

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 60
номер 9
2024



НАУКА
— 1727 —



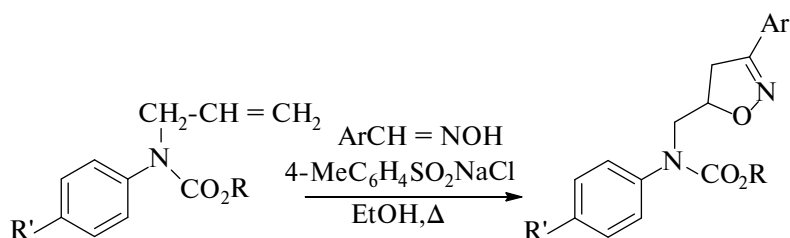
СОДЕРЖАНИЕ

Том 60, номер 9, 2024

Синтез и превращение в производные 4,5-дигидроизоксазола метил(гетарилалкил)-*N*-аллил-*N*-фенилкарбаматов

Великородов А.В., Кутлалиева Э.Н., Золотарева Н.В., Степкина Н.Н., Носачев С.Б.

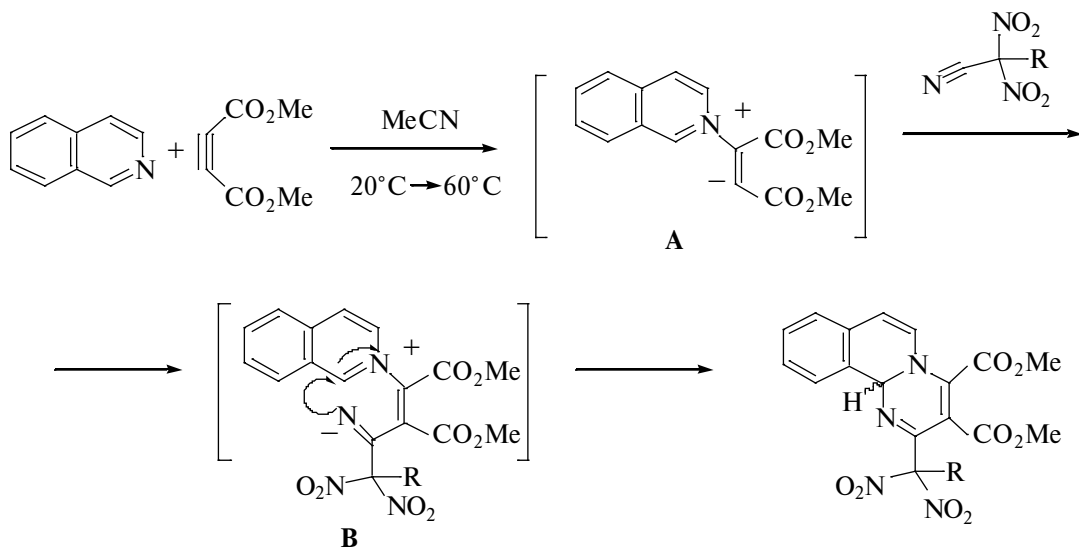
953

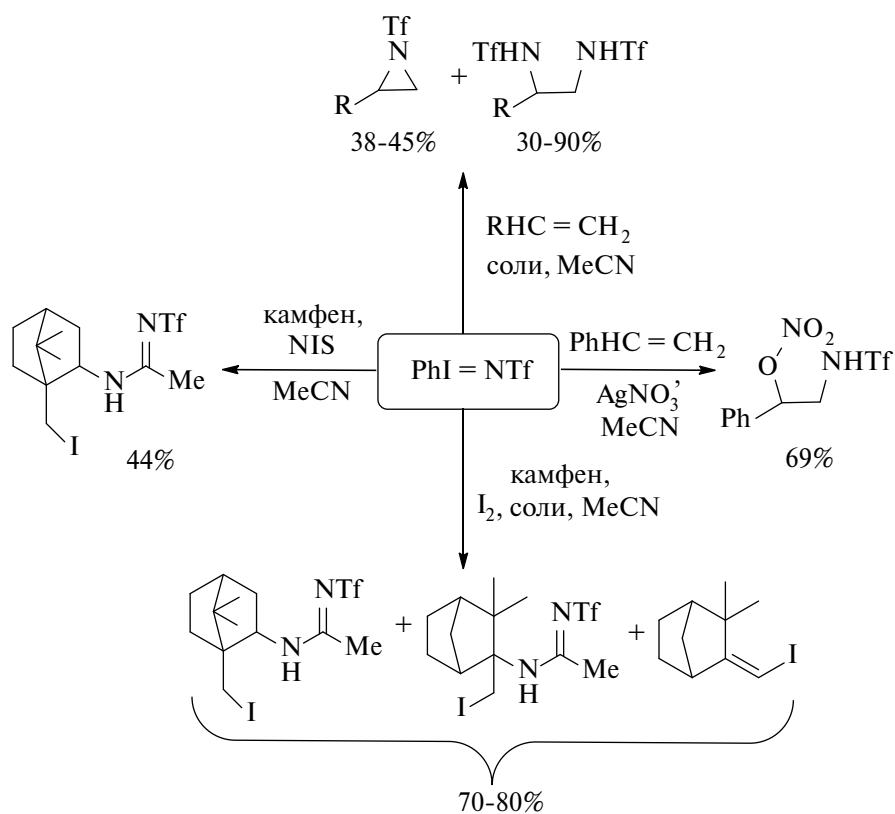
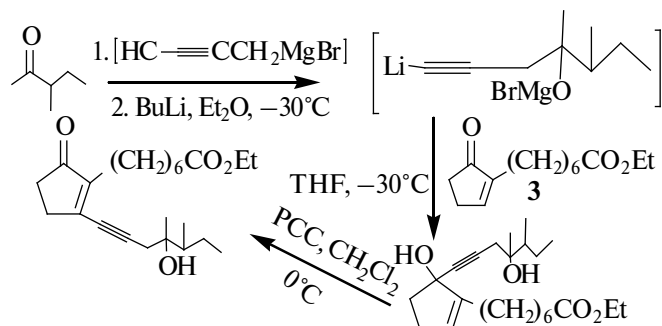


Замещенные динитроацетонитрила в реакции с изохинолином в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты

Юртаева Е.А., Тырков А.Г.

962

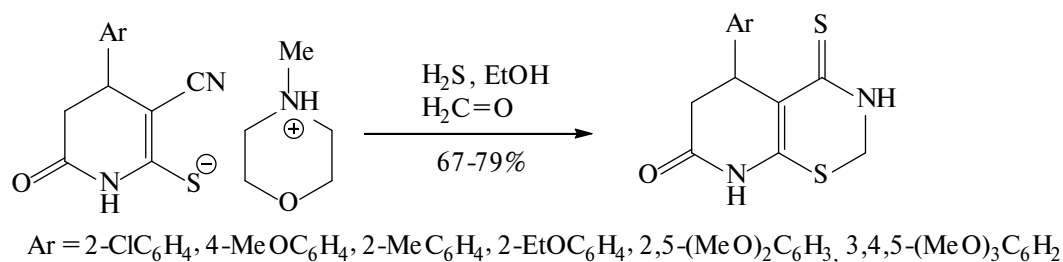




Синтез 5-арил-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7H-пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-7-онов

Фролов К.А., Кривоколыско Б.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Кривоколыско С.Г.

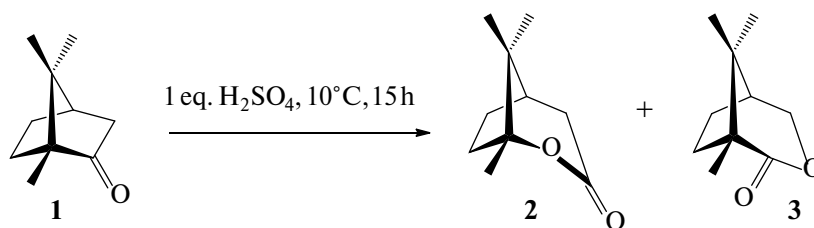
984



Хемоселективное окисление *R*-(+)-камфоры по Байеру–Виллигеру кислотой Каро

Выдрина В.А., Яковлева М.П., Ишмуратов Г.Ю.

992

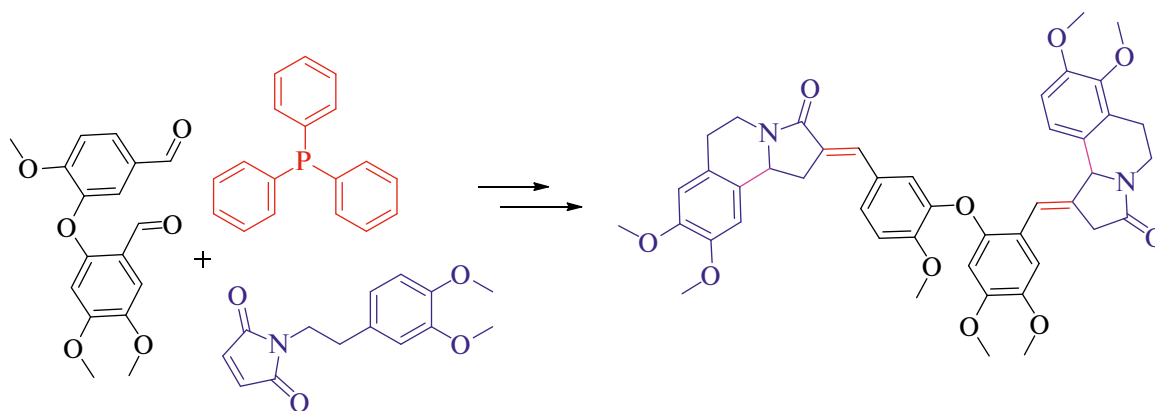


КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Синтез аналога бистетрагидроизохинолиновых алкалоидов на основе *N*-гомовератрилмалеимида

Ремезова Г.В., Сахаутдинова Г.Ф., Сахаутдинов И.М.

997



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Аксенов Н.А.	984	Москалик М.Ю.	973
Великородов А.В.	953	Носачев С.Б.	953
Выдрина В.А.	992	Ремезова Г.В.	997
Ганин А.С.	973	Сахаутдинов И.М.	997
Гараган И.А.	973	Сахаутдинова Г.Ф.	997
Доценко В.В.	984	Собянина М.М.	973
Золотарева Н.В.	953	Спирихин Л.В.	967
Иванова Н.А.	967	Степкина Н.Н.	953
Ишмуратов Г.Ю.	992	Тырков А.Г.	962
Кривоколыско Б.С.	984	Фролов К.А.	984
Кривоколыско С.Г.	984	Шавалеева Г.А.	967
Кутлалиева Э.Н.	953	Юртаева Е.А.	962
Мифтахов М.С.	967	Яковлева М.П.	992

УДК 547.495 + 547.786.1

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЕ В ПРОИЗВОДНЫЕ 4,5-ДИГИДРОИЗОКСАЗОЛА МЕТИЛ(ГЕТАРИЛАЛКИЛ)- N-АЛЛИЛ-N-ФЕНИЛКАРБАМАТОВ

© 2024 г. А. В. Великородов^{a, b, *}, Э. Н. Кутлалиева^{a, b}, Н. В. Золотарева^a,
Н. Н. Степкина^a, С. Б. Носачев^a

^aАстраханский государственный университет им. В.Н. Татищева,
Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 1

^bАстраханский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Поступила в редакцию 30.01.2024 г.

После доработки 11.02.2024 г.

Принята к публикации 13.02.2024 г.

Алкилированием ароматических карбаматов аллилбромидом в условиях межфазного катализа в системе жидкость — жидкость (Ж-Ж) получены соответствующие *N*-аллильные производные арилкарбаматов с выходами 63–71%. Установлено, что циклоприсоединение *N*-оксидов аренкарбонитрилов, генерированных *in situ* из соответствующих оксимов в присутствии хлорамина Т, к аллильному фрагменту при кипячении в этаноле приводит к получению соответствующих производных 4,5-дигидроизоксазола с выходами 89–96%.

Ключевые слова: ароматические *N*-замещенные карбаматы, *N*-алкилирование, аллилбромид, межфазный катализ, триэтилбензиламмония хлорид, *N*-аллил-*O*-*R*-*N*-фенилкарбаматы, 1,3-ди-*полярное* циклоприсоединение *N*-оксидов аренкарбонитрилов, производные 4,5-дигидроизоксазола

DOI: 10.31857/S0514749224090016, EDN: QNZOOU

ВВЕДЕНИЕ

Производные 4,5-дигидроизоксазола обладают широким спектром биологической активности. Среди них найдены вещества с противопаразитарной [1], противомикробной [2–6], противовоспалительной [7], антипролиферативной [8], противогрибковой и антиоксидантной [9], противоопухолевой [10], противомаларийной [11], противотуберкулезной [12] активностью, соединения этого ряда также являются ингибиторами трансклутаминазы 2 человека (TG2) [13].

Методы синтеза производных 4,5-дигидроизоксазола разработаны достаточно хорошо.

Описан метод получения производных 4,5-дигидроизоксазола взаимодействием α, β -ненасыщенных амидов с нитрилоксидами, генерированными *in situ* из гидроксимоилхлоридов [14].

С целью получения 4,5-дигидрооксазольных производных малеопимарового ряда — потенциально биологически активных соединений — впервые изучена реакция аллилзамещенных производных малеопимаровой кислоты с ароматическими нитрилоксидами в условиях синтеза нитрилоксидов из оксимов окислением гипохлоритом натрия в отсутствие или при ультразвуковой активации. Показано,

что взаимодействие реагентов протекает в мягких условиях и региоспецифично приводит к 4,5-дигидроизоксазол-5-илметилпроизводным малеопимаровой кислоты с выходами 77–99% [15]. Найдено, что без ультразвука реакция протекает при комнатной температуре аналогично, но в течение более длительного промежутка времени (7 ч) и с более высоким выходом (96%), поэтому далее все реакции проводили без ультразвуковой активации.

Производные халконов являются важными интермедиатами и играют роль прекурсоров в синтезе новых изоксазолинов. Так, сплавлением (2*E*)-1,3-бис(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии гидроксида натрия в течение 2 ч на масляной бане получен 3,5-бис(4-бромфенил)-4,5-дигидроизоксазол [16]. Другие примеры синтеза производных 4,5-дигидроизоксазола на основе халконов и гидроксиламина гидрохлорида описаны ранее [17–19].

Предложен синтез некоторых оснований Шиффа, содержащих изоксалиновый фрагмент, взаимодействием гидроксиламина гидрохлорида с халконом в среде ледяной уксусной кислоты и этанола при кипячении в течение 18–24 ч [20].

