12H, CH_{2Ad}), 1.98–2.09 м (2H, CH_{Ad}), 2.94 д (1H, CH₂—O, ²J 11.7 Гц), 3.10 д. (1H, CH₂—O, ²J 11.7 Гц), 3.42 септет (1H, CH—O, ³J 6.2 Гц), 5.25–5.32 м (2H, CH=). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 18.2, 22.1, 28.4, 32.7, 35.5, 37.3, 38.5, 39.1, 42.2, 73.6, 79.5, 119.7, 142.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 [M]⁺ (4), 175 (74), 135 (11), 93 (52), 91 (100). Найдено, %: C 82.15; H 11.33. C₁₇H₂₈O. Вычислено, %: C 82.20; H 11.36.

Изопропил-2-{3-[(E)-проп-1-ен-1-ил]-адамантан-1-ил}ацетат (13) получен из 1 г (4.8 ммоль) 3-гидрокси(адамантан-1-ил)уксусной кислоты (12), 9 мл (118 ммоль) изопропанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт очищали колоночной хроматографией при элюировании петролейным эфиром. Выход 0.78 г (59%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2897, 2847 (C—H), 1724 (C=O), 1655

(C=C) 1103 (C—O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20 д (6H, $\text{CH}_{3\text{Pr}}$, 3J 6.4 Гц), 1.37–1.50 м (6H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.55–1.58 м (6H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.61 д (3H, CH_3 , 3J 6.0 Гц), 1.93–2.00 м (3H, CH_{Ad}), 2.03 с (2H, CH_2), 4.96 септет (1H, CH_{Pr} , 3J 6.4 Гц), 5.25–5.28 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 18.3, 22.1, 28.9, 33.4, 35.4, 36.1, 41.7, 42.4, 47.3, 48.9, 67.3, 119.7, 142.3, 171.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 (5) $[M]^+$, 175 (28), 105 (35), 93 (48), 91 (100). Найдено, %: C 78.14; H 10.16. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.21; H 10.21.

1-[(E)-Бут-2-ен-2-ил]-3,5-диметиладамантан (15) получен из 1 г (5.5 ммоль) 3,5-диметил-1-адамантианола (6), 9 мл (98 ммоль) 2-бутанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт очищали колоночной хроматографией при элюировании петролейным эфиром. Выход 1.02 г (84%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2893, 2839 (C—H), 1651 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.81 с (6H, CH_3), 1.04–1.35 м (10H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.44 д (2H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$, 3J 3.2 Гц), 1.56 с (3H, CH_3), 1.58 д (3H, $=\text{CHCH}_3$, 3J 6.2 Гц), 2.07 септет (1H, CH_{Ad} , 3J 3.2 Гц), 5.23 кв (1H, $=\text{CH}$, 3J 6.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.8, 13.7, 29.9, 30.9, 31.3, 39.6, 43.4, 47.4, 49.3, 51.3, 115.0, 144.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 (100) $[M]^+$, 203 (22), 163 (44), 107 (48). Найдено, %: C 87.92; H 12.11. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}$. Вычислено, %: C 88.00; H 12.00.

1-(Циклогекс-1-ен-1-ил)-3,5-диметиладамантан (16) получен из 1 г (5.5 ммоль) 3,5-диметил-1-адамантианола (6), 9 мл (86 ммоль) циклогексанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт очищали колоночной хроматографией при элюировании петролейным эфиром. Выход 0.66 г (49%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2920, 2851 (C—H), 1709 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.79 с (6H, CH_3), 1.11–1.30 м (8H, $\text{CH}_{2\text{циклогекс}}$, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.48–1.75 м (8H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.96–2.01 м (4H, $\text{CH}_{2\text{циклогекс}}$), 2.06 септет (1H, CH_{Ad} , 3J 3.2 Гц), 5.39–5.41 м (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.9, 23.8, 25.6, 26.9, 30.0, 31.0, 32.0, 38.9, 39.5, 43.4, 47.4, 51.3, 117.6, 145.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 (12) $[M]^+$, 163 (100), 107 (35). Найдено, %: C 88.48; H 11.50. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}$. Вычислено, %: C 88.45; H 11.55.

1,3-Ди[(E)-бут-2-ен-2-ил]адамантан (17) получен из 1 г (6 ммоль) 1,3-адамантиандиола (7), 9 мл (98 ммоль) 2-бутанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Олефин перекристаллизовывали из метанола при -60°C . Выход 0.94 г (65%), бесцветные кристаллы, т.пл. 55–56 $^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2897, 2847 (C—H), 1651 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.31–1.42 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.57 с (6H, CH_3), 1.58 д (6H, $=\text{CHCH}_3$, 3J 6.6 Гц), 1.65–1.75 м (2H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 2.01–2.09 м (2H, CH_{Ad}), 5.24 кв (2H, $=\text{CH}$, 3J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.7, 13.7, 29.3, 36.6, 38.5, 40.5, 42.4, 44.4, 115.1, 144.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 (17) $[M]^+$, 188 (20), 105 (52), 91 (100). Найдено, %: C 88.40; H 11.67. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}$. Вычислено, %: C 88.45; H 11.55.

1,3-Ди(циклогекс-1-ен-1-ил)адамантан (18) получен из 1 г (6 ммоль) 1,3-адамантиандиола (7), 9 мл (86 ммоль) циклогексанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт перекристаллизовывали из метанола при -60°C . Выход 1.1 г (62%), бесцветные кристаллы, т.пл. 54–56 $^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2920, 2851 (C—H), 1682 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.09–1.32 м (4H, $\text{CH}_{2\text{циклогекс}}$), 1.51–1.58 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$, $\text{CH}_{2\text{циклогекс}}$), 1.59–1.77 м (4H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 2.01–2.03 м (8H, $\text{CH}_{2\text{циклогекс}}$), 2.56–2.59 м (2H, CH_{Ad}), 5.41 д.д (2H, $=\text{CH}$, 3J 5.3, 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.8, 23.5, 23.6, 25.7, 26.9, 29.3, 36.7, 37.8, 40.5, 44.4, 117.7, 146.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (8) $[M]^+$, 214 (28), 105 (26), 91 (100), 81 (88). Найдено, %: C 89.05; H 10.97. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}$. Вычислено, %: C 89.12; H 10.88.

втор-Бутил-2-{3-[(E)-бут-2-ен-2-ил]адамантан-1-ил}ацетат (19) получен из 1 г (4.8 ммоль) 3-гидрокси(адамантан-1-ил)уксусной кислоты (12), 9 мл (98 ммоль) 2-бутанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт очищали колоночной хроматографией при элюировании петролейным эфиром. Выход 0.85 г (59%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2905, 2851 (C—H), 1721 (C=O), 1679 (C=C), 1103 (C—O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , 3J 7.6 Гц), 1.19 д (3H, CH_3 , 3J 6.2 Гц), 1.31–1.50 м (14H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$, CH_2), 1.55 с (3H, CH_3), 1.60 д (3H, CH_3 , 3J 7.1 Гц), 1.96–2.05 м (4H, CH_{Ad} , $\text{CH}_2\text{C=O}$), 4.82 секстет (1H, CHO , 3J 6.2 Гц), 5.27

кв (1H, =CHCH₃, ³J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 9.9, 13.7, 19.7, 25.9, 28.9, 33.6, 36.3, 40.2, 41.9, 42.1, 42.5, 45.9, 49.2, 71.9, 115.3, 143.9, 171.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 304 (12) [*M*]⁺, 189 (18), 105 (45), 91 (100). Найдено, %: C 78.86; H 10.57. C₂₀H₃₂O₂. Вычислено, %: C 78.90; H 10.59.

Циклогексил-2-[3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-адамантан-1-ил]ацетат (20) получен из 1 г (4.8 ммоль) 3-гидрокси(адамантан-1-ил)уксусной кислоты (12), 9 мл (86 ммоль) циклогексанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт очищали колоночной хроматографией при элюировании петролевым эфиром. Выход 1.24 г (73%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2920, 2847 (C–H), 1728 (C=O), 1661 (C=C), 1169 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.37–1.42 м (4H, CH_{2Ad}), 1.50–1.54 м (18H, CH_{2циклогекс}, CH_{2циклогекс}, CH_{2Ad}, CH_{Ad}), 1.57–1.60 м (4H, CH_{2циклогекс}), 1.71–1.72 м (4H, CH_{2циклогекс}), 1.95–1.99 м (2H, CH_{2циклогекс}), 2.02 с (2H, CH₂CO), 4.77 квинтет (1H, CHO, ³J 4.6 Гц), 5.38–5.40 м (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.8, 23.5, 23.6, 23.9, 25.5, 25.6, 29.1, 32.0, 33.6, 36.3, 38.0, 40.2, 42.0, 46.0, 49.3, 72.2, 118.0, 145.5, 171.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 356 (5) [*M*]⁺, 180 (100), 162 (96), 137 (38), 98 (45), 81 (85). Найдено, %: C 80.88; H 10.13. C₂₄H₃₆O₂. Вычислено, %: C 80.85; H 10.18.

Циклогексил-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-адамантан-1-карбоксилат (21) получен из 1 г (5.1 ммоль) 3-гидрокси(адамантан-1-ил)карбоновой кислоты (14), 9 мл (86 ммоль) циклогексанола и 3.5 мл (63 ммоль) серной кислоты (96%). Продукт очищали колоночной хроматографией при элюировании петролевым эфиром. Выход 1.4 г (80%), желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2920, 2851 (C–H), 1720 (C=O), 1665 (C=C), 1068 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.20–1.25 м (8H, CH_{2Ad}), 1.51–1.63 м (2H, CH_{Ad}), 1.70–1.75 м (8H, CH_{2циклогекс}), 1.80–1.84 м (10H, CH_{2циклогекс}), 1.94–2.12 м (4H, CH_{2Ad}), 4.75 квинтет (1H, CHO, ³J 3.7 Гц), 5.43 т (1H, =CH, ³J 5.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.7, 23.5, 24.7, 25.6, 25.9, 28.6, 31.5, 33.4, 36.1, 37.4, 38.5, 40.0, 41.6, 42.2, 74.8, 118.2, 145.2, 177.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 342 (5) [*M*]⁺, 261 (12),

179 (45), 91 (80) 55 (100). Найдено, %: C 80.61; H 9.93. C₂₃H₃₄O₂. Вычислено, %: C 80.65; H 10.01.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод алкенилирования 1-адамантанола вторичными спиртами в присутствии серной кислоты, вероятно, применим только для полициклических соединений, содержащих гидроксильную группу в узловых положениях. Селективное протекание реакции достигается только в случае использования симметричных вторичных спиртов в качестве алкенилирующих агентов. В то же время данный метод отличается простотой, доступностью исходных реагентов и позволяет получать широкий ряд пространственно затрудненных олефинов адамантанового ряда. Кроме того, этот способ может быть распространен и на другие третичные полициклические спирты, благодаря чему станет возможным синтез труднодоступных другими методами стерически затрудненных алкенов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 19-73-00311. Структурные исследования выполнены в рамках государственного задания № FSSE-2023-0003.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Баймуратов Марат Рамильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3326-5561>

Аристова Ульяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5599-6579>

Шишкина Милена Сергеевна, ORCID: отсутствует

Леонова Марина Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1831-9610>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604.
doi 10.1021/cr100264t
2. Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2967–2978.
doi 10.2174/092986710792065027
3. Stockdale T.P., Williams C.M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7737–7763.
doi 10.1039/C4CS00477A
4. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J. *Curr. Med. Chem.* **2016**, *23*, 3245–3266.
doi 10.2174/0929867323666160525114026
5. Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D.G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
doi 10.1021/jm4017625
6. Климошкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *7*, 1473–1496.
[Klimochkin Yu.N., Shiryayev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1473–1496.]
doi 10.1007/s11172-015-1035-y
7. Foti C., Romita P., Borghi A., Angelini G., Bonamonte D. *Dermatol. Ther.: Review.* **2015**, *28*, 323–329.
doi 10.1111/dth.12282
8. Liu J., Obando D., Liao V., Lifa T., Codd R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1949–1963.
doi 10.1016 / j.ejmech.2011.01.047
9. Спасов А.А., Васильев П.М., Бабков Д.А., Прохорова Т.Ю., Стурова Е.А., Климошкин Ю.Н., Леонова М.В., Баймуратов М.Р. *Биоорг. хим.* **2017**, *43*, 420–426. [Spasov A.A., Vasil'ev P.M., Babkov D.A., Prokhorova T.Yu., Sturova E.A., Klimochkin Yu. N., Leonova M.V., Baimuratov M.R. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 449–455.]
doi 10.1134/S1068162017040124
10. Fang C., Xiong Y., Li Y., Chen Y., Liu J., Zhang H., Adedosu T.A., Peng P. *Geochim. Cosmochim. Acta.* **2013**, *120*, 109–120.
doi 10.1016/j.gca.2013.06.027
11. Harrison K.W., Rosenkoetter K.E., Harvey B.G. *Energy Fuels.* **2018**, *32*, 7786–7791.
doi 10.1021/acs.energyfuels.8b00792
12. Creton C. *Macromolecules.* **2017**, *50*, 8297–8316.
doi 10.1021/acs.macromol.7b01698
13. Ивлева Е.А., Баймуратов М.Р., Журавлева Ю.А., Климошкин Ю.Н., Куликова И.А., Поздняков В.В., Шейкина Н.А., Тыщенко В.А. *ЖОХ.* **2014**, *84*, 2048–2050 [Ivleva E.A., Baimuratov M.R., Zhuravleva Yu.A., Klimochkin Yu.N., Kulikova I.A., Pozdnyakov V.V., Sheikina N.A., Tyshchenko V.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 2464–2466.]
doi 10.1134/S1070363214120226
14. Jeong H.Y., Lee Y.K., Talaie A., Kim K.M., Kwon Y.D., Jang Y.R., Yoo K.H., Choo D.J., Jang J. *Thin Solid Films.* **2002**, *417*, 171–174.
doi 10.1016/S0040-6090(02)00569-2
15. García-López V., Alemany L.B., Chiang P.T., Sun J., Chu P.L., Martí A.A., Tour J.M. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4864–4873.
doi 10.1016/j.tet.2017.05.063
16. Багрий Е.И., Сагинаев А.Т. *Успехи хим.* **1983**, *52*, 1538–1567 [Bagrii E.I., Saginaev A.T. *Russ. Chem. Rev.*, **1983**, *52*, 881–896.]
doi 10.1070/RC1983v052n09ABEH002898
17. Леонова М.В., Белая Н.В., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1642–1648. [Leonova M.V., Belaya N.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1643–1651.]
doi 10.1134/S1070428018110040
18. Леонова М.В., Баймуратов М.Р., Головин Е.В., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 194–197. [Leonova M.V., Baimuratov M.R., Golovin E.V., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 183–186.]
doi 10.1134/S1070428014020079
19. Баймуратов М.Р., Леонова М.В., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ХГС.* **2015**, *51*, 582–585. [Baimuratov M.R., Leonova M.V., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 582–585.]
doi 10.1007/s10593-015-1740-3
20. Baimuratov M.R., Leonova M.V., Shiryayev V.A., Klimochkin Yu.N. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 6101–6108.
doi 10.1016/j.tet.2017.08.025
21. Баймуратов М.Р., Леонова М.В., Климошкин Ю.Н. *ХГС.* **2021**, *57*, 298–304. [Baimuratov M.R., Leonova M.V., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 298–304.]
doi 10.1007/s10593-021-02907-5
22. Хуснутдинов Р.И., Шаднева Н.А. *Успехи хим.* **2019**, *88*, 800–836. [Khusnutdinov R.I., Shchadneva N.A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 800–836.]
doi 10.1070/RCR4881
23. Ковалев В.В., Шокова Э.А. *ЖОрХ.* **1981**, *17*, 109–116.
24. Климошкин Ю.Н., Багрий Е.И., Коржев И.Р., Вологин М.Ф. *Нефтехимия* **2001**, *41*, 34–35.

25. Geluk H.W., Schlatmann J.L.M.A. *Tetrahedron*. **1968**, 24, 5361–5368.
doi 10.1016/S0040-4020(01)96329-X
26. Geluk H.W., Schlatmann J.L.M.A. *Rec. Trav. Chim.* **1971**, 90, 516–520.
doi 10.1002/recl.19710900507
27. Cuddy B.D., Grant D., Karim A., McKervey M.A., Rea. E.J.F.J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I*. **1972**, 2701–2707.
doi 10.1039/P19720002701
28. Ishii Y., Kato S., Iwahama T., Sakaguchi S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4993–4996.
doi 10.1016/0040-4039(96)00992-6
29. Ishii Y., Sakaguchi S. *Catalys. Surveys Japan*. **1999**, 3, 27–35.
doi 10.1023/A:1019059315516
30. Ивлева Е.А., Погуляйко А.В., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 1283–1289. [Ivleva E.A., Pogulyaiko A.V., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1294–1300.]
doi 10.1134/S107042801809004X
31. Климочкин Ю.Н., Юдашкин А.В., Жилкина Е.О., Ивлева Е.А., Моисеев И.К., Ошис Я.Ф. *ЖОрХ*. **2017**, 53, 959–964. [Klimochkin Yu.N., Yudashkin A.V., Zhilkina E.O., Ivleva E.A., Moiseev I.K., Oshis Ya.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 971–976.]
doi 10.1134/S1070428017070028
32. Федоренко А.В., Довгань Н.Л. *Вестник Киевского политех. института: Хим. машиностроение и технол.* **1983**, 20, 11–15.
33. Степанов Ф.Н., Сидорова Л.И., Довгань Н.Л. *ЖОрХ*. **1973**, 9, 1545.
34. Заикин В.Г., Соловьев В.Н., сметанин В.И., Багрий Е.И., Санин П.И. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1975**, 7, 1633–1636.

Alkenylation of Adamantanols with Alcohols in the Presence of Sulfuric Acid

M. R. Baimuratov*, U. M. Aristova, M. S. Shishkina, M. V. Leonova, and Yu. N. Klimochkin

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

**e-mail: baymuratovmr@yandex.ru*

Received September 21, 2023; revised October 12, 2023; accepted October 14, 2023

A series of adamantyl-containing alkenes was synthesized by alkenylation of 1-adamantanol with secondary alcohols in the presence of sulfuric acid. The boundaries of this reaction are shown, and it is revealed that in the case of using symmetrical dialkylcarbinols, alkenylation occurs selectively. When 1-adamantanol is alkenylated with sec-amyl alcohol and higher homologues, the formation of mixtures of isomeric alkenes is observed. The reactions of substituted adamantanols with isopropanol, 2-butanol and cyclohexanol in the presence of sulfuric acid were studied, and a series of new unsaturated derivatives of the adamantane series were obtained.

Keywords: olefins, cage compounds, secondary alcohols, alkenylation, hydroxy derivatives of adamantane, sterically hindered alkenes

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ БЕНЗЗАМЕЩЕННЫХ 1-[2-МЕТИЛ-4-(МЕТИЛТИО) ХИНОЛИН-3-ИЛ]ПРОПАН-2-ОНОВ

© 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 15.11.2023 г.

После доработки 21.11.2023 г.

Принята к публикации 23.11.2023 г.

Синтезированы новые производные основания Шиффа на основе замещенных в бензольном кольце 1-[2-метил-4-меркаптохинолин-3-ил]пропан-2-онов и 1-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]пропан-2-онов. Для получения 4-метилтиопроизводных основания Шиффа предварительно было осуществлено метилирование соответствующих 4-меркаптохинолинпропан-2-онов и 3-(2-хлораллил)-4-меркаптохинолинов, а также последующий кислотный гидролиз хлораллильной группы.

Ключевые слова: хинолин, метилйодид, основания Шиффа, метилтиохинолин, хлораллилхинолин, меркаптохинолин, хинолилпропаноны, сернокислый гидролиз, бензамещенные хинолины, зеленая химия

DOI: 10.31857/S0514749224060051, EDN: QZUNQZ

ВВЕДЕНИЕ

Хинолин является одним из наиболее распространенных азотсодержащих гетероциклов, производные которого привлекают значительное внимание в органической и фармацевтической химии благодаря своим фармакологическим свойствам и синтетической универсальности [1, 2]. Функционализация различных положений хинолинового каркаса привела к широкому спектру фармакологической активности его производных [3, 4]. В литературе освещаются различные методы синтеза, включая классические подходы для первичных производных хинолина, а также более эффективные методики, которые сокращают время реакции и повышают выход за счет использования более безопасного растворителя в соответствии с принципами зеленой химии [5–8]. С учетом высокого фармакологического

потенциала производных хинолина [4, 9–11], а также необходимости разработки новых экологически безопасных методов их синтеза при одновременном снижении расходов, связанных с высокой температурой и обработкой отходов [12], целью настоящей работы стал синтез новых производных основания Шиффа с использованием более экологически чистых реакционных сред и при умеренных температурах в основном за счет использования кислотных катализаторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как было указано выше настоящая работа посвящена синтезу функционализированных производных хинолина, включая сопряженные системы со специфическими фрагментами, связанными с хинолиновым ядром, как потенциально биологически активных веществ

[9–11]. Для синтеза основных исходных соединений проведена реакция 3-(2-хлораллил)-2-метил-4-меркаптохинолинов **1a–d** и 1-[2-метил-4-меркаптохинолин-3-ил]пропан-2-онов **3a–d** с метилйодидом в метаноле в присутствии метилата натрия в соотношении 1:1.2 при перемешивании в течение 1 дня при комнатной температуре. Затем при нагревании в течение 15 мин. Получены замещенные в бензольном кольце 3-(2-хлораллил)-2-метил-4-(метилтио)хинолины **2a–d** и 1-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]пропан-2-оны **4a–d**. Последние также получены при взаимодействии соединений **3a–d** с метанолом в присутствии серной кислоты и гидролизе соединений **2a–d** в среде 96%-ной серной кислоты (схема 1).

Реакция исходных пропанонов-2 **3a–d** и **4a–d** с *n*-толуидином в метаноле в присутствии HCl при кипячении приводит к получению 2-метил-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]хинолин-4-тиолов **5a–d** и 2-метил-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]-4-метилтиохинолинов **6a–d** (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

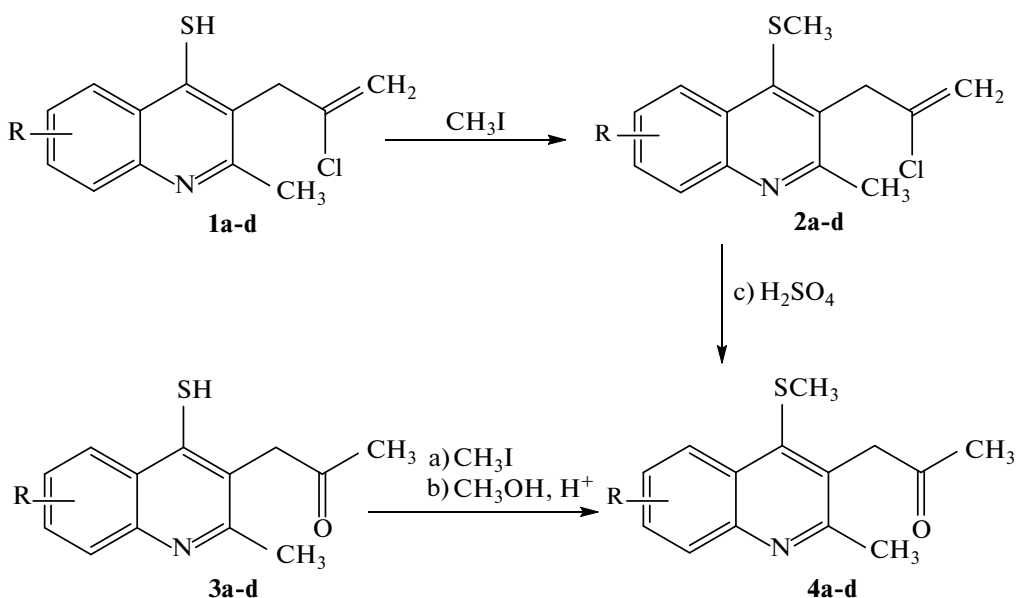
Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Varian Mercury-300 (Германия)

в ДМСО- d_6 – CCl_4 (1:3). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах AlUGRAM® XtraSIL G UV254 (Германия) (проявитель — пары йода и ультрафиолетовый анализатор Analyzer ZF-1). Все реакции были проведены в свежеперегнанных растворителях, а реактивы приобретены в компании MerckKGaA (Дармштадт, Германия) и/или филиалах.

Соединения 2a–d. Общая методика. К алколюату натрия, полученному из 0.23 г (10 ммоль) натрия и 50 мл абсолютного этилового спирта, прибавляли 10 ммоль соединения **1a–d** [13] и перемешивали 0.5 ч, затем прибавляли 0.76 мл (1.7 г, 12 ммоль) йодистого метила и при комнатной температуре перемешивали 1 сутки, затем нагревали 15 мин. После охлаждения прибавляли воду, полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода.

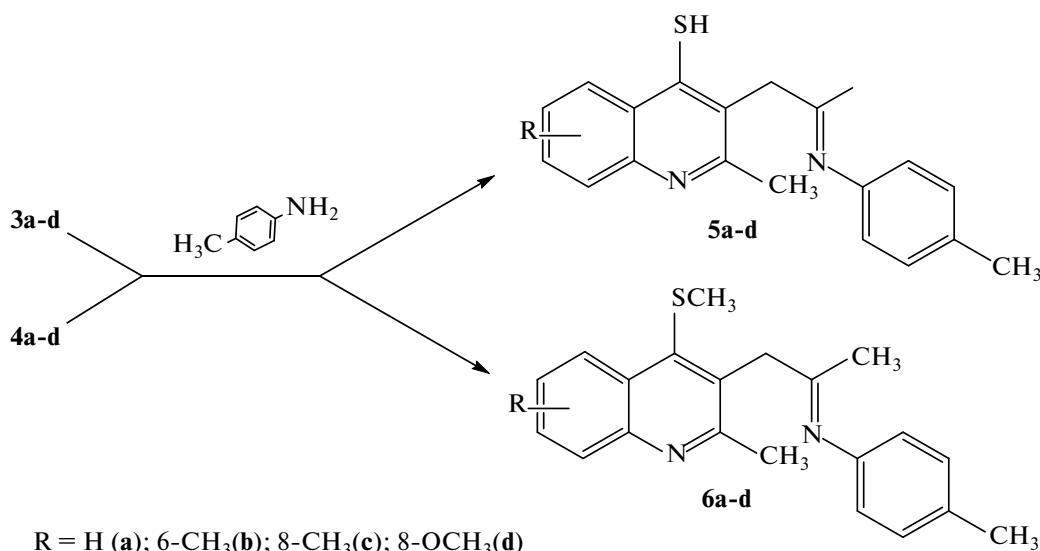
3-(2-Хлораллил)-2-метил-4-(метилтио)хинолин (2a). Получен из 2.5 г соединения **1a**. Выход 2.32 г (88%), т.пл. 40–41°C, R_f 0.67 (этанол–ксилол, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.55 с (3H, N=C–CH₃), 2.63 с (3H, SCH₃), 3.36 с (2H, CH₂), 5.21 с (2H, C=CH₂), 7.68–7.83 м (2H_{аром}),

Схема 1



R = H (**a**); 6-CH₃(**b**); 8-CH₃(**c**); 8-OCH₃(**d**)

Схема 2



8.01–8.14 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.455, 19.823, 38.911, 113.634, 125.721, 127.201, 127.805, 128.632, 128.901, 130.788, 138.543, 144.705; 148.406, 158.102. Найдено, %: С 63.70; Н 5.48; N 5.26; S 12.20. C₁₄H₁₄NCIS. Вычислено, %: С 63.76; Н 5.31; N 5.31; S 12.14.

3-(2-Хлораллил)-2,6-диметил-4-(метилтио)хинолин (2b). Получен из 2.64 г соединения **1b**. Выход 2.36 г (85%), т.пл. 51–52°C, R_f 0.65 (этанол–ксилол, 1:5). 3-(2-Хлораллил)-2,6-диметил-4-(метилтио)хинолин(2b). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.46 с (3H, SCH₃), 2.55 с (3H, N=C–CH₃), 2.87 с (3H, CH₃), 3.31 с (2H, CH₂), 5.15 с (2H, C=CH₂), 7.47 дд (1H аром, J 8.5, 1.9 Гц), 7.83 д (1H аром, J 8.5 Гц), 8.15 д (1H аром, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.431, 19.834, 21.723, 38.879, 113.576, 123.768, 128.121, 128.798, 130.243, 130.832, 135.235, 138.625, 142.732, 147.843, 157.324. Найдено, %: С 64.73; Н 5.83; N 5.11; S 11.64. C₁₅H₁₆NCIS. Вычислено, %: С 64.86; Н 5.77; N 5.04; S 11.53.