При проведении однореакторной конденсации пинаколиина с диалкилоксалатами и гидрохлоридом гидроксиламина впервые с препаративным выходом получены устойчивые эфиры 5-*трет*-бутил-5-гидрокси-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоновой кислоты [21].

Описана внутримолекулярная циклизация *N*-[(1*E*,3*S*)-1,3-дифенил-3-(фенилсульфанил)

пропилиден]гидроксиламина в производное 4,5-дигидроизоксазола под действием гидроксида натрия в ДМФА [22].

Разработан региоселективный синтез 3,4-диарил-5-карбокси-4,5-дигидроизоксазол-2-оксидов конденсацией арилбензальдегидов с арилнитрометанами с последующим взаимодействием с бромидом этоксикарбонилметилпиридиния и внутримолекулярной циклизацией [23]. Обнаружено, что полученные соединения проявляют противоопухолевую активность.

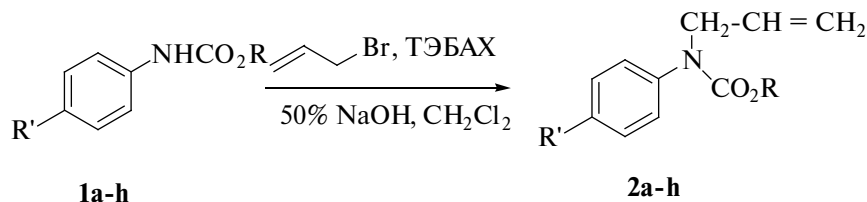
Целью настоящей работы являлось изучение возможности синтеза на основе ароматических карбаматов *N*-аллильных производных и превращений их в новые производные 4,5-дигидроизоксазола, среди которых могут быть найдены соединения с потенциальной биологической активностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения регионаправленности 1,3-диполярного циклоприсоединения к *N*-аллильным производным *N*-фенилкарбаматов *N*-оксидов аренкарбонитрилов, полученных *in situ* из соответствующих оксимов под действием хлорамина Т, нами был осуществлен синтез метил(гетарилалкил)-*N*-аллил-*N*-фенилкарбаматов **2a–i** по реакции алкилирования соответствующих карбаматов **1a–i** аллилбромидом в условиях межфазного катализа в системе жидкость — жидкость (Ж-Ж) (схема 1).

N-Аллилирование проводили при перемешивании на магнитной мешалке при 20°C сме-

Схема 1



1a–h, 2a–h: R = Me, R' = H (**a**); R = Me, R' = 4-Me (**b**); R = Me, R' = 4-MeO (**c**); R = Me, R' = 4-NO₂ (**d**); R = Me, R' = 4-Br (**e**); R = 2-фурилметил, R' = H (**f**), R = 2-морфолиноэтил, R' = H (**g**); R = 2-(пиридин-2-ил)этил (**i**).

си *N*-замещенных ароматических карбаматов, аллилбромид в метиленхлориде в присутствии 50%-ной водной щелочи и триэтилбензиламмония хлорида (ТЭБАХ) в качестве катализатора межфазного переноса, осуществляя мониторинг реакции с помощью ТСХ анализа. Установлено, что оптимальная продолжительность процесса составляет 7 ч.

По завершении реакции реакцию смесь подкисляли соляной кислотой, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали метиленхлоридом, объединенные органические фазы сушили, концентрировали и подвергали хроматографированию на колонке с силикагелем, используя бензол в качестве элюента. Соединения **2a–i** получали в виде масел светло-желтого цвета с выходами 63–71%.

Строение метил(гетарилалкил)-*N*-аллил-*N*-фенилкарбаматов **2a–i** подтверждено методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии, а состав — элементным анализом.

Отметим, что ранее нами были изучены закономерности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-оксидов карбонитрилов к аллил-*N*- и пропаргил-*N*-фенилкарбаматам и установлено, что данные реакции протекают региоспецифично с образованием 3,5-дизамещенных 4,5-дигидроизоксазолов и 1,2-оксазолов с высокими выходами [24, 25].

В настоящей работе нами изучено взаимодействие оксимов ароматических альдегидов с *N*-аллил-*O*-метил-*N*-фенилкарбаматами в при-

сутствии натриевой соли *N*-хлор-*n*-толуолсульфонамида (хлорамина Т). Процесс осуществляли кипячением эквимолярной смеси реагентов в этаноле в течение 5 ч.

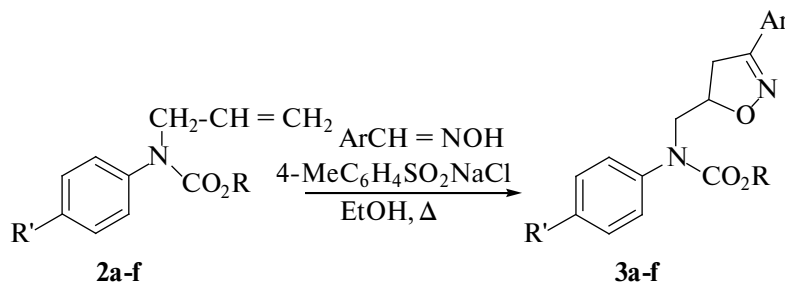
Установлено, что и в этом случае 1,3-диполярное циклоприсоединение аренкарбонитрил-*N*-оксидов к соединениям **2a–f** протекает региоспецифично (схема 2) с образованием соответствующих 3,5-дизамещенных 4,5-дигидроизоксазолов **3a–f** с высокими выходами (89–96%).

Установлено, что циклоприсоединение полученных *N*-оксидов замещенных бензонитрилов протекает региоспецифично с образованием соответствующих 3,5-дизамещенных изоксазолов **3a–f**, строение которых подтверждено методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

В спектрах ЯМР ^1H протоны метиленовой группы изоксазольного цикла при атоме C^4 проявляются в виде 2 дублет дублетных сигналов в области 2.39–3.37 и 3.60–3.67 м.д., а протоны группы проявляются в виде мультиплетного сигнала в более слабом поле (δ 4.86–5.13 м.д.), что не противоречит литературным данным [26–28] и результатам наших предыдущих исследований [23, 24].

Анализ масс-спектров соединений **3a–g** позволяет сделать вывод об образовании 2-арилазиринов в процессе фрагментации молекулярных ионов [29]. Так, в масс-спектрах изоксазолов, наряду с сигналами других фрагментов, при-

Схема 2



2a–f, 3a–f: R = Me, R' = H, Ar = 3-NO₂C₆H₄ (**a**); R = Me, R' = H, Ar = 3,4-OCH₂OC₆H₃ (**b**); R = Me, R' = 4-Me, Ar = 4-BrC₆H₄ (**c**); R = Me, R' = 4-MeO, Ar = 4-MeOC₆H₄ (**d**); R = 2-фуранметил, R' = H, Ar = 4-MeOC₆H₄ (**e**); R = 2-фуранметил, R' = H, Ar = 3-NO₂C₆H₄ (**f**); R = Me, R' = 4-NO₂, Ar = 4-MeOC₆H₄ (**g**)

сутствуют пики с m/z 162 (**3a**, **3f**), 161 (**3b**), 196 (**3c**) и 147 а.е.м. (**3d,e,g**). Такое направление фрагментации также подтверждает образование 3,5-дизамещенных изоксазов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker DRX 500 (США) (500, 126 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$. Спектры ЯМР ^{13}C записаны при полном подавлении спин-спинового взаимодействия С–Н. ИК спектры измерены на ИК Фурье-спектрофотометре InfraLUMFT-02 (Россия) в интервале 4000–400 см^{-1} в KBr. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 («Chemapol», Чехия), проявление в парах йода. Масс-спектры соединений записаны на приборе Finigan MAT INCOS 50 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). В работе использованы коммерческие реактивы фирм «Aldrich», «Alfa Aesar» (США).

Метил-*N*-аллил-*N*-фенилкарбамат (**2a**).

К 3.02 г (0.02 моль) метил-*N*-фенилкарбамата (**1a**) в 25 мл метиленхлорида добавляли при перемешивании 0.17 г ТЭБАХ, 10 г 50%-ного раствора гидроксида натрия и 3.45 мл (0.04 моль) аллилбромид. Реакционную массу энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, выливали в 50 мл воды, подкисляли концентрированной соляной кислотой, органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали 25 мл метиленхлорида. Объединенные органические фазы сушили сернокислым магнием и концентрировали до 10 мл. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент — бензол. Выход 2.41 г (63%), масло слегка желтоватого цвета, n_D^{20} 1.5255. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2880–3105 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром.}}$), 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1616, 1565 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{C}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 3.78 с (3H, NCO_2Me), 4.09 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, J 5.8 Гц), 4.85 д.д (1H $_{\text{цис}}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, J 10.0, 17.0 Гц), 5.17 д.д (1H $_{\text{транс}}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, J 10.0, 17.0 Гц), 5.77–5.85 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.60 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.7 Гц), 6.90–6.95 м (1H $_{\text{аром.}}$), 7.51–

7.55 м (2H $_{\text{аром.}}$). Найдено, %: С 69.45; Н 7.01; N 7.22. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 69.11; Н 6.81; N 7.33.

Метил-*N*-аллил-*N*-(4-метилфенил)карбамат (2b**)** получали аналогично соединению **2a** взаимодействием 3.3 г (0.02 моль) метил-*N*-(*n*-толил)карбамата (**1b**), 3.45 мл (0.04 моль) аллилбромид, 0.17 г ТЭБАХ и 10 г 50%-ного раствора гидроксида натрия. Выход 2.87 г (70%), масло слегка желтоватого цвета, n_D^{20} 1.5240. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2880–3105 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром.}}$), 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1566 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{C}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH_3), 3.78 с (3H, NCO_2Me), 4.10 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, J 5.8 Гц), 4.85 д.д (1H $_{\text{цис}}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, J 10.0, 17.0 Гц), 5.17 д.д (1H $_{\text{транс}}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, J 10.0, 17.0 Гц), 5.77–5.85 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.85 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.6 Гц), 7.13 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.6 Гц). Найдено, %: С 70.71; Н 7.40; N 7.03. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 70.24; Н 7.32; N 6.83.

Метил-*N*-аллил-*N*-(4-метоксифенил)карбамат (2c**)** получали аналогично соединению **2a** взаимодействием 3.62 г (0.02 моль) метил-*N*-(4-метоксифенил)карбамата (**1c**), 3.45 мл (0.04 моль) аллилбромид, 0.17 г ТЭБАХ и 10 г 50%-ного раствора гидроксида натрия. Выход 3.32 г (75%), масло слегка желтоватого цвета, n_D^{20} 1.5280. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2880–3100 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром.}}$), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1565 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{C}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 3.74 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, NCO_2Me), 4.10 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, J 5.8 Гц), 4.85 д.д (1H $_{\text{цис}}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, J 10.0, 17.0 Гц), 5.17 д.д (1H $_{\text{транс}}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, J 10.0, 17.0 Гц), 5.77–5.85 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.73 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.7 Гц), 6.82 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.7 Гц). Найдено, %: С 65.23; Н 6.56; N 6.09. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 65.16; Н 6.79; N 6.33.

Метил-*N*-аллил-*N*-(4-нитрофенил)карбамат (2d**)** получали аналогично соединению **2a** взаимодействием 3.92 г (0.02 моль) метил-*N*-(4-нитрофенил)карбамата (**1d**), 3.45 мл (0.04 моль) аллилбромид, 0.17 г ТЭБАХ и 10 г 50%-ного раствора гидроксида натрия. Выход 3.82 г (81%), масло желтого цвета, n_D^{20} 1.5725. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2880–3100 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром.}}$),

1720 (C=O), 1615, 1570 (C=C, C—C_{аром.}), 1534, 1315 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.78 с (3H, NCO₂Me), 4.10 т (2H, CH₂CH=CH₂, *J* 5.8 Гц), 4.85 д.д (1H^{цис}, CH₂CH=CH₂, *J* 10.0, 17.0 Гц), 5.17 д.д (1H^{транс}, CH₂CH=CH₂, *J* 10.0, 17.0 Гц), 5.77–5.85 м (1H, CH₂CH=CH₂), 7.10 д (2H_{аром.}, *J* 8.7 Гц), 8.21 д (2H_{аром.}, *J* 8.7 Гц). Найдено, %: C 56.02; H 4.97; N 11.67. C₁₁H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 55.93; H 5.08; N 11.86.

Метил-*N*-аллил-*N*-(4-бромфенил)карбамат (2е) получали аналогично соединению **2а** взаимодействием 4.60 г (0.02 моль) метил-*N*-(4-бромфенил)карбамата (**1е**), 3.45 мл (0.04 моль) аллилбромиды, 0.17 г ТЭБАХ и 10 г 50%-ного раствора гидроксида натрия. Выход 4.05 г (75%), масло светло-желтого цвета, *n*_D²⁰ 1.5550. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 2885–3100 (C—H_{аром.}), 1725 (C=O), 1610, 1575 (C=C, C—C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.78 с (3H, NCO₂Me), 4.10 т (2H, CH₂CH=CH₂, *J* 5.8 Гц), 4.85 д.д (1H^{цис}, CH₂CH=CH₂, *J* 10.0, 17.0 Гц), 5.17 д.д (1H^{транс}, CH₂CH=CH₂, *J* 10.0, 17.0 Гц), 5.77–5.85 м (1H, CH₂CH=CH₂), 6.76 д (2H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 7.28 д (2H_{аром.}, *J* 8.4 Гц). Найдено, %: C 48.74; H 4.32; N 4.97. C₁₁H₁₂BrNO₂. Вычислено, %: C 48.89; H 4.44; N 5.19.

2-Фурилметил-*N*-аллил-*N*-фенилкарбамат (2ф) получали аналогично соединению **2а** взаимодействием 4.34 г (0.02 моль) 2-фурилметил-*N*-фенилкарбамата (**1ф**), 3.45 мл (0.04 моль) аллилбромиды, 0.17 г ТЭБАХ и 10 г 50%-ного раствора гидроксида натрия. Выход 3.19 г (62%), масло слегка желтоватого цвета, *n*_D²⁰ 1.5410. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 2880–3105 (C—H_{аром.}), 1720 (C=O), 1635, 1530 (C=C, C—C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 4.25 т (2H, CH₂CH=CH₂, *J* 5.8 Гц), 4.85 д.д (1H^{цис}, CH₂CH=CH₂, *J* 10.0, 17.0 Гц), 4.91 с (2H, OCH₂), 5.17 д.д (1H^{транс}, CH₂CH=CH₂, *J* 10.0, 17.0 Гц), 5.77–5.85 м (1H, CH₂CH=CH₂), 6.45 т (1H_{Фур.}, *J* 3.5 Гц), 6.54 д (1H_{Фур.}, *J* 3.5 Гц), 6.60 д (2H_{аром.}, *J* 8.7 Гц), 6.92 т (1H_{аром.}, *J* 8.7 Гц), 7.53–7.56 м (2H_{аром.}), 7.65 д (1H_{Фур.}, 3.5 Гц). Найдено, %: C 69.87; H 5.60; N 5.39. C₁₅H₁₅NO₃. Вычислено, %: C 70.04; H 5.84; N 5.45.

2-Морфолиноэтил-*N*-аллил-*N*-фенилкарбамат (2г) получали аналогично соединению

2а взаимодействием 5.0 г (0.02 моль) 2-морфолиноэтил-*N*-фенилкарбамата (**1г**), 3.45 мл (0.04 моль) аллилбромиды, 0.17 г ТЭБАХ и 10 г 50%-ного раствора гидроксида натрия. Выход 3.65 г (63%), масло слегка желтоватого цвета, *n*_D²⁰ 1.5300. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 2880–3110 (C—H_{аром.}), 1715 (C=O), 1635, 1530 (C=C, C—C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.32–2.36 м (4H, CH₂NCH₂ морфолина), 2.94–3.01 м (2H, OCH₂CH₂), 3.52–3.67 м (4H, CH₂OCH₂ морфолина), 4.10–4.16 м (2H, OCH₂CH₂), 4.81 т (2H, CH₂CH=CH₂, *J* 5.8 Гц), 4.85 д.д (1H^{цис}, CH₂CH=CH₂, *J* 10.0, 17.0 Гц), 5.17 д.д (1H^{транс}, CH₂CH=CH₂, *J* 10.0, 17.0 Гц), 5.77–5.85 м (1H, CH₂CH=CH₂), 6.57 д (2H_{аром.}, *J* 8.7 Гц), 6.95 т (1H_{аром.}, *J* 8.7 Гц), 7.51–7.56 м (2H_{аром.}). Найдено, %: C 66.18; H 7.37; N 9.51. C₁₆H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: C 66.21; H 7.59; N 9.66.

2-(2-Пиридинил)этил-*N*-аллил-*N*-фенилкарбамат (2h) получали аналогично соединению **2а** взаимодействием 4.84 г (0.02 моль) 2-(2-пиридинил)этил-*N*-фенилкарбамата (**1h**), 3.45 мл (0.04 моль) аллилбромиды, 0.17 г ТЭБАХ и 10 г 50%-ного раствора гидроксида натрия. Выход 3.44 г (61%), масло слегка желтоватого цвета, *n*_D²⁰ 1.5515. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 2880–3105 (C—H_{аром.}), 1720 (C=O), 1635, 1565 (C=C, C—C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.08–3.12 м (2H, OCH₂CH₂), 4.32–4.36 м (2H, OCH₂CH₂), 4.28 т (2H, CH₂CH=CH₂, *J* 5.8 Гц), 4.85 д.д (1H^{цис}, CH₂CH=CH₂, *J* 10.0, 17.0 Гц), 5.17 д.д (1H^{транс}, CH₂CH=CH₂, *J* 10.0, 17.0 Гц), 5.77–5.85 м (1H, CH₂CH=CH₂), 6.61 д (2H_{аром.}, *J* 8.7 Гц), 6.91–6.95 м (1H_{аром.}), 7.03 т (1H_{аром.}, *J* 5.0 Гц), 7.20 д (1H_{аром.}, *J* 5.0 Гц), 7.47–7.56 м (3H_{аром.}), 8.42 д (1H_{аром.}, *J* 5.0 Гц). Найдено, %: C 72.07; H 6.19; N 10.01. C₁₇H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: C 72.34; H 6.38; N 9.93.

Метил-*N*-{[3-(3-нитрофенил)-4,5-дигидро-5-изоксазолил]метил}-*N*-фенилкарбамат (3а). Смесь 0.26 г (1.35 ммоль) метил-*N*-аллил-*N*-фенилкарбамата (**2а**), 0.22 г (1.35 ммоль) оксима 3-нитробензальдегида, 0.38 г (1.35 ммоль) хлорамина Т в 25 мл этанола кипятили 5 ч, растворитель удаляли. Остаток обрабатывали (2 × 25 мл) метиленхлоридом, экстракт

промывали водой (2 × 30 мл), 1н. раствором гидроксида натрия, сушили безводным сульфатом натрия. Раствор концентрировали и к остатку прибавляли 5 мл диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.46 г (96%), бесцветные кристаллы, т.пл. 154–156°C (из хлороформа). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1710 (C=O), 1610, 1565 (C=C, C–C_{аром.}), 1532, 1295 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.23 д.д. (1H, H⁴, *J* 5.0, 13.2 Гц), 3.55 д.д. (1H, H⁴, *J* 5.0, 13.2 Гц), 3.63 с (3H, NCO₂Me), 3.85 д (2H, OCH₂, *J* 4.4 Гц), 4.86–4.95 м (1H, H⁵), 7.25–7.55 м (5H_{аром.}), 7.75 т (1H_{аром.}, *J* 7.7 Гц), 8.08 т (1H_{аром.}, *J* 7.7 Гц), 8.32 д (1H_{аром.}, *J* 7.7 Гц), 8.37 с (1H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 43.28 (C⁴), 49.21 (CH₂), 54.07 (OCH₃), 74.38 (C⁵), 121.89, 125.72, 126.89, 127.84, 130.49, 133.20, 134.51, 143.48, 148.77 (C_{Ar}), 155.28 (C=O), 161.82 (C=N). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 355 (20) [M]⁺, 236 (5), 205 (100), 191 (30), 162 (24), 148 (25), 123 (20), 119 (95), 77 (15). Найдено, %: C 60.79; H 4.54; N 11.67. C₁₈H₁₇N₃O₅. Вычислено, %: C 60.85; H 4.79; N 11.83. *M* 355.

Метил-*N*-{[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-4,5-дигидро-5-изоксазолил]метил}-*N*-фенилкарбамат (3b) получали аналогично соединению **3a** взаимодействием 0.26 г (1.35 ммоль) метил-*N*-аллил-*N*-фенилкарбамата (**2a**), 0.223 г (1.35 ммоль) оксима гелиотропина, 0.38 г (1.35 ммоль) хлорамина Т. Выход 0.44 г (92%), бесцветные кристаллы, т.пл. 152–154°C (из хлороформа). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1715 (C=O), 1610, 1575, 1565 (C=C, C–C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.37 д.д. (1H, H⁴, *J* 5.1, 13.1 Гц), 3.60 д.д. (1H, H⁴, *J* 5.1, 13.1 Гц), 3.65 с (3H, NCO₂Me), 3.89 д (2H, OCH₂, *J* 4.3 Гц), 5.07–5.13 м (1H, H⁵), 5.87 с (2H, OCH₂O), 6.35 с (1H_{аром.}), 6.59–6.64 м (3H_{аром.}), 6.85 т (1H_{аром.}, *J* 7.8 Гц), 7.46–7.52 м (2H_{аром.}), 7.65 д (1H_{аром.}, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 43.49 (C⁴), 49.20 (CH₂), 54.07 (OCH₃), 74.40 (C⁵), 101.01 (OCH₂O), 107.95, 111.62, 122.93, 125.38, 126.68, 127.82, 128.79, 143.48, 148.89, 151.08 (C_{Ar}), 155.28 (C=O), 161.13 (C=N). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 354 (18) [M]⁺, 235 (7), 204 (199), 190 (30), 161 (25), 147 (27), 121 (23), 119 (96), 77 (10). Найдено, %: C 64.29; H 4.84; N 7.64. C₁₉H₁₈N₂O₅. Вычислено, %: C 64.41; H 5.08; N 7.91. *M* 354.

Метил-*N*-{[3-(4-бромфенил)-4,5-дигидро-5-изоксазолил]метил}-*N*-(4-метилфенил)карбамат (3c) получали аналогично соединению **3a** взаимодействием 0.26 г (1.35 ммоль) метил-*N*-аллил-*N*-(4-метилфенил)карбамата (**2b**), 0.27 г (1.35 ммоль) оксима 4-бромбензальдегида, 0.38 г (1.35 ммоль) хлорамина Т. Выход 0.51 г (94%), бесцветные кристаллы, т.пл. 130–133°C (из хлороформа). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1713 (C=O), 1620, 1575 (C=C, C–C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.23 с (3H, Me), 2.39 д.д. (1H, H⁴, *J* 4.9, 12.8 Гц), 3.60 д.д. (1H, H⁴, *J* 4.9, 12.8 Гц), 3.65 с (3H, NCO₂Me), 3.89 д (2H, OCH₂, *J* 4.4 Гц), 5.08–5.13 м (1H, H⁵), 6.88 д (2H_{аром.}, *J* 8.6 Гц), 7.10 д (2H_{аром.}, *J* 8.6 Гц), 7.80 д (2H_{аром.}, *J* 8.3 Гц), 7.87 д (2H_{аром.}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.79 (Me), 43.39 (C⁴), 48.12 (CH₂), 54.09 (NCO₂Me), 74.28 (C⁵), 119.26, 123.8, 127.87, 128.48, 129.54, 131.80, 135.85, 144.81 (C_{Ar}), 155.13 (C=O), 159.31 (C=N). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 404 (5) [M+1]⁺, 403 (5) [M]⁺, 270 (4), 239 (100), 225 (32), 196 (30), 182 (25), 156 (20), 133 (84), 77 (10). Найдено, %: C 56.43; H 4.35; N 6.68. C₁₉H₁₉BrN₂O₃. Вычислено, %: C 56.58; H 4.71; N 6.95. *M* 403.

Метил-*N*-(4-метоксифенил)-*N*-{[3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-5-изоксазолил]метил}-карбамат (3d) получали аналогично соединению **3a** взаимодействием 0.298 г (1.35 ммоль) метил-*N*-аллил-*N*-(4-метоксифенил)карбамата (**2c**), 0.204 г (1.35 ммоль) оксима 4-метоксибензальдегида, 0.38 г (1.35 ммоль) хлорамина Т. Выход 0.44 г (89%), бесцветные кристаллы, т.пл. 97–99°C (из хлороформа). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1715 (C=O), 1620, 1575 (C=C, C–C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.36 д.д. (1H, H⁴, *J* 4.5, 12 Гц), 3.58 д.д. (1H, H⁴, *J* 4.5, 12 Гц), 3.65 с (3H, NCO₂Me), 3.71 с (3H, OMe), 3.74 с (3H, OMe), 3.91 д (2H, OCH₂, *J* 4.4 Гц), 5.09–5.14 м (1H, H⁵), 6.65–6.74 м (4H_{аром.}), 6.81 д (2H_{аром.}, *J* 8.5 Гц), 7.83 д (2H_{аром.}, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 37.28 (OMe), 43.32 (C⁴), 49.18 (CH₂), 54.18 (NCO₂Me), 55.45 (OMe), 114.78, 115.72, 122.21, 124.01, 127.87, 137.62, 160.85 (C_{Ar}), 154.03 (C=O), 158.23 (C=N). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 370 (10) [M]⁺, 221 (7), 190 (100), 176 (30), 149 (78), 147 (27), 133 (27), 107 (5), 77 (10). Найдено, %:

C 64.72; H 6.03; N 7.35. $C_{20}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: C 64.86; H 5.95; N 7.57. *M* 370.

2-Фурилметил-*N*-{[3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-5-изоксазолил]метил}-*N*-фенилкарбамат (3e) получали аналогично соединению **3a** взаимодействием 0.347 г (1.35 ммоль) 2-фурилметил-*N*-аллил-*N*-фенилкарбамата (**2f**), 0.204 г (1.35 ммоль) оксима 4-метоксибензальдегида, 0.38 г (1.35 ммоль) хлорамина Т. Выход 0.47 г (93%), бесцветные кристаллы, т.пл. 97–99°C (из хлороформа). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1710 (C=O), 1615, 1565 (C=C, C–C_{аром.}). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.34 д.д (1H, H⁴, *J* 4.5, 12.1 Гц), 3.60 д.д (1H, H⁴, *J* 4.5, 12.1 Гц), 3.70 с (3H, OMe), 3.89 д (2H, OCH₂, *J* 4.4 Гц), 4.92 с (2H, OCH₂), 5.09–5.14 м (1H, H⁵), 6.45 д (1H_{аром.}, *J* 3.2 Гц), 6.54 д (1H_{аром.}, *J* 3.2 Гц), 6.60 д (2H_{аром.}, *J* 8.7 Гц), 6.68 д (2H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 6.86–6.92 м (1H_{аром.}), 7.46–7.52 м (2H_{аром.}), 7.65 д (1H_{аром.}, *J* 3.2 Гц), 7.84 д (2H_{аром.}, *J* 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 37.14 (OMe), 43.34 (C⁴), 49.18 (CH₂), 66.14 (OCH₂), 74.41 (C⁵), 109.28, 112.74, 114.84, 124.51, 126.64, 127.84, 128.18, 128.89, 143.47, 144.27, 160.74 (C_{Ar}), 155.14 (C=O), 159.92 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 406 (3) [M]⁺, 287 (2), 190 (100), 176 (25), 147 (30), 133 (26), 119 (90), 107 (20), 77 (14). Найдено, %: C 68.02; H 5.12; N 6.67. $C_{23}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: C 67.98; H 5.42; N 6.90. *M* 406.