3-(2-Хлораллил)-2,8-диметил-4-(метилтио)хинолин (2c). Получен из 2.64 г соединения **1c**. Выход 2.50 г (90%), т.пл. 48–49°C, R_f 0.61 (этанол–ксилол, 1:5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.48 с (3H, SCH₃), 2.56 с (3H, N=C–CH₃), 2.73 с (3H, CH₃), 3.31 с (2H, CH₂), 5.16 с (2H, C=CH₂), 7.72–7.59 м (2H_{аром}), 7.83 дд (1H_{аром}, J 8.2, 1.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.789, 18.541,

19.798, 38.789, 113.546, 125.231, 125.545, 128.334, 128.743, 130.856, 136.215, 138.532, 148.834, 152.788, 157.647. Найдено, %: С 64.96; Н 5.63; N 5.13; S 11.46. C₁₅H₁₆NCIS. Вычислено, %: С 64.86; Н 5.77; N 5.04; S 11.53.

3-(2-Хлораллил)-8-метокси-2-метил-4-(метилтио)хинолин (2d). Получен из 2.80 г соединения **1d**. Выход 2.52 г (86%), т.пл. 44–45°C, R_f 0.64 (этанол–ксилол, 1:5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.50 с (3H, SCH₃), 2.56 с (3H, N=C–CH₃), 3.29 с (2H, CH₂), 4.07 с (3H, OCH₃), 5.16 с (2H, C=CH₂), 7.43 дд (1H_{аром}, J 7.8, 1.0 Гц), 7.46 дд (1H_{аром}, J 8.5, 7.8 Гц), 7.83 дд (1H_{аром}, J 8.5, 1.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.545, 19.789, 38.849, 55.769, 105.677, 113.718, 119.324, 129.345, 129.576, 131.687, 136.617, 138.531, 147.821, 155.432; 157.343. Найдено, %: С 64.73; Н 5.83; N 5.11; S 11.64. C₁₅H₁₆NOCIS. Вычислено, %: С 61.33; Н 5.45; N 4.77; S 10.90.

Соединения 4a–d. Общая методика. а) К алколюату натрия, полученному из 0.23 г (10 ммоль) натрия и 50 мл абсолютного этилового спирта, прибавляли 10 ммоль соединения **3a–d** [14] и перемешивали 0.5 ч, затем прибавляли 0.76 мл (1.7 г, 12 ммоль) йодистого метила и при комнатной температуре перемешивали 1 сутки, затем нагревали 15 мин. После охлаждения прибавляли воду, полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода.

б) смесь 10 ммоль соединения **3a–d**, 40 мл метанола и 1 мл конц. H_2SO_4 кипятили 10–12 ч при перемешивании. После охлаждения смесь разбавляли водой, кислый раствор фильтровали и подщелачивали (pH 7.5–8.0). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из смеси спирт–вода.

в) К 10 ммоль соединения **2a–d** прибавляли 10 мл конц. H_2SO_4 и оставляли при комнатной температуре в течение 4–5 ч до окончания выделения хлористого водорода, затем выливали на 50 г толченого льда, отфильтровывали, раствор подщелачивали до значений pH 7.5–8.0. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода. Полученные по методикам *а*, *б* и *в* образцы соединений **4a–д** не давали депрессии температуры плавления.

1-[2-Метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]пропан-2-он (4a). *а*) Получен из 2.31 г соединения **3a**. Выход 2.25 г (92%). *б*) Получен из 2.31 г соединения **3a**. Выход 2.0 г (82%). *в*) Получен из 2.63 г соединения **2a**. Выход 1.96 г (80%), т.пл. 121–122°C, R_f 0.47 (этанол–ксилол, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.69 с (3H, CH_3), 2.48 с (3H, $\text{S}-\text{CH}_3$), 2.67 с (3H, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$), 3.55 с (2H, CH_2), 7.54–7.98 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.145, 19.769, 30.646, 45.768, 125.657, 125.678, 127.324, 128.713, 129.132, 130.578, 144.537, 148.424, 158.231, 204.869. Найдено, %: C 64.73; H 5.83; N 5.11; S 11.64. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 68.57; H 6.12; N 5.71; S 13.06.

1-[2,6-Диметил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]пропан-2-он (4b). *а*) Получен из 2.45 г соединения **3b**. Выход 2.33 г (90%). *б*) Получен из 2.45 г соединения **3b**. Выход 2.1 г (81%). *в*) Получен из 2.78 г соединения **2b**. Выход 2.12 г (82%), т.пл. 156–157°C, R_f 0.45 (этанол–ксилол, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.31 с (3H, CH_3), 2.33 с (3H, CH_3), 2.57 с (3H, SCH_3), 2.59 с (3H, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$), 4.39 с (2H, CH_2), 7.47 д.д. (1H_{аром}, J 8.5, 1.9 Гц), 7.83 (1H_{аром}, J 8.5 Гц), 8.15 д (1H_{аром}, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.687, 21.324, 23.698, 29.431, 46.017, 124.273, 127.334, 128.914, 130.332, 131.789, 135.283, 142.213, 145.205, 156.424, 203.414. Найдено, %: C 69.73; H 6.78; N 5.29; S 12.54. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 69.50; H 6.56; N 5.40; S 12.35.

1-[2,8-Диметил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]пропан-2-он (4c). *а*) Получен из 2.45 г соединения **3c**. Выход 2.54 г (98%). *б*) Получен из 2.45 г соединения **3c**. Выход 2.2 г (85%). *в*) Получен из 2.78 г соединения **2c**. Выход 2.10 г (81%), т.пл. 77–78°C, R_f 0.65 (этанол–ксилол, 1:10). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.29 с (3H, CH_3), 2.33 с (3H, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.61 с (3H, $\text{S}-\text{CH}_3$), 2.74 с (3H, CH_3), 4.41 с (2H, CH_2), 7.37–7.50 м (2H_{аром}), 8.24 д.д. (1H_{аром}, J 8.2, 1.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.588, 18.995, 24.309, 29.381, 46.109, 123.461, 125.459, 127.126, 128.379, 131.494, 136.638, 143.20, 145.48, 156.10, 203.273. Найдено, %: C 69.33; H 6.70; N 5.52; S 12.52. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 69.50; H 6.56; N 5.40; S 12.35.

1-[8-Метокси-2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]пропан-2-он (4d). *а*) Получен из 2.61 г соединения **3d**. Выход 2.50 г (91%). *б*) Получен из 2.61 г соединения **3d**. Выход 2.36 г (86%). *в*) Получен из 2.93 г соединения **2d**. Выход 2.28 г (83%), т.пл. 148–149°C, R_f 0.50 (этанол–ксилол, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.29 с (3H, CH_3), 2.33 с (3H, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.60 с (3H, $\text{S}-\text{CH}_3$), 4.01 с (3H, OCH_3), 4.40 с (2H, CH_2), 7.03 д.д. (1H_{аром}, J 7.8, 1.0 Гц), 7.44 д.д. (1H_{аром}, J 8.5, 7.8 Гц), 7.94 д.д. (1H_{аром}, J 8.5, 1.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.898, 23.872, 29.429, 46.060, 55.168, 107.478, 117.185, 125.928, 128.404, 132.319, 138.507, 142.810, 155.388, 155.825, 203.265. Найдено, %: C 65.33; H 6.29; N 5.22; S 11.52. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 65.45; H 6.18; N 5.09; S 11.64.

Соединения 5a–d. Общая методика. смесь 1 ммоль соединения **3a–d**, 10 мл метанола, 0.107 г (1 ммоль) *n*-толуидина и 1 капли HCl кипятили 12 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола (**5b,d**). А при получении соединений **5a,c** после охлаждения прибавляли воду, полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода.

2-Метил-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]хинолин-4-тиол (5a). Получен из 0.231 г соединения **3a**. Выход 0.23 г (72%), т.пл. 183–184°C, R_f 0.50 (этанол–ксилол, 1:4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.05 с (3H, CH_3), 2.20 с (3H, CH_3), 2.59 с (3H, CH_3), 3.65 с (2H, CH_2), 6.42 уш.с (1H, SH), 6.69

д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 6.90 д.д (2H_{аром}, J 8.6, 0.6 Гц), 7.37–7.44 м (1H_{аром}), 7.52–7.65 м (2H_{аром}), 7.85–7.95 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.960, 20.137, 23.173, 33.050, 48.471, 95.586, 116.594, 121.245, 122.501, 124.691, 124.962, 125.570, 126.824, 127.035, 128.364, 128.670, 128.768, 129.342, 144.653, 155.104. Найдено, %: С 75.12; Н 6.31; N 8.62; S 10.21. C₂₀H₂₀N₂S. Вычислено, %: С 75.0; Н 6.25; N 8.75; S 10.00.

2,6-Диметил-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]-хинолин-4-тиол (5b). Получен из 0.245 г соединения **3b**. Выход 0.25 г (75%), т.пл. 212–213°C, R_f 0.63 (этанол–ксилол, 1:2.5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.04 с (3H, CH₃), 2.22 с (3H, CH₃), 2.49 с (3H, CH₃), 2.55 с (3H, CH₃), 3.32 д (1H, CH₂, J 16.3 Гц), 3.87 д (1H, CH₂, J 16.3 Гц), 6.25 с (1H, SH), 6.66–6.72 м (2H_{аром}), 6.87–6.93 м (2H_{аром}), 7.28–7.30 м (1H_{аром}), 7.39 д.д (1H_{аром}, J 8.6, 1.6 Гц), 7.74 д (1H_{аром}, J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.000, 20.879, 22.789, 31.213, 47.112, 81.232, 116.634 (2* CH=), 122.601, 123.821, 126.626, 127.9, 128.044, 128.472, 128.632 (2* CH=), 130.421, 133.895, 141.578, 144.589, 152.387. Найдено, %: С 75.32; Н 6.42; N 8.26; S 9.70. C₂₁H₂₂N₂S. Вычислено, %: С 75.45; Н 6.59; N 8.38; S 9.58.

2,8-Диметил-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]-хинолин-4-тиол (5c). Получен из 0.245 г соединения **3c**. Выход 0.26 г (77.8%), т.пл. 200–201°C, R_f 0.64 (этанол–ксилол, 1:8). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.70 с (3H, CH₃), 2.77 с (3H, CH₃), 2.86 с (3H, CH₃), 2.89 с (3H, CH₃), 3.90 с (2H, CH₂), 6.22 с (1H, SH), 6.67 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 6.89 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.31–7.46 м (1H_{аром}), 7.48–7.54 м (1H_{аром}), 7.33 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.652, 18.213, 20.013, 23.253, 39.675, 95.649, 116.512, 120.165, 120.489, 121.149, 122.573, 125.103, 127.687, 128.425, 129.186, 133.276, 136.843, 139.789, 142.010, 143.453, 151.442. Найдено, %: С 75.58; Н 6.48; N 8.51; S 9.47. C₂₁H₂₂N₂S. Вычислено, %: С 75.45; Н 6.59; N 8.38; S 9.58.

2-Метил-8-метокси-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]хинолин-4-тиол (5d). Получен из 0.26 г соединения **3d**. Выход 0.28 г (80%), т.пл. 259–260°C, R_f 0.66 (этанол–ксилол, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д (смесь 2 *син*- и *анти*-изомеров): 2.03 с (3H, CH₃), 2.20 с (3H, CH₃), 2.58 и 2.59 с (3H, CH₃),

3.63 уш.с (2H, CH₂), 3.98 с (3H, OCH₃), 6.42 уш.с (1H, SH), 6.64–6.69 м (2H_{аром}), 6.88–6.92 м (2H_{аром}), 7.03 и 7.04 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.09 д (1H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.33 и 7.34 д.д (1H_{аром}, J 8.2, 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.960, 22.837, 31.500, 46.717, 55.286, 107.990, 116.394, 116.643, 123.601, 125.221, 126.626, 128.706, 129.244, 141.672, 151.821, 154.605. Найдено, %: С 72.12; Н 6.41; N 7.89; S 9.26. C₂₁H₂₂N₂OS. Вычислено, %: С 72.00; Н 6.29; N 8.00; S 9.14.

Соединения 6a–d. Общая методика. смесь 1 ммоль соединения **4a–d**, 10 мл метанола, 0.107 г (1 ммоль) *n*-толуидина и 1 капли HCl кипятили 10 ч при перемешивании. После охлаждения прибавляли воду, полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода.

2-Метил-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]-4-метилтиохинолин (6a). Получен из 0.245 г соединения **4a**. Выход 0.24 г (72%), т.пл. 101–102°C, R_f 0.66 (этанол–ксилол, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.0 с (3H, CH₃), 2.34 с (3H, CH₃), 2.46 с (3H, SCH₃), 2.56 с (3H, N=C–CH₃), 3.50 с (2H, CH₂), 7.17 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.25 д.д (2H_{аром}, J 8.6, 0.6 Гц), 7.39–7.54 м (1H_{аром}), 7.68–7.79 м (2H_{аром}), 7.98 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.312, 18.022, 19.879, 21.554, 35.150, 122.321, 122.342, 125.764, 127.223, 127.735, 128.546, 128.879, 130.313, 130.532, 130.832, 136.843, 144.8, 147.645, 148.424, 158.105, 164.654. Найдено, %: С 75.57; Н 6.45; N 8.59; S 9.65. C₂₁H₂₂N₂S. Вычислено, %: С 75.45; Н 6.59; N 8.38; S 9.58.

2,6-Диметил-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]-4-метилтиохинолин (6b). Получен из 0.26 г соединения **4b**. Выход 0.25 г (71.8%), т.пл. 153–154°C, R_f 0.46 (этанол–ксилол, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.31 с (3H, CH₃), 2.33 с (3H, CH₃), 2.56 с (3H, CH₃), 2.59 с (3H, CH₃), 3.04 с (3H, CH₃), 4.40 с (2H, CH₂), 6.86–6.92 м (2H_{аром}), 7.03–7.08 м (2H_{аром}), 7.47 д.д (1H_{аром}, J 8.5, 1.9 Гц), 7.82 д (1H_{аром}, J 8.5 Гц), 8.14 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.012, 19.860, 22.837, 33.500, 40.500, 47.717, 56.286, 95.450, 108.990, 116.494, 116.843, 122.601, 125.621, 126.726, 128.796, 129.344, 134.124, 136.525, 147.872, 155.621, 157.305, 164.612. Найдено, %:

C 75.72; H 6.79; N 7.97; S 9.24. $C_{22}H_{24}N_2S$. Вычислено, %: C 75.86; H 6.90; N 8.05; S 9.19.

2,8-Диметил-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]-4-метилтиохинолин (6с). Получен из 0.26 г соединения **4с**. Выход 0.26 г (74.7%), т.пл. 139–140°C, R_f 0.56 (этанол–ксилол, 1:3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.03 с (3H, CH_3), 2.35 с (3H, CH_3), 2.61 с (3H, CH_3), 2.79 с (3H, CH_3), 2.88 с (3H, CH_3), 4.41 с (2H, CH_2), 6.85 д ($2H_{аром}$, J 8.3 Гц), 7.10 д ($2H_{аром}$, J 7.9 Гц), 7.40–7.52 м ($2H_{аром}$), 8.10 д ($1H_{аром}$, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.136, 18.012, 20.018, 21.125, 23.150, 39.653, 95.535, 116.471, 120.253, 122.601, 125.105, 127.726, 128.596, 130.314, 133.312, 136.911, 139.789, 143.395, 148.872, 152.621, 157.305, 164.612. Найдено, %: C 75.97; H 6.83; N 8.13; S 9.26. $C_{22}H_{24}N_2S$. Вычислено, %: C 75.86; H 6.90; N 8.05; S 9.19.

2-Метил-8-метокси-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]-4-метилтиохинолин (6d). Получен из 0.275 г соединения **4d**. Выход 0.26 г (71.4%), т.пл. 151–152°C, R_f 0.46 (этанол–ксилол, 1:6). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.29 с (3H, CH_3), 2.35 с (3H, CH_3), 2.60 с (3H, CH_3), 2.85 с (3H, CH_3), 4.00 с (3H, CH_3), 4.40 с (2H, CH_2), 6.64–6.69 м ($2H_{аром}$), 6.88–6.92 м ($2H_{аром}$), 7.04 д ($2H_{аром}$, J 8.2 Гц), 7.34 д.д. ($1H_{аром}$, J 8.2, 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.327, 18.012, 19.791, 21.218, 35.014, 55.794, 105.769, 119.285, 121.895, 122.187, 129.214, 129.571, 130.294, 130.316, 131.585, 136.617, 136.878, 147.585, 147.695, 155.488, 157.193, 164.597. Найдено, %: C 72.65; H 6.72; N 7.81; S 8.80. $C_{22}H_{24}N_2OS$. Вычислено, %: C 72.53; H 6.59; N 7.69; S 8.79.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан доступный способ получения новых производных основания Шиффа — 2-метил-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]хинолин-4-тиолов и 2-метил-3-[2-(*n*-толилимино)пропил]-4-метилтиохинолинов на основе замещенных в бензольном кольце 1-[2-метил-4-меркаптохинолин-3-ил]- и 1-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]пропан-2-онов конденсацией карбонильной группы исходных хинолинов с аминогруппой *n*-толуидина с высокими выходами.

Установлено, что получение исходных веществ 4-метилтиопроизводных основания Шиффа можно осуществлять 3 способами: 2 пути заключаются в метилировании соответствующих 4-меркаптохинолинпропан-2-онов в разных условиях, а третий путь включает кислотный гидролиз хлораллильной группы 3-(2-хлораллил)-4-меркаптохинолинов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Искуи Леоновна Алексанян — ORCID ID 0000-0002-4039-2323

Лилит Папиновна Амбарцумян — ORCID ID 0000-0003-1210-0052

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Teja C., Khan F.R.N. *Chem.-Asian J.* **2020**, *15* (24), 4153–4167. doi 10.1002/asia.202001156
2. Matada B.S., Pattanashettar R., & Yernale, N.G. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *32*, 115973. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115973>
3. Yadav V., Reang, J., Sharma V., Majeed J., Sharma P.C., Sharma K., Giri N., Kumar A., Tonk R.K. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2022**, *100* (3), 389–418. doi: 10.1111/cbdd.14099.
4. Kaur T., Bhandari D.D. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2023**, *13* (4), 355–374. <https://doi.org/10.33263/BRIAC134.355>
5. 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., and Patel P. *Green Chem. Lett. Rev.* **2022**, *15* (2), 337–372. <https://doi.org/10.1080/17518253.2022.2064194>
6. Mokhtar M., Alghamdi K.S., Ahmed N.S., Bakhotmah D., Saleh T.S.J. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2021**, *36* (1), 1454–1471. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1944126>.
7. Desai N.C., Maheta A.S., Rajpara K.M., Joshi V.V., Vaghani H.V., Satodiya H.M.J. *Saudi Chem. Soc.* **2014**, *18* (6), 963–971. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.11.021>.

8. Yadav P., Bhalla A. *Chemistry Select.* **2022**, 7, e202201721.
<https://doi.org/10.1002/slct.202201721>
9. Shivangi S., Kuldeep S., Shivendra S. *Curr. Org. Synthes.* **2023**, 20 (6), 606–629.
<https://doi.org/10.2174/1570179420666221004143910>
10. Govindarao K., Srinivasan N., Suresh R., Raheja R.K., Annadurai S., Bhandare R.R., Shaik A.B.J. *Saudi Chem. Soc.* **2022**, 26 (3), 101471.
<https://doi.org/10.1016/j.jscs.2022.101471>.
11. Li K., Li Y., Zhou D., Fan Y., Guo H., Ma T., Wen J., Liu D., Zhao L. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24 (8), 1889–1897.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.03.016>.
12. Batista V.f., Pinto D.C.G.A. and Silva A.M.S. *ACS Sustainable Chem. Engineering.* **2016**, 4 (8), 4064–4078.
<https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b01010>
13. Аветисян А.А., Алексаиян И.Л., Саргсян К.С. *ЖОрХ.* **2007** 43 (3) 423–426. [Avetisyan A.A., Aleksanyan I.L., Sargsyan K.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43 (3) 422–425.]
<https://doi.org/10.1134/S1070428007030165>
Алексаиян И.Л., Амбарцумян Л.П. *ЖОрХ.* **2021**, 57 (8), 1170–1176. [Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57 (8) 1289–1294.] <https://doi.org/10.1134/S107042802108008X>

Synthesis and Conversions of Benzo-Substituted 1-[2-Methyl-4-(methylthio)quinolin-3-yl]propan-2-ones

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

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

**e-mail: ialeksanyan@ysu.am*

Received November 15, 2023; revised November 21, 2023; accepted November 23, 2023

New derivatives of Schiff bases were synthesized using 1-[2-methyl-4-mercaptoquinolin-3-yl]propan-2-ones and 1-[2-methyl-4-(methylthio)quinoline substituted in the benzene ring-3-yl]propan-2-ones as starting materials. To obtain the 4-methylthio derivatives of the Schiff base, the corresponding 4-mercaptoquinoline-propan-2-ones and 3-(2-chloroallyl)-4-mercaptoquinolines were first methylated, followed by acid hydrolysis of the chloro allyl group in the latter samples.

Keywords: quinoline, methyl iodide, Schiff's bases, methylthioquinoline, chloroallyl quinoline, mercaptoquinoline, quinolyl propanones, sulfate hydrolysis, benzosubstituted quinolines, green chemistry

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНОТЕТРАГИДРОХИНОЛИН- 3-КАРБОНИТРИЛОВ

© 2024 г. А. В. Никулин, Н. О. Василькова*, А. П. Кривенько

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н. Г. Чернышевского» (СГУ), Институт химии, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83 с1
*e-mail: vasilkovano@mail.ru

Поступила в редакцию 17.09.2023 г.

После доработки 09.10.2023 г.

Принята к публикации 11.10.2023 г.

Ряд замещенных 2-аминотетрагидрохинолинкарбонитрилов получен трехкомпонентной конденсацией диарил(гетарил)метиленциклогексанонов, малонитрила и ацетата аммония. Выявлены факторы, влияющие на селективность реакций, маршрут образования продуктов. Взаимодействие аминохинолинкарбонитрилов с уксусным ангидридом в условиях кислотного катализа привело к образованию замещенных гексагидропиримидо[4,5-*b*]хинолинонов. Строение соединений установлены методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и двумерных корреляций HSQC.

Ключевые слова: аминохинолинкарбонитрил, пиримидохинолинон, малонитрил, региоизомеры, конденсация, таутомерия, ЯМР, ИК-спектры

DOI: 10.31857/S0514749224060064, EDN: QZTAGЕ

ВВЕДЕНИЕ

2-Аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилы обладают широким спектром биологической активности (противомикробной, антипролиферативной, противоопухолевой, противораковой, антиоксидантной, противотуберкулезной, противогрибковой, противомаларийной и др.) [1–6], применяются в качестве полупроводниковых, оптических, фотоэлектронных материалов [7–10]. Наличие в 2-аминохинолин-3-карбонитрилах функциональных групп обуславливает их использование как скаффолдов для молекулярного дизайна полициклических гетеросистем, в том числе и практически значимых. Целью настоящей работы является синтез и некоторые реакции функциональных аналогов 2-аминохромен-3-карбонитрилов — 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из способов получения 2-аминохинолин-3-карбонитрилов является трехкомпонентная конденсация 2,6-диарил(гетарил)метиленциклогексанонов, малонитрила и ацетата аммония. В литературе приведены сведения об использовании в качестве субстратов диарилметиленциклоалканонов с одинаковыми (как электронодонорными, так и электроноакцепторными) терминальными заместителями [9–11]. Сведения о диенонах с различными замещающими группами, содержащих неэквивалентные реакционные центры, в этих реакциях в литературе нами не найдены. Исследования в этом направлении требуют изучения регионаправленности реакций и позволяют получать соединения с большим структурным разнообразием.

Ранее нами двухкомпонентной конденсацией субстратов диарилметилендициклоалканонов и малононитрила в условиях основного катализа (Et_3N , EtOH) получены 2-аминотетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилы, и на их основе продукты гетероаннелирования — хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны[12]. В настоящей работе приведены новые данные по синтезу и реакциям функциональных аналогов 2-аминохромен-3-карбонитрилов — 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов.

Впервые осуществлены реакции симметричных (2,6-ди(3-пиридилметилен) циклогексанон) и несимметричных кросс-сопряженных циклогексадиенонов, содержащих фенильный заместитель, при варьировании второй (4-метоксифенил, 3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 3-пиридил) терминальной группы с малононитрилом и ацетатом аммония. При кипячении в течение 6–8 ч диенонов **1a–f**, малононитрила, взятых в эквимольных количествах, и избытка ацетата аммония в уксусной кислоте были получены 2-амино-4-арил-8-арилиден-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилы **2a–j** с выходами 55–88% (схема 1). Использование

несимметричных субстратов предполагает возможность атаки нуклеофила по неэквивалентным электрофильным центрам β и β' .

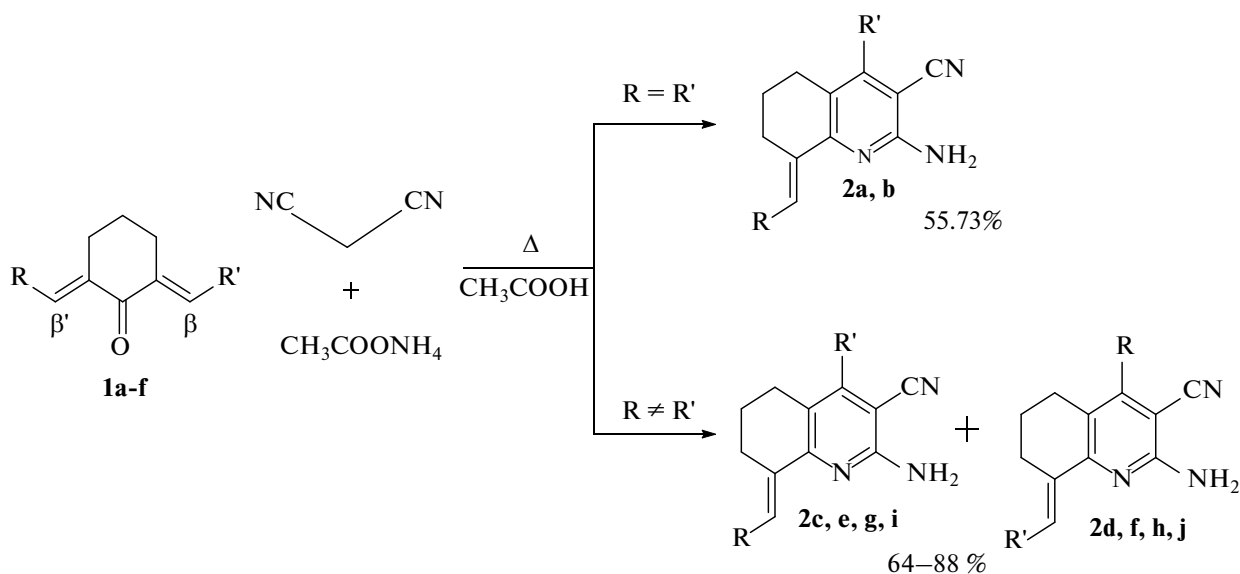
Строение продуктов **2a–j** и соотношение изомеров **2c–j** установлены на основе ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектров и двумерных корреляций HSQC.

В ИК-спектрах наблюдаются валентные колебания первичной аминогруппы (3440 , 3344 см^{-1}), связи $\text{C}\equiv\text{N}$ (2200 см^{-1}) и набор частот пиридинового кольца (1630 , 1540 и 1480 см^{-1}).

В спектрах ЯМР ^1H региоизомеров **2b–j** присутствуют удвоенные синглеты протонов NH_2 (δ , 5.09–6.24 м.д.) и винильного протона (δ , 7.98–8.12 м.д.), положение которых зависит от природы заместителей при β и β' электронодефицитных реакционных центрах: электроноакцепторный заместитель вызывает сдвиг в область слабого поля, а электронодонорный — в более сильное поле.

Строение аминохинолинкарбонитрилов предполагает существование имино-енаминной таутомерии (схема 2).