2-Фурилметил-*N*-{[3-(3-нитрофенил)-4,5-дигидро-5-изоксазолил]метил}-*N*-фенилкарбамат (3f) получали аналогично соединению **3a** взаимодействием 0.347 г (1.35 ммоль) 2-фурилметил-*N*-аллил-*N*-фенилкарбамата (**2f**), 0.224 г (1.35 ммоль) оксима 3-нитробензальдегида, 0.38 г (1.35 ммоль) хлорамина Т. Выход 0.54 г (95%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 100–103°C (из хлороформа). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1715 (C=O), 1615, 1570 (C=C, C–C_{аром.}), 1538, 1295 (NO₂). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.35 д.д (1H, H⁴, *J* 4.5, 12.2 Гц), 3.67 д.д (1H, H⁴, *J* 4.5, 12.2 Гц), 3.90 д (2H, OCH₂, *J* 4.4 Гц), 4.91 с (2H, OCH₂), 5.07–5.14 м (1H, H⁵), 6.44 д (1H_{аром.}, *J* 3.1 Гц), 6.55 д (1H_{аром.}, *J* 3.1 Гц), 6.64 д (2H_{аром.}, *J* 8.8 Гц), 6.86–6.89 м (1H_{аром.}), 7.50 т (2H_{аром.}, *J* 8.8 Гц), 7.65 д (1H_{аром.}, *J* 3.1 Гц), 7.84 с (1H_{аром.}), 7.86–7.96 м (2H_{аром.}), 8.09 д (1H_{аром.}, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 43.55 (C⁴), 48.42 (CH₂),

66.12 (OCH₂), 109.38, 113.54, 122.14, 125.68, 126.74, 127.94, 128.84, 130.51, 133.36, 135.32, 143.34, 144.20, 144.69, 148.76 (C_{Ar}), 154.11 (C=O), 161.87 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 421 (5) [M]⁺, 302 (15), 205 (100), 191 (20), 162 (30), 148 (10), 122 (7), 119 (87), 77 (12). Найдено, %: C 62.54; H 4.48; N 9.72. $C_{22}H_{19}N_3O_6$. Вычислено, %: C 62.71; H 4.51; N 9.98. *M* 421.

Метил-*N*-[3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-5-изоксазолил]метил-*N*-(4-нитрофенил)карбамат (3g) получали аналогично соединению **3a** взаимодействием 0.319 г (1.35 ммоль) метил-*N*-аллил-*N*-(4-нитрофенил)карбамата (**2d**), 0.204 г (1.35 ммоль) оксима 4-метоксибензальдегида, 0.38 г (1.35 ммоль) хлорамина Т. Выход 0.50 г (96%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 115–118°C (из хлороформа). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1710 (C=O), 1615, 1565 (C=C, C–C_{аром.}). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.40 д.д (1H, H⁴, *J* 4.4, 12.1 Гц), 3.60 д.д (1H, H⁴, *J* 4.4, 12.1 Гц), 3.64 с (3H, NCO₂Me), 3.70 с (3H, OMe), 3.91 д (2H, OCH₂, *J* 4.3 Гц), 5.08–5.13 м (1H, H⁵), 6.68 д (2H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 7.12 д (2H_{аром.}, *J* 8.7 Гц), 7.83 д (2H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 8.18 д (2H_{аром.}, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 37.43 (OMe), 43.41 (C⁴), 48.35 (CH₂), 54.17 (NCO₂Me), 74.32 (C⁵), 114.72, 120.28, 122.98, 127.54, 128.12, 144.84, 148.03, 160.84 (C_{Ar}), 155.24 (C=O), 159.20 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 385 (7) [M]⁺, 221 (14), 190 (100), 176 (12), 164 (53), 147 (30), 133 (20), 107 (12), 77 (10). Найдено, %: C 59.04; H 5.06; N 10.56. $C_{19}H_{19}N_3O_6$. Вычислено, %: C 59.22; H 4.94; N 10.91. *M* 385.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алкилированием метил(гетарилалкил)-*N*-фенилкарбаматов аллилбромидов в метиленхлориде в присутствии 50%-ного раствора гидроксида натрия и межфазного катализатора триэтилбензиламмония хлорида получены *N*-аллильные производные. 1,3-Диполярное циклоприсоединение к метил(гетарилалкил)-*N*-аллил-*N*-фенилкарбаматам *N*-оксидов аренкарбонитрилов, полученных *in situ* из соответствующих оксимов ароматических альдегидов под действием хлорамина Т, протекает региоспецифично с образованием новых 3,5-дизамещенных производных 4,5-дигидроизоксазола.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Великородов Анатолий Валериевич, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0001-9802-8252>

Кутлалиева Эльвина Нуритдиновна, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0002-9712-4223>

Золотарева Наталья Валерьевна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-3209-2929>

Степкина Надежда Николаевна, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0001-8603-3951>

Носачев Святослав Борисович, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0001-8469-5425>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ozoe Y., Asahi M., Ozoe F., Nakahira K., Mita T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *391*, 744–749. doi 10.1016/j.bbrc.2009.11.131
- Andrade Danin Barbosa G., Aguiar A.P., Carvalho E.M., Rocha Nogueira J.M. *Lett. Drug Des. Dis.* **2019**, *16*, 364–369. doi 10.2174/1570180815666180627115606
- Song D., Bi F., Zhang N., Qin Y., Liu X., Teng Y., Ma Sh. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115729. doi 10.1016/j.bmc.2020.115729
- Jayashankara B., Lokanatha Rai K.M. *ARKIVOC.* **2008** (xi), 75–85. doi 10.3998/ark.5550190.0009.b07
- Patel A.J., Patel M.P. *Indian J. Adv. Chem. Sci.* **2016**, *4*, 409–420.
- Alshamari A., Al-Qudah M., Hamadeh F., Al-Momani L., Abu-Orabi S. *Molecules.* **2020**, *25*, 4271. doi 10.3390/molecules25184271
- Molina C.T., Aguiar A.P. *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 535–538. doi 10.1515/HC.2003.9.5.535
- Maksimenko A.S., Kislyi V.P., Chernysheva N.B., Strelenko Yu.A., Zubavichus Ya.V., Khrustalev V.N., Semenova M.N., Semenov V.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4260–4270. doi 10.1002/ejoc.201900643
- Kumar K.A., Lokeshwari D.M., Kumar G.V. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2012**, *4*, 236–239.
- Kamal A., Bharathi E.V., Reddy J.S., Ramaiah M.J., Dastagiri D., Reddy K.M., Viswanath A., Reddy T.L., Shaik T.B., Pushpavalli S.N.C.V.L., Bhadra M.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 691–703. doi 10.1016/j.ejmech.2010.12.004
- Putarov N.B., Cruz J.S., Carvalho E.M., Mendonça D.S., Sampaio A.L.F., Nogueira J.M.R., Costa G.L., Aguiar A.P. *Rev. Virtual Quim.* **2020**, *12*, 345–355.
- Sun R.D., Lee R.B., Tangallapally R.P., Lee R.E. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 460–472. doi 10.1016/j.ejmech.2008.04.007
- Dafik L., Khosla C. *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 58–66. doi 10.1016/j.chembiol.2010.11.004
- Ros A., Alvarez E., Dietrich E., Fernández R., Lassaletta J.M. *Synlett.* **2005**, 2899–2904. doi 10.1055/s-2005-921894
- Вафина Г.Ф., Мухамедьянова А.А., Ханова М.Д., Спирихин Л.В. *ХТС.* **2018**, *54*, 796–803. [Vafina G.F., Mukhamed'yanova A.A., Khanova M.D., Spirikhin L.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 796–803]. doi 10.1007/s10593-018-2352-5
- Al-Abbasee M.J.T., Al-Hilali B.M.I., Hussein A.K. *Int. J. Rec. Sci. Res.* **2018**, *9*, 24738–24744. doi 10.24327/ijrsr.2018.0903.1718
- Abbas A.F., Turki A.A., Hameed A.J. *J. Mater. Environ. Sci.* **2012**, *3*, 1071–1078.
- Samshuddin S., Butcher R.J., Akkurt M., Narayana B., Yathirajand H.S. *Acta Cryst.* **2011**, *E67*, o1975–o1976. doi 10.1107/S1600536811026833
- Bhardwaj S., Bendi A., Singh L. *Curr. Org. Synth.* **2022**, *19*, 643–663. doi 10.2174/1570179419666220127143141
- Abdul-Bary M., Hadd B. *2nd Int. Conf. Mat. Eng. Sci. (IConMEAS 2019) AIP Conf. Proc.* **2020**, *2213*, 020091–1. doi 10.1063/5.0000320
- Виноградов А.Н., Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. *Башкирский хим. ж.* **2014**, *21*, 104–106.
- Zielinska-Błajet M., Kowalczyk R., Skarzewski J. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 5235–5240. doi 10.1016/j.tet.2005.03.085
- Chernysheva N.B., Maksimenko A.S., Andreyanov F.A., Kislyi V.P., Strelenko Yu.A., Khrustalev V.N., Semenova M.N., Semenov V.V. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 6728–6735. doi 10.1016/j.tet.2017.10.016

24. Великородов А.В., Мочалин В.Б. *ЖОрХ*, **2001**, 37, 93–96 [Velikorodov A.V., Mochalin V.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 83–86]. doi 10.1023/A:1012329518308
25. Великородов А.В., Бакова О.В., Мочалин В.Б. *ЖОрХ*. **2002**, 38, 72–74 [Velikorodov A.V., Bakova O.V., Mochalin V.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 66–69]. doi 10.1023/A:1015302724908
26. Bogdanov V.S., Aitzhanova M.A., Abronin I.A., Medvedskaya A.B. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1980**, 305–316.
27. Chrisope D.R., Keel R.A., Baumstark A.L., Boykin D.W. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 795–798. doi 10.1002/jhet.5570180433
28. Barnet K. *Angew. Chem.* **1985**, 97, 231–232. doi 10.1002/ange.19850970326
29. Kondo Y., Uchiyama D., Sakamoto T., Yamanaka H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4249–4250.

Synthesis and Transformation into 4,5-Dihydroisoxazole Derivatives of Methyl(hetarylalkyl)-*N*-allyl-*N*-phenylcarbamates

A. V. Velikorodov^{a, b, *}, E. N. Kutlalieva^{a, b}, N. V. Zolotareva^a, N. N. Stepkina^a, and S. B. Nosachev^a

^a*Astrakhan Tatishchev State University, pl. Shahumyana, 1, Astrakhan, 414000 Russia*

^b*Astrakhan State Medical University, ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, 414000 Russia*

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Received January 1, 2024; revised February 11, 2024; accepted February 13, 2024

By alkylation of aromatic carbamates with allyl bromide under liquid-liquid phase transfer catalysis, the corresponding *N*-allyl derivatives of aryl carbamates were obtained in 63–71% yields. It has been established that the cycloaddition of arene carbonitrile *N*-oxides, generated in situ from the corresponding oximes in the presence of chloramine T, to the allylic fragment upon boiling in ethanol leads to the production of the corresponding 4,5-dihydroisoxazole derivatives in 89–96% yields.

Keywords: aromatic *N*-substituted carbamates, *N*-alkylation, allyl bromide, phase transfer catalysis, triethylbenzylammonium chloride, *N*-allyl-*O*-*R*-*N*-phenylcarbamates, 1,3-dipolar cycloaddition of arene carbonitrile *N*-oxides, 4,5-dihydroisoxazole derivatives

УДК 547.235+547.7

ЗАМЕЩЕННЫЕ ДИНИТРОАЦЕТОНИТРИЛА В РЕАКЦИИ С ИЗОХИНОЛИНОМ В ПРИСУТСТВИИ ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

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

^бФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева»,
Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 20а

*e-mail: tyrkov@rambler.ru

Поступила в редакцию 23.01.2024 г.

После доработки 11.02.2024 г.

Принята к публикации 14.02.2024 г.

Реакция замещенных динитроацетонитрила с изохинолином в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбонической кислоты завершается образованием продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения — смеси диастереоизомерных диметил-2-динитрометил-1,1*в*H-пиримидо[2,1-*а*]изохинолин-3,4-дикарбоксилатов. Полученные соединения можно рассматривать как перспективные синтоны, обладающие потенциальной противотуберкулезной и фунгицидной активностью.

Ключевые слова: замещенные динитроацетонитрила, изохинолин, диметиловый эфир ацетилендикарбонической кислоты, трехкомпонентная гетероциклизация, 1,3-диполярное циклоприсоединение, диметил-2-динитрометил-1,1*в*H-пиримидо[2,1-*а*]изохинолин-3,4-дикарбоксилаты

DOI: 10.31857/S0514749224090026, EDN: QNYQQH

ВВЕДЕНИЕ

Ранее были исследованы реакции замещенных (тринитро-, этилдинитро- и галогендинитроацетонитрилов) с алифатическими диазосоединениями, *N*-оксидами нитрилов, которые в зависимости от природы полинитрометанов завершились получением целого ряда конечных продуктов: 4-динитрометил-1,2,3-триазолов, *N*-оксида 3-нитроизоксазолина, 1-галоген-2,2,2-тринитроэтана, нитроалкенов и 5-динитрометил-1,2,4-оксадиазолов [1–5]. Этими реакциями ограничиваются сведения о полинитрометильных соединениях с 1,3 — диполями. Таким образом, изучение синтетического потенциала реакций замещенных

динитроацетонитрилов представляется весьма актуальной задачей. Цель исследования изучение взаимодействия полинитрометанов **1a–e** с 1,3 — диполем полученным из изохинолина **2** в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбонической кислоты **3**. Установлено, что реакция трехкомпонентной гетероциклизации полинитрометанов **1a–e** с изохинолином **2** и реагентом **3** в среде осушенного ацетонитрила завершается образованием ранее неизвестных аддуктов — замещенных диметил-2-динитрометил-1,1*в*H-пиримидо[2,1-*а*]изохинолин-3,4-дикарбоксилатов **4a–e** с выходом 52–65% (схема). Дополнительно из реакционной смеси выделены неидентифицированные смолообразные вещества с выходом 22–24%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер конечных продуктов реакции позволяет предположить, что в результате взаимодействия реагента **2** с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **3** генерируется активный азотистый 1,3-диполь **A**. Последний в результате циклоприсоединения к молекулам дипольярофильных соединений **1a–e** через интермедиатные соединения **B** стабилизируется в конечные продукты **4a–e**. В этой реакции полинитрометаны выступают в качестве активированных замещенной динитрометильной группой дипольярофилов, а интермедиат **A** — в качестве 1,3-диполя. Возможность генерации 1,3-диполя **A** данным методом показана ранее [6].