Схема 1



$R = R' = \text{Ph}$ (**1a**, **2a**), 3-Py (**1b**, **2b**);

$R = \text{Ph}$; $R' = 3\text{-Py}$ (**1c**, **2c**, **2d**), 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**1d**, **2e**, **2f**), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**1e**, **2g**, **2h**), 4- MeOC_6H_4 (**1f**, **2i**, **2j**)

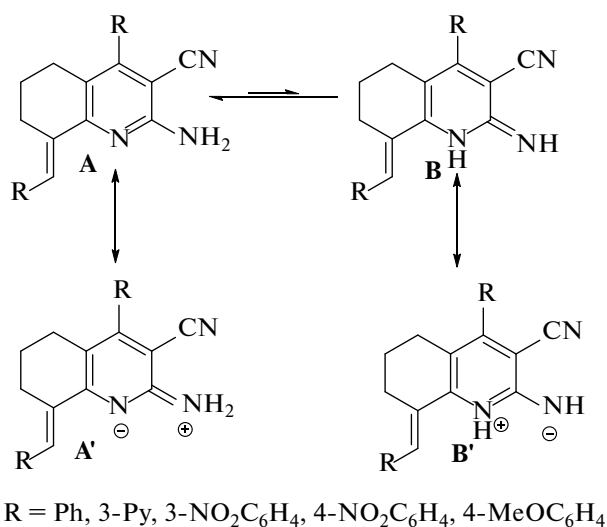
1.2 : 1

1.3 : 1

1.4 : 1

1 : 1.4

Схема 2



Из возможных таутомерных форм **A** (енаминная) и **B** (иминная) реализуется первая в результате резонанса структур, в которых наиболее термодинамически стабильной является форма **A'** (отрицательный заряд локализуется на атоме азота гетерокольца), что подтверждается наличием в ИК-спектре валентных колебаний первичной аминогруппы (3450–3350 см⁻¹), а в спектре ЯМР ¹H сигнала только одного типа NH-протонов (~ 6.00 м.д.).

По интегральной интенсивности винильного протона и протонов аминогруппы в ЯМР ¹H спектрах установлены соотношения региоизомеров: **2c:2d** = 1.2:1.0, **2e:2f** = 1.3:1.0, **2g:2h** = 1.4:1.0 и **2i:2j** = 1.0:1.4 соответственно, что свидетельствует о предпочтительности нуклеофильной атаки со стороны более электронодефицитного заместителя. Наличие у диенона **1f** электронодонорного терминального заместителя (*n*-метоксифенила) уменьшило частичный положительный заряд, что привело к снижению предпочтительности атаки β-центра.

В спектрах ЯМР ¹³C присутствуют сигналы атомов углерода CN (111–116 м.д.) и =C–H (126–130 м.д.), наряду с сигналами атомов углерода ароматического кольца и алицикла.

В двумерных спектрах HSQC (¹H/¹³C) смесей региоизомеров ключевыми являются корреляции арилиденового протона с *sp*²

гибридным атомом углерода C=C–H (8.00 м.д./127.00 м.д.).

Вероятный путь образования 2-аминохинолин-3-карбонитрилов включает конденсацию Михаэля, *O*-циклизацию (образование хромена **A**), рециклизацию (ANRORC) и ароматизацию (схема 3).

Экспериментальным подтверждением предложенной схемы через промежуточное образование хроменового интермедиата **A** является встречный синтез в тех же условиях 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **2a,e,f** с выходами 74–77% (схема 4) на основе 2-аминохроменкарбонитрилов **3a–c**, полученных нами ранее [12].

Помимо электронных эффектов, на направление протекания реакции также может влиять пространственное строение субстрата. Спектральные данные (ИК, ЯМР ¹H, ¹³C) и рентгеноструктурные исследования на примере ряда диенонов несимметричного строения (в том числе 2-(2-пиридилметилен)-6-бензилиденциклогексанона) позволили установить их *E,E*-конфигурацию, выявить их конформационные особенности и оценить вклад замещающих групп в систему сопряжения. Данные РСА показали некомпланарность бензольного, 2-пиридинового циклов и C=C связи: значения двугранных углов (φ) плоскостей циклов и связи C=C составляют 21.2° (для пиридинового)

Схема 3

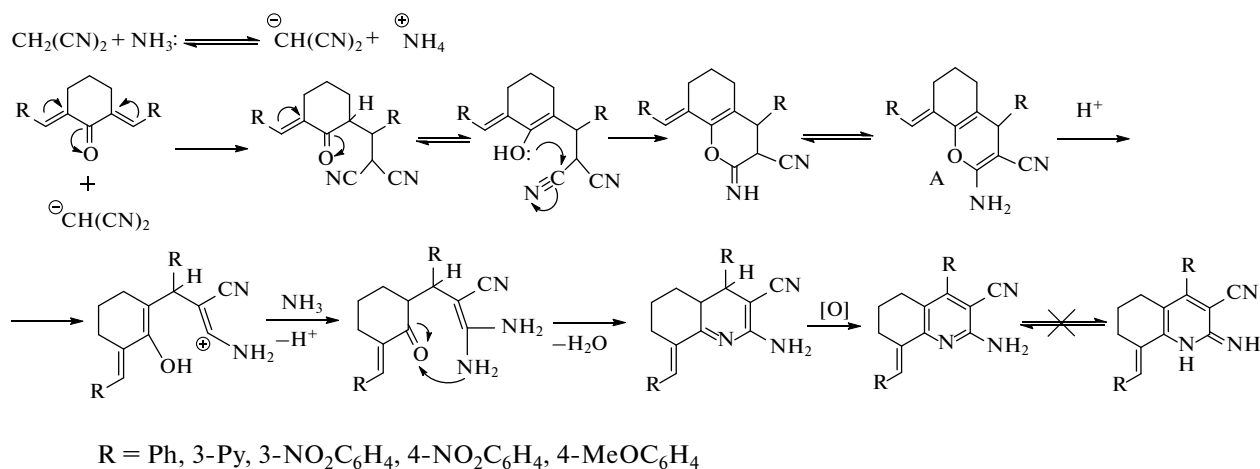
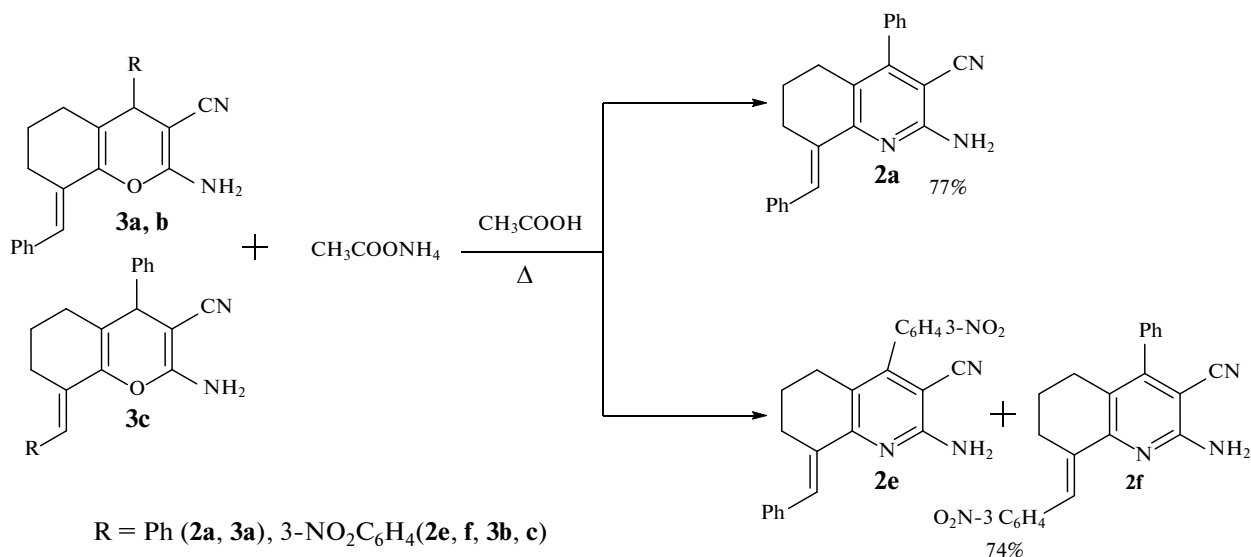


Схема 4



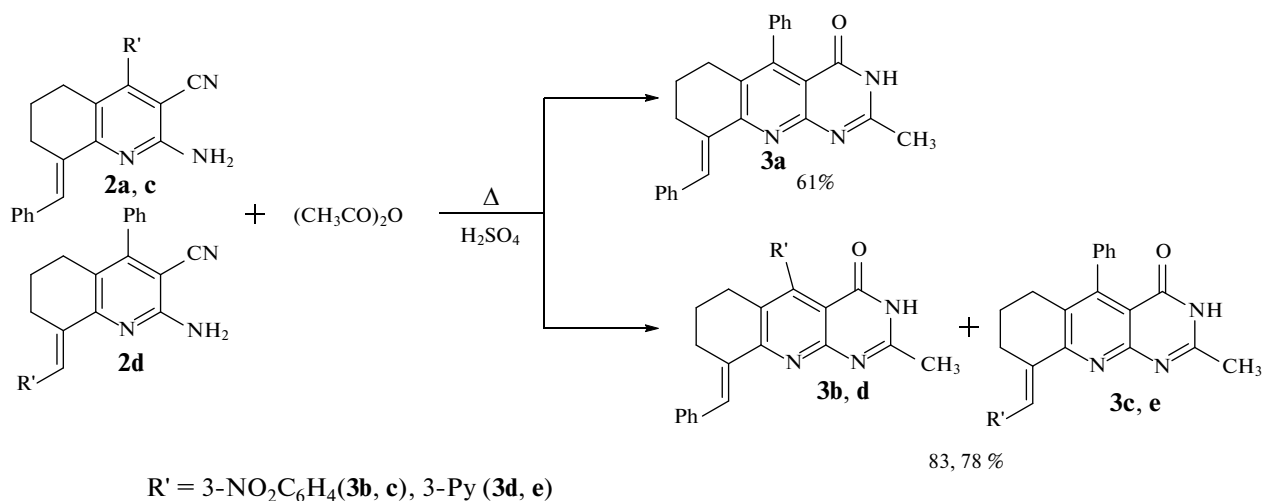
и 28.9° (для бензольного), что обуславливает некоторую предпочтительность нуклеофильной атаки по пиридилметиленовому фрагменту (по β атому углерода), которая повышается при наличии электроноакцепторного заместителя (3-NO₂, 4-NO₂) и понижается при наличии электронодонорной группы (4-MeO) в бензольном кольце.

На примере 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **2a,c–f** осуществлен синтез замещенных пиримидо[4,5-*b*]хинолин-4-онов **3a–e** при кипячении субстратов в 20-кратном избытке уксусного ангидрида (циклизирующий агент и растворитель) в присутствии каталитических

количеств серной кислоты. Наличие пиридинового и 3-нитробензильного колец в смеси исходных региоизомерных хинолинов **2c–f** благоприятно повлияло на суммарный выход изомерных пиримидо[4,5-*b*]хинолинов **3b–e** (78–83%), по сравнению с выходом фенилсодержащих продуктов **3a** (61%) (схема 5).

В ИК-спектрах пиримидо[4,5-*b*]хинолинов **3a–c** наблюдаются интенсивная полоса валентных колебаний связи NH (3435–3371 см⁻¹), полоса амида II (1557 см⁻¹), C=O группы (1725 см⁻¹), пиридинового кольца (1667, 1606, 1493 см⁻¹) при отсутствии полосы поглощения

Схема 5



ния цианогруппы, характерной для исходных 2-аминохинолин-3-карбонитрилов.

В спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов NH иметильной группы, а их удвоение подтверждает существование смесирегио-изомерных пиримидо[4,5-*b*]пиримидинов **3b,c**, соотношение которых **3b:3c** = 1.2:1.0 соответствует соотношению исходных хинолинкарбонитрилов **2c,d**.

Из возможных таутомерных форм **A** (лактазная) и **B** (лактимная) реализуется первая (схема 6), как наиболее термодинамически стабильная (резонансная структура **A'** содержит

отрицательный заряд на наиболее электроотрицательном атоме кислорода).

В двумерных спектрах HSQC присутствуют корреляции метильных протонов с sp^3 гибридным атомом углерода CH_3 .

Вероятный маршрут образования пиримидо[4,5-*b*]хинолинов **3a–e** протекает через первоначальное *N*-ацелирование субстрата с последующей тандемной внутримолекулярной перегруппировкой Пиннера–Димрота (схема 7).

Наличие смесей изомеров предполагает необходимость их разделения для изучения

Схема 6

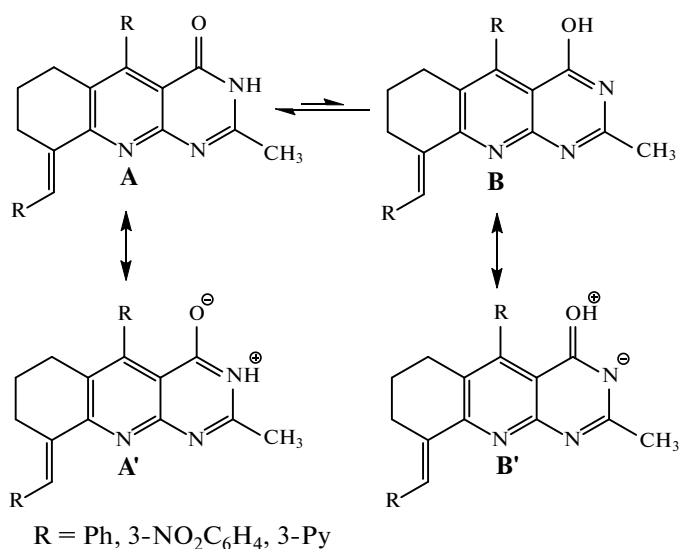
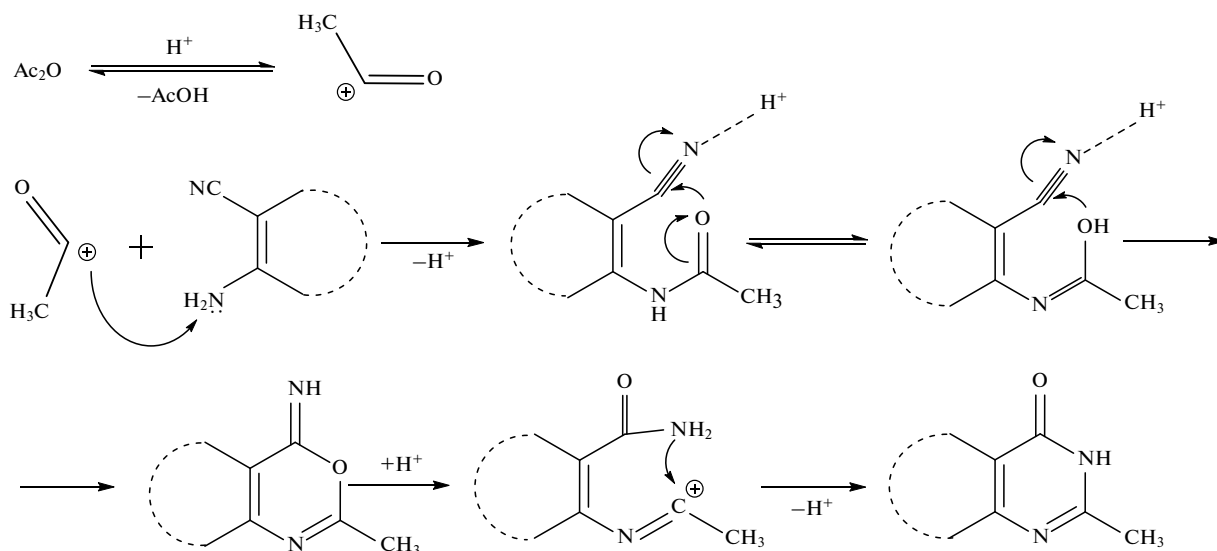


Схема 7



биологической активности индивидуальных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 (Россия) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ записывали на спектрометре Varian (США) 400 МГц (400 МГц — ^1H) в CDCl_3 , $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе VarioMICROcube (Германия). Температуру плавления определяли в открытом капилляре. Мониторинг реакций осуществляли по ТСХ; пластины FlukaSilicagel/TLCcards254 нм, проявляли в УФ-свете и парах йода; элюент гексан—этилацетат—хлороформ, 2:2:1.

2-Амино-4-фенил-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2a). 2,6-Дибензилиденциклогексанон **1a** (0.63 г, 2.3 ммоль), малондинитрил (0.15 г, 2.3 ммоль), ацетат аммония (3.08 г, 40 ммоль) и уксусную кислоту (10 мл) кипятили 6 ч. По окончании реакции реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы промывали водой до pH 7.0 и сушили на воздухе. Выход 0.49 г (55 %), т.пл. 215–217 °С (205–207 °С [11]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3472, 3356 (NH_2), 3087–3021 ($\text{CH}=\text{C}$), 2947–2852 ($(\text{CH}_2)_4$), 2218 (CN),

1623, 1552, 1493 (пиридин. кольцо). Найдено, %: С 81.74; Н 5.30; N 13.13. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 81.87; Н 5.68; N 12.45.

2-Амино-4-(пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-ил)-метилен-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2b). Получен аналогично соединению **2a**, исходя из 0.63 г (2.3 ммоль) 2,6-дипиридин-3-илметиленциклогексанона **1b**, 0.15 г (2.3 ммоль) малондинитрила и 3.08 г (40 ммоль) ацетата аммония. Выход 0.57 г (73 %), т.пл. 184–186 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3401, 3326 (NH_2), 3085–3013 ($\text{CH}=\text{C}$), 2948–2823 ($(\text{CH}_2)_4$), 2204 (CN), 1618, 1557, 1476 (пиридин. кольцо). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.66–1.80 т (2H, H^5 , J 6.2 Гц), 2.41–2.48 м (2H, H^7), 2.80–2.90 м (2H, H^6), 5.16 с (2H, NH_2), 7.04–8.75 м (8H, 3-Рy), 8.12 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.77 (C^5), 27.68 (C^6), 28.28 (C^7), 118.51 (CN), 123.55 ($=\text{CH}$), 123.81, 133.87, 135.97, 136.78, 139.10, 142.41 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (CDCl_3), δ , м.д./м.д.: 1.77/22.67 (H^5/C^5), 2.45/28.07 (H^6/C^6), 2.85/27.58 (H^7/C^7), 8.11/123.10 ($=\text{C}-\text{H}$). Найдено, %: С 73.98; Н 4.93; N 20.87. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5$. Вычислено, %: С 74.32; Н 5.05; N 20.63.

2-Амино-4-(пиридин-3-ил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2c), 2-амино-4-фенил-8-(3-пиридилметилен)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2d). Получены аналогично соединению **2a**, исходя

из 0.63 г (2.3 ммоль) 2-бензилиден-6-пиридин-3-илметилиденциклогексанола (**1c**), 0.15 г (2.3 ммоль) малононитрила и 3.08 г (40 ммоль) ацетата аммония. Выход суммарный 0.50 г (64 %), т.пл. 204–207°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3409, 3360(NH_2), 3087–3019 ($\text{CH}=\text{C}$), 2938–2846 ($(\text{CH}_2)_4$), 2204 (CN), 1630, 1545, 1494 (пиридин.кольцо). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.65–1.78т (2H, H^5 , J 6.13, 6.21 Гц), 2.01–2.09 т (2H, H^7 , J 5.31 Гц), 2.41–2.46 т (2H, H^6 , J 6.26 Гц), 6.07, 6.24 с (2H, NH_2), 7.13–7.57 м (9H, Ar), 8.03, 8.08 с (1H, $=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 22.61 (C^5), 26.77 (C^6), 27.42 (C^7), 111.67, 112.68 (CN), 126.99, 130.15 ($=\text{C}-\text{H}$), 123.20, 123.56, 129.79, 130.41, 131.44, 132.83, 136.13, 136.69 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д./м.д.: 1.70/22.61 (H^5/C^5), 2.44/26.77 (H^6/C^6), 2.84/27.42 (H^7/C^7), 8.08/130.13, 8.03/125.96 ($=\text{C}-\text{H}$). Найдено, %: C 77.75; H 5.52; N 16.20. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 78.11; H 5.33; N 16.57.

2-Амино-4-(3-нитрофенил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2e), 2-амино-4-фенил-8-(3-нитрофенилметилиден)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2f). Получены аналогично соединению **2a**, исходя из 0.73 г (2.3 ммоль) 2-бензилиден-6-(3-нитробензилиден)циклогексанола **1d**, 0.15 г (2.3 ммоль) малононитрила и 3.08 г (40 ммоль) ацетата аммония. Выход суммарный 0.76 г (86 %), т.пл. 171–174°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3471, 3385(NH_2), 3093–3025 ($\text{CH}=\text{C}$), 2959–2835($(\text{CH}_2)_4$), 2211 (CN), 1636, 1553, 1494 (пиридин.кольцо), 1529 ($\delta_{\text{ас}} \text{NO}_2$), 1349 ($\delta_{\text{с}} \text{NO}_2$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 1.64–1.77 т (2H, H^5 , J 6.46, 6.52 Гц), 2.36–2.53 т (2H, H^7 , J 6.30, 7.40 Гц), 2.67–2.98м (2H, H^6), 6.10, 6.17 с (2H, NH_2), 7.31–8.40 м (9H, Ph), 8.09, 8.12 с (1H, $=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 22.65 (C^5), 27.01 (C^6), 27.26 (C^7), 115.60, 116.06 (CN), 127.15, 130.24 ($=\text{C}-\text{H}$), 126.99, 128.63, 137.89, 141.19, 146.33 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д./м.д.: 1.70/22.65 (H^5/C^5), 2.44/27.01 (H^6/C^6), 2.85/27.26 (H^7/C^7), 8.09/130.24, 8.13/127.15 ($=\text{C}-\text{H}$). Найдено, %: C 71.66; H 4.74; N 14.12. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.25; H 4.71; N 14.66.

2-Амино-4-(4-нитрофенил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2g), 2-амино-4-фенил-8-(4-нитрофенилметилиден)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2h). Получены аналогично соединению **2a**, исходя из 0.73 г (2.3 ммоль) 2-бензилиден-6-(4-нитробензилиден)циклогексанола (**1e**), 0.15 г (2.3 ммоль) малононитрила и 3.08 г (40 ммоль) ацетата аммония. Выход суммарный 0.78 г (88 %), т.пл. 183–185°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3455, 3376(NH_2), 3058–3018 ($\text{CH}=\text{C}$), 2947–2827 ($(\text{CH}_2)_4$), 2208 (CN), 1598, 1551, 1594 (пиридин.кольцо), 1516 ($\delta_{\text{ас}} \text{NO}_2$), 1342 ($\delta_{\text{с}} \text{NO}_2$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.66–1.87 т (2H, H^5 , J 6.27, 6.36 Гц), 2.38–2.49 т (2H, H^7 , J 6.15, 7.40 Гц), 2.79–2.99м (2H, H^6), 5.11, 5.15 с (2H, NH_2), 7.26–8.38 м (9H, Ar), 7.82, 8.06 с (1H, $=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.77 (C^5), 26.98 (C^6), 28.47 (C^7), 116.30, 116.42 (CN), 128.21, 133.89 ($=\text{C}-\text{H}$), 123.31, 128.64, 130.42, 130.71, 138.05, 139.31, 142.52 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (CDCl_3), δ , м.д./м.д.: 1.78/22.53 (H^5/C^5), 2.43/26.85 (H^6/C^6), 2.89/28.14 (H^7/C^7), 7.78/133.86, 8.06/128.86 ($=\text{C}-\text{H}$). Найдено, %: C 71.82; H 4.55; N 14.05. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.25; H 4.71; N 14.66.

2-Амино-4-фенил-8-(4-метоксифенилметилиден)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2i), 2-амино-4-(4-метоксифенил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2j). Получены аналогично соединению **2a**, исходя из 0.70 г (2.3 ммоль) 2-бензилиден-6-(4-метоксибензилиден)циклогексанола (**1f**), 0.15 г (2.3 ммоль) малононитрила и 3.08 г (40 ммоль) ацетата аммония. Выход суммарный 0.73 г (86 %), т.пл. 195–197°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3447, 3352 (NH_2), 3067–3028 ($\text{CH}=\text{C}$), 2959–2835 ($(\text{CH}_2)_4$), 2213 (CN), 1636, 1553, 1494 (пиридин.кольцо), 1245 ($\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 1.64–1.70 м (2H, H^6), 2.39–2.53 т (2H, H^5 , J 6.37, 11.66 Гц), 2.67–2.98т (2H, H^7 , J 6.44, 7.04 Гц), 5.09 с (2H, NH_2), 6.85–7.49 м (9H, Ar), 7.98, 8.03 с (1H, $=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.94 (C^5), 27.01 (C^6), 27.80 (C^7), 113.72, 114.10 (CN), 130.59, 130.67 ($=\text{C}-\text{H}$), 127.28, 128.19, 128.67, 129.77, 131.33 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д./м.д.: 1.70/22.81 (H^5/C^5), 2.46/27.09 (H^6/C^6), 2.83/27.87 (H^7/C^7), 3.85/55.38 ($\text{OCH}_3/\text{OCH}_3$),

7.98/130.59, 8.02/130.77 (=C—H). Найдено, %: C 71.66; H 4.74; N 14.12. $C_{23}H_{18}N_4O$. Вычислено, %: C 72.25; H 4.71; N 14.66.

9-Бензилиден-2-метил-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4(3*H*)-он (3а). Аминохинолинкарбонитрил **2а** (0.33 г, 1 ммоль), уксусный ангидрид (2.04 г, 20 ммоль), серную кислоту (0.01 г, 0.1 ммоль) кипятили 4 ч и выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, этиловым спиртом и сушили на воздухе. Выход 0.13 г (61 %), т.пл. 262–265°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3472, 1549 (NH), 1672 (CO—NH), 1666, 1578, 1496 (пиридин.кольцо). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.78–1.89 т (2H, H^6 , J 6.35, 6.83, 13.29 Гц), 2.54 с (3H, CH_3), 2.65–3.01 т (2H, H^8 , J 6.73 Гц), 2.59–2.77 м (2H, H^7), 7.20–7.79 м (10H, Ph), 8.18 с (1H, =CH), 12.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР HSQC $^1H/^13C$, δ , м.д./м.д.: 1.83/23.10 (H^8/C^8), 2.41/27.38 (H^6/C^6), 2.53/21.82 (CH_3/CH_3), 2.81/28.56 (H^7/C^7), 8.17/133.66 (=CH/=CH). Найдено, %: C 79.02; H 4.98; N 11.21. $C_{25}H_{21}N_3O$. Вычислено, %: C 79.13; H 5.58; N 11.07.

9-Бензилиден-2-метил-5-(3-нитрофенил)-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4(3*H*)-он (3б) и 2-метил-9-(3-нитробензилиден)-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4(3*H*)-он (3с). Получены аналогично соединению **3а**, исходя из 0.38 г (1 ммоль) 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **2е,ф**, 2.04 г (20 ммоль) уксусного ангидрида и 0.01 г (0.1 ммоль) серной кислоты. Выход суммарный 0.34 г (81 %), т.пл. 252–256 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3437, 1567 (NH), 1671 (C=O), 1613, 1567, 1487 (пиридин.кольцо), 1527 ($\delta_{as} NO_2$), 1350 ($\delta_s NO_2$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.74–1.83 м (2H, H^6), 2.42, 2.47 с (3H, CH_3), 2.55–2.64 т (2H, H^8 , J 5.31, 11.52 Гц), 2.85–2.98 м (2H, H^7), 8.08, 8.30 с (1H, =C—H), 7.29–8.23 м (9H, Ar), 12.17, 12.04 с (1H, NH). Спектр ЯМР HSQC $^1H/^13C$, δ , м.д./м.д.: 1.79/22.46 (H^8/C^8), 2.58/27.43 (H^6/C^6), 2.44/23.88, 2.48/24.98 (CH_3/CH_3), 2.92/28.08 (H^7/C^7), 8.08/128.88, 8.29/124.21 (=CH/=CH). Найдено, %: C 70.08; H 4.53; N 12.72. $C_{24}H_{19}N_4O$. Вычислено, %: C 70.75; H 4.75; N 13.20.