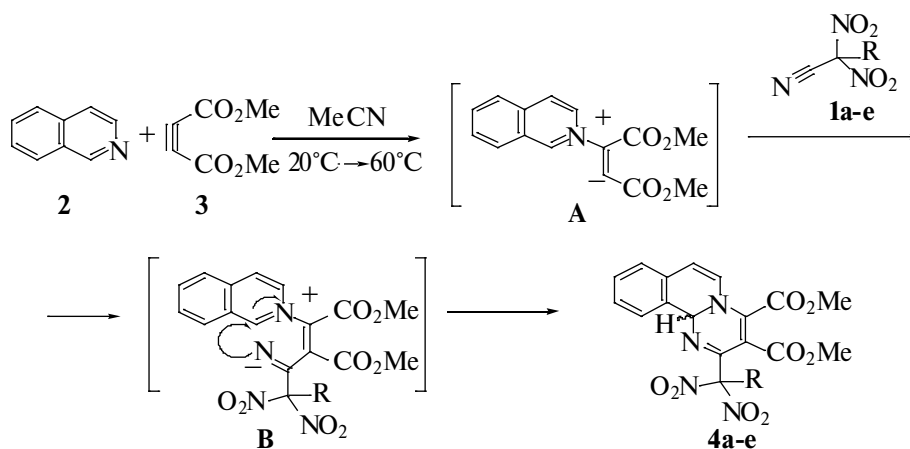
Структура соединений **4a–e** установлена методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F спектроскопии, масс-спектрометрии, а состав — данными элементного анализа. ИК спектры характеризуется отсутствием полос поглощения валентных колебаний группы CN при 2250–2260 cm^{-1} . Уменьшение разности частот асимметричных и симметричных валентных колебаний группы NO_2 до 280–300 cm^{-1} в продуктах **4a–e**, по сравнению с исходными полинитрометанами (320–350 cm^{-1}) **1a–e**, можно объяснить отсутствием электроноакцепторной нитрильной группы в циклоаддуктах **4a–e**. Кроме того, в ИК спектре соединения **4e** удалось зафиксировать ин-

тенсивную полосу поглощения при 1080 cm^{-1} , отражающую присутствие атома фтора в этом циклоаддукте.

Анализ спектров ЯМР ^1H показал, что целевые продукты **4a–e** представляют собой смеси диастереоизомерных форм в соотношении 60:40 (рисунок). Метод колоночной хроматографии не позволил нам выделить индивидуальные диастереоизомеры.

Спектры ЯМР ^1H основных диастереоизомеров характеризуется присутствием синглетных сигналов протонов при атоме C^6 пиридинового цикла в диапазоне 6.64–6.67 м.д., отсутствующие в исходных соединениях. В спектрах ЯМР ^{13}C основных диастереоизомеров сигналы атомов углерода C^6 зафиксированы в области 74 м.д. Присутствие атома F в соединении **4e** подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{19}F сигнала при 12.2 м.д. В масс-спектрах полученных соединений **4a–e**, кроме малоинтенсивных пиков молекулярных ионов и фрагментов $[M - 1]^+$, удалось зафиксировать пики ионов процесса диссоциативной ионизации, протекающей по типу “ретро-1,3-циклоприсоединения” по связям N^1-C^6 и C^2-C^3 пиридинового цикла. Следует отметить, что в масс-спектрах целевых соединений, кроме вышеперечисленных сигналов, присутствует широкий набор пиков ионов, которым можно припи-

Схема



1a–e, **4a–e**: R = NO_2 (**a**), CO_2Et (**b**), CO_2Me (**c**), Cl (**d**), F (**e**)

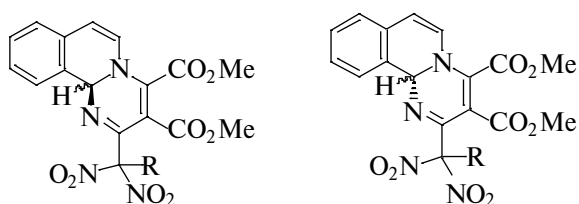


Рис. Диастереоизомерные формы соединений **4a–e**:
R = NO₂ (a), CO₂Et (b), CO₂Me (c), Cl (d), F (e).

сать несколько брутто-формулы, что в итоге затрудняет более детальную интерпретацию масс-спектрограмм.

Присутствие в структуре полученных соединений изохинолинового и пиримидинового циклов и замещенной динитрометильной группы позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биологически активных соединений с противотуберкулезной и фунгицидной активностью [7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Замещенные полинитрометильные соединения **1a–e** получали по методикам из литературы [8–10], реагенты **2** и **3** использовали марки “х.ч.” фирмы “ALDRICH”.

ИК спектры полученных веществ **4a–e** снимали на спектрофотометре InfraLUM FT–02 (Россия) в хлороформе в интервале частот 4000–400 см^{–1}. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F записаны на приборе Bruker Avance II 300 SF (Германия) с рабочей частотой соответственно 500 и 125 МГц в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт — ГМДС или внешний стандарт — CF₃CO₂H для спектра ЯМР ¹⁹F. Масс-спектрометрическое исследование проведено на приборе Finnigan SSQ–7000 (США) в режиме прямого ввода, энергия ионизации 70 эВ, температура испарения образца 500–550 °С. Ход реакции контролировали методом восходящей ТСХ на пластинах Silufol UV–254 в системе растворителей ацетон–гексан, 2:3, проявление парами йода [11]. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS–анализаторе Euro EA–3000 фирмы Euro Vector (Италия), температура плавления или разложения определена на приборе Stuart SMP 10 (Германия).

Диметил-2-динитрометил-11*в*-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилаты **4a–e**.

Общая методика. К энергично перемешиваемой в течение 20 мин. при 20 °С смеси 5 ммоль изохинолина **2** в 10 мл осушенного ацетонитрила и 5 ммоль диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты **3** в 10 мл того же растворителя по каплям добавляли раствор 5 ммоль реагентов **1a–e** в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Растворитель упаривали под вакуумом, остаток хроматографировали на нисходящей стеклянной колонке (10 × 500 мм), заполненной активированным силикагелем марки Silicagel 100/400 μ с использованием растворителей ряда Траппе. Элюент для соединений **4a–e** — бензол.

Диметил-2-тринитрометил-11*в*-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилат (**4a**).

Выход 1.453 г (65%), белые кристаллы, т.пл. 121–124 °С. ИК спектр, ν, см^{–1}: 1770–1720 с (C=O), 1635 ср (C=C), 1600, 1300 с (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (основного диастереоизомера), δ, м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O), 3.81 с (3H, CH₃O), 6.67 с (1H, C⁶H), 7.56–7.82 м (6H_{изохин.}, ³J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (основного диастереоизомера), δ, м.д.: 51.3 (CH₃), 51.5 (CH₃), 74.5 (C⁶), 101.2–140.4 (C_{изохин.}), 105.3 (C⁷), 110.8 (C³), 143.4 (C⁴), 165.1 (C=O), 167.8 (C=O), 173.6 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 447 (15) [M]⁺, 446 (5), 271 (32), 176 (15), 30 (100) [NO]⁺. Найдено, %: C 45.47; H 2.76; N 15.49. C₁₇H₁₃N₅O₁₀. Вычислено, %: C 45.64; H 2.91; N 15.66. *M* 447.35.

Диметил-2-(1,1-динитро-2-этокси-2-оксоэтил)-11*в*-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилат (**4b**).

Выход 1.382 г (58%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 74–77 °С. ИК-спектр, ν, см^{–1}: 1770–1730 с (C=O), 1635 ср (C=C), 1590, 1580, 1300 с (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (основного диастереоизомера), δ, м.д.: 1.32 т (3H, CH₃, ³J 8.0 Гц), 3.80 с (3H, CH₃O), 3.82 с (3H, CH₃O), 4.53 к (2H, CH₂, ³J 8.0 Гц), 6.65 с (1H, C⁶H), 7.55–7.81 м (6H_{изохин.}, ³J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (основного диастереоизомера), δ, м.д.: 14.4 (CH₃), 51.2 (CH₃), 51.4 (CH₃), 56.8 (CH₂), 74.3 (C⁶), 95.5 (C⁷), 101.1–140.3 (C_{изохин.}), 111.3 (C³), 143.3 (C⁴), 165.1 (C=O), 166.8 (C=O), 173.5 (C²), 182.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 474 (12) [M]⁺, 473 (8), 271 (30), 203 (10), 30 (100).

[NO]⁺. Найдено, %: С 50.48; Н 3.65; N 11.65. C₂₀H₁₈N₄O₁₀. Вычислено, %: С 50.63; Н 3.80; N 11.81. *M* 474.42.

Диметил-2-(1,1-динитро-2-метокси-2-оксометил)-11*в*H-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилат (4с). Выход 1.381 г (60 %), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 82–85 °С. ИК спектр, ν , см^{–1}: 1770–1730 с (C=O), 1635 с_p (C=C), 1590, 1580, 1300 с (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O), 3.82 с (3H, CH₃O), 3.85 с (3H, CH₃O), 6.65 с (1H, C⁶H), 7.54–7.82 м (6H_{изохин.}, ³*J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 14.4 (CH₃), 51.2 (CH₃), 51.4 (CH₃), 56.8 (CH₂), 74.3 (C⁶), 95.2 (C⁷), 101.1–140.3 (C_{изохин.}), 111.3 (C³), 143.3 (C⁴), 165.1 (C=O), 166.8 (C=O), 173.5 (C²), 182.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 460 (15) [M]⁺, 459 (5), 271 (34), 189 (12), 30 (100) [NO]⁺. Найдено, %: С 49.43; Н 3.33; N 12.03. C₁₉H₁₆N₄O₁₀. Вычислено, %: С 49.57; Н 3.48; N 12.17. *M* 460.29.

Диметил-2-динитрохлорметил-11*в*H-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилат (4д). Выход 1.134 г (52 %), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 83–86 °С. ИК спектр, ν , см^{–1}: 1765–1720 с (C=O), 1635 с_p (C=C), 1610, 1340 с (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O), 3.81 с (3H, CH₃O), 6.64 с (1H, C⁶H), 7.54–7.79 м (6H_{изохин.}, ³*J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 51.3 (CH₃), 51.5 (CH₃), 74.2 (C⁶), 92.6 (C⁷), 101.2–140.1 (C_{изохин.}), 111.2 (C³), 143.1 (C⁴), 165.2 (C=O), 166.5 (C=O), 172.4 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 436 (12) [M]⁺, 435 (5), 271 (35), 165 (10), 30 (100) [NO]⁺. Найдено, %: С 46.58; Н 2.83; N 12.66. C₁₇H₁₃ClN₄O₈. Вычислено, %: С 46.74; Н 2.98; N 12.83. *M* 436.79.

Диметил-2-динитрофторметил-11*в*H-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилат (4е). Выход 1.163 г (55 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 112–115 °С. ИК спектр, ν , см^{–1}: 1770–1730 с (C=O), 1635 с_p (C=C), 1610, 1330 с (NO₂), 1080 с (C–F). Спектр ЯМР ¹H (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O), 3.81 с (3H, CH₃O), 6.65 с (1H, C⁶H), 7.53–7.79 м (6H_{изохин.}, ³*J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 51.3 (CH₃), 51.5 (CH₃), 74.6

(C⁶), 97.4 (C⁷), 101.2–140.3 (C_{изохин.}), 111.5 (C³), 143.6 (C⁴), 165.3 (C=O), 166.3 (C=O), 173.6 (C²). Спектр ЯМР ¹⁹F (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 12.2 с (F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 420 (15) [M]⁺, 419 (8), 271 (30), 149 (12), 30 (100) [NO]⁺. Найдено, %: С 48.42; Н 2.95; N 13.17. C₁₇H₁₃FN₄O₈. Вычислено, %: С 48.57; Н 3.10; N 13.33. *M* 420.34.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследованная реакция трех-компонентной гетероциклизации полинитрометанов **1а–е** с изохинолином **2** в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты **3** в результате реализации “*one pot*” процесса позволяет получать труднодоступные другими методами аннелированные соединения, сочетающие в одной молекуле изохинолиновый и пиримидиновый циклы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юртаева Е.А., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1639-1881>

Тырков А.Г., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3229-5248>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ладужникова Т.Д., Соловьев Н.А., Алтухов К.В., Перекалин В.В. *ЖОрХ*. **1988**, 24, 644–650.
2. Тырков А.Г. *ЖОрХ*. **2002**, 38, 1269. [Tyrkov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1218–1219] doi 10.1023/A:1020934400960
3. Фридман А.Л., Габитов Ф.А., Сурков В.Д. *ЖОрХ*. **1972**, 12, 2457–2463.
4. Ладужникова Т.Д., Тырков А.Г., Соловьев Н.А., Алтухов К.В. *ЖОрХ*. **1989**, 25, 444–445.
5. Ладужникова Т.Д., Алтухов К.В., Соловьев Н.А. *ЖОрХ*. **1986**, 22, 2618–2619.
6. Adlu M., Yavari I. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2023**, 37, 115–122. doi org/10.4314/bcse.v37i1.10

7. Граник В.Г. *Основы медицинской химии*. М.: Вузовская книга, **2001**, 278.
8. Parker C., Emmjns W., Rolewicz H., McCallum K. *Tetrahedron*. **1962**, 17, 79–87.
9. Parker C. *Tetrahedron*. **1962**, 17, 109–116.
10. Фокин А.В., Галахов В.С., Узун А.Т., Радченко В.П., Столяров В.П. *Изв. АН СССР, сер. хим.* **1974**, 2, 456–458.
11. Кирхнер Ю. *Тонкослойная хроматография*. М.: Мир, **1981**, 1, 129, 218.

New Chemical Transformation of Substituted Dinitroacetonitrile in the Reaction with Isoquinoline in Presence of Acetylene Dicarboxylic Acid Dimethyl Ester

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

^a*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University,
prosp. Kalinina, 11, Pyatigorsk, 357532 Russia*

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

*e-mail: tyrkov@rambler.ru

Received January 23, 2024; revised February 11, 2024; accepted February 14, 2024

The reaction of substituted dinitroacetonitrile with isoquinoline in the presence of acetylene dicarboxylic acid dimethyl esters results in the formation of 1,3-dipolar cycloaddition products — a mixture of diastereomeric dimethyl-2-dinitromethyl-1,1*σ*H-pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline-3,4-dicarboxylates. The obtained compounds can be considered as promising synthons with potential antituberculosis and fungicidal activity.

Keywords: substituted dinitroacetonitrile, isoquinoline, acetylene dicarboxylic acid dimethyl ester, three-component heterocyclization, 1,3-dipolar cycloaddition, dimethyl-2-dinitromethyl-1,1*σ*H-pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline-3,4-dicarboxylates

УДК 547.66+547.915

СИНТЕЗ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 11-ДЕЗОКСИ-13,14-ДИДЕГИДРО-17-МЕТИЛ-20-НОРПРОСТАГЛАНДИНА B₁-АНАЛОГА МИЗОПРОСТОЛА

© 2024 г. Н. А. Иванова, Г. А. Шавалеева*, Л. В. Спирихин, М. С. Мифтахов

Уфимский институт химии — обособленное структурное подразделение
ФГБНУ “Уфимского федерального исследовательского центра РАН”,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

*e-mail: gushavaleeva@mail.ru

Поступила в редакцию 25.01.2024 г.

После доработки 11.02.2024 г.