9-Бензилиден-2-метил-5-(пиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4

(3*H*)-он (3д) и 2-метил-9-(пиридин-3-илметилен)-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4(3*H*)-он (3е). Получены аналогично соединению **3а**, исходя из 0.34 г (1 ммоль) 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **2с,д**, 2.04 г (20 ммоль) уксусного ангидрида и 0.01 г (0.1 ммоль) серной кислоты. Выход суммарный 0.32 г (83 %), т.пл. 243–246°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3447, 1530 (NH), 1644, 1453 (C=C), 1733 (C=O), 1638, 1599, 1495 (пиридин. кольцо). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.72–1.84 т (2H, H^6 , J 6.02, 11.77, 17.42 Гц), 2.57–2.71 м (2H, H^8), 2.42 с (3H, CH_3), 2.82–2.97 т (2H, H^7 , J 6.10 Гц), 8.05, 8.12 с (1H, =C—H), 7.49–8.27 м (8H, Ar), 12.19, 12.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР HSQC $^1H/^13C$, δ , м.д./м.д.: 1.80/22.02 (H^8/C^8), 2.10/27.27 (H^6/C^6), 2.43/21.38, 2.46/21.38 (CH_3/CH_3), 2.65/27.44 (H^7/C^7), 8.05/128.90, 8.12/133.64 (=CH/=CH). Найдено, %: C 74.94; H 4.73; N 12.12. $C_{24}H_{20}N_4O$. Вычислено, %: C 75.77; H 5.30; N 12.73.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены ряды замещенных (изомерных смесей) 2-аминотетрагидрохинолинкарбонитрилов трехкомпонентной конденсацией диарил(гетарил)метиленциклогексанонов, малононитрила, ацетата аммония и выявлены факторы, влияющие на селективность реакций. Взаимодействие аминохинолинкарбонитрилов с уксусным ангидридом в условиях кислотного катализа привело к образованию замещенных гексагидропиримидо[4,5-*b*]хинолинонов. Установление строения всех синтезированных соединений проводилось методами спектроскопии ИК, ЯМР 1H , ^{13}C и двумерных корреляций HSQC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никулин Александр Владиславович, ORCID 0000-0002-2123-4960,

Василькова Наталья Олеговна, ORCID 0000-0001-9437-0704*,

Кривенько Аделя Павловна, ORCID 0000-0003-3277-4556.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hawas U.W., Al-Omar M.A., Amr A.E.-G.E., Hammam A.E.-F.G. *Am. J. Appl. Sci.* **2011**, 8, 945–952.
doi10.3844/AJASSP.2011.945.952
2. El-Gamal K.M., El-Morsy A.M., Saad A.M., Eissa I.H., Alswah M.J. *Mol. Struct.* **2018**, 1166, 15–33.
doi10.1016/j.molstruc.2018.04.010
3. Perin N., Nhili R., Ester K., Laine W., Karminski-Zamola G., Kralj M., David-Cordonnier M.H., Hranjec M. *J. Med. Chem.* **2014**, 80, 218–227.
doi10.1016/j.ejmech.2014.04.049
4. Bayomi S.M., El-Kasher H.A., El-Ashmawy M.B., Nasr M.N.A., El-Sherbeny M.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 584–594.
doi10.1016/j.ejmech.2015.07.014
5. Karad S.C., Purohit V.B., Raval D.K., Kalaria P.N., Avalani J.R., Thakor P., Thakkar V.R. *RSC Advances.* **2012**, 5, 1–12.
doi: 10.1039/C5RA00388A
6. Khan S.A., *J. Fluoresc.* **2017**, 27, 929–937.
doi: 10.1007/s10895-017-2028-z
7. Takla F.N., Farahat A.A., El-Sayed M.A.-A. *Intern. J. Org. Chem.* **2017**, 7, 369–388.
doi: 10.4236/ijoc.2017.74030
8. Rane B.S., Kazi M.A., Bagul S.M., Shelar D.P., Toche R.B., Jachak M.N. *J. Fluoresc.* **2010**, 20, 415–420.
doi 10.1007/s10895-009-0557-9
9. Mansour A.M., El-Taweel F.M.A., Abu El-Enein R.A.N., El-Menyawy E.M. *J. Electron. Mater.* **2017**, 46, 6957–6964.
doi10.1007/s11664-017-5739-7
10. Al-Ahmary K.M., Mekheimer R.A., Alenezi M.S., Hamada N.M.M., Habeeb M.M. *J. Mol. Liq.* **2018**, 249, 501–510.
doi 10.1016/j.molliq.2017.11.071
11. Sheikhhosseini E., Farrokhi E., Bigdeli M.A. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, 20, S227–S230.
doi10.1016/j.jscs.2012.09.018
12. Nikulin A.V., Meshcheryakova A.A., Sklyar A.E., Vasilkova N.O., Sorokin V.V., Krivenko A.P. *Rus. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1650–1655.
doi10.1134/S1070428021100134

Synthesis, Structure and Reactions of Substituted 2-Aminotetrahydrochynoline-3-carbonitriles

A. V. Nikulin, N. O. Vasilkova*, and A.P. Krivenko

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

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

Received September 17, 2023; revised October 09, 2023; accepted October 11, 2023

A series of substituted 2-aminotetrahydroquinolinecarbonitriles was obtained by three-component condensation of diaryl(hetaryl)methylidenecyclohexanones, malononitrile and ammonium acetate. Factors influencing the selectivity of reactions and the route of product formation have been identified. The interaction of aminoquinoline carbonitriles with acetic anhydride under acid catalysis conditions led to the formation of substituted hexahydropyrimido[4,5-b]quinolinones. The structure of the compounds was established using IR, ^1H , ^{13}C NMR spectra and two-dimensional correlations HSQC spectroscopy.

Keywords: aminoquinolinecarbonitrile, pyrimidoquinolinone, malononitrile, regioisomers, condensation, tautomerism, NMR, IR spectra

СИНТЕЗ, ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОПРЯЖЕННЫХ СИСТЕМ ДОНОР–АКЦЕПТОР–ДОНОР НА ОСНОВЕ 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА И КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НАФТО[2,1-*b*]ТИОФЕНА

© 2024 г. Е. Б. Ульянкин^{a,b}, А. С. Костюченко^{a,b}, А. С. Фисюк^{a,b,*}

^a ФГАОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»,
Россия, 644077 Омск, просп. Мира, 55а

^b ФГАОУ ВО «Омский государственный технический университет», Россия, 644050 Омск, просп. Мира, 11
*e-mail: fisyuk@chemomsu.ru

Поступила в редакцию 30.09.2023 г.

После доработки 12.10.2023 г.

Принята к публикации 14.10.2023 г.

На основе конденсированных бензотиофен-2-карбоксилатов и алкилзамещенного 2,2'-битиофен-5-карбоксилата получена серия 2,5-диарилзамещенных производных 1,3,4-тиадиазола. Изучены фотофизические и электрохимические свойства полученных соединений и определено, что увеличение цепи сопряжения в донорном фрагменте замещенных 1,3,4-тиадиазолов приводит к сужению ширины запрещенной зоны главным образом за счет увеличения уровня ВЗМО.

Ключевые слова: 1,3,4-тиадиазолы, 2,2'-битиофены, нафто[2,1-*b*:3,4-*b'*]дитиофены, фенантро[9,10-*b*]тиофены, люминофоры

DOI: 10.31857/S0514749224060075, EDN: QZOKFX

ВВЕДЕНИЕ

Сопряженные системы донор–акцептор–донор (Д–А–Д) находят применение в качестве материалов для светоизлучающих диодов [1, 2], солнечных батарей [3] и тонкопленочных полевых транзисторов [4–6]. Природа электронодонорных фрагментов оказывает значительное влияние на их оптические, электрохимические и электронные свойства, определяющие области их применения [3, 7–12]. В последнее время особое внимание привлекают конденсированные электронодонорные блоки, такие как нафто[2,1-*b*:3,4-*b'*]дитиофен [13–20], фенантро[9,10-*b*]тиофен [21–23]. Благодаря планарной структуре и возможности π -стекинга, способствующих благоприятной супрамо-

лекулярной организации, они используются в синтезе материалов для фотовольтаических ячеек [14, 24] и транзисторов [21, 25].

Сравнение характеристик молекул, имеющих родственное строение, позволяет оценить влияние их структуры на свойства [1, 8, 26–28]. Эти знания особенно важны для дизайна и направленного синтеза органических полупроводников с заданными свойствами. Ранее для дизамененных 1,3,4-тиадиазолов было изучено влияние центрального акцепторного звена [7, 26, 29, 30], положения алкильных заместителей [31, 32], длины сопряженной цепи [29] и других структурных фрагментов [33] на фотофизические, электронные, электрохимические свойства. Недавно нами разработан

способ получения конденсированных производных нафто[2,1-*b*]тиофенов [34], которые могут служить удобными строительными блоками для синтеза подобных соединений. В настоящей работе получены 1,3,4-тиадиазолы, содержащие в качестве заместителей конденсированные производные тиофенов, и исследовано влияние структуры донорного звена на положение граничных орбиталей (ВЗМО, НСМО), ширину запрещенной зоны, окислительно-восстановительные потенциалы ($E_{\text{onset}}^{\text{ox}}$, $E_{\text{onset}}^{\text{red}}$), спектры поглощения и флуоресценции, квантовые выходы люминесценции сопряженной молекулы. Для сопоставления свойств также был получен алкилзамещенный 2,5-бис([2,2'-битиофен]-5-ил)-1,3,4-тиадиазол.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез исходных эфиров 2,2'-битиофен- и нафто[2,1-*b*]тиофенкарбоновых кислот **1a–d** (рис. 1) осуществлен по ранее разработанным методикам [8, 34, 35].

Нагревание соединений **1a–d** с КОН в смеси растворителей спирт–ТГФ или с гидразин-гидратом в этаноле привело к образованию соответствующих карбоновых кислот **2a–d** или гидразидов **3a–d** с выходами 92–99 и 88–98% (схема).

Карбоновые кислоты **2b–d** были превращены в галогенангидриды *in situ* взаимодействием с хлористым оксалилом в CH_2Cl_2 и введены в реакцию с гидразидами **3b–d** в присутствии пиридина в ТГФ. Образующиеся в результате этого диацилгидразины **4b–d** после удаления

растворителя без дальнейшей очистки нагревали с реагентом Лавессона (L.R.) в толуоле в течение 8 ч. Продукты реакции **5b–d** были очищены колоночной хроматографией на силикагеле и выделены с выходом 51–72%.

Тиадиазол **5a** получен из ранее синтезированного диацилгидразина **4a** нагреванием с реагентом Лавессона в бензоле с выходом 85% (схема) [8].

Для тиадиазолов **5a–c** были зарегистрированы спектры абсорбции и люминесценции. В спектрах абсорбции соединений **5c–d** наблюдается полоса с максимумом поглощения при 434–448 нм (табл. 1, рис. 2), имеющая плечо в длинноволновой области. Эта полоса, по-видимому, относится к π – π^* и n – π^* переходам сопряженной системы и в неподеленных электронных парах гетероатомов. В то же время в УФ-спектре алкилзамещенного тиадиазола **5a** имеется лишь уширенный пик с максимумом при 418 нм.

Растворы соединений **5a–d** в ТГФ обладают люминесценцией. В спектрах испускания растворов **5a–d** присутствует 2 основных полосы, расположенные в интервалах 485–508 и 514–533 нм. Квантовые выходы соединений **5a–d** различаются незначительно и находятся в пределах 0.23–0.31 (табл. 1).

С помощью циклической вольтамперометрии для 1,3,4-тиадиазолов определены окислительный и восстановительные потенциалы, вычислены потенциал ионизации (IP), сродство к электрону (EA) и электрохимическая ширина энергетической щели E_g^{el} (табл. 2, рис. 3).

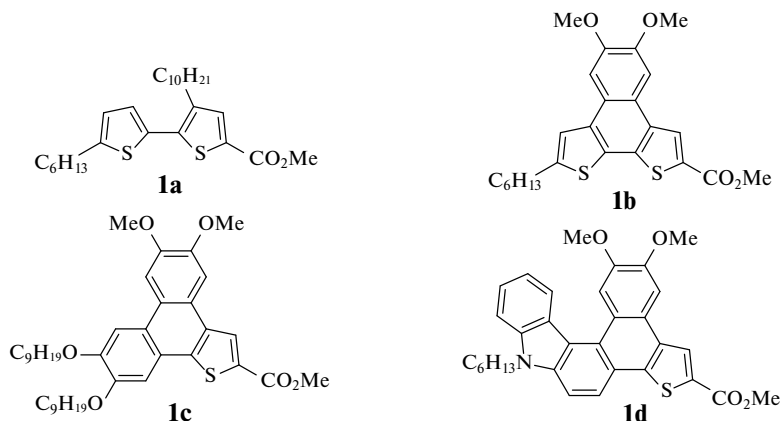


Рис. 1. Исходные тиофен-2-карбоксилаты **1a–d**.

Схема

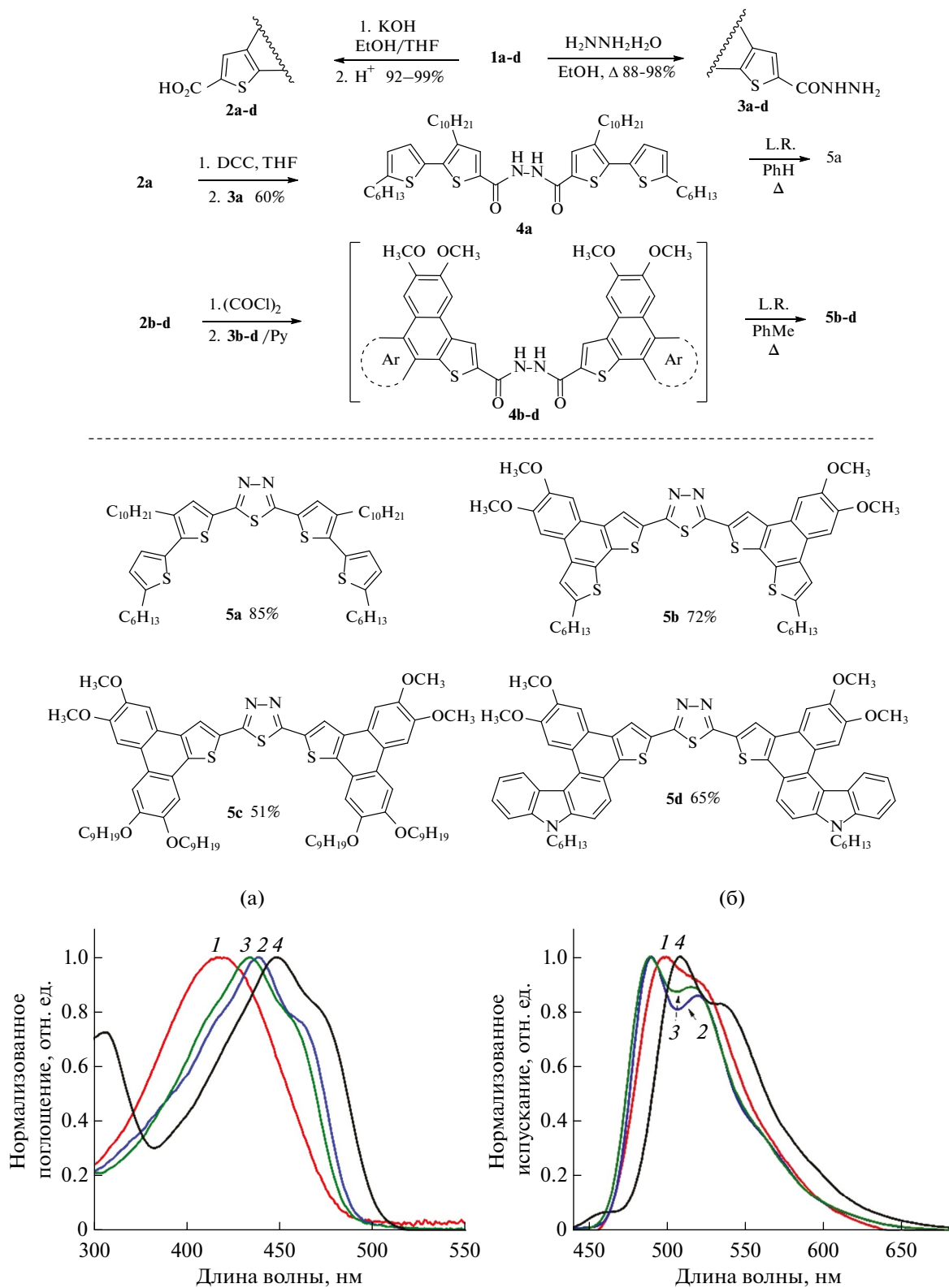


Рис. 2. Нормализованные спектры поглощения (а) и испускания (б) разбавленных растворов соединений **5a** (1), **5b** (2), **5c** (3) и **5d** (4) в ТГФ ($C = 1.6 \cdot 10^{-6}$ М).

Таблица 1. Оптические свойства 1,3,4-тиадиазолов **5a–d**

Соединение	УФ поглощение		Флуоресценция				
	λ_{max} , нм	$E_{\text{g}}^{\text{opt}}$, эВ	λ_{ex} , нм	λ_{em} , нм	сдвиг Стокса		Квантовый выход ^a
					нм	эВ	
5a	418	2.57	409	500; 520	82	0.47	0.23
5b	438	2.54	430	487; 517	49	0.28	0.31
5c	434	2.56	430	485; 514	51	0.30	0.24
5d	448	2.47	440	508; 533	60	0.33	0.26

^a Квантовый выход определен относительно Кумарина 153 в EtOH ($\Phi_{\text{f}} = 0.38$)

Таблица 2. Электрохимические свойства 1,3,4-тиадиазолов **5a–d**

Соединение	$E_{\text{onset}}^{\text{ox}}$, В	$E_{\text{onset}}^{\text{red}}$, В	IP, эВ ^a (ВЗМО)	EA, эВ ^b (НСМО)	E_{g}^{el} , эВ ^b
5a	+0.73	−1.97	+5.83	−3.13	2.70
5b	+0.51	−1.91	+5.61	−3.19	2.42
5c	+0.31	−2.04	+5.41	−3.06	2.35
5d	+0.35	−1.97	+5.45	−3.13	2.32

^a Рассчитано согласно уравнению: IP [эВ] = $|e|(E_{\text{onset}}^{\text{ox}} + 5.1)$ [36].

^b Рассчитано согласно уравнению: EA [эВ] = $-|e|(E_{\text{onset}}^{\text{red}} + 5.1)$ [36].

^b Рассчитывается как разница между ВЗМО и НСМО.

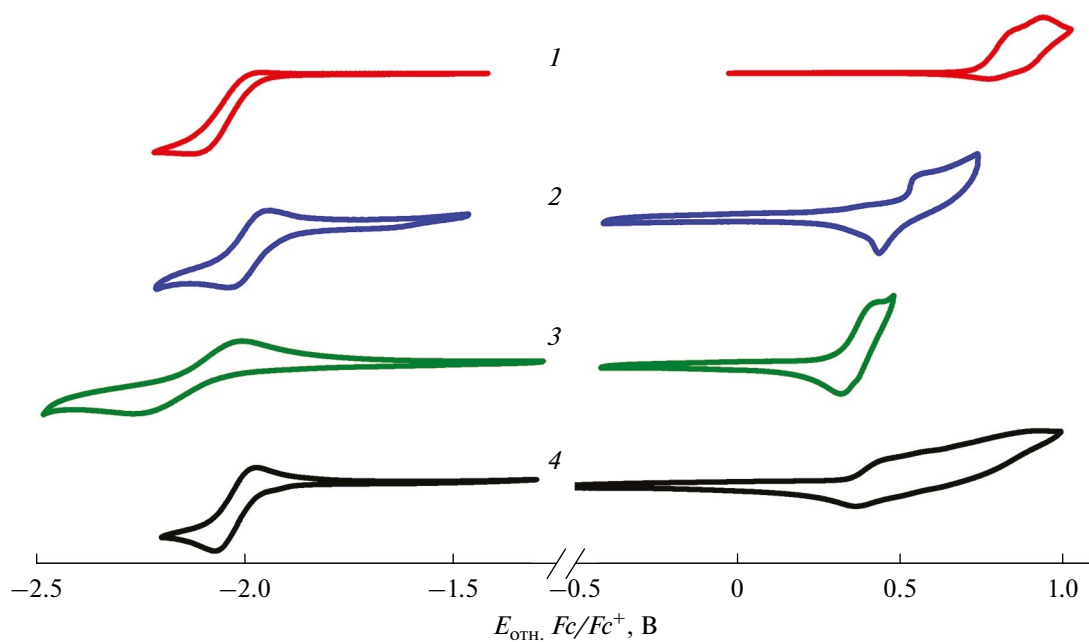


Рис. 3. Циклические вольтамперограммы растворов 10^{-3} М соединений **5a** (1), **5b** (2), **5c** (3) и **5d** (4), зарегистрированные в 0.1 М растворе Bu_4NPF_6 в CH_2Cl_2 для анодной области значений потенциалов и в ТГФ для катодной области потенциалов. Скорость сканирования — 100 мВ/с.

Следует отметить, что процесс восстановления для всех приведенных 1,3,4-тиадиазолов протекает квазиобратимо, на цикловольтамперограмме фиксируется один пик. Структура электронодонорного блока оказывает незначительное влияние на потенциал восстановления $E_{\text{onset}}^{\text{red}}$ (EA), который изменяется в интервале от -2.04 до -1.91 В. В то же время потенциал окисления ($E_{\text{onset}}^{\text{ox}}$) в ряду 1,3,4-тиадиазолов **5a**→**5b**→**5c** ≈ **5d** снижается более чем в 2 раза: от $+0.73$ В (**5a**) до $+0.51$ В (**5b**), от $+0.31$ В (**5c**) до $\approx +0.35$ В (**5d**) (табл. 2, рис. 3). В этом же ряду происходит сужение энергетической щели с 2.70 эВ для соединения **5a** до 2.32 эВ для соединения **5d** (рис. 4). Причем наибольшее изменение энергетической щели наблюдается при переходе от соединения **5a**, содержащего сопряженные тиофеновые ядра с алкильными боковыми цепями, к 1,3,4-тиадиазолам **5b**–**d**, имеющим конденсированные заместители. Наиболее существенный вклад в сужение энергетической щели, по-видимому, вносит расширение системы сопряжения. В пользу этого предположения также свидетельствуют данные, полученные при сравнении характеристик алкил- и арилзамещенных систем Д–А–Д [8].

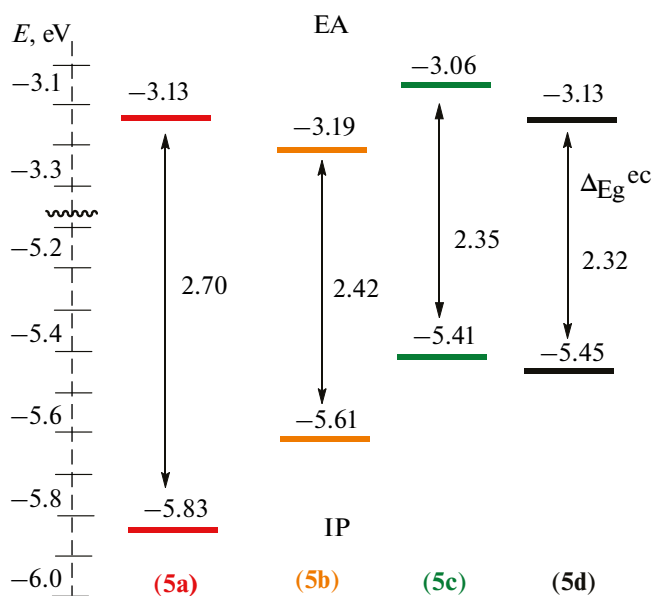


Рис. 4. Абсолютные значения потенциала ионизации (IP) и сродства к электрону (EA) соединений **5a**–**d**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Infracum FT-801 (СИМЕКС, Россия) в таблетках KBr.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений записаны на спектрометре Bruker AVANCE Instrument (США) на частотах 400, 600, 100, и 125 МГц для ^1H и ^{13}C соответственно в CDCl_3 или $\text{DMSO}-d_6$. ЯМР ^{13}C спектры в основном записаны в режиме J -модуляции. Химические сдвиги ЯМР ^1H приведены относительно остаточного сигнала CHCl_3 (δ_{H} 7.27 м.д.) для растворов в CDCl_3 , остаточного сигнала $\text{DMSO}-d_5$ (δ_{H} 2.50 м.д.) для растворов в $\text{DMSO}-d_6$. Химические сдвиги ЯМР ^{13}C приведены относительно центрального сигнала растворителя (δ_{C} 77.00 м.д. для растворов в CDCl_3 и δ_{C} 39.50 м.д. для растворов в $\text{DMSO}-d_6$).

Элементный анализ проведен на приборе Carlo Erba 1106 CHN (Германия). Температуру плавления всех твердых веществ определяли на приборе Reach devices RD-MP (США). Протекание реакции и чистоту полученных продуктов отслеживали с помощью ТСХ на Sorbfil UV-254 пластинах (Россия), которые проявляли УФ светом (254, 365 нм). Все реагенты и растворители аналитической чистоты приобретены в Sigma-Aldrich Chemical Co (США).

УФ спектры записаны в ТГФ (от 10^{-6} до 10^{-5} М) на UV/VIS/NIR спектрометре LAMBDA 750 (PerkinElmer, США), спектры испускания записаны на флуоресцентном спектрометре Cary Eclipse (Agilent, США). Оптическая ширина запрещенной зоны исследуемых веществ определена, исходя из положения касательной к π – π^* полосе поглощения. Квантовый выход люминесценции определен относительно Кумарина 153 — (стандарта) с использованием сравнительного метода [37–39].

Электрохимические измерения проведены в растворах 0.1 М Bu_4NPF_6 (Sigma-Aldrich) в дихлорметане (Sigma-Aldrich, для HPLC) для анодной области потенциалов и в ТГФ (Sigma-Aldrich, для HPLC) для катодной области потенциалов на потециостате P-8nano (Elins, Россия). Концентрация исследуемых веществ

находилась в пределах 1 мМ. Перед началом электрохимических экспериментов все растворы продували аргоном. Электрохимическая ячейка состояла из платинового рабочего электрода, платиновой проволоки в качестве вспомогательно электрода и серебрянной проволоки в качестве электрода сравнения. Потенциал электрода сравнения был определен в аналогичном растворе электролита относительно ферроцена. При определении значений ЕА и ІР пользовались шкалой абсолютных потенциалов, т.е. относительно уровня вакуума. Принимая значение 5.1 В в качестве потенциала полуволны для пары Fc/Fc^+ в неводных электролитах [36], ІР и ЕА рассчитывали по следующим формулам:

$$\text{ІР [эВ]} = |e|(E_{\text{onset}}^{\text{ox}} + 5.1);$$

$$\text{ЕА [эВ]} = -|e|(E_{\text{onset}}^{\text{red}} + 5.1).$$

Соединения **4a** [1, 26], **1b–d** [34] были получены по ранее описанным методикам.

Гидролиз сложных эфиров 1b–d. Общая методика. К раствору сложного эфира **1b–d** (1 ммоль) в 2 мл EtOH прибавляли 420 мг КОН (7.5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 12 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в 5 мл воды, фильтровали выпавший осадок и перекристаллизовывали из EtOH.

9-Гексил-5,6-диметоксинафто[2,1-*b*:3,4-*b'*]-дитиофен-2-карбоновая кислота (2b). Выход 424 мг (99%), светло-желтый порошок, т.пл. 244–245°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3462 ш (C(O)OH), 1688 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.82–0.88 м (3H, CH_3), 1.25–1.39 м (6H, CH_2), 1.69–1.76 м (2H, CH_2), 2.94 т (2H, CH_2 , J 7.5 Гц), 3.98–3.99 м (6H, CH_3), 7.78 с (1H_{аром}), 7.93–7.96 м (2H_{аром}), 8.87 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 13.90, 22.01, 28.24, 30.09, 30.83, 30.97, 55.74, 55.87, 105.33, 120.90, 121.91, 122.58, 127.07, 130.00, 131.01, 132.64, 132.81, 136.14, 145.87, 149.05, 149.10, 163.44. Найдено, %: С 64.52; Н 5.73. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 64.46; Н 5.64. M 428.56.

5,6-Диметокси-9,10-бис(нонилокси)фенантро[9,10-*b*]тиофен-2-карбоновая кислота (2c). Выход 573 мг (92%), светло-желтый порошок,

т.пл. 208–210°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320 ш (C(O)OH), 1673 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.81–0.86 м (6H, CH_3), 1.24–1.54 м (28H, CH_2), 1.79 с (4H, CH_2), 3.99–4.01 м (6H, CH_3), 4.12–4.22 м (4H, CH_2), 7.34 с (1H_{аром}), 7.86–8.00 м (3H_{аром}), 8.79 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 13.86, 22.08, 25.71, 28.67, 28.73, 28.88, 29.07, 31.32, 55.79, 68.29, 68.76, 104.89, 105.62, 105.99, 106.90, 120.73, 122.23, 122.55, 123.59, 130.04, 131.41, 132.92, 137.74, 148.77, 148.87, 149.06, 149.62, 163.43. Найдено, %: С 71.42; Н 8.13. $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 71.35; Н 8.09. M 622.86.

6-Гексил-12,13-диметокси-6H-тиено[2',3':3,4]нафто[2,1-*c*]карбазол-2-карбоновая кислота (2d). Выход 481 мг (94%), светло-желтый порошок, т.пл. > 250°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3402 ш (C(O)OH), 1674 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.76 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.11–1.37 м (7H, CH_2), 1.73–1.81 м (2H, CH_2), 3.87 с (3H, CH_3), 4.08 с (3H, CH_3), 4.48 т (2H, CH_2 , J 6.3 Гц), 7.25 т (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.48 т (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.70 д (1H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.89 д (1H_{аром}, J 8.6 Гц), 8.00 с (1H_{аром}), 8.13 д (1H_{аром}, J 8.6 Гц), 8.54–8.63 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 13.82, 22.00, 26.18, 28.74, 31.00, 42.47, 55.32, 55.93, 105.35, 109.84, 110.07, 110.69, 115.60, 117.94, 121.37, 121.85, 122.40, 122.53, 123.21, 124.59, 125.25, 125.48, 125.84, 132.47, 137.89, 139.89, 139.98, 140.69, 146.59, 149.66, 164.44. Найдено, %: С 72.68; Н 5.74; N 2.71. $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 72.77; Н 5.71; N 2.74. M 511.64.

Гидразиолиз эфиров 1b–d. Общая методика. Смесь сложного эфира **1b–d** (1 ммоль) и 1 мл гидразина моногидрата в 2 мл EtOH кипятили в течение 18 ч и отгоняли растворитель под вакуумом. К смеси прибавляли 10 мл холодной воды и фильтровали выпавший осадок. Чистые гидразиды получены в результате очистки колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ–этилацетат, 5:1).

9-Гексил-5,6-диметоксинафто[2,1-*b*:3,4-*b'*]-дитиофен-2-карбогидразид (3b). Выход 434 мг (98%), желтый порошок, т.пл. 218–220°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3233 ш (NH–NH₂), 1621 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.50–1.54 м (3H, CH_3), 1.94–2.08 м (6H, CH_2), 2.39–2.44 м (2H, CH_2),

3.63 т (2H, CH₂, *J* 7.4 Гц), 4.65–4.66 м (6H, CH₃), 4.95 уш.с (2H, NH₂), 8.41 с (1H_{аром}), 8.51 с (1H_{аром}), 8.65 с (1H_{аром}), 9.48 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м.д.: 13.91, 22.00, 28.21, 30.08, 30.88, 30.96, 55.46, 55.82, 104.50, 105.41, 120.93, 121.97, 122.30, 124.03, 127.34, 131.04, 132.81, 134.80, 135.35, 145.30, 148.93, 148.99, 161.41, 172.81. Найдено, %: С 62.49; Н 5.86; N 6.31. C₂₃H₂₆N₂O₃S₂. Вычислено, %: С 62.42; Н 5.92; N 6.33. *M* 442.59.

5,6-Диметокси-9,10-бис(нонилокси)фенантро[9,10-*b*]тиофен-2-карбогидразид (3с). Выход 560 мг (88%), желтый порошок, т.пл. 140–142°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3282 ш (NH–NH₂), 1618 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.85–0.87 м (6H, CH₃), 1.24–1.41 м (23H, CH₂), 1.51–1.55 м (4H, CH₂), 1.80–1.84 м (4H, CH₂), 4.01–4.04 м (6H, CH₃), 4.18 т (2H, CH₂, *J* 6.3 Гц), 4.27 т (2H, CH₂, *J* 6.2 Гц), 4.57 уш.с (2H, NH₂), 7.44 с (1H_{аром}), 7.73 с (1H_{аром}), 8.03 с (1H_{аром}), 8.08 с (1H_{аром}), 8.75 с (1H_{аром}), 9.81 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м.д.: 13.76, 21.95, 25.52, 25.59, 28.52, 28.65, 28.74, 28.77, 28.93, 31.19, 55.40, 56.00, 68.35, 68.92, 104.93, 105.34, 106.17, 107.41, 121.04, 122.11, 122.67, 123.04, 123.87, 132.97, 135.46, 135.70, 148.78, 148.98, 149.03, 149.34, 161.48. Найдено, %: С 69.76; Н 8.24; N 4.34. C₃₇H₅₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 69.78; Н 8.23; N 4.40. *M* 636.89.

6-Гексил-12,13-диметокси-6*H*-тиено[2',3':3,4]нафто[2,1-*c*]карбазол-2-карбогидразид (3d). Выход 505 мг (96%), желтый порошок, т.пл. > 250°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3216, 3318 ш (NH–NH₂), 1611 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.81 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.20–1.42 м (6H, CH₂), 1.81–1.89 м (2H, CH₂), 3.92 с (3H, CH₃), 4.09 с (3H, CH₃), 4.50 т (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 7.25 т (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.50 т (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.70 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.85–7.91 м (2H_{аром}), 8.13 д (1H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 8.60–8.67 м (2H_{аром}), 8.76 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м.д.: 13.14, 21.43, 25.72, 28.21, 30.48, 42.30, 55.43, 55.60, 105.22, 109.64, 110.40, 110.58, 115.56, 117.61, 120.67, 122.04, 122.09, 122.17, 122.78, 124.03, 124.94, 125.51, 131.86, 134.82, 137.63, 139.75, 139.97, 146.90, 149.71, 161.45. Найдено, %: С 70.86; Н 5.91; N 7.94. C₃₁H₃₁N₃O₃S. Вычислено, %: С 70.83; Н 5.94; N 7.99. *M* 525.67.

1,3,4-Тиадиазолы 5a–d. Общая методика. К раствору кислоты **2b–d** (1 ммоль) в 3 мл хлористого метилена при комнатной температуре прибавляли 0.345 мл (4 ммоль) оксалилхлорида и перемешивали смесь в течение 3 ч, после чего растворитель и избыток оксалилхлорида удаляли под вакуумом. Полученные хлорангидриды затем использовали без дальнейшей очистки.

К раствору карбогидразида **3b–d** (1 ммоль) в 2 мл сухого ТГФ при 0 °С прибавляли 2 мл сухого пиридина и прикапывали раствор хлорангидрида в 2 мл сухого ТГФ в течение 30 минут. Далее смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч и упаривали досуха под вакуумом. Полученные диацилгидразиды **4b–d** использовали без дальнейшей очистки.

Тиадиазолы **5a–d** получены кипячением диацилгидразидов **4a–d** (1 ммоль) и реагента Лавессона (404 мг, 1 ммоль) в 3 мл абсолютного толуола в атмосфере аргона в течение 8 ч с последующим удалением растворителя под вакуумом. Чистые тиадиазолы **5a–d** получены в результате очистки колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ).

2,5-Бис(5'-гексил-3-децил[2,2'-битиофен]-5-ил)-1,3,4-тиадиазол (5a). Выход 734 мг (85%), желтый порошок, т.пл. 39–41°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1470 с (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.87–0.92 м (12H, CH₃), 1.27–1.44 м (40H, CH₂), 1.61–1.74 (8H, CH₂), 2.72–2.78 м (4H, CH₂), 2.83 т (4H, CH₂, *J* 7.6 Гц), 6.75 д (2H_{аром}, *J* 3.5 Гц), 7.02 д (2H_{аром}, *J* 3.5 Гц), 7.34 с (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м.д.: 14.09, 14.13, 22.59, 22.71, 28.83, 29.29, 29.37, 29.45, 29.51, 29.60, 29.64, 30.18, 30.46, 31.56, 31.58, 31.94, 124.66, 126.55, 128.86, 132.06, 132.46, 135.75, 139.62, 147.50, 160.57. Найдено, %: С 69.59; Н 8.62; N 3.29. C₅₀H₇₄N₂S₅. Вычислено, %: С 69.55; Н 8.64; N 3.24. *M* 863.46.

2,5-Бис(9-гексил-5,6-диметоксинафто[2,1-*b*:3,4-*b'*]дитиофен-2-ил)-1,3,4-тиадиазол (5b). Выход 613 мг (72%), оранжевый порошок, т.пл. > 250°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1519 с (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.95 т (6 H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.35–1.45 м (12H, CH₂), 1.67–1.72 м (4H, CH₂), 2.76 т (4H, CH₂, *J* 7.8 Гц), 3.91 с (6H, CH₃), 4.08 с (6H, CH₃), 6.93 с (2H_{аром}), 7.02 с

($2H_{\text{аром}}$), 7.08 с ($2H_{\text{аром}}$), 7.44 с ($2H_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 14.07, 22.62, 29.08, 30.83, 31.13, 31.66, 55.68, 56.06, 104.11, 104.31, 118.44, 121.93, 122.04, 124.01, 127.91, 128.01, 131.87, 132.46, 135.26, 146.05, 148.64, 161.20. Найдено, %: С 64.86; Н 5.44; N 3.39. $C_{46}H_{46}N_2O_4S_5$. Вычислено, %: С 64.91; Н 5.45; N 3.29. M 851.18.

2,5-Бис(5,6-диметокси-9,10-бис(нонилокси)-фенантро[9,10-*b*]тиофен-2-ил)-1,3,4-тиадиазол (5c). Выход 661 мг (51%), оранжевый порошок, т.пл. > 250°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1572 с (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.91–0.97 м ($12H$, CH_3), 1.25–1.66 м ($62H$, CH_2), 1.87–1.89 м ($4H$, CH_2), 3.60–3.76 м ($14H$, CH_3 , CH_2), 3.98 с ($6H$, CH_3), 6.02 с ($2H_{\text{аром}}$), 6.45 с ($2H_{\text{аром}}$), 6.63–6.70 м ($6H_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 14.11, 14.19, 22.73, 22.77, 26.24, 29.36, 29.42, 29.47, 29.55, 29.73, 29.77, 29.81, 31.97, 32.04, 54.89, 55.91, 67.87, 68.81, 101.99, 103.51, 103.59, 105.24, 120.63, 120.70, 122.11, 124.57, 127.88, 132.14, 135.29, 147.71, 147.90, 147.95, 148.18, 161.12. Найдено, %: С 71.72; Н 7.93; N 2.28. $C_{74}H_{98}N_2O_8S_3$. Вычислено, %: С 71.69; Н 7.97; N 2.26. M 1239.78.

2,5-Бис(6-гексил-12,13-диметокси-6H-тиено[2',3':3,4]нафто[2,1-*c*]карбазол-2-ил)-1,3,4-тиадиазол (5d). Выход 661 мг (65%), оранжевый порошок, т.пл. > 250°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1574 с (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.90 т ($6H$, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.26–1.47 м ($17H$, CH_2), 1.85–1.91 м ($4H$, CH_2), 3.81 с ($6H$, CH_3), 4.22 с ($6H$, CH_3), 4.28 т ($4H$, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.05 т ($2H_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 7.40–7.47 м ($6H_{\text{аром}}$), 7.51 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.91 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.97 с ($2H_{\text{аром}}$), 8.32 с ($2H_{\text{аром}}$), 8.43 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 13.97, 22.57, 27.00, 29.08, 29.71, 31.56, 43.25, 55.87, 56.15, 104.34, 109.24, 109.67, 110.14, 116.50, 117.79, 121.25, 122.73, 122.98, 123.35, 123.85, 124.79, 125.05, 126.76, 128.93, 132.48, 138.84, 140.17, 140.49, 146.92, 149.50, 161.64. Найдено, %: С 73.26; Н 5.49; N 5.56. $C_{62}H_{56}N_4O_4S_3$. Вычислено, %: С 73.20; Н 5.55; N 5.51. M 1017.33.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получена серия новых сопряженных 1,3,4-тиадиазолов, содержащих 2,2'-дитиенильные заместители и конденсированные

производные производные нафто[2,1-*b*:3,4-*b'*]-дитиофена. Показано, что замена 2,2'-дитиенильных заместителей в 1,3,4-тиадиазоле **5a** на конденсированные производные тиофена в **5b–d** приводит к батохромному сдвигу в спектрах абсорбции и росту сдвига Стокса, однако положение максимумов в спектрах испускания и квантовый выход люминесценции при этом изменяются незначительно. Эти же структурные изменения приводят к значительному сужению электронной щели главным образом за счет повышения уровня ВЗМО.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 20-73-10043).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ульянкин Евгений Борисович (Evgenii B. Uliankin), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2898-5003>.

Костюченко Анастасия Сергеевна (Anastasia S. Kostyuchenko), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4331-2560>.

Фисюк Александр Семенович (Alexander S. Fisyuk), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6191-9297>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kostyuchenko A.S., Wiosna-Salyga G., Kurowska A., Zagorska M., Luszczynska B., Grykien R., Glowacki I., Fisyuk A.S., Domagala W., Pron A. *J. Mater. Sci.* **2016**, 51 (5), 2274–2282. doi 10.1007/s10853-015-9529-4
2. Kotwica K., Bujak P., Data P., Krzywiec W., Wamil D., Gunka P.A., Skorka L., Jaroch T., Nowakowski R., Pron A., Monkman A. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22 (23), 7978–7986. doi 10.1002/chem.201600513

3. Fukuta S., Wang Z., Miyane S., Koganezawa T., Sano T., Kido J., Mori H., Ueda M., Higashihara T. *Polym. J.* **2015**, 47 (7), 513–521.
doi 10.1038/pj.2015.19
4. Chen H., Liu Z., Zhao Z., Zheng L., Tan S., Yin Z., Zhu C., Liu Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, 8 (48), 33051–33059.
doi 10.1021/acsami.6b12540
5. Kang B., Lee Y.S., Hwa J., Dongbo Z., Cho K., Kim Y.-H. *Polym. Chem.* **2021**, 12 (12), 1758–1767.
doi 10.1039/D0PY01710H
6. Kostyuchenko A.S., Uliankin E.B., Stasyuk A.J., Samsonenko A.L., Zheleznova T.Yu., Shatsauskas A.L., Fisyuk A.S.J. *Org. Chem.* **2022**, 87 (10), 6657–6667.
doi 10.1021/acs.joc.2c00310
7. Kurowska A., Kostyuchenko A.S., Zassowski P., Skorka L., Yurpalov V.L., Fisyuk A.S., Pron A., Domagala W.J. *Phys. Chem. C.* **2014**, 118 (43), 25176–25189.
doi 10.1021/jp507838c
8. Kostyuchenko A.S., Zheleznova T.Yu., Stasyuk A.J., Kurowska A., Domagala W., Pron A., Fisyuk A.S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 313–322.
doi 10.3762/bjoc.13.34
9. Bujak P., Kulszewicz-Bajer I., Zagorska M., Maurel V., Wielgus I., Pron A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (23), 8895.
doi 10.1039/c3cs60257e
10. Zhao Y., Guo Y., Liu Y. *Adv. Mater.* **2013**, 25 (38), 5372–5391.
doi 10.1002/adma.201302315
11. Hacıfendioğlu T., Yildirim E. *ACS Omega.* **2022**, 7 (43), 38969–38978.
doi 10.1021/acsomega.2c04713
12. Fukuta S., Seo J., Lee H., Kim H., Kim Y., Ree M., Higashihara T. *Macromolecules.* **2017**, 50 (3), 891–899.
doi 10.1021/acs.macromol.6b02475
13. Kleinhenz N., Yang L., Zhou H., Price S.C., You W. *Macromolecules.* **2011**, 44 (4), 872–877.
doi 10.1021/ma1024126
14. Löbert M., Mishra A., Uhrich C., Pfeiffer M., Bäuerle P.J. *Mater. Chem. C.* **2014**, 2 (24), 4879–4892.
doi 10.1039/C4TC00335G
15. Benatto L., Koehler M.J. *Phys. Chem. C.* **2019**, 123 (11), 6395–6406.
doi 10.1021/acs.jpcc.8b12261
16. Kim Y.J., Cheon Y.R., Jang J.-W., Kim Y.-H., Park C.E.J. *Mater. Chem. C.* **2015**, 3 (9), 1904–1912.
doi 10.1039/C4TC02597K
17. Marchanka A., Maier S.K., Höger S., van Gastel M.J. *Phys. Chem. B.* **2011**, 115 (46), 13526–13533.
doi 10.1021/jp208334y
18. Sen A., Groß A. *ACS Appl. Energy Mater.* **2019**, 2 (9), 6341–6347.
doi 10.1021/acsam.9b00973
19. Wang X., Guo L., Xia P.F., Zheng F., Wong M.S., Zhu Z. *J. Mater. Chem. A.* **2013**, 1 (42), 13328–13336.
doi 10.1039/C3TA12901B
20. Anthony J.E. *Chem. Rev.* **2006**, 106 (12), 5028–5048.
doi 10.1021/cr050966z
21. Murphy A.R., Fréchet J.M. *J. Chem. Rev.* **2007**, 107 (4), 1066–1096.
doi 10.1021/cr0501386
22. Rademacher P., Heinemann C., Jansch S., Kowski K., Weiß M.E. *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectroscopy.* **2000**, 56 (6), 1179–1190.
doi 10.1016/S1386-1425(99)00220-6
23. Seixas de Melo J., Pina J., Rodrigues L.M., Becker R.S.J. *Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2008**, 194 (1), 67–75.
doi 10.1016/j.jphotochem.2007.07.014
24. Goon I.Y., Lai L.M.H., Lim M., Munroe P., Gooding J.J., Amal R. *Chem. Mater.* **2009**, 21 (4), 673–681.
doi 10.1021/cm8025329
25. Liu H.-H., Chang S.-L., Huang K.-H., Cao F.-Y., Cheng K.-Y., Sun H.-S., Lai Y.-Y., Cheng Y.-J. *Macromolecules.* **2020**, 53 (18), 7740–7748.
doi 10.1021/acs.macromol.0c01297
26. Kostyuchenko A.S., Yurpalov V.L., Kurowska A., Domagala W., Pron A., Fisyuk A.S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1596–1602.
doi 10.3762/bjoc.10.165
27. Костюченко А.С., Ульянкин Е.Б., Железнова Т.Ю., Черненко С.А., Шацаускас А.Л., Абайдулина Д.Р., Быструшкин М.О., Самсоненко А.Л., Фисюк А.С. *ХТС.* **2019**, 55, 1262–1268.
[Kostyuchenko A.S., Ulyankin E.B., Zheleznova T.Yu., Chernenko S.A., Shatsauskas A.L., Abaidulina D.R., Bystrushkin M.O., Samsonenko A.L., Fisyuk A.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1262–1268.]
doi 10.1007/s10593-019-02610-6
28. Fisyuk A.S., Demadrille R., Querner C., Zagorska M., Bleuse J., Pron A. *New J. Chem.* **2005**, 29 (5), 707.
doi 10.1039/b415587d

29. Kostyuchenko A.S., Kurowska A., Zassowski P., Zheleznova T.Yu., Ulyankin E.B., Domagala W., Pron A., Fisyuk A.S.J. *Org. Chem.* **2019**, *84* (16), 10040–10049.
doi 10.1021/acs.joc.9b01216
30. Zapala J., Knor M., Jaroch T., Maranda-Niedbala A., Kurach E., Kotwica K., Nowakowski R., Djurado D., Pecaut J., Zagorska M., Pron A. *Langmuir* **2013**, *29* (47), 14503–14511.
doi 10.1021/la4034707
31. Kotwica K., Kurach E., Louarn G., Kostyuchenko A.S., Fisyuk A.S., Zagorska M., Pron A. *Electrochim. Acta.* **2013**, *111*, 491–498.
doi 10.1016/j.electacta.2013.07.209
32. Grykien R., Luszczynska B., Glowacki I., Kurach E., Rybakiewicz R., Kotwica K., Zagorska M., Pron A., Tassini P., Maglione M.G., Mauro A.D.G.D., Fasolino T., Rega R., Pandolfi G., Minarini C., Aprano S. *Optical Mater.* **2014**, *37*, 193–199.
doi 10.1016/j.optmat.2014.05.023
33. Kotwica K., Kostyuchenko A.S., Data P., Marszalek T., Skorka L., Jaroch T., Kacka S., Zagorska M., Nowakowski R., Monkman A.P., Fisyuk A.S., Pisula W., Pron A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (33), 11795–11806.
doi 10.1002/chem.201600984
34. Ulyankin E.B., Kostyuchenko A.S., Chernenko S.A., Bystrushkin M.O., Samsonenko A.L., Shatsauskas A.L., Fisyuk A.S. *Synthesis.* **2021**, *53* (14), 2422–2434.
doi 10.1055/a-1416-4924
35. Kostyuchenko A.S., Averkov A.M., Fisyuk A.S. *Org. Lett.* **2014**, *16* (7), 1833–1835.
doi 10.1021/ol500356w
36. Trasatti S. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58* (7), 955–966.
doi 10.1351/pac198658070955
37. Williams A.T.R., Winfield S.A., Miller J.N. *Analyst.* **1983**, *108* (1290), 1067.
doi 10.1039/an9830801067
38. Brouwer A.M. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83* (12), 2213–2228.
doi 10.1351/PAC-REP-10-09-31
39. Allen M.W. *Measurement of Fluorescence Quantum Yields*, Thermo Fisher Scientific, technical note 52019, Madison, WI, USA, **2010**.

Synthesis, Photophysical and Electrochemical Properties of Conjugated D-A-D Systems Based on 1,3,4-Thiadiazoles and Fused Naphtho[2,1-*b*]thiophene Derivatives

E. B. Uliankin^{a,b}, A. S. Kostyuchenko^{a,b}, and A. S. Fisyuk^{a,b,*}

^a Dostoevsky Omsk State University, prosp. Mira, 55a, Omsk, 644077 Russia

^b Omsk State Technical University, prosp. Mira, 11, Omsk, 644050, Russia

*e-mail: fisyuk@chemomsu.ru

Received September 09, 2023; revised October 12, 2023; accepted October 14, 2023

A series of 2,5-diaryl substituted 1,3,4-thiadiazoles was obtained based on fused benzothiophene-2-carboxylates and alkyl substituted 2,2'-bithiophene-5-carboxylates. The photophysical and electrochemical properties of these compounds were studied and it was determined that an increase in the conjunction chain in the donor fragment of the substituted 1,3,4-thiadiazole leads to narrowing of the band gap mainly due to an increase in the HOMO level.

Keywords: 1,3,4-thiadiazoles, 2,2'-bithiophenes, naphtho[2,1-*b*:3,4-*b'*]dithiophenes, phenanthro[9,10-*b*]thiophenes, luminophores

СИНТЕЗ И ВЛИЯНИЕ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И РЕДОКС-СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ГЛИОМЫ КРЫСЫ ЛИНИИ С6 НОВЫХ ИНДОЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗО[*f*]КУМАРИНА

© 2024 г. Т.А. Кулагова^а, В.А. Шумский^б, И.В. Минеева^{с,*}

^а НИУ Институт ядерных проблем БГУ, Беларусь, 220006 Минск, ул. Бобруйская, 11

^б ГНУ Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси,
Беларусь 220072 Минск, ул. Академическая, 27

^с Белорусский государственный университет, Беларусь, 220030 Минск, просп. Независимости, 4
*e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.10.2023 г.

После доработки 10.11.2023 г.

Принята к публикации 12.11.2023 г.

Впервые проведена модификация 2-ацетил-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-она и 2-[(2*E*)-3-фенилпроп-2-еноил]-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-она за счет взаимодействия с индолом. Установлено, что полученные производные бензо[*f*]кумарина проявляют антиоксидантные свойства в модельных системах — взаимодействуют с пероксидом водорода, гипохлоритом натрия и регулируют редокс-состояние клеток глиомы крысы линии С6, что проявляется снижением концентрации внутриклеточного пероксида водорода и повышением уровня восстановленного глутатиона. В присутствии экзогенного пероксида водорода синтезированные соединения бензо[*f*]кумаринов оказывают протекторное действие на клетки, выступая в роли антиоксидантов и восстанавливая редокс-баланс. Выявлено, что 2-[3-(1*H*-индол-3-ил)-3-фенилпропаноил]-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он в микромолярных концентрациях ингибирует пролиферативную активность клеток глиомы крысы линии С6 на 25–35%.

Ключевые слова: 2-ацетил-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он, 2-[(2*E*)-3-фенилпроп-2-еноил]-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он, 2-(1,1-ди-1*H*-индол-3-илэтил)-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он, 2-[3-(1*H*-индол-3-ил)-3-фенилпропаноил]-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он, антиоксиданты, индол, анализ *in silico*, флуориметрия, хемилюминесценция

DOI: 10.31857/S0514749224060081, EDN: QZKOQC

ВВЕДЕНИЕ

Бензо[*f*]кумарины являются интересными и необычными структурными компонентами многих натуральных продуктов и биологически активных соединений [1–7], демонстрирующих разнообразные виды активности [8–10]: противоопухолевой [1, 5, 6], противовоспалительной [2], противовирусной [3], противомикробной [4]. Бензо[*f*]кумарины очень разнятся по структуре ввиду большого числа различных боковых

групп в их базовом остоле, которые в свою очередь могут влиять на их биологическую активность. Более того, уникальная структура способствует их взаимодействию с широким спектром ферментов и рецепторов благодаря слабым взаимодействиям, поэтому бензо[*f*]кумарины представляют значительный интерес в качестве лекарственных средств [7, 9, 10].

Благодаря уникальным оптическим свойствам производные бензо[*f*]кумарина широко

применяются в качестве матрицы (базового компонента) для синтеза органических красителей и флуорофоров [11, 12]. Бензо[*f*]кумарины обладают длинами волн возбуждения и испускания в видимом диапазоне, высокой химической и фотоустойчивостью, а также высокой биологической совместимостью, что делает их перспективными для биологического применения, например, в биоимиджинге [13, 14].

Индолы представляют собой важный класс привилегированных структур и широко распространены во многих натуральных продуктах и фармацевтических препаратах [15–17]. Индол и его аналоги обладают широким спектром биологической активности [18–25], включая выраженное противораковое [18, 19], противовирусное [20], противовоспалительное и обезболивающее [21, 25], антигипертензивное [22], противоастматическое [23], противотуберкулезное действие [24].

Ранее по данным литературы было реализовано несколько основных направлений модификации кумаринов индолом (схема 1) [26–34].

Поэтому получение новых гибридных производных бензо[*f*]кумаринов и индолов представ-

ляет существенный научный и практический интерес для биомедицинских исследований, биохимии, фармацевтики.