Принята к публикации 13.02.2024 г.

1,2-Присоединением к кетогруппе этил(5-оксоциклопент-1-енил)гептеноата литийпроизводного 4-гидрокси-4,5-диметилгептина-1 с последующей *in situ* окислительной изомеризацией образующегося аддукта получен этиловый эфир 11-дезоксидегибри-13,14-дидегидро-17-метил-20-нор-простагладина B₁ (PGB₁).

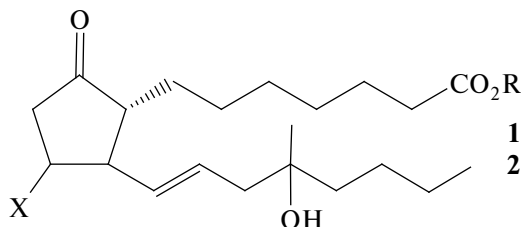
Ключевые слова: циклопентеноны, ацетилениды лития, 1,2-присоединение, окисление с аллиловым переносом, PGB₁

DOI: 10.31857/S0514749224090034, EDN: QNXXPI

ВВЕДЕНИЕ

ω-Метилсодержащие аналоги простагландин-ов (PG), в частности, 16-метил- и 16-гем-ди-метилпроизводные простагладина E₁ (PGE₁), успешно противостоят разрушающему действию энзима 15-простагладиндегидрогеназы и при-меняются как антисекреторные средства [1–3]. Среди них особо следует отметить (±)-мизопро-стол (1) [4], первый клинически используемый аналог PG, на основе которого созданы препара-

ты, эффективные в терапии и профилактике яз-венной болезни желудка и 12-перстной кишки, вызванной применением нестероидных проти-вовоспалительных средств. “Второе рождение” мизопростол получил после обнаружения у него утеротонических и abortивных свойств и после-дующего внедрения в акушерско-гинекологиче-скую практику для проведения терапевтического аборта на ранних сроках беременности и стиму-ляции зрелых родов [4].



1. Мизопростол (R = Me, X = OH)
2. 11-дезоксимизопростол (R = Et, X = H)

Однако мизопростол не лишен недостатков. Одним из “узких мест” при клиническом использовании мизопростола является химическая нестабильность и широта спектра физиологической активности [5]. В ходе поиска химически более стабильных и селективно действующих аналогов мизопростола ранее нами был синтезирован его 11-дезоксипростогландин аналог **2**, который проявил сопоставимую с мизопростолом специфическую утеротоническую активность при большей химической стабильности и меньшей токсичности [6]. Попытки повысить химическую стабильность молекулы мизопростола, уменьшить число побочных эффектов и поиск альтернативных возможностей его использования привели к синтезу ряда аналогов. Для выяснения закономерностей соотношения “структура–активность” изучено влияние строения боковых цепей: длины, отсутствия/наличия ненасыщенности (двойная или тройная связь), ее положения и геометрии (*E/Z*), положения и стереохимии заместителей в цикlopентановом фрагменте молекулы, наличия/отсутствия заместителей и др.

Подтверждено значение 13,14-*транс*-двойной связи для проявления мизопростолом

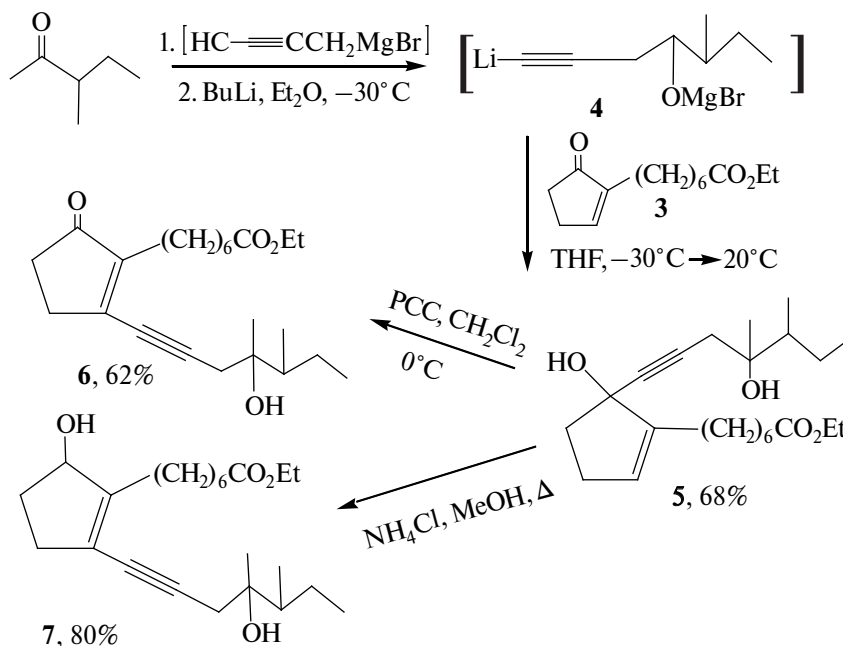
бронхолитической активности; его 13,14-*цис*-а-аналог оказался неактивным [7–9]. Также показано, что, хотя единственным биологически активным изомером мизопростола из 4 образующихся в ходе синтеза является изомер с природной (11*R*,16*S*)-конфигурацией хиральных центров, тем не менее в качестве лекарственного препарата применяется смесь 4 изомеров. Это объясняется, с одной стороны, отсутствием значительных побочных эффектов других изомеров и практическими трудностями получения единственного изомера, а с другой — итоговой возможностью эпимеризации в кислой среде желудка [10,11].

На основе доступного ключевого цикlopентенонового блока **3** мы разработали синтез новых аналогов мизопростола Б-типа (PGB₁) с тройной связью в положении 13,14 [12]. Последние привлекают внимание потенциальными возможностями проявления противораковых свойств, которые по аналогии можно усилить комплексообразованием с Co₂(CO)₈ [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе с использованием предложенного нами ранее двухстадийного варианта

Схема



селективного введения ω -цепи, включающего стадии 1,2-присоединения к кетогруппе циклопентенона **3** литийпроизводного ацетиленового эквивалента ω -цепи **4** и окислительной изомеризации при действии пиридиния хлорхромата (PCC) на третичный спирт **5**, синтезировали новый аналог мизопроста — этиловый эфир 11-дезоксидеидро-13,14-дидегидро-17-метил-20-нор-PGB₁ (**6**) (схема).

Модифицировав методику, а именно последовательным взаимодействием метилизобутилкетона с бромидом пропаргилмагния и далее с *n*-BuLi нам удалось *in situ* получить литийпроизводное **4**, взаимодействие которого с циклопентеноном **3** дало желаемый аддукт 1,2-присоединения **5** в режиме *one pot*, минуя несколько стадий: выделения, защиты гидроксильной группы и очистки промежуточных продуктов. Последующая окислительная изомеризация соединения **5** с использованием PCC привела к целевому аналогу **6**. Кипячением аддукта 1,2-присоединения **5** и NH₄Cl в метаноле получен 20-нор-аналог **7**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре “Shimadzu IR Prestige-21” (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре “Bruker AVANCE-500” (Германия) [рабочие частоты 500.13 МГц (¹H) и 125.77 МГц (¹³C)] в ацетоне-*d*₆. В спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигнала ацетона-*d*₆ ($\delta_{\text{с}}$ 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ¹H — значение сигналов остаточных протонов в ацетоне-*d*₆ ($\delta_{\text{н}}$ 2.07 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе “EuroEA 3000” (Италия). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) получены на ВЭЖХ масс-спектрометре “LCMS-2010EV” (Shimadzu) (Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент — ацетонитрил—вода, 95:5) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках “Sorbfil

ПТСХ-АФ-А” (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты с последующим нагреванием до 100–120°C. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (Германия) 60 (0.063–0.2 мм, 70–230 меш).

Этил-7-[5-гидрокси-5-(4-гидрокси-4,5-диметилгепт-1-ин-1-ил)циклопентен-1-ен-1-ил]-гептаноат (5). К перемешиваемой в атмосфере аргона суспензии, содержащей 0.09 г (3.7 мг-ат) магния, 1 мг HgCl₂ в 10 мл безводного эфира прибавляли 0.40 г (3.4 ммоль) бромистого пропаргила в 5 мл безводного эфира. Образующийся раствор пропенилмагния бромидом охлаждали до –20°C и при перемешивании по каплям прибавляли 0.22 г (2.2 ммоль) метилизобутилкетона в 5 мл эфира. После прибавления смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, охлаждали до –30°C, по каплям добавляли раствор 1.23 мл 2.18 н. BuLi (2.7 ммоль), температуру реакционной массы постепенно повышали до комнатной и перемешивали смесь в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до –30°C, по каплям добавляли раствор 0.50 г (2.1 ммоль) циклопентенона **3** в 7 мл безводного ТГФ и перемешивали 30 мин при этой температуре, затем 1 ч — при комнатной температуре, затем вновь охлаждали до –10°C и добавляли 15 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Продукт реакции экстрагировали Et₂O (3х30 мл), объединённые органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир—этилацетат, 7:3). Выход соединения **5** 0.55 г (68%), *R*_f 0.55 (петролейный эфир—этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см^{–1} 3400 (ОН), 2216 (C≡C), 1735 (O=C=O). Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO, 500 МГц), δ , м.д.: 0.9 т (3Н, Н¹⁹, *J* 7.0 Гц), 1.19 т (3Н, Н²¹, *J* 7.1 Гц), 1.31 д (3Н, С¹⁷CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.26–1.35 м (4Н, Н^{4,5}), 1.37 с (3Н, С¹⁶CH₃), 1.45–1.50 м (2Н, Н³), 1.51–1.63 м (6Н, Н^{6,7,18}), 2.04 кв.д (1Н, Н¹⁷, *J* 7.0 и 2.3 Гц), 2.20 м (1Н, Н¹¹_а), 2.21–2.30 м (3Н, 2Н¹⁰, Н¹¹_в), 2.26 д (1Н, Н¹⁵_в, *J* 9.6 Гц), 2.31 д (1Н, Н¹⁵_а, *J* 9.6 Гц),

3.33 уш.с (1H, OH), 4.06 к (2H, H²⁰, *J* 7.0 Гц), 5.54 с (1H, H¹²). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO, 125 МГц), δ, м.д.: 13.57 (C¹⁹), 13.62 (C²¹), 23.72 (C³), 24.50 (C¹⁸), 26.45 (C¹⁷CH₃), 29.83 (C¹⁶CH₃), 28.59 (C⁴), 28.62 (C⁶), 29.09 (C⁵), 29.39 (C¹¹), 30.47 (C⁷), 32.43 (C¹⁵), 33.65 (C²), 37.05 (C¹⁰), 45.88 (C¹⁷), 59.48 (C²⁰), 71.09 (C⁹), 79.28 (C¹⁶), 86.89 (C¹⁴), 111.98 (C¹³), 145.84 (C⁸), 156.57 (C¹²), 172.80 (C¹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 361 (100) [*M* + Н — Н₂O]⁺. Найдено, %: С 72.95; Н 10.08. C₂₃H₃₈O₄. Вычислено, %: С 72.98; Н 10.13.

Этил-7-[2-(4-гидрокси-4,5-диметилгепт-1-ин-1-ил)-5-оксоциклопентен-1-ен-1-ил]гептаноат (6). К интенсивно перемешиваемой суспензии 0.12 г (0.57 ммоль) РСС в 10 мл CH₂Cl₂ при 0°C добавляли раствор 0.10 г (0.09 ммоль) соединения **5** в 7 мл CH₂Cl₂. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 0°C, затем 2 ч при комнатной температуре, фильтровали, упаривали и остаток очищали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир—этилацетат, 9:1). Выход соединения **6** 0.06 г (62%), желтое маслообразное вещество, *R*_f 0.22 (петролейный эфир—этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3277 (OH), 2219 (C≡C), 1736 (O—C=O), 1701 (C=O), 1612 (O=C—C=C). Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO, 500 МГц), δ, м.д.: 0.89 д (3H, C¹⁷CH₃, *J* 7.1 Гц), 0.92 т (3H, H¹⁹, *J* 7.1 Гц), 1.18 с и 1.20 с (3H, C¹⁶CH₃), 1.21 т (3H, H²¹, *J* 7.1 Гц), 1.25—1.32 м (4H, H^{4,5}), 1.42 кв.д (2H, H¹⁸, *J* 7.1 и 3.5 Гц), 1.50—1.60 м (4H, H^{3,6}), 1.74 кв.д (1H, H¹⁷, *J* 7.1 и 3.5 Гц), 2.21 т (2H, H⁷, *J* 7.1 Гц), 2.23 т (2H, H², *J* 7.1 Гц), 2.37 м (2H, H¹⁵), 2.52—2.57 м (2H, H¹¹), 2.65—2.67 м (2H, H¹⁰), 4.07 к (2H, H²⁰, *J* 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO, 125 МГц), δ, м.д.: 12.70 (C¹⁹), 14.18 (C²¹), 22.93 (C¹⁷—CH₃), 23.56 (C¹⁶—CH₃), 24.44 (C³), 24.80 (C¹⁸), 27.71 (C⁷), 28.82 (C⁶), 29.15 (C⁴), 30.35 (C⁵), 32.06 (C¹⁵), 32.58 (C¹¹), 34.08 (C²), 34.27 (C¹⁰), 44.02 (C¹⁷), 60.14 (C²⁰), 74.42 (C¹⁶), 79.48 (C¹³), 103.99 (C¹⁴), 148.09 (C¹²), 150.88 (C⁸), 173.86 (C¹), 209.10 (C⁹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 377 (100) [*M* + Н]. Найдено, %: С 72.92; Н 10.10. C₂₃H₃₆O₄. Вычислено, %: С 72.98; Н 10.12.

Этил-7-[2-(4-гидрокси-4,5-диметилгепт-1-ин-1-ил)-5-гидроксициклопентен-1-ен-1-ил]гептаноат (7). Смесь 0.10 г (0.26 ммоль) соединения **5**, 0.30 г NH₄Cl в 10 мл безводного MeOH ки-

пятили 3 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь охлаждали, метанол упаривали, добавляли 30 мл эфира, промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир—этилацетат, 9:1). Выход соединения **7** 0.08 г (80%). *R*_f 0.42 (петролейный эфир—этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3452 (OH), 2120 (C≡C), 1730 (O—C=O). Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO, 500 МГц), δ, м.д.: 0.91 т (3H, H¹⁹, *J* 7.2 Гц), 0.95 д (3H, C¹⁷CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.18 т (3H, H²¹, *J* 7.1 Гц), 1.20 с (3H, C¹⁶CH₃), 1.27—1.37 м (7H, H^{3,4,5,6}), 1.43 кв.д (2H, H¹⁸, *J* 7.2 и 3.6 Гц), 1.74 кв.д (1H, H¹⁷, *J* 7.2 и 3.5 Гц), 2.10—2.27 м (2H, H^{11,10}), 2.26 т (2H, H², *J* 7.5 Гц), 2.30—2.50 м (2H, H^{10,11}), 2.52 д (1H, H¹⁵, *J* 15.6 Гц), 2.57 д (1H, H^{15,11}, *J* 15.6 Гц), 4.05 к (2H, H²⁰, *J* 7.1 Гц), 4.37 т (1H, H⁹, *J* 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO, 125 МГц), δ, м.д.: 13.06 (C¹⁹), 14.18 (C²¹), 22.93 (C¹⁷CH₃), 23.56 (C¹⁶CH₃), 24.44 (C³), 24.50 (C¹⁸), 27.71 (C⁶), 28.63 (C⁷), 29.13 (C⁴), 30.35 (C⁵), 32.06 (C¹¹), 32.58 (C¹⁵), 34.08 (C²), 34.27 (C¹⁰), 44.03 (C¹⁷), 60.14 (C²⁰), 79.48 (C¹³), 74.92 (C¹⁶), 103.98 (C¹⁴), 148.13 (C¹²), 150.88 (C⁸), 173.86 (C¹), 209.10 (C⁹). Найдено, %: С 72.95; Н 10.15. C₂₃H₃₈O₄. Вычислено, %: С 72.98; Н 10.12.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный вариант быстрого конструирования структур PGV имеет общий характер, а полученные соединения **6**, **7** представляют интерес как потенциально биологически активные вещества и полезны для изучения зависимости “структура—активность”.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры (ЯМР, ИК, масс) записаны на оборудовании ЦКП “Химия” УФИХ РАН и РЦКП “Агидель” УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме гос. задания № 122031400261-4 “Дизайн и синтез биоактивных природных и не природных циклопентанов, гетероциклов, эпотилов и аналогов” и № 123011300044-5 “Установление структуры,

состава и физико-химических характеристик органических, биоорганических, полимерных молекул и их комплексов с ионами металлов и фармаконами методами хроматографии, масс-спектрометрии, ИК, УФ, ЭПР, ЯМР-спектроскопии и вычислительной химии”

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Надежда Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3101-1285>

Шавалеева Гульназ Абдулхаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1345-9139>

Спирихин Леонид Васильевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3163-882X>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Collins P.W., Djuric S.W. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533–1564. doi 10.1021/cr00020a007
- Peng H., Chen F-E. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6281–6301. doi 10.1039/c7ob01341h
- Collins P.W., Djuric S.W. *Chem. Rev.* **2003**, 93, 1534–1537. doi 10.1021/cr00020a007
- Bindra J.S., Bindra R. *Prostaglandin synthesis*. New York: Academic Press. **1977**, 187.
- Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Габдрахманова С.Ф., Хисамутдинова Р.Ю., Мака-

- ра Н.С., Иванова Н.А., Мифтахов М.С., Батталова М.О. *Эксперим. и клин. фармакол.* **2017**, 80, 35–44. [Sapozhnikova T.A., Zarudii F.S., Gabdrakhmanova S.F., Khisamutdinova R.Yu., Makara N.S., Ivanova N.A., Miftakhov M.S., Battalova M.O. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*, **2017**, 80, 35–44.] doi 10.30906/0869-2092-2017-80-8-35-44
- Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. *Хим.-фарм. ж.*, **1998**, 6, 39–40. [Ivanova N.A., Shainurova A.M., Miftakhov M.S. *Pharm. Chem. J.* **1998**, 32, 325–326.] doi 10.1007/BF02580520
- Chen S-M.L., Grudzinskas C.V., Dessy F. *Prostaglandins*. **1979**, 17, 707–717. doi 10.1016/s0090-6980(79)80042-8
- Collins P.W., Dajani E.Z., Driskill D.R., Bruhn M.S., Jung C.J., Pappo R. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1152–1159. doi 10.1021/jm00219a008
- Collins P.W., Dajani E.Z., Pappo R., Gasiecki A.F., Bianchi R.G., Woods E.M. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 786–790. doi 10.1021/jm00360a002
- Terinek M., Kozmik V., Palecek J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1997**, 62, 1325–1341. doi 10.1135/cccc19971325
- Harikrishna M., Mohan H.R., Dube P.K., Subbaraju G.V. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2763–2775. doi 10.1080/00397910802664228
- Иванова Н.А., Шавалеева Г.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 472–475. [Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 540–543.] doi 10.1134/s1070428020030288
- Иванова Н.А., Шавалеева Г.А., Фазлиахметова И.Б., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 631–635. [Ivanova N.A. Shavaleeva G.A., Fazliakhmetova I.B., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 708–711.] doi 10.1134/s1070428020040211

Synthesis of Ethyl Ester of 11-Deoxy-13,14-didehydro-17-methyl-20-norprostaglandin B₁-Analog of Misoprostol

N. A. Ivanova, G. A. Shavaleeva*, L. V. Spirikhin, and M. S. Miftakhov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (UIC UFRC RAS),
prosp. Oktabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

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

Received January 25, 2024; revised February 11, 2024; accepted February 13, 2024

By 1,2-addition to the keto group ethyl-(5-oxocyclopent-1-enyl)heptenoate lithium acetylenide from 4-hydroxy-4,5-dimethylheptin-1, followed by oxidative isomerization of the resulting adduct with PCC was obtained ethyl ester 11-deoxy-13,14-didehydro-17-methyl-20-nor-prostaglandin B₁.

Keywords: cyclopentenones, lithium acetylenides, 1,2-addition oxidation with allylic transfer, PGB₁

УДК 547.541.1; 547.412.12; 547.339.2; 547.332; 544.126

АКТИВАЦИЯ ФЕНИЛ-*N*-(ТРИФЛИЛ)ИМИНО- λ^3 -ЙОДАНА СОЛЯМИ МЕТАЛЛОВ В РЕАКЦИЯХ С АЛКЕНАМИ

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

Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1

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

Поступила в редакцию 19.01.2024 г.

После доработки 07.02.2024 г.

Принята к публикации 11.02.2024 г.

Изучено влияние различных условий на реакции алкенов с фенил-*N*-(трифлил)имино- λ^3 -йоданом ($\text{PhI}=\text{NTf}$, **1**). Оптимизация условий реакции $\text{PhI}=\text{NTf}$ со стиrolами в присутствии хлорида меди(I) приводит к азиридины и продуктам бис-трифламирования в разных соотношениях. Использование в той же реакции в качестве добавки нитрата серебра приводит к 1-фенил-2-(трифламино)этилнитрату. Вовлечение камфена в качестве субстрата и варьирование активирующей добавки в присутствии окислителя может приводить к изомерным ацетамидинам. С использованием программного комплекса PASS проведена оценка потенциальной биологической активности полученных соединений.

Ключевые слова: алкены, λ^3 -йодан, азиридин, амидины, окислительное присоединение

DOI: 10.31857/S0514749224090048, EDN: QNWGCG

ВВЕДЕНИЕ

Химия азотсодержащих гетероциклических соединений активно развивается. Это связано с подобием структур природных молекул со структурами синтетических в фармацевтических субстанциях. Одним из способов получения гетероциклических соединений, в том числе и азиридинов, является окислительное присоединение *N*-нуклеофилов (в основном амидов карбоновых и сульфоновых кислот) к непредельным субстратам. Существует несколько подходов к реакциям аминирования и гетероциклизации соединений, содержащих кратные связи углерод–углерод. [1–16]. Для синтеза азиридиновых циклов существует метод, предполагающий получение нитренов из имино- λ^3 -йоданов. Например, реакции

тозильного имино- λ^3 -йодана с алкенами в присутствии солей меди (I) [17] или меди (II) [18, 19], или комплексов на основе нитрата серебра и 4,4',4''-три-*трет*-бутил-2,2':6',2''-терпиридина (схема 1) [20].

Рассмотрена возможность активировать замещенные ацетилены с образованием имидазолинов под действием *N*-сульфонилимино- λ^3 -йоданов в среде нитрилов в присутствии трифторида бора, образующего с растворителем нитрильные комплексы. Данную реакцию отличает отсутствие металлокомплексных катализаторов, мягкие условия протекания и высокая региоселективность (схема 2) [21].

Однако, реакции азиридинирования в присутствии фенил-*N*-(трифлил)имино- λ^3 -йодана ($\text{PhI}=\text{NTf}$) изучены [22] недостаточно.

Схема 1

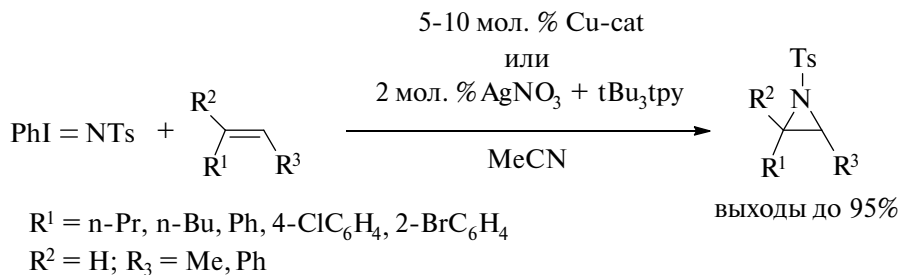
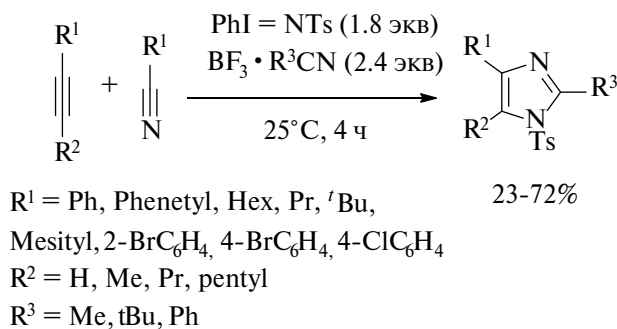


Схема 2



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе имеющихся литературных данных мы провели поиск оптимальных условий взаимодействия фенил-*N*-(трифлил)имино- λ^3 -йодана ($\text{PhI}=\text{NTf}$, **1**) с алкенами **2** в присутствии хлорида меди(I) с целью получения трифлильного азиридина **3**. Однако при проведении реакции в среде ацетонитрила, помимо соединения **3**, были выделены продукты **4**, образующиеся в результате раскрытия азиридинового кольца (схема 3, таблица). По данным ЯМР мониторинга реакции, проводимой в течение 30 мин, установлено, что со стиролом в присутствии хлорида меди(I) при температуре 40°C в среде ацетонитрила количество образующегося азиридина **3a** было в 1.5 раза больше, чем продукта **4a**. В случае 4-хлорстирола в тех же условиях

происходит смещение направления реакции в сторону бис-трифламилирования субстрата, что, скорее всего, зависит от природы заместителя в исходном алкене. Использование в качестве растворителей хлористого метилена или изобутиронитрила не приводит к продуктам **3** и **4**, были выделены исходные соединения.

Строение полученных азиридинов **3a** и **3b** было доказано методом ЯМР-спектроскопии. Структура соединений **3a** и **3b** в протонном спектре ЯМР подтверждается наличием дублета дублетов при 4.2 м.д. (J 7.4, 5.1 Гц) фрагмента CHN (**3a**, **3b**), дублета дублетов при 4.0 м.д. (J 7.3, 4.8 Гц) фрагмента CHN (**3b**) и 2 дублетов при 3.3 м.д. (J 7.4 Гц) и 3.0 м.д. (J 5.2 Гц) (**3a**, **3b**), дублетов при 3.2 м.д. (J 7.3 Гц) и 2.7 м.д. (J 4.8 Гц) (**3b**) CH_2N -групп. В спектре ЯМР ^{13}C имеются

Схема 3

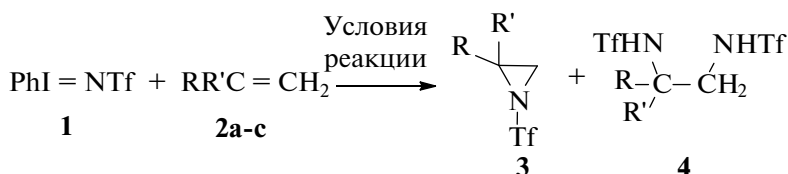


Таблица. Оптимизация условий реакции PhI=NTf (1) со стиrolами 2

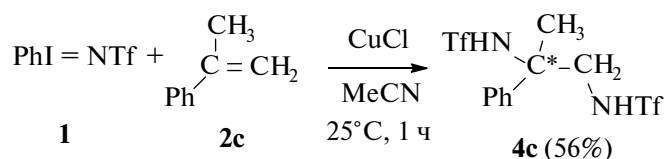
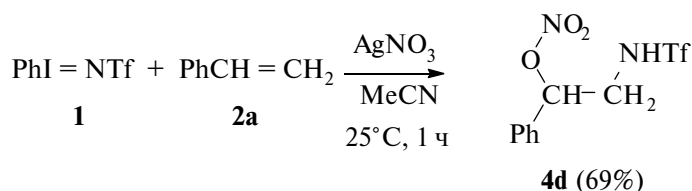
Алкен 2	Условия реакции		
	CuCl*, MeCN 25°C, 1 ч	CuCl*, MeCN 40°C, 30 мин	CuCl*, MeCN 70°C, 10 мин
2a: R = Ph, R' = H	3a:4a = 41:42(%) 4a (X = Y = NHTf)	3a:4a = 45:30(%)	4a (90%, 0.108 г)
2b: R = 4-ClC ₆ H ₄ , R' = H	3b:4b = 38:37(%) 4b (X = Y = NHTf)	3b:4b = 24:55(%)	—
2c: R = Ph, R' = CH ₃	4c (40%) 4c (X = Y = NHTf)	4c (56%) 4c (X = Y = NHTf)	—

* 5 мол.%, выходы 3 и 4 рассчитаны по данным спектров ЯМР реакционной смеси.