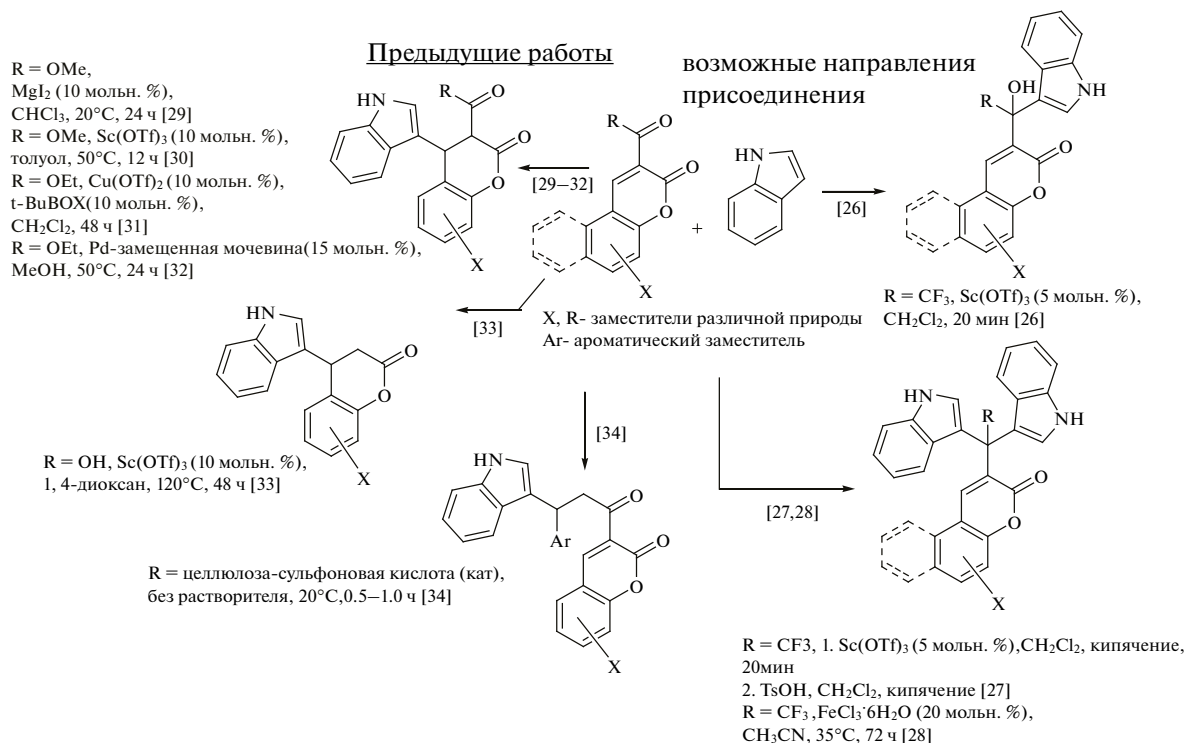
Целью данной работы стали реализация неизученного ранее селективного 1,2- и 1,4-присоединения индола (**1**) к бензо[*f*]кумаринам **2** и **3**, что может повлиять на профиль биологической активности соединения в целом (схема 2), при действии йода как дешевого и доступного катализатора в выбранном растворителе, что ранее также не осуществлялось; подбор оптимальных условий реакции, а также исследование влияния данных соединений на пролиферацию и редокс-состояние клеток глиомы крысы линии С6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

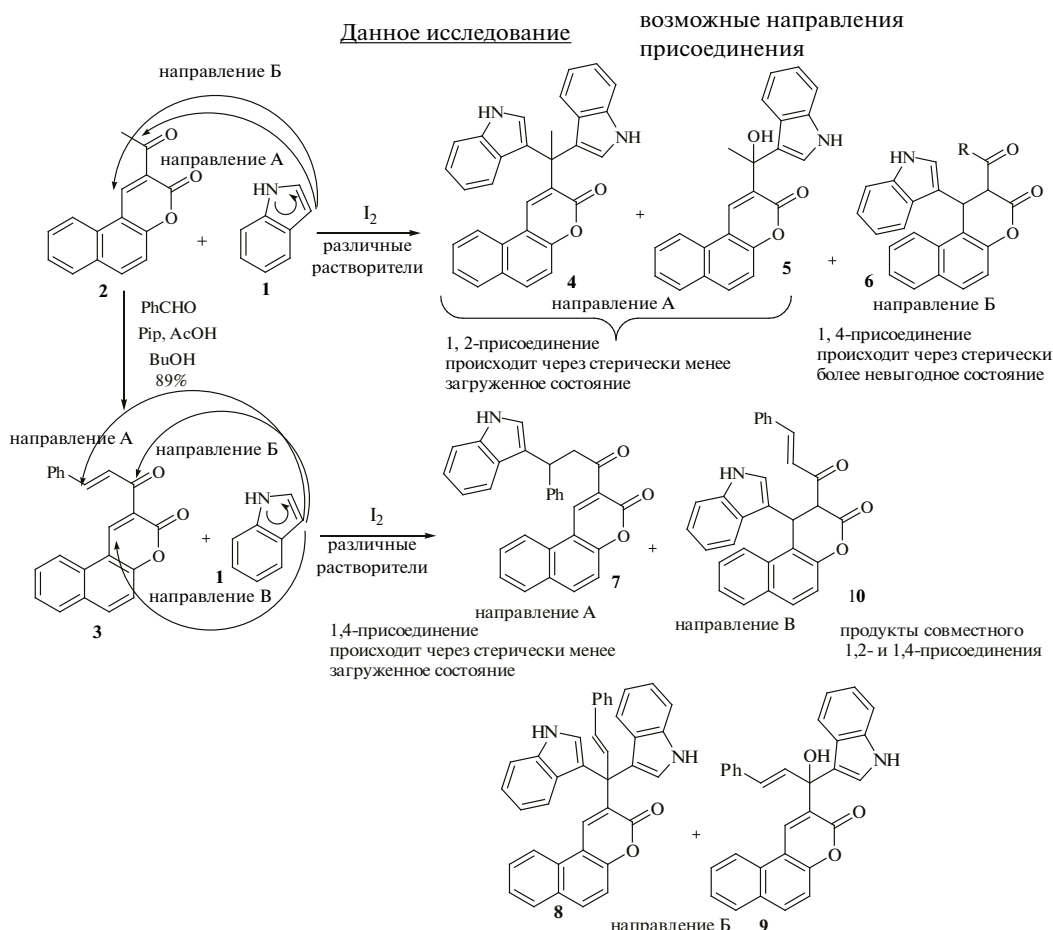
Для проведения данного исследования бензо[*f*]кумарин **2**, полученный из 2-оксинафтойного альдегида стандартным образом [35], реакцией Кляйзена–Шмидта был трансформирован в бензо[*f*]кумарин **3** [36, 37].

Ранее для осуществления 1,2-присоединения индолов к кетонам применяли йод без

Схема 1



Данное исследование



и получен исключительно продукт **7** 1,4-присоединения, выход которого представлен в табл. 2.

Таким образом, в ходе проведенных исследований были получены 2 новых производных бензо[*f*]кумарина **4** и **7**. Наличие сопряженных кратных связей, характерных для большинства антиоксидантов, свидетельствует о возможности синтезированных соединений участвовать в редокс-реакциях. Было изучено влияние производных бензо[*f*]кумарина на свободно-радикальные процессы в модельных системах. Регистрировали интенсивность люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) после добавления веществ к следующим модельным системам: «Н₂О₂–люминол», «NaOCl–люминол» и «пероксидаза хрена (ПХ) –Н₂О₂–люминол».

Согласно представленным в табл. 3 данным, при добавлении исходных и синтезированных производных бензо[*f*]кумарина **2–4**, **7**

Таблица 1. Влияние условий реакции 1,2-присоединения индола (**1**) к бензо[*f*]кумарину **2** при действии йода в различных растворителях^a на выход продуктов

Эксперимент	Растворитель	Выход продуктов реакции, %	
		комнатная температура	кипение
1	Et ₂ O	4 (7), 5 (25)	5 (28)
2	CH ₂ Cl ₂	4 (100)	4 (72)
3	CHCl ₃	4 (10), 5 (18)	4 (2), 5 (10)
4	CCl ₄	4 (8), 5 (16)	5 (10)
5	EtOAc	4 (10), 5 (17)	5 (6)
6	ТГФ	4 (40), 5 (56)	5 (14)
7	CH ₃ CN	4 (20), 5 (31)	5 (60)
8	толуол	4 (10), 5 (11)	– ^b
9	MeOH	4 (26), 5 (28)	82
10	EtOH	5 (29)	– ^b
11	<i>i</i> -PrOH	4 (3), 5 (23)	– ^b
12	H ₂ O	0	– ^b
13	ДМСО	0	– ^b
14	ДМФА	0	– ^b
15	1,2-дихлорэтан	4 (100)	4 (20)
16	AcOH	4 (13), 5 (10), 6 (10)	4 (7), 5 (40)
17	AcOH [†]	0	6 (30)
18	1,4-диоксан	4 (20), 5 (61)	5 (4)

^a Во всех экспериментах использовали 0.5 ммоль бензо[*f*]кумарина **2**, 1.0 ммоль индола (**1**), 4 мл растворителя и 0.05 ммоль йода;^b смесь неуставленного состава;^c Эксперимент не проводился;[†] Без катализатора.

в концентрациях 10^{–5} и 10^{–6} моль/л в системы «NaOCl–люминол» и «H₂O₂–люминол» происходит значительное снижение интегральной интенсивности люминолзависимой ХЛ, что свидетельствует о взаимодействии исследованных соединений с окислителями и проявлении ими антиоксидантных свойств.

При этом в системе, содержащей фермент ПХ, катализирующий окисление субстратов пероксидом водорода, бензо[*f*]кумарины проявляли слабую антиоксидантную активность. Из данных, представленных в табл. 3, видно, что максимальное уменьшение свободнорадикальных продуктов реакции зарегистрировано под влиянием соединения **7** в концентрации 10^{–5} моль/л. Можно предположить, что константа

взаимодействия исследуемых бензо[*f*]кумаринов с H₂O₂ более низкая, чем у H₂O₂ с ПХ. Таким образом, синтезированные новые производные бензо[*f*]кумарина **4** и **7** являются потенциальными антиоксидантами в биосистемах и способны регулировать уровень активных форм кислорода и хлора, практически не вмешиваясь в работу ферментных редокс-систем.

Для выявления возможности проникновения исследуемых веществ **2–4**, **7** в клетку оценивали эффективность их пассивной диффузии через липидный бислой. Исследование проводили при помощи сервиса PerMM [47], который позволяет на основании 3D структуры исследуемой молекулы предсказать проницаемость мембраны для нее.

Таблица 2. Влияние условий реакции 1,4-присоединения индола (**1**) к бензо[*f*]кумарину **3** при действии йода в различных растворителях^а на выход продукта **7**

Эксперимент	Растворитель	Выход продукта 7 , %	
		комнатная температура	кипячение
1	CH ₂ Cl ₂	82	72
2	ТГФ	46	14
3	CH ₃ CN	51	56
4	толуол	21	4
5	MeOH	– ^в	51
6	1,2-дихлорэтан	70	– ^г
7	AcOH	13	41
8	1,4-диоксан	68	– ^г

^а Во всех экспериментах использовали 0.25 ммоль бензо[*f*]кумарина, 0.25 ммоль индола (**1**), 2 мл растворителя и 0.02 ммоль йода;

^б Во всех экспериментах использовали 10 мол. % йод в качестве катализатора;

^в Эксперимент не проводили, так как в данных условиях соединение **3** нерастворимо;

^г Эксперимент не проводили.

Таблица 3. Интегральная интенсивность ХЛ в модельных системах в присутствии производных бензо[*f*]кумаринов **2–4**, **7**

Соединение	Интегральная интенсивность ХЛ, % от контроля ^а					
	концентрация соединения					
	10 ^{–5} моль/л			10 ^{–6} моль/л		
	NaOCl	H ₂ O ₂	ПХ -H ₂ O ₂	NaOCl	H ₂ O ₂	ПХ -H ₂ O ₂
2	11 ± 3	19 ± 2	91 ± 7	7 ± 2	38 ± 4	95 ± 5
3	9 ± 1	7 ± 1	86 ± 7	7 ± 1	11 ± 2	97 ± 5
4	5 ± 3	50 ± 6	85 ± 7	6 ± 3	62 ± 6	87 ± 6
7	4 ± 2	20 ± 4	42 ± 9	6 ± 2	61 ± 7	86 ± 7

^а Концентрация веществ: NaOCl — 2·10^{–5} моль/л, H₂O₂ — 10^{–3} моль/л, люминола — 5·10^{–4} моль/л, ПХ — 5·10^{–9} г/мл. Данные представлены в % от контроля, принятого за 100%.

В табл. 4 приведены основные параметры, полученные в процессе моделирования, проникновения производных бензо[*f*]кумарина **2–4**, **7** через модельную мембрану, мембрану клеток колоректальной аденокарциномы человека (Caco-2) и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Видно, что логарифмы коэффициентов проницаемости для моделей 3 различных мембран имеют значение, превышающее –4.35, следовательно, все изучаемые производные бензо[*f*]кумаринов способны проникать через мембрану клеток и участвовать во внутриклеточной регуляции. Также стоит отметить, что соединение **7** показало большую по модулю энергию связывания и высокую проникающую способность для всех 3 типов мембран.

Для выявления биологических эффектов синтезированных соединений были проведены исследования на клетках глиомы крысы линии С6. Исследуемые соединения **2–4**, **7** добавляли к клеткам глиомы в концентрации 10^{–5} и 10^{–6} моль/л. Поскольку через 30 мин инкубирования клетки сохраняли свою целостность, то есть вещества не оказывали цитотоксического

действия на клетки, было оценено количество клеток в культуре после 24 ч инкубирования с соединениями **2–4**, **7**. Данные представлены в табл. 5. В контрольных образцах пролиферативная активность равна $100 \pm 8\%$. Исследуемые бензо[*f*]кумарины **2–4** преимущественно не обладают угнетающим действием на пролиферативную активность клеток глиомы. Количество клеток остается в пределах контрольных значений. Снижение пролиферативной активности зарегистрировано только для вещества **7**: на $35 \pm 10\%$ и $25 \pm 9\%$ в концентрациях 10^{-5} и 10^{-6} моль/л, соответственно.

Поскольку вещество **7** вызывает снижение пролиферативной активности клеток глиомы, а также проявляет антиоксидантные свойства в модельных системах, а вещество **4** взаимодействует с пероксидом водорода и гипохлоритом, не модифицируя при этом пролиферацию, была проведена оценка влияния производных бензо[*f*]кумарина на редокс-состояние клеток — баланс внутриклеточной концентрации окислителей

и восстановителей. Редокс-состояние клеток можно оценить по скорости утилизации экзогенного пероксида водорода, а также по количеству основного внутриклеточного антиоксиданта — восстановленного глутатиона (GSH) [48–50].

При использовании монохлорбимана (MCB), который, взаимодействуя с GSH, образует люминесцирующее соединение — глутатионил-конъюгаты MCB [51], установлено, что уровень внутриклеточного GSH увеличивается на $15 \pm 8\%$ и $40 \pm 10\%$ при инкубировании клеток с соединениями **4** и **7** (табл. 6).

Уровень пероксида водорода в клетках глиомы регистрировали флуоресцентным методом с использованием флуоресцентного зонда 2,7-дихлорфлуоресцеинаацетата (H_2DCF). В цитоплазме клеток зонд деэстерифицируется под действием внутриклеточных эстераз, превращаясь в дихлорфлуоресцеин (DCF), который при взаимодействии с гидропероксидами и, главным образом, гидропероксидом

Таблица 4. Теоретически рассчитанные значения свободной энергии связывания и логарифмов коэффициентов проницаемости различных мембран для синтезированных производных бензо[*f*]кумарина^a **2–4**, **7**

Соединение	Свободная энергия связывания, ккал/моль	log коэффициента проницаемости плазматической мембраны	log коэффициента проницаемости ГЭБ	log коэффициента проницаемости Сасо-2 ^б
2	–4.09	0.30	–2.79	–3.40
3	–6.80	2.35	–2.07	–2.88
4	–6.23	0.20	–2.83	–3.43
7	–8.50	1.80	–2.26	–3.02

^a pH = 7.35, T = 37 °C; значения logP > –4.35 указывают на способность вещества к пассивному транспорту через соответствующие мембраны [47];

^б данные, относящиеся к мембране клеток колоректальной аденокарциномы человека.

Таблица 5. Пролиферативная активность клеток глиомы крысы линии С6 при культивировании в течение 24 ч с производными бензо[*f*]кумарина **2–4**, **7**

Соединение	Пролиферативная активность, % от контроля	
	10^{-5} моль/л	10^{-6} моль/л
2	108 ± 25	107 ± 14
3	106 ± 14	105 ± 11
4	100 ± 6	93 ± 5
7	65 ± 10	75 ± 9

водорода флуоресцирует [52, 53]. По скорости возрастания интенсивности флуоресценции можно судить о количестве внутриклеточного пероксида водорода [48, 52, 53]. Как видно из табл. 6, при инкубировании клеток с веществами **4** и **7** уровень внутриклеточного пероксида водорода снижается. Для соединения **7** этот параметр уменьшается на $60 \pm 4\%$. Следовательно, бензо[*f*]кумарин **7** и в незначительной степени бензо[*f*]кумарин **4** регулируют внутриклеточное редокс-состояние: выполняют в клетке антиоксидантные функции — взаимодействуют с пероксидом водорода, снижая его внутриклеточную концентрацию и повышая уровень восстановленного глутатиона.

Одним из окислителей, которые в зависимости от концентрации регулируют функциональную активность клеток, является пероксид водорода [54, 55]. При добавлении его к клеткам он проникает внутрь и вмешивается в процессы внутриклеточной сигнализации, индуцируя либо окислительный стресс, либо модификацию функциональной активности клеток [56]. Нами проведено исследование роли синтезированных соединений **4** и **7** в условиях окислительного стресса клеток, вызванного пероксидом водорода в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Из данных, представленных в табл. 6, видно, что при добавлении пероксида водорода к клеткам глиомы линии С6 увеличивается интенсивность флуоресценции DCF и снижается интенсивность флуоресценции MCB. Это свидетельствует о проникновении H_2O_2 в клетки и его утилизации основным антиоксидантом GSH, концентрация которого уменьшается вследствие окисления. При этом в течение 30 мин клетки не повреждаются (установлено по окраске трипановым синим).

При сочетанном действии пероксида водорода и соединений **4** и **7** зарегистрировано снижение уровня окислителя в клетках и небольшое увеличение интенсивности люминесценции MCB (табл. 6). Это указывает на частичную нейтрализацию экзогенного окислителя при участии соединений **4** и **7**. Можно предполагать, что бензо[*f*]кумарины **4** и **7** либо взаимодействуют с внутриклеточным пероксидом водорода, либо являются донорами электронов

для окисленного глутатиона, то есть могут его восстанавливать. Наибольший антиоксидантный эффект зарегистрирован для соединения **7**.

Изменения параметров редокс-состояния влияет на редокс-зависимую внутриклеточную передачу сигналов и сопровождает нормальное (пролиферация, дифференцировка, апоптоз, аутофагия) и патологическое (старение, канцерогенез) функционирование клеток. Внутриклеточное редокс-состояние можно регулировать, изменив как концентрацию окислителей, так и концентрацию восстановителей (антиоксидантов) в клетках, индуцируя окислительный или восстановительный стресс [56, 57]. Большинство методов противоопухолевой терапии направлены на повышение концентрации активных форм кислорода и модификацию ими биологически важных макромолекул [57, 58]. Однако добавление к клеткам восстановителей-антиоксидантов (тимохинон, ресвератрол, кумарин и др.) также вызывает гибель опухолевых клеток.

Таким образом, фармакологическая коррекция редокс-состояния опухолевых клеток является перспективным подходом для повышения эффективности противоопухолевой терапии. Можно предположить, что исследуемые соединения **4** и **7** за счет повышения уровня восстановителей в клетках способны сдвигать редокс-состояние клетки в область преобладания восстановителей и таким образом вызывать клеточную гибель.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в работе реактивы и растворители имели квалификацию «ч.» и «ч.д.а.». Очищали и сушили растворители в соответствии с методами из литературы [59]. Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента использовали смеси растворителей петролейный эфир—этилацетат в различных соотношениях. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C 5–10%-ных растворов соединений в ДМСО- d_6 получены на приборе Bruker Avance-500 (Германия) с рабочими частотами 500 и 125 МГц соответственно. ИК

Таблица 6. Редокс-процессы в клетках глиомы крысы линии С6 при действии пероксида водорода и производных бензо[*l*]кумарина **4** и **7**

Образец	Уровень GSSH ^a	Уровень внутриклеточного H ₂ O ₂ ⁶
Контроль	100 ± 6	100 ± 7
Соединение 4	115 ± 8	85 ± 5
Соединение 7	140 ± 10	40 ± 4
H ₂ O ₂	69 ± 7	119 ± 6
Соединение 4 + H ₂ O ₂	78 ± 5	92 ± 6
Соединение 7 + H ₂ O ₂	88 ± 6	53 ± 6

^a Интенсивность флуоресценции МСВ, выраженная в % от контроля⁶ Скорость возрастания интенсивности флуоресценции DCF, выраженная в % от контроляКонцентрация веществ: H₂O₂ — 5·10⁻⁴ моль/л, бензо[*l*]кумарин — 10⁻⁵ моль/л

спектры записаны на спектрофотометре Bruker FT — IR Alpha (Германия). Элементный анализ выполнен на элементном CHNS анализаторе Thermo Flash 2000 (Великобритания).

Анализ проницаемости соединений через фосфолипидные мембраны *in silico* проведен согласно [47] при помощи сервиса PerMM (Permeability of Molecules across Membranes).

Для изучения взаимодействия производных бензокумарина со свободнорадикальными продуктами были исследованы следующие модельные системы: «H₂O₂—люминол», «NaOCl—люминол» и «пероксидаза хрена (ПХ)—H₂O₂—люминол». Использовали ПХ, люминол производства «Sigma-Aldrich» (США). Концентрации участвующих веществ составляли: 10⁻³ моль/л H₂O₂, 2·10⁻⁵ моль/л NaOCl, 5·10⁻⁹ г/л ПХ, 5·10⁻⁴ моль/л люминола. Интенсивность протекания окислительно-восстановительных процессов в модельных системах изучали методом хемилюминесценции (ХЛ) с применением компьютеризированного измерительного комплекса, включающего биохемилюминометр БХЛ-1 (Минск, Беларусь) и систему регистрации и обработки сигналов Unichrom (Беларусь). Измерения проводили в фосфатно-солевом буфере (PBS, pH = 7.4) при T = 37°C. Определяли интегральную интенсивность ХЛ как площадь под кинетической кривой за 3 мин для первой и второй систем, за 5 мин для третьей системы.

Фосфатно-солевой буфер PBS включал 137 ммоль/л NaCl, 2.7 ммоль/л KCl, 1.3 ммоль/л

MgSO₄·7H₂O, 8 ммоль/л Na₂HPO₄·12H₂O, 1.3 ммоль/л CaCl₂, 1.5 ммоль/л KH₂PO₄ и 6 ммоль/л глюкозы, все компоненты для приготовления буфера производства «Анализ-Х» (Беларусь).

Клетки глиомы крысы линии С6, полученные из коллекции культур ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии (Минск), культивировали в среде Игла DMEM («Sigma», США) с добавлением 10%-ной фетальной бычьей сыворотки (ФБС) («HyClone», США) и 10⁻⁴ г/мл гентамицина (ОАО «Белмедпрепараты», Беларусь). Культивирование клеток проводили в CO₂-инкубаторе при температуре 37°C. Количество клеток при пересеве составляло 10⁵ клеток в 1 мл. К клеткам глиомы крысы линии С6 на вторые сутки роста добавляли растворы производных бензо[*l*]кумарина в различных концентрациях и культивировали в течение следующих 24 ч. Контрольные образцы культивировали 24 ч в присутствии ДМСО (не более 0.1%). Клетки снимали с поверхности культуральных флаконов 25%-ным раствором трипсина («Gibco», Thermo Scientific, США), суспензировали в PBS и производили подсчет количества клеток с использованием камеры Горяева.

Оценку утилизации пероксида водорода клетками проводили флуоресцентным методом на спектрофлуориметре (СМ2200 «Солар», Беларусь) с использованием флуоресцентного зонда 2,7-дихлорфлуоресцеинадиацетата

(H₂DCF-DA, Molecular Probes Inc., США). Клетки в суспензии в PBS инкубировали при $T = 37^\circ\text{C}$ с исследуемыми бензо[*l*]кумаринами **4**, **7** в течение 30 мин. Затем в суспензию клеток вносили раствор 10^{-6} моль/л H₂DCF-DA, инкубировали при температуре 37°C в течение 30 мин. После этого клетки отмывали PBS центрифугированием, число клеток в пробе составляло 1.5 млн в 1 мл. Регистрировали кинетику изменения интенсивности флуоресценции DCF ($\lambda_{\text{возб.}} = 488$ нм, $\lambda_{\text{рег.}} = 530$ нм) после добавления к клеткам пероксида водорода ($5 \cdot 10^{-4}$ моль/л). Скорость увеличения интенсивности флуоресценции пропорциональна концентрации внутриклеточного пероксида водорода.

Для оценки уровня внутриклеточного восстановленного глутатиона использовали монохлорбиман (МСВ) («Sigma», США). Клетки в монослое отмывали от культуральной среды, добавляли PBS и в течение 30 мин инкубировали при $T = 37^\circ\text{C}$ с исследуемыми бензо[*l*]кумаринами **4**, **7** и/или пероксидом водорода в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. После инкубации клетки отмывали, ресуспендировали в PBS (1.5 млн/мл) и помещали в кювету. В кювету также добавляли МСВ в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Регистрировали интенсивность флуоресценции глутатионил-конъюгатов МСВ (I^{mcb}) при возбуждении на длине волны 390 нм и регистрации при 480 нм.

При математической обработке результатов определяли среднюю величину для группы независимых измерений (более 3). Полученные данные представлены как среднее значение $\pm$ произведение стандартного отклонения и коэффициента Стьюдента для соответствующего количества измерений (доверительная вероятность $p = 0.95$).

2-(1,1-Ди-1*H*-индол-3-илэтил)-3*H*-бензо[*l*]хромен-3-он (4**).** К раствору 119.0 мг (0.50 ммоль) бензокумарина **2**, 117.0 мг (1.00 ммоль) индола (**1**) в 4 мл растворителя (CH₂Cl₂, 1,2-дихлорэтан) прибавляли 12.5 мг йода (0.05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 12 ч до полной конверсии субстрата. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этанола, выпавший желтый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 228 мг (100%, в CH₂Cl₂), 228 мг (100%, в 1,2-дихлорэтаноле).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3455 ш (N—H), 3365 ш (N—H), 1709 о.с (C=O), 1131 с (C—O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.39 с (3H, CH₃), 6.79 т (2H, J 7.3 Гц, =CH_{аром индол}), 6.95 уш.с (2H, =CHNH), 7.04 т (2H, J 7.3 Гц, =CH_{аром индол}), 7.29 д (2H, J 8.1 Гц, CH=CH_{аром индол}), 7.38 д (1H, J 8.2 Гц, =CH_{аром кумарин}), 7.43 д (2H, J 8.1 Гц, CH=CH_{аром индол}), 7.59–7.46 м (3H, =CH_{аром кумарин}), 8.03 д (1H, J 7.7 Гц, =CH_{аром кумарин}), 8.13 д (1H, J 9.0 Гц, =CH_{аром кумарин}), 8.45 с (1H, CH=CC=O), 10.96 с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 25.59, 43.15, 111.88 (2 C), 112.19, 116.30, 118.29 (2 C), 119.57, 120.44, 120.56 (4 C), 124.20 (2 C), 125.65 (2 C), 125.74, 128.22, 128.66, 129.04, 129.80, 132.05, 132.20, 135.50 (2 C), 136.99 (2 C), 152.50, 158.85. Найдено, %: C 82.15; H 4.80. C₃₁H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: C 81.92; H 4.88.

2-[3-(1*H*-Индол-3-ил)-3-фенилпропано-ил]-3*H*-бензо[*l*]хромен-3-он (7**).** К раствору 81.5 мг (0.250 ммоль) бензокумарина **3**, 58.5 мг (0.250 ммоль) индола (**1**) в 2 мл растворителя (CH₂Cl₂, 1,2-дихлорэтан, 1,4-диоксан) прибавляли 6.3 мг йода (0.025 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 12 ч до полной конверсии субстрата. Реакционную смесь разбавляли 6 мл этанола, выпавший желтый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 91 мг (82%, в CH₂Cl₂), 78 мг (70%, в 1,2-дихлорэтаноле), 75 мг (68%, в 1,4-диоксане).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3443 ш (N—H), 1738 о.с (C=O), 1729 о.с (C=O), 1173 ср. (C—O), 1101 ср. (C—O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.00 д.д (1H, J_1 17.1 Гц, J_2 7.5 Гц, O=CCH₂CH), 4.07 д.д (1H, J_1 17.1 Гц, J_2 7.5 Гц, O=CCH₂CH), 5.05 т (1H, J 7.5 Гц, O=CCH₂CH), 7.01 т (1H, J 7.5 Гц, =CH_{аром индол}), 7.09–7.14 м (3H, =CH_{аром индол}, Ph), 7.31–7.21 м (3H, Ph, =CHNH, =CH_{аром кумарин}), 7.41 д (2H, J 7.3 Гц, 2 Ph), 7.46 д (1H, J 9.0 Гц, C=CH_{аром индол}), 7.50 д (1H, J 8.1 Гц, C=CH_{аром индол}), 7.59 т (1H, J 7.5 Гц, =CH_{аром кумарин}), 7.70 т (1H, J 7.5 Гц, =CH_{аром кумарин}), 7.90 д (1H, J 8.1 Гц, =CH_{аром кумарин}), 8.00 с (1H, CH=CC=O), 8.08 д (1H, J 9.0 Гц, =CH_{аром кумарин}), 8.23 д (1H, J 8.1 Гц, =CH_{аром кумарин}), 9.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 37.88, 48.29, 111.87, 112.79, 116.83, 118.18, 118.81, 119.16, 121.56, 122.37, 122.67, 123.57, 126.42, 126.78, 127.05, 128.16 (2C), 128.68

(2 С), 129.55, 129.64, 129.69, 130.26, 136.71, 136.85, 142.87, 145.43, 155.66, 158.87, 196.52. Найдено, %: С 81.49; Н 4.69. $C_{30}H_{21}NO_3$. Вычислено, %: С 81.25; Н 4.77.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе реакции 1,2-присоединения индола к 2-ацетил-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-ону и 1,4-присоединения к 2-[(2*E*)-3-фенилпроп-2-еноил]-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-ону получены новые производные бензо[*f*]кумарина, которые проявляют антиоксидантные свойства — взаимодействуют с пероксидом водорода и гипохлоритом натрия в модельных системах.

Выявлено, что 2-[3-(1*H*-индол-3-ил)-3-фенилпропаноил]-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он в микромолярных концентрациях ингибирует пролиферативную активность клеток глиомы крысы линии С6 на 25–35%.

Установлено, что добавление 2-(1,1-ди-1*H*-индол-3-илэтил)-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-она (**4**) и 2-[3-(1*H*-индол-3-ил)-3-фенилпропаноил]-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-она (**7**) к клеткам приводит к модификации редокс-состояния, в результате которой снижается концентрация внутриклеточного пероксида водорода и повышается уровень восстановленного глутатиона. В условиях окислительного стресса — в присутствии экзогенного пероксида водорода — синтезированные соединения бензо[*f*]кумаринов оказывают протекторное действие на клетки, выступая в роли антиоксидантов и восстанавливая редокс-баланс.

На основании полученных данных можно предположить, что синтезированный 2-[3-(1*H*-индол-3-ил)-3-фенилпропаноил]-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он является перспективным соединением для исследования с целью применения в качестве антиоксиданта и противоопухолевого препарата.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ (№ гос. регистрации 20240340, 20211462, 20212310), проекта БРФФИ (№ гос. регистрации 20231239).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кулагова Татьяна Александровна, ORCID ID: 0000-0002-1113-7323

Минеева Ирина Владимировна, ORCID ID: 0000-0002-6422-1967

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jimenez F.A., Lopez-Gonzalez J.S., Nieto-Rodriguez A., Velasco-Velazquez M.A., Molina-Guarneros J.A., Mendoza-Patino N., Garcia-Mondragon M.J., Elizalde-Galvan P., Leon-Cedeno F., Mandoki J. *J. Lung Cancer*. **2001**, 34, 2, 185–194. doi 10.1016/S0169-5002(01)00263-X
2. Kontogiorgis C.A., Hadjipavlou-Litina D.J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (20), 6400–6408. doi 10.1021/jm0580149
3. Nawrot-Modranka J., Mawrot E., Graczyk J. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41 (11), 1301–1309. doi
4. Vijesh A.M., Arun M., Isloor A.M., Prabhu V., Ahmad S., Malladi S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 11, 5460–5464. doi 10.1016/j.ejmech.2010.07.048
5. Cai Z.Y., Yang Y., Liu X.H., Qi X.B. *Lett. Drug Des. Discov.* **2010**, 7, 9, 640–643. doi 10.2174/157018010792929540
6. Dong Y., Nakagawa-Goto K., Lai C.Y., Morris-Natschke S.L., Bastow K.F., Lee K.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 14, 4085–4087. doi 10.1016/j.bmcl.2010.05.079
7. Sandhu S., Bansal Y., Silakari O., Bansal G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 15, 3806–3814. doi 10.1016/j.bmc.2014.05.032
8. Khan K.M., Saify Z.S., Khan M.Z., Zia-Ullah M.I., Atta-Ur-Rahman C., Perveen S., Chohan Z.H., Supuran C.T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2004**, 19, 4, 373–379. doi 10.1080/14756360409162453
9. Neyts J., Cleucq E., Singha R., Chang Y.H., Das A.R., Chakraborty S.K., Hong S.C., Tsay S.C., Hsu M.H., Hwu J.R.J. *Med. Chem.* **2009**, 52, 5, 1486–1490. doi 10.1021/jm801240d
10. Keri R.S., Sasidhar B.S., Nagaraja B.M., Santos M.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 257–269. doi 10.1016/j.ejmech.2015.06.017

11. Zhao Y., Zheng Q., Dakin K., Xu K., Martinez M.L., Li W.H.J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14, 4653–4663. doi 10.1021/ja036958m
12. Lee K.S., Kim H.J., Kim G.H., Shin I., Hong J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1, 49–51. doi 10.1021/ol7025763
13. Kim D., Sambasivan S., Nam H., Kim K.H., Kim J.Y., Joo T., Lee K.-H., Kim K.-T., Ahn K.H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 54, 6833–6835. doi 10.1039/C2CC32424E
14. Yang Z., Cao J., He Y., Yang J.-H., Kim T., Peng X., Kim J.S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 13, 4563–4601. doi 10.1039/C4CS00051J
15. Hibino S., Chozi T. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 66–87. doi 10.1039/B004055J
16. Somei M., Yamada F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278–311. doi 10.1039/B212257J
17. Humphrey G.R., Kuethe J.T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 7, 2875–2911. doi 10.1021/cr0505270
18. Gribble G.W.J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2000**, *10* doi 10.1039/A909834H
19. Lounasmaa M., Tolvanen A. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 175–191. doi 10.1039/A809402K
20. Cacchi S., Fabrizi G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 7, 2873–2920. doi 10.1021/cr040639b
21. Bandini M., Eichholzer A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 51, 9608–9644. doi 10.1002/anie.200901843
22. Kochanowska-Karamyan A.J., Hamann M.T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 8, 4489–4497. doi 10.1021/cr900211p
23. Shiri M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6, 3508–3549. doi 10.1021/cr2003954
24. Chadha N., Silakari O. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159–184. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.003
25. Leitch J.A., Bhonoah Y., Frost C.G. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 9, 5618–5627. doi 10.1021/acscatal.7b01785
26. Shi L., Liu Y., Wang C., Yuan X., Liu X., Wu L., Pan Z., Yu Q., Xu C., Yang G. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 24, 13929–13935. doi 10.1039/d0ra01237h
27. Yuan X., Wu L., Xu C., Pan Z., Shi L., Yang G., Wang C., Fan S. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 52, 151329. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151329
28. Wang W., Zhu Y., Guo S., Wang Q., Bu Z. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 19, 4420–4425. doi 10.1039/C6OB00515B
29. Feofanov M.N., Anokhin M.V., Averin A.D., Beletskaya I.P. *Synthesis.* **2017**, *49*, 22, 5045–5058. doi 10.1055/s-0036-1589068
30. Jennings J.J., Bhatt C.P., Franz A.K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 15, 6211–6222. doi 10.1021/acs.joc.6b00541
31. Desyatkin V.G., Beletskaya I.P. *Synthesis.* **2017**, *49*, 18, 4327–334. doi 10.1055/s-0036-1589024
32. Nickerson D.M., Mattson A.E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 27, 8310–8314. doi 10.1002/chem.201201206
33. Xiao J., Shao Z., Xu L., Wang L., Wei H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 14, 2185–2188. doi 10.1039/C3OB42582G
34. Gholap S.S., Deshmukh U.P., Tambe M.S. *Iran. J. Catal.* **2013**, *3*, 3, 171–176.
35. Bogdal D. *J. Chem. Res.* **1998**, *8*, 468–469. doi 10.1039/A801724G
36. Dixit P., Tripathi A.C., Saraf S.K. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 6, 1431–1436. doi 10.1002/jhet.1772
37. Dholariya H.R., Patel K.S., Patel J.C., Patel A.K., Patel K.D. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 5848–5860. doi 10.1007/s00044-013-0576-6
38. Singh N., Singh K.N. *Synlett.* **2012**, *23*, 14, 2116–2120. doi 10.1055/s-0032-1316684
39. Yadav R.N., Banik I., Banik B.K.J. *Ind. Chem. Soc.* **2018**, *95*, 11, 1397–1399.
40. Bandgar B.P., Shaikh K.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9, 1959–1961. doi 10.1016/S0040-4039(03)00032-7
41. Zhou X.-Y., Chen X. *Lett. Org. Chem.* **2021**, *18*, 8, 604–610. doi 10.2174/1570178617999201012181016
42. Banik B.K., Fernandez M., Alvarez C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 14, 2479–2482. doi 10.1016/j.tetlet.2005.02.044
43. Reddy B.V.S., Rajeswari N., Sarangapani M., Reddy G.R., Madan Ch., Kumar K.P., Rao M.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 21, 6510–6514. doi 10.1016/j.bmcl.2011.08.075
44. Von Der Heiden D., Bozkus S., Klusmann M., Breugst M.J. *Org. Chem.* **2017**, *82*, 8, 4037–4043. doi 10.1021/acs.joc.7b00445
45. Wang S.-Y., Ji S.-J., Loh T.-P. *Synlett.* **2003**, *15*, 2377–2379. doi 10.1055/s-2003-42105
46. Pal R., Gupta A.D., Mallik A.K. *ISRN Org. Chem.* **2012**, 674629. doi 10.5402/2012/674629

47. Lomize A.L., Hage J.M., Schnitzer K., Golobokov K., LaFaive M.B., Forsyth A.C., Pogozheva I.D. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *59*, 7, 3094–3099. doi 10.1021/acs.jcim.9b00225.
48. Makino N., Mochizuki Y., Bannai S., Sugita Y. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 2, 1020–1025. doi 10.1016/S0021-9258(17)42214-9
49. Крылова Н.Г., Кулагова Т.А., Корень С.В., Семенкова Г.Н. *Цитология.* **2017**, *59*, 2, 109–116 [Krylova N.G., Kulahova T.A., Koren S.V., Semenkova G.N. *Cell Tiss. Biol.* **2017**, *11*, 3, 220–226].
50. Schafer F.Q., Buettner G.R. *Free Rad. Biol. Med.* **2001**, *30*, 11, 1191–1212. doi 10.1016/S0891-5849(01)00480-4
51. Gomes A., Fernandes E., Lima J.L. *J. Biochem. Biophys. Methods.* **2005**, *65*, 2–3, 45–80. doi 10.1016/j.jbbm.2005.10.003
52. Wrona M., Wardman P. *Free Rad. Biol. Med.* **2006**, *41*, 4, 657–667. doi 10.1016/j.freeradbiomed.2006.05.006
53. Rice G.C., Bump E.A., Shrieve D.C., Lee W., Kovacs M. *Cancer. Res.* **1986**, *46*, 12, 6105–6110.
54. Sies H. *Redox Biol.* **2017**, *11*, 613–619. doi 10.1016/j.redox.2016.12.035.
55. Lennicke C., Rahn J., Lichtenfels R. *Cell Commun. Signal.* **2015**, *13*, 2, 39. doi 10.1186/s12964-015-0118-6
56. Di Marzo N., Chisci E., Giovannoni R. *Cells.* **2018**, *7*, 10, 156. doi 10.3390/cells7100156.
57. Luo M., Zhou L., Huang Z., Li B., Nice E.C., Xu J., Huang C. *Antioxidants.* **2022**, *11*, 6, 1128. doi 10.3390/antiox11061128
58. George S., Abrahamse H. *Antioxidants.* **2020**, *9*, 11, 1156. doi 10.3390/antiox9111156
59. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of laboratory chemicals. 6th ed. Butterworth-Heinemann. **2009**. 608

Synthesis and Influence of New Indole-Containing Benzo[f]coumarin Derivatives on Proliferation and Redox State of Rat Glioma Cells Line C6

T. A. Kulahava^a, V. A. Shumski^b, and I. V. Mineyeva^{c,*}

^a Institute for Nuclear Problems of BSU, ul. Bobruiskaya, 11, Minsk, 220006 Belarus

^b Institute of Biophysics and cell engineering NAS of Belarus, ul. Akademicheskaya, 27, Minsk, 220072 Belarus

^c Belarusian State University, prosp. Nezavisimosti, 4, Minsk, 220030 Belarus

*e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

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

For the first time, modification of 2-acetyl-3H-benzo[f]chromen-3-one and 2-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]-3H-benzo[f]chromen-3-one was carried out due to interaction with indole. It has been established that the resulting benzo[f]coumarin derivatives exhibit antioxidant properties in model systems — they interact with hydrogen peroxide, sodium hypochlorite and regulate the redox state of rat glioma cells line C6, which is manifested by a decrease in the concentration of intracellular hydrogen peroxide and an increase in the level of reduced glutathione. In the presence of exogenous hydrogen peroxide, synthesized benzo[f]coumarin compounds have a protective effect on cells, acting as antioxidants and restoring redox balance. It was found that 2-[3-(1H-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-3H-benzo[f]chromen-3-one in micromolar concentrations inhibits the proliferative activity of C6 rat glioma cells by 25–35%.

Keywords: 2-acetyl-3H-benzo[f]chromen-3-one, 2-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]-3H-benzo[f]chromen-3-one, 2-(1,1-di-1H-indol-3-ylethyl)-3H-benzo[f]chromen-3-one, 2-[3-(1H-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-3H-benzo[f]chromen-3-one, antioxidants, indole, in silico analysis, fluorimetry, chemiluminescence

СИНТЕЗ БИ- И ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

© 2024 г. Т. В. Сокольникова*, А. Г. Пройдаков, М. В. Пензик, В. Н. Кижняев

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Россия, 664003 Иркутск, ул. Карла Маркса, 1

*e-mail: t.golobokova@rambler.ru

Поступила в редакцию 03.11.2023 г.

После доработки 21.11.2023 г.

Принята к публикации 23.11.2023 г.

На основе модификации реакции Биджинелли синтезированы и идентифицированы разнообразные би- и полициклические производные пириимидина (в том числе и конденсированного ряда), в структуре которых присутствуют различные по природе аза- и карбоциклические фрагменты.

Ключевые слова: пириимидин, 1,2,4-триазол, 1,2,3-триазол, тетразол, реакция Биджинелли, конденсация, мочевины, тиомочевина, СН-активированный субстрат, дифференциальная сканирующая колориметрия, термогравиметрия.

DOI: 10.31857/S0514749224060099, EDN: QZHNEI

ВВЕДЕНИЕ

Пириимидин и его функциональные производные (в том числе и дигидропириимидин) имеют большое значение, так как эти соединения присутствуют в клетках всех живых организмов и принимают участие в важных биологических процессах. Отмечается [1], что пириимидиновый цикл находится на 14 месте из 100 по частоте использования в лекарственных препаратах. Пириимидиновый фрагмент является известным и перспективным фармакофором. Среди различных видов фармакологической активности производных пириимидинов можно выделить противотуберкулезную, противовирусную, антибактериальную, противовоспалительную, иммуномодулирующую, противоопухолевую и многие другие [2–7]. В то же время не менее ценным, интересным и перспективным классом гетероциклических соединений для медицинской и фармацевтической химии являются азолы, а именно *сим*- и *виц*-триазолы и тетразол, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [8–13]. Исходя из этого, можно предположить,

что направленный синтез би- и полициклических систем, в структуре которых присутствует сочетание нескольких различных по природе азациклических фрагментов, может привести к созданию новых соединений, потенциально проявляющих широкий спектр биологической

С целью направленного синтеза функционально замещенных 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пириимидинов нами была проведена трехкомпонентная одnoreакторная реакция Биджинелли с применением в качестве эквивалента мочевины 5-аминотетразола (схема 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате конденсации ацетилацетона (**1**), ароматических **2a–b** альдегидов и 5-аминотетразола (**3**) в отсутствие растворителя и катализатора при 95–100°C (в условиях расплава) были получены соответствующие 7-арилзамещенные 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пириимидины **4a–b**. Можно предположить, что образование целевых веществ **4a–b** протекает по следующей схеме (схема 2).

Схема 1

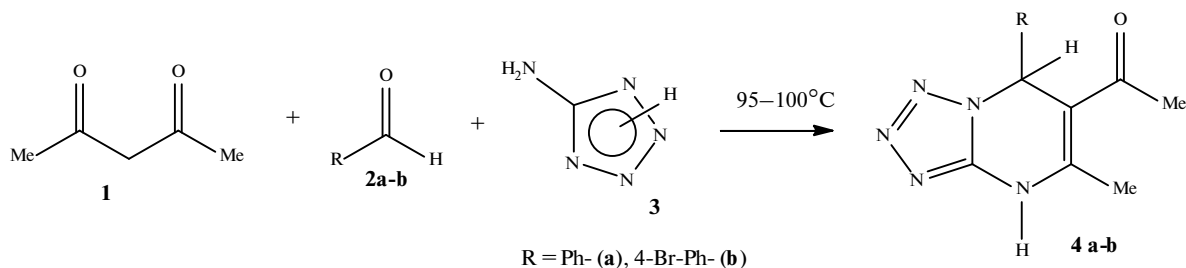
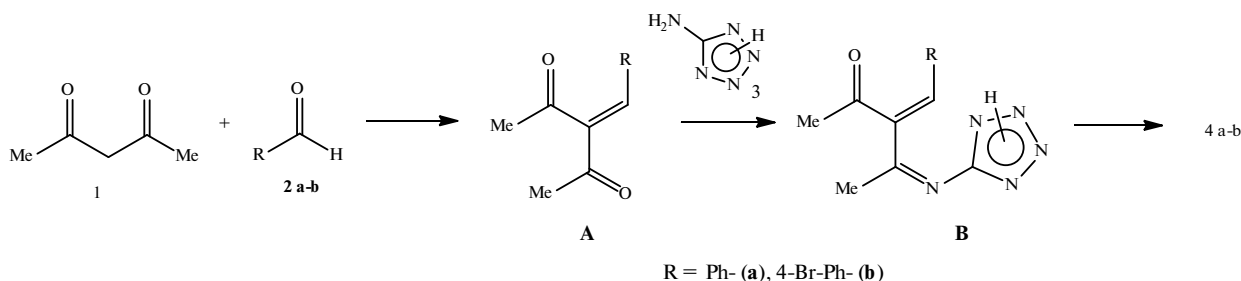


Схема 2



На первой стадии происходит конденсация ацетилаcetона и ароматического (гетероароматического) альдегида с образованием ненасыщенного β -дикарбонильного соединения **A**, которое в результате последующей атаки 5-аминотетразолом формирует интермедиат **B**, циклизация которого и приводит к целевым 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидиновым соединениям. Полученные продукты представляют собой высокоплавкие слабоокрашенные кристаллические вещества с ограниченной растворимостью в органических растворителях.

В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы атомов углерода в положениях C^7 , C^6 и C^5 в области 59.3–59.9, 107.8–108.0 и 146.6–147.0 м.д. соответственно. В спектрах ЯМР ^1H фиксируются характерные сигналы протонов в виде синглета при C^7 в интервале 6.44–6.45 м.д., а также уширенный синглет NH-группы пиримидинового цикла при 3.33 м.д.

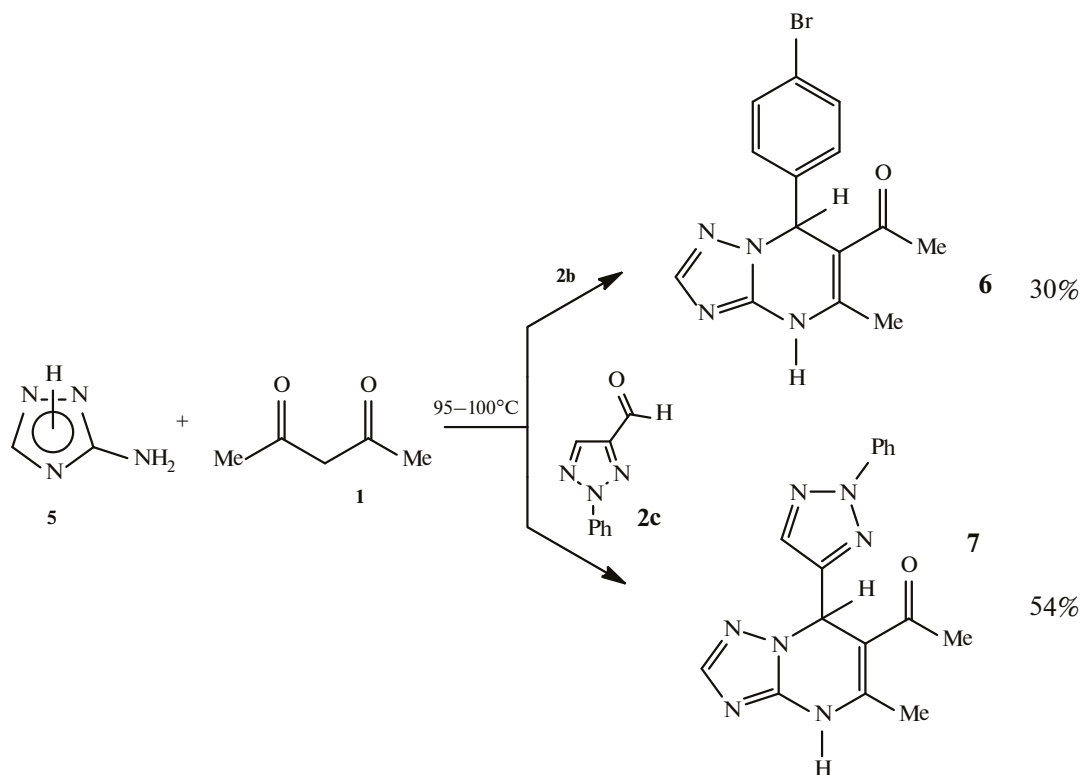
Важно отметить, что при введении в реакцию хлор- и метоксизамещенных ароматических альдегидов при 150–160°C [14] были выделены 5-(2-арилэтил)-7-метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидины, что свидетельствует о влиянии температуры на очередность каскада превращений и, как следствие, направление реакции.

Далее при использовании в качестве эквивалента мочевины в реакцию был вовлечен 2(3)-амино-*сим*-триазол (**5**), что позволило синтезировать 7-арил- и 7-гетарилзамещенные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины **6,7** с выходами более 30% (схема 3).

В спектрах ЯМР ^{13}C целевых веществ **6,7** присутствуют характерные сигналы атомов углерода в положениях C^7 , C^6 и C^5 в области 52.3–59.3, 106.8–107.8 и 147.2–147.3 м.д. соответственно. В спектрах ЯМР ^1H фиксируются характерные сигналы протонов в виде синглета при C^7 в интервале 6.43–6.74 м.д., а также уширенный синглет NH-группы пиримидинового цикла при 3.38 м.д.

Соединения **4a,b**, **6** и **7** изучены с помощью метода синхронного термического анализа с одновременной регистрацией кривых термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Для соединений **4a,b** наблюдаются эндотермические пики при 254.9 и 268.3 С, соответственно (рис. 1), которые обусловлены плавлением образцов, и при данных значениях температуры масса образца не изменяется (рис. 2). Далее при температуре 320.9 С (соединение **4a**) и 337.6 С (соединение **4b**) наблюдаются эндотермические пики, обуслов-

Схема 3



ленные фазовым переходом жидкость—газ, так как при указанных значениях наблюдается интенсивная потеря массы образцами (рис. 2). Таким образом, можно сделать вывод о том, что соединения **4a,b** при нагревании не претерпевают термического разложения и потеря массы преимущественно связана с фазовым переходом жидкость—газ (испарением). Известно, что

некоторые производные 1,3,5-триазина проявляют аналогичные свойства при нагревании [15–18].

Для соединения **6** наблюдается несколько эндотермических пиков при 200.2, 216.7 и 267.4 С (рис. 1). При этом первые 2 пика обусловлены фазовыми переходами и не связаны с измене-

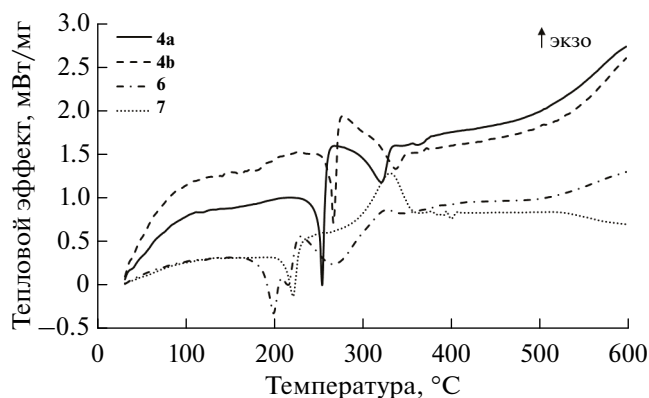


Рис. 1. Кривые ДСК для образцов соединений **4a,b**, **6**, **7**.

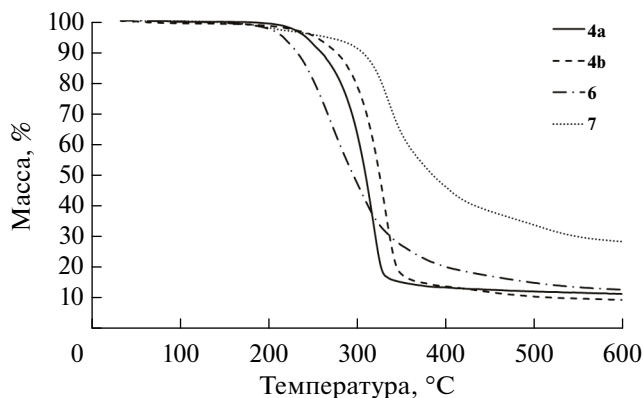


Рис. 2. Кривые ТГ для образцов соединений **4a,b**, **6**, **7**.

нием массы образца (рис. 2). Третий пик, так же как и в случае соединений **4a,b**, обусловлен фазовым переходом жидкость—газ. Однако для соединения **6** также регистрировали небольшой экзотермический пик при 327.4 С, который связан с частичной термической деструкцией образца. Замена заместителя при C⁷ в образце **7** существенно меняет его термические характеристики. На кривой ДСК (рис. 1), кроме эндотермического пика при 222.1 С, который обусловлен плавлением образца, наблюдается интенсивный экзотермический пик с максимумом при 331.9 С, который обусловлен процессом разложения с потерей массы более 60% (рис. 2). Кроме того, кривая ТГ для соединения **7** характеризуется самым высоким значением температуры начала потери массы и наличием перегибов, что может быть обусловлено ступенчатым характером термического разложения данного соединения.

Проведение синтеза в классических условиях реакции Биджинелли — кипячение в этиловом спирте в присутствии HCl в течение 2 ч — позволило получить целевые би- и полициклические системы, в структуре которых присутствуют различные по природе аза- и карбоциклические фрагменты. Так, в результате одnoreакторной реакции конденсации мочевины (**8**), этилацетоацетата (**9**) и ароматического **2a** или гетероароматического **2c** альдегидов были получены соответствующие 5-функционально замещенные 3,4-дигидропиримидин-2-оны **10a,b** (схема 4).

При вовлечении в данного рода превращения тиомочевины (**11**) были получены и идентифицированы ожидаемые 5-функционально замещенные 3,4-дигидропиримидин-2-тионы **12a,b** (схема 5).

Важно отметить, что замена синтетического эквивалента трехуглеродного синтона Cδ⁺—C—Cδ⁺ этилацетоацетата (**9**) на этил-2-цианоацетат (**13**) не привели к целевым продуктам

Схема 4

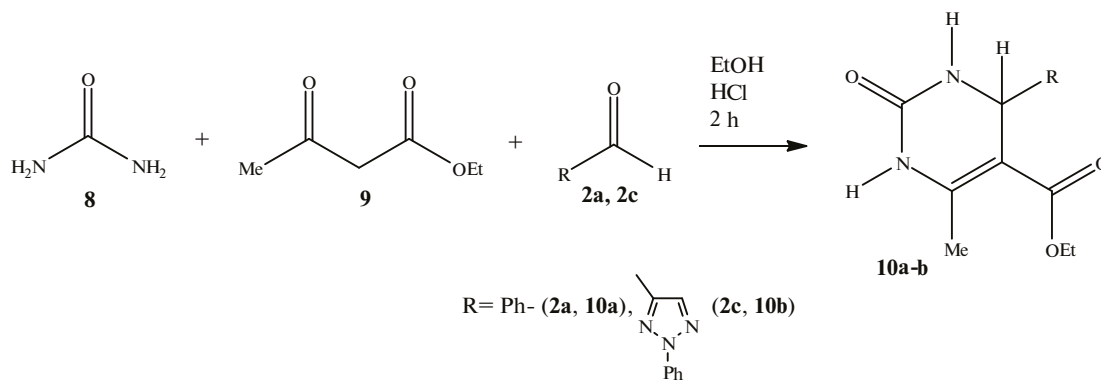
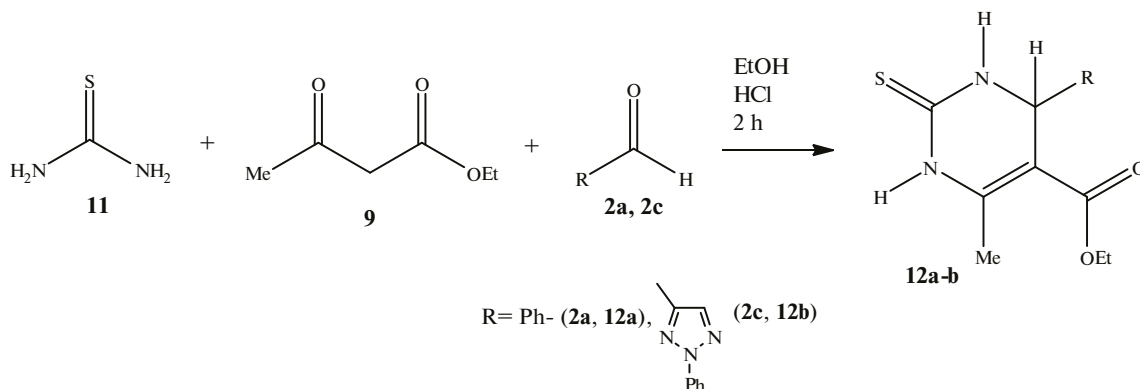


Схема 5



реакции Биджинелли, во всех случаях с количественными выходами были получены продукты альдольной конденсации вида **14a–c** (схема 6), каждый из которых выделен в индивидуальном виде и охарактеризован.

В связи с этим с целью накопления продуктов **14a–c** нами были проведены соответствующие реакции конденсации ароматических **2a,b** и гетероароматического **2c** альдегидов с этил-2-цианоацетатом (**13**) в условиях кипячения в этаноле в присутствии эквимольных количеств поташа. Последующее взаимодействие полученных на данном этапе этил- α -цианоциннаматов **14a–c** с тиомочевиной (**11**) открывает выход на 6-замещенные 4-оксо-2-тиоксопиримидины **15a–c** (схема 7).

Полученные 6-замещенные 4-оксо-2-тиоксопиримидины **15a–b** нагревали в среде азота со скоростью 10 °С/мин (рис. 3).

По данным ТГ–ДСК для соединений **15a** и **15b** наблюдаются эндотермические пики

на кривой ДСК при 305 и 273 °С, которые обусловлены плавлением образцов (рис. 3, 4). Более низкое значение температуры плавления образца **15b**, вероятно, обусловлено наличием атома брома в структуре соединения. При 314.3 и 315.9 °С наблюдаются слабые экзотермические пики для образцов **15a** и **15b**, соответственно.

В спектрах ЯМР ^{13}C промежуточных продуктов **14a–c** фиксируются характерные сигналы атомов углерода при двойной связи в области 154.2 и 103.7–105.2 м.д. для фрагментов $\text{CH}=\text{C}$ соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C целевых веществ **15a–c** присутствуют характерные сигналы атомов углерода в положениях C^2 и C^4 в области 176.3–178.2, 158.5–159.7 м.д., углеродов нитрильных групп в интервале 114.7–115.9 м.д. В спектрах ЯМР ^1H фиксируются характерные сигналы протонов в виде уширенных синглетов NH-групп пиримидинового цикла в области 12.9–13.2 м.д.

Схема 6

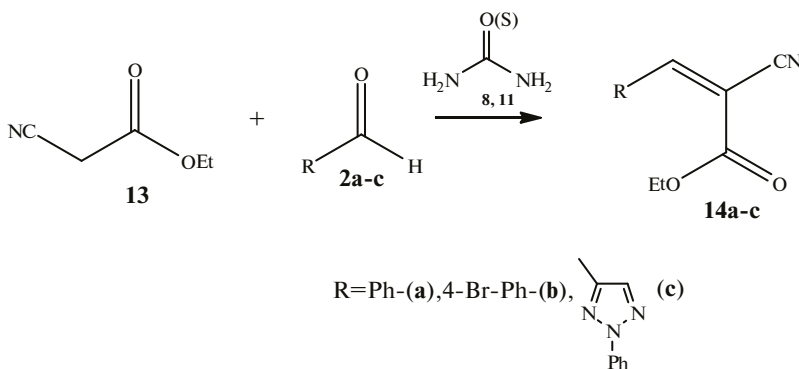
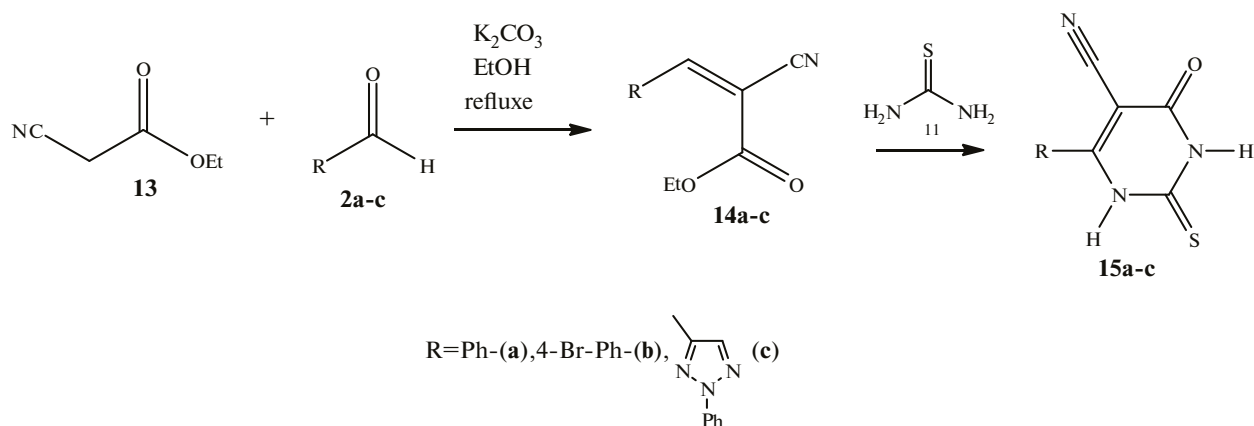
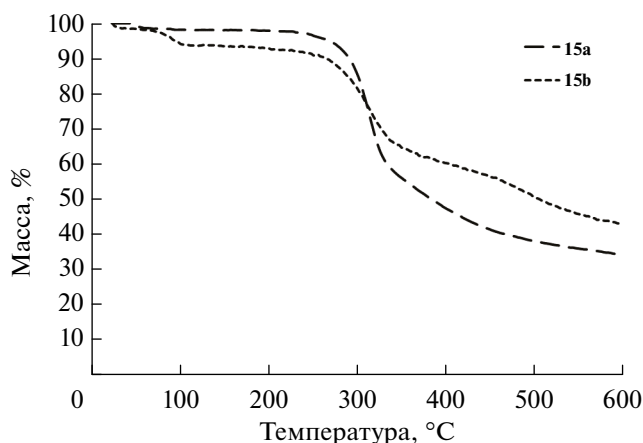
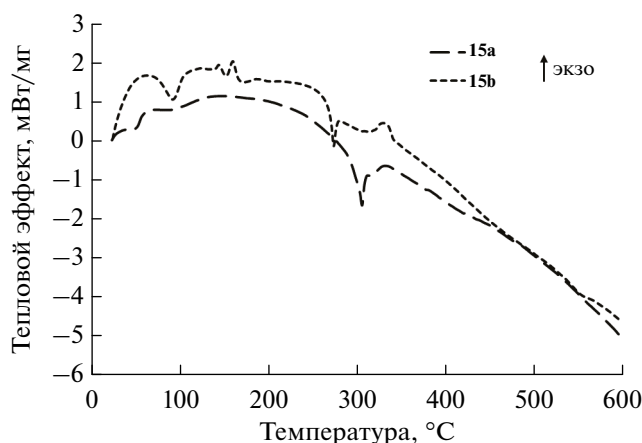


Схема 7



Рис. 3. Кривые ТГ для образцов соединений **15a,b**Рис. 4. Кривые ДСК для образцов соединений **15a,b**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Infracum FT-801 в тонком слое вазелинового масла. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N зарегистрированы на приборе Bruker AV400 (400.61, 100.13 и 40.55 МГц соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$. Термический анализ проводили на термогравиметрическом анализаторе NETZSCH STA449F1 Jupiter (NETZSCH, Германия). Навеску соответствующего образца нагревали от 35 до 600 С со скоростью 15 С/мин. Исследования проводили в атмосфере аргона (расход аргона 50 мл/мин) в алюминиевых тиглях для дифференциальной сканирующей калориметрии.

1-(5-Метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)этанон (4a). смесь 1 г (0.012 моль) 5-аминотетразола (**3**), 1.3 г (0.012 моль) альдегида **2a** и 1.1 г (0.012 моль) ацетилацетона (**1**) выдерживали при температуре 95–100°C в течение ≈ 2 ч до прекращения выделения газа и затвердевания реакционной массы. По окончании реакции смесь охлаждали, промывали этанолом, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 1.0 г (32%), т.пл. 240–245 С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.13 с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$), 3.33 уш.с (1H, NH пиримидин), 6.45 с (1H, C7 пиримидин), 7.20–7.34 сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO) δ , м.д.: 20.0 (C, пиримидин- CH_3), 31.0 (C, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$), 59.9 (C7, пиримидин), 108.0 (C6, пиримидин), 127.8 (2C_m, Ph), 128.8 (C_p, Ph), 129.1 (2C_o, Ph),

142.1 (C_{ipso}, Ph), 146.6 (C5, пиримидин), 150.7 (C, узловой), 195.2 (C, $\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 60.97; Н 4.99; N 27.29. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 61.17; Н 5.13; N 27.43.

Аналогично были синтезированы соединения **4b**, **6**, **7**.

1-(7-(4-Бромфенил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)этанон (4b) из 1.12 г ацетилацетона (**1**), 2.18 г альдегида (**2b**) и 1 г 5-аминотетразола (**3**). Выход 1.5 г (38%), т.пл. 263–267°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.14 с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$), 3.33 уш.с (1H, NH пиримидин), 6.44 с (1H, C7 пиримидин), 7.23 д (2H, C_o, Ph, 3J 8.5 Гц), 7.50 (2H, C_m, Ph, 3J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO) δ , м.д.: 20.1 (C, пиримидин- CH_3), 31.2 (C, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 59.3 (C7, пиримидин), 107.8 (C6, пиримидин), 130.0 (2C_m, Ph), 121.8 (C_p, Ph), 132.0 (2C_o, Ph), 141.5 (C_{ipso}, Ph), 147.0 (C5, пиримидин), 150.8 (C, узловой), 195.0 (C, $\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 47.07; Н 3.52; N 21.13. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 46.72; Н 3.62; N 20.96.

1-(7-(4-Бромфенил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)этанон (6) из 1 г 2(3)-амино-сим-триазола (**5**), 2.22 г альдегида (**2b**) и 1.2 г ацетилацетона (**1**). Выход 1.1 г (28%), т.пл. 265–270°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.14 с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.40 уш.с (1H, NH пиримидин), 6.43 с (1H, C7 пиримидин), 7.23 д (2H, C_o, Ph, 3J 8.5 Гц), 7.50

(2H, C_m, Ph, ³J 8.5 Гц), 8.90 с (1H, CH триазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 20.1 (C, пиридин-CH₃), 31.2 (C, C(O)CH₃), 59.3 (C7, пиридин), 107.8 (C6, пиридин), 130.0 (2C_m, Ph), 121.8 (C_p, Ph), 132.0 (2C_o, Ph), 141.5 (C_{ipso}, Ph), 147.2 (C5, пиридин), 150.8 (C, C2 триазол), 163.0 (C, узловой), 194.3 (C, C=O). Найдено, %: C 50.63; H 3.66; N 16.77. C₁₄H₁₃BrN₄O. Вычислено, %: C 50.47; H 3.93; N 16.82.

1-(5-Метил-7-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)этанон (7) из 0.49 г 2(3)-амино-сим-триазола (5), 1 г альдегида (2с) и 0.58 г ацетилацетона (1).. Выход 0.87 г (54%), т.пл. 210–215°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.27 с (3H, CH₃), 2.44 с (3H, C(O)CH₃), 3.38 уш.с (1H, NH пиридин), 6.74 с (1H, C7 пиридин), 7.45–7.90 сл.м (5H, Ph), 8.69 с (1H, CH триазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 20.2 (C, пиридин-CH₃), 31.2 (C, C(O)CH₃), 52.3 (C7, пиридин), 106.8 (C6, пиридин), 130.2 (2C_m, Ph), 128.3 (C_p, Ph), 118.8 (2C_o, Ph), 139.4 (C_{ipso}, Ph), 147.3 (C5, пиридин), 150.7 (C, C2 триазол), 151.0 (C, узловой), 194.8 (C, C=O), 135.2 (CH, 1,2,3-триазол), 147.8 (C, 1,2,3-триазол). Найдено, %: C 59.63; H 5.02; N 30.78. C₁₆H₁₅N₇O. Вычислено, %: C 59.80; H 4.71; N 30.51.

Этил-6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоксилат (10а). К смеси 1 г (0.009 моль) альдегида 2а, 0.57 г (0.009 моль) мочевины 8 и 1.7 г (0.013 моль) этилацетоацетата 9 в 5 мл этанола добавили 1 каплю конц. HCl. Реакционную смесь выдерживали в течение 3 ч при температуре кипения растворителя. По окончании реакции смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 1.3 г (56%), т.пл. 202–204 С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.26 с (3H, CH₃), 1.08 т (3H, CH₂–CH₃, ³J 7.6 Гц), 3.97 кв (2H, CH₂CH₃, ³J 7.6 Гц), 5.16 с (1H, C4 пиридин), 7.76 уш.с (2H, 2NH пиридин), 7.21–7.31 сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 18.2 (C, пиридин-CH₃), 14.5 (C, CH₂CH₃), 59.6 (C, CH₂CH₃), 54.5 (C4, пиридин), 99.8 (C5, пиридин), 128.8 (2C_m, Ph), 127.6 (C_p, Ph), 126.7 (2C_o, Ph), 145.3 (C_{ipso}, Ph), 148.7 (C6, пиридин), 152.3 (C2, пиридин), 166.8 (C, COOEt). Найдено, %: C 64.81; H 6.43;

N 10.67. C₁₄H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: C 64.60; H 6.20; N 10.76.

Аналогично были получены соединения **10b**, **12a,b**.

Этил-6-метил-2-оксо-4-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоксилат (10b) из 1 г альдегида (2с), 0.36 г мочевины (8) и 1.14 г этилацетоацетата (9). Выход 0.7 г (37%), т.пл. 165–167°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.26 с (3H, CH₃), 1.12 т (3H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 4.06 кв (2H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 5.47 с (1H, C4 пиридин), 7.86 уш.с (2H, 2NH пиридин), 7.85 с (1H, CH 1,2,3-триазола), 7.36 т (1H, C_p, Ph, ³J 5.6 Гц), 7.53 т (2H, C_m, Ph, ³J 5.6 Гц), 7.93 т (2H, C_o, Ph, ³J 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 18.2 (C, пиридин-CH₃), 14.6 (C, CH₂CH₃), 59.7 (C, CH₂CH₃), 47.1 (C4, пиридин), 97.8 (C5, пиридин), 130.1 (2C_m, Ph), 128.0 (C_p, Ph), 118.6 (2C_o, Ph), 139.6 (C_{ipso}, Ph), 153.2 (C6, пиридин), 152.8 (C2, пиридин), 165.4 (C, COOEt). Найдено, %: C 58.63; H 5.38; N 21.45. C₁₆H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: C 58.71; H 5.23; N 21.39.

Этил-6-метил-4-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоксилат (12а) из 1 г альдегида (2а), 0.65 г тиомочевины (11) и 1.14 г этилацетоацетата (9). Выход 1.5 г (60%), т.пл. 204–205°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.29 с (3H, CH₃), 1.09 т (3H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 4.0 кв (2H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 5.19 с (1H, C4 пиридин), 9.64 уш.с (2H, 2NH пиридин), 7.20–7.35 сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 17.7 (C, пиридин-CH₃), 14.5 (C, CH₂CH₃), 60.1 (C, CH₂CH₃), 54.6 (C4, пиридин), 101.3 (C5, пиридин), 128.1 (2C_m, Ph), 129.1 (C_p, Ph), 126.9 (2C_o, Ph), 144.0 (C_{ipso}, Ph), 145.5 (C6, пиридин), 174.8 (C2, пиридин), 166.7 (C, COOEt). Найдено, %: C 61.13; H 6.11; N 10.23. C₁₄H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: C 60.85; H 5.84; N 10.14.

Этил-6-метил-4-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоксилат (12b) из 1 г альдегида (2с), 0.42 г тиомочевины (11) и 1.1 г этилацетоацетата (9). Выход 0.82 г (43%), т.пл. 115–120°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.32 с (3H, CH₃), 1.11 т (3H, CH₂CH₃, ³J 7.4 Гц), 4.06 к (2H, CH₂CH₃, ³J

7.4 Гц), 5.50 с (1H, C4 пиримидин), 9.7 и 10.5 уш.с (2H, 2NH пиримидин), 7.89 с (1H, CH 1,2,3-триазола), 7.37 д (1H, C_p, Ph, ³J 7.9 Гц), 7.52 т (2H, C_m, Ph, ³J 7.9 Гц), 7.93 д (2H, Co, Ph, ³J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 17.1 (C, пиримидин-CH₃), 14.1 (C, CH₂-CH₃), 58.9 (C, CH₂CH₃), 146.1 (C4, пиримидин), 98.9 (C5, пиримидин), 129.7 (2C_m, Ph), 127.7 (C_p, Ph), 118.2 (2C_o, Ph), 139.1 (C_{ipso}, Ph), 46.6 (C6, пиримидин), 175.2 (C2, пиримидин), 164.7 (C, COOEt). Найдено, %: C 55.63; H 5.17; N 20.51. C₁₆H₁₇N₅O₂S. Вычислено, %: C 55.96; H 4.99; N 20.39.

Этил-2-циано-3-фенилакрилат (14a). смесь 5 г (0.047 моль) альдегида **2a**, 5.3 г (0.047 моль) этил-2-цианоацетата **13** и 6.5 г (0.047 моль) поташа в 40 мл этанола выдерживали в течение 2 ч при температуре кипения растворителя. По окончании реакции смесь охлаждали, выливали в холодную воду и нейтрализовали уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 2.8 г (74%), т.пл. 40–43 С.

Аналогично были синтезированы соединения **14b,c**.

Этил-3-(4-бромфенил)-2-цианоакрилат (14b) из 5 г альдегида (**2b**) и 3.05 г этил-2-цианоацетата (**13**). Выход 5.6 г (74%), т.пл. 88–93 С.

Этил-2-циано-3-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)акрилат (14c) из 1 г альдегида (**2c**) и 0.65 г этил-2-цианоацетата (**13**). Выход 1.2 г (77%), т.пл. 87–92°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.32 т (3H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 4.32 к (2H, CH₂CH₃, ³J 7.5 Гц), 8.36 с (1H, =CH), 8.60 с (1H, CH-1,2,3-триазол), 7.50 (1H, C_p, Ph), 7.61 (2H, C_m, Ph), 8.04 (2H, C_o, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО) δ, м.д.: 14.3 (C, CH₂CH₃), 63.0 (C, CH₂CH₃), 105.2 (C, =C(CN)COOEt), 130.3 (2C_m, Ph), 129.5 (C_p, Ph), 119.4 (2C_o, Ph), 138.8 (C_{ipso}, Ph), 161.6 (C, COOEt), 115.1 (C, CN), 142.3 (C, CH=), 138.8 и 139.8 (2C, 1,2,3-триазол). Найдено, %: C 62.84; H 4.69; N 21.12. C₁₄H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: C 62.68; H 4.51; N 20.88.

4-Оксо-6-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (15a). смесь 0.5 г (0.0025 моль) этил-2-циано-3-фенилакрилата **14a**, 0.18 г (0.0025 моль) тиомочевин **11** и 0.35 г (0.0025 моль) поташа в 5 мл этанола выдерживали

в течение 2 ч при температуре кипения растворителя. По окончании реакции смесь охлаждали, выливали в холодную воду и нейтрализовали уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.24 г (42%), т.пл. 305°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 12.2 уш.с (2H, 2NH пиримидин), 7.54–7.70 сл.м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 158.5 (C4, пиримидин), 90.7 (C5, пиримидин), 176.3 (C2, пиримидин), 161.0 (C6, пиримидин), 114.7 (C, CN), 128.7 (2C_m, Ph), 129.4 (C_p, Ph), 128.5 (2C_o, Ph), 132.1 (C_{ipso}, Ph). Найдено, %: C 57.44; H 3.26; N 18.53. C₁₁H₇N₂OS. Вычислено, %: C 57.63; H 3.08; N 18.33.

Аналогично были синтезированы соединения **15b,c**.

6-(4-Бромфенил)-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (15b) из 1 г соединения (**14b**), 0.26 г тиомочевин (**11**) и 0.49 г поташа. Выход 0.6 г (54%), т.пл. 273°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 12.9 уш.с (2H, 2NH пиримидин), 7.64 д (2H, C_o Ph, ³J 6.5 Гц), 7.77 д (2H, C_m Ph, ³J 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО), δ, м.д.: 159.7 (C4, пиримидин), 90.0 (C5, пиримидин), 178.2 (C2, пиримидин), 161.8 (C6, пиримидин), 119.9 (C, CN), 131.1 (2C_m, Ph), 131.8 (2C_o, Ph), 131.9 (C_{ipso}, Ph). Найдено, %: C 43.17; H 2.21; N 13.41. C₁₁H₆BrN₂OS. Вычислено, %: C 42.87; H 1.96; N 13.64.

4-Оксо-6-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (15c) из 0.64 г соединения (**14c**), 0.14 г тиомочевин (**11**) и 0.33 г поташа. Выход 0.4 г (57%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 11.78 уш.с (2H, 2NH пиримидин), 7.02–7.93 сл.м (5H, Ph). Найдено, %: C 53.01; H 2.58; N 28.55. C₁₃H₈N₆OS. Вычислено, %: C 52.70; H 2.72; N 28.36.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Используя различные варианты экспериментального проведения реакции Биджинелли (такие как, условия расплава, кипячение в среде растворителя, последовательно-ступенчатое взаимодействие трехуглеродного синтона Cδ⁺-C-Cδ⁺ этил 2-цианоацетата с альдегидами с последующей циклизацией с тиомочевинной) были синтезированы и идентифицированы разнообраз-

разные би- и полициклические производные пиримидина (в том числе и конденсированного ряда), в структуре которых присутствуют различные по природе аза- и карбоциклические фрагменты. Полученные соединения были изучены с помощью синхронного термического анализа (ТГ-ДСК). Установлено, что наличие в качестве заместителя 2-фенил-1,2,3-триазольного фрагмента при С7 в образце **7** существенно меняет его термическое поведение по сравнению с другими целевыми веществами, рассмотренных в рамках данной работы. Зафиксирован интенсивный экзотермический пик с максимумом при 331.9 С, который обусловлен процессом разложения с потерей массы более 60%, кроме того, ТГ кривая характеризуется самым высоким значением температуры начала потери массы и наличием перегибов, что свидетельствует о ступенчатом характере термического разложения данного соединения.

Состав и строение всех синтезированных соединений доказаны методами ЯМР и ИК спектроскопии и подтверждены данными элементного анализа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности Минобрнауки России (код темы: FZZE-2023-0006; соглашение № 075-03-2023-036).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сокольников Татьяна Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1845-4695>

Пройдаков Алексей Гаврилович

Пензик Максим Владиславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3544-9866>

Кижняев Валерий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0617-9972>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taylor R.D., MacCross M., Lawson A.D.G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1–47.
doi 10.1021/jm4017625
2. Finger V., Kufa M., Soukup O., Castagnolo D., Roh J., Korabecny J. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 246, 114946.
doi 10.1016/j.ejmech.2022.114946
3. Prachayasittikul S., Pingaew R., Worachartcheewan A., Sinthupoom N., Prachayasittikul V., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2017**, 17, 869–901.
doi 10.2174/1389557516666160923125801.
4. Zhuang J.X., Ma S.T. *Chem. Med. Chem.* **2020**, 15, 1875–1886.
doi 10.1002/cmdc.202000378
5. Шкурко О.П., Толстикова Т.Г., Седова В.Ф. *Успехи хим.* **2016**, 85, 1056–1096.
doi 10.1070/RCR4586.
6. Farghaly T.A., Harras M.F., Alsaedi A.M.R., Thakir H.A., Mahmoud H.K., Katowah D.F. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2023**, 23, 821–851.
doi 10.2174/1389557523666221220142911
7. Buron F., Merour J.Y., Akssira M., Guillaumet G., Routie, S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 95, 76–95.
doi 10.1016/j.ejmech.2015.03.029
8. Eze C.C., Ezeokonkwo A.M., Ugwu I.D., Eze U.F., Onyeyilim E.L., Attah I.S., Okonkwo I.V. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2022**, 22, 2822–2851.
doi 10.2174/1871520622666220318090147.
9. Kuppast B., Fahmy H. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 113, 198–213.
doi 10.1016/j.ejmech.2016.02.031
10. Dai X.J., Xue L.P., Ji S.K., Zhou Y., Gao Y., Zheng Y.C., Liu H.M., Liu H.M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2023**, 249, 115101.
doi 10.1016/j.ejmech.2023.115101.
11. Mohamed S.F., Abbas E.M.H., Khalaf H.S., Farghaly T.A., Abd El-Shafy D.N. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2018**, 18, 794–802.
doi 10.2174/1389557518666171207161542.
12. Oukoloff K., Lucero B., Francisco K.R., Brunden K.R., Ballatore C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 165, 332–346.
doi 10.1016/j.ejmech.2019.01.027.
13. Scapin E., Frizzo C.P., Rodrigues L.V., Zimmer G.C., Vaucher R.A., Sagrillo M.R., Giongo J.L., Afonso C.A.M., Rijo P., Zanatta N.B. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 640–649.
doi 10.1007/s00044-017-1783-3

14. Gein V.L., Prudnikova A.N., Kurbatova A.A., Dmitriev M.V. *Russ. J. of General Chem.* **2021**, *91*, 621–625.
doi 10.31857/S0044460X21040077.
15. Rodante F., Catalani G., Guidotti M.J. *Thermal Anal. Calorimetry*. **1998**, *53*, 937–956.
doi 10.1023/A:1010198621609
16. López-González D., Avalos-Ramirez A., Giroir-Fendler A., Godbout S., Fernandez-Lopez M., Sanchez-Silva L., Valverde J.L. *Energy*. **2015**, *90*, 1626–1635.
doi 10.1016/j.energy.2015.06.134.
17. Jakab E., Till F., Várhegyi G. *Fuel Process. Technol.* **1991**, *28*, 221–238.
doi 10.1016/0378-3820(91)90076-O.
18. Penzik M.V., Kozlov A.N., Zhang S., Badenko V.V., Sosnovsky I.K., Shamansky V.A. *Thermochim. Acta*. **2022**, *711*, 179209.

Synthesis of Bi- And Polycyclic Pyrimidine Derivatives

T. V. Sokolnikova*, A. G. Proidakov, M. V. Penzik, and V. N. Kizhnyaev

Irkutsk State University, Faculty of Chemistry, ul. K. Marksa, 1, Irkutsk, 664003 Russia

**e-mail: t.golobokova@rambler.ru*

Received November 03, 2023; revised November 21, 2023; accepted November 23, 2023

Based on the modification of the Biginelli reaction, various bi- and polycyclic pyrimidine derivatives (including the condensed series) were synthesized and identified, in the structure of which there are aza- and carbocyclic fragments of various nature.

Keywords: pyrimidine, 1,2,4-triazole, 1,2,3-triazole, tetrazole, Biginelli reaction, condensation, urea, thiourea, CH-activated substrate, differential scanning calorimetry, thermogravimetry