сигналы метинового и метиленового углерода азиридинового кольца при 44.1 и 38.5 м.д. соединения **3a**; 42.2 и 37.2 м.д. соединения **3b**, что совпадает с литературными данными, которые получены ранее в реакциях замещенных стиролов с трифлильным имино- λ^3 -броманом [23, 24]. На строение продуктов бис-трифлами-дирования **4a** и **4b** указывает наличие сигналов в виде триплета при 4.7 м.д. (J 7.0 Гц) и мультиплета при 3.6–3.4 м.д.; триплета при 4.7 м.д. (J 6.4 Гц) и мультиплета при 3.6–3.5 м.д. в протонных и 60.6 м.д. (CHN) и 49.6 м.д. (CH₂N); 58.9 м.д. (CHN) и 49.0 м.д. (CH₂N) в углеродных спектрах, что согласуется с уже имеющимися данными, опубликованными ранее [14, 25]. Вовлечение в реакцию PhI=NTf (1) и стирол 2 добавки тетраацетата свинца или йодида цезия

приводит к продукту бис-трифлами-дирования **4a** с умеренным выходом (35, 41%).

Ранее при использовании в качестве исходного субстрата α -метилстирола **2c** в реакции с трифламидом в окислительных условиях были выделены 1-йод-2-фенилпропан-2-ол [26] и ацетамид [27]. В случае с PhI=NTf (1) в присутствии хлорида меди(I) реакция протекает по пути бис-трифлами-дирования субстрата с образованием N,N' -(2-фенилпропан-1,2-ди-ил)бис(трифламида) **4c** (схема 4). На это указывает наличие в ЯМР ¹H спектре, помимо сигналов фенильного кольца в виде мультиплета при 7.5–7.3 м.д., 2 уширенных синглетов при 5.2 и 5.6 м.д., принадлежащих 2 NH-группам, и 2 дублетов при 3.7 и 3.6 м.д. с характеристичными

Схема 4

Схема 5


значениями константы спин-спиновой взаимодействия (КССВ) для протонов метиленовой группы, равными 14.2 Гц. В углеродном спектре наблюдаются сигналы при 63.8, 54.1, 23.8 м.д., что соответствует группам C–N, CH₂N и CH₃. Также, помимо основных сигналов, наблюдаются дополнительные сигналы в углеродном спектре при 60.8 м.д. (*C–N), 51.6 м.д. (*CH₂N), 23.5 (*CH₃) м.д. Наличие дополнительных сигналов можно объяснить асимметрией α-атома углерода продукта, который связан с 4 разными группами.

Реакция PhI=NTf (**1**) со стиролом **2** в присутствии нитрата серебра в качестве добавки приводит к неожиданному продукту раскрытия азиридинового кольца — 1-фенил-2-(трифламидо)этилнитрату **4d** (схема 5).

Строение полученного продукта доказано методами ЯМР- и ИК-спектроскопии. В ИК-спектре наблюдаются полосы фрагментов NH (3312 см⁻¹), ONO₂ (1646 (вал.), 700 (деф.) см⁻¹), SO₂ (1380 см⁻¹). В отличие от продуктов **4a–c**, соединение **4d** содержит в протонном спектре ЯМР триплет при 5.9 м.д. (*J* 6.5 Гц) для CHO, уширенный синглет при 5.3 м.д. для NH и дублет при 3.6 м.д. (*J* 6.5 Гц). В углеродном спектре наблюдаются сигналы при 83.6 м.д. (*J*_{CH} 155 Гц), который соответствует CHONO₂-фрагменту, и при 46.8 м.д. (*J*_{CH} 144 Гц) CH₂N-группы.

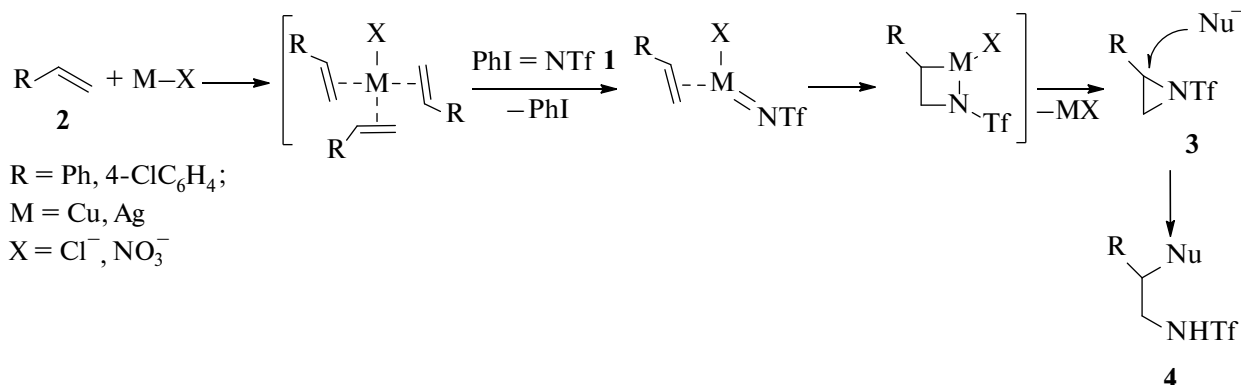
Взаимодействие PhI=NTf (**1**) с винилциклогексаном **5** и *транс*-стильбенем **6** не приводит к каким-либо продуктам ни при комнатной

температуре, ни при кипячении, ни при варьировании каталитической добавки. Использование добавок на основе двухвалентной меди в виде CuSO₄ или Cu(OTf)₂ также не приводит к результату.

На следующей схеме предложен возможный механизм реакции (схема 6) на основе данных литературы [21]. Общий механизм включает в себя образование на первоначальной стадии комплекса “металл–алкен”, который взаимодействует с PhI=NTf (**1**). Полученный четырехчленный интермедиат претерпевает раскрытие кольца с образованием азиридина **3**. Соединение **4** образуется под воздействием на азиридин **3** нуклеофила.

Модификация природных соединений для придания новых и/или изменения уже имеющихся свойств — актуальная задача современной науки [28, 29]. Один из представителей класса терпенов — камфен. Известно, что модификация соединений ряда камфенов может способствовать разработке лекарственных препаратов, обладающих разными видами биологической активности. Ранее уже описана реакция камфена с бензолсульфонамидом в присутствии *N*-бромсукцинимидом. Результатом данного исследования стало получение сульфонамидного производного с перегруппировкой камфенового скелета [30]. С целью получения азиридинового цикла по двойной связи были проведены реакции PhI=NTf (**1**) с камфеном **7** в различных условиях.

Схема 6



Взаимодействие $\text{PhI}=\text{NTf}$ (**1**) и камфена **7** в присутствии солей металлов не приводит к каким-либо продуктам.

Однако та же реакция, но в присутствии *N*-йодсукцинимиды как окислителя в ацетонитриле, приводит к ацетамидину **8**. Реакция же в хлористом метиле формирует побочный продукт монойодирования камфена **9** (схема 7).

Структура полученных соединений доказана методами ЯМР- и ИК-спектроскопии. Соединению **8** соответствует структура *N*-(1-(йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)ацетамид, что подтверждается наличием в спектре ^1H ЯМР синглета при 7.3 м.д. NH группы, дублетов при 4.7 и 3.5 м.д. с J 10.8 Гц, характерных для фрагмента CH_2I , и квартета при 3.9 м.д. с J 7.0 Гц, соответствующего CHN-фрагменту. В углеродном спектре соединения **8** наблюдаются сигналы амидинового фрагмента при 169.4 м.д., квартет при 120 м.д. (J 319 Гц) группы CF_3 и 8 м.д. CH_2I фрагмента.

Ранее было показано, что реакция тозилного имино- λ^3 -йодана ($\text{PhI}=\text{NTs}$) со стиролом в присутствии каталитической добавки йода и йодида натрия в ацетонитриле приводит к целевому азиридину с хорошим выходом [31]. Вовлечение $\text{PhI}=\text{NTf}$ (**1**) в реакцию в тех же условиях приводит к известному продукту бис-трифламирования стирола [32]. При добавке йода и йодида натрия в реакции $\text{PhI}=\text{NTf}$

(**1**) с камфеном, помимо соединения **9**, выделили *N*-(2-(йодметил)-3,3-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)ацетамид (**10**) (схема 8). На структуру соединения **10** указывает наличие в протонном спектре синглета при 5.9 м.д. NH группы, дублетов при 4.7 и 3.4 м.д. с J 9.8 Гц, характерных для CH_2I фрагмента. Спектр ^{13}C ЯМР содержит сигналы, помимо сигналов бициклического скелета, при 167.9, 51.8 и 11.2 м.д., что соответствует $\text{C}=\text{N}$, CNH и CH_2I фрагментам.

Природа активирующей добавки может влиять на региоселективность реакции. При использовании вместо йодида натрия CsI образуются продукты **8** и **9** в соотношении 2.5:1, в то время как в случае замены йодидов на хлорид меди(I) соотношение продуктов **8**, **9**, **10** составляет 1:1:1. Суммарные выходы реакций достигают 70–80%. В случае с нитратом серебра реакционная среда затвердевает и субстрат полимеризуется.

Для сравнения была проведена реакция камфена **7** с трифламидом **11** и источником трехвалентного йода в качестве окислителя в среде ацетонитрила (схема 9). Реакция камфена с трифламидом **11** в присутствии окислительных систем $\text{PhI}(\text{OAc})_2 + \text{I}_2$ (**I**) или $\text{PhI}=\text{O} + \text{I}_2$ (**II**) приводит к смеси изомерных йодных ацетамидов **8** и **10** в соотношении ~ 2:1.

Замена растворителя на хлористый метилен в реакциях с окислителями на основе трехва-

Схема 7

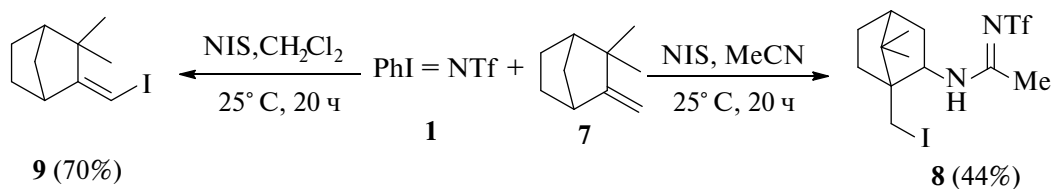


Схема 8

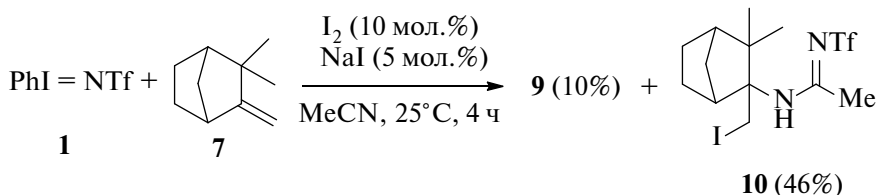
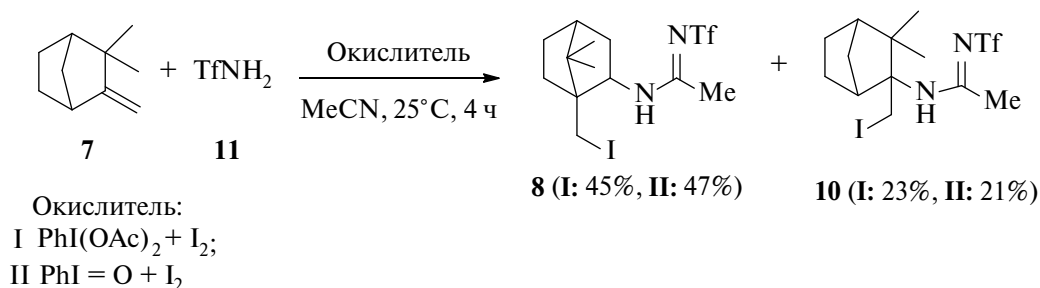


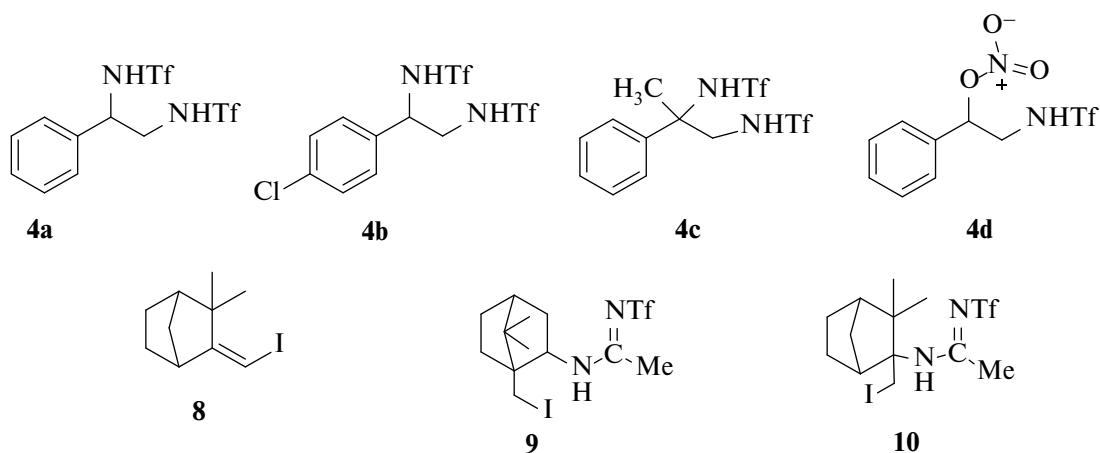
Схема 9



лентного йода приводит к продукту **9** (выход 20%), который был выделен ранее в реакции камфена с $\text{PhI}=\text{NTf}$ (**1**) в присутствии *N*-йодсукцинимиды.

Для оценки общего биологического потенциала полученных продуктов использовали программный комплекс PASS [33]. PASS обеспечивает предсказание разных видов био-

логической активности на основе структуры органической молекулы, что позволяет использовать данную программу для оценки профилей биологической активности перед биологическим тестированием [33]. Для теоретического эксперимента был предложен ряд трифламидированных продуктов **4a–d** и производных камфена **8–10**.



Расчеты с использованием программного комплекса PASS показали, что для соединения **4a** предсказана противовоспалительная активность ($Pa = 0.800$), соединение **4b** предположительно проявляет свойства для терапии эректильной дисфункции, однако с более низким значением, чем соединение **4a** (**4b**: $Pa = 0.832$; **4a**: $Pa = 0.870$) и также обладает противовоспалительной активностью ($Pa = 0.767$). Однако, по сравнению с соединением **4a**, для соединения **4b** также предсказаны свойства для терапии психических расстройств ($Pa = 0.788$). Для соединения **4c** предсказана ноотропная активность ($Pa = 0.836$), а для соединения **4d** —

свойства антигипертензивных ($Pa = 0.943$), антиангинальных средств ($Pa = 0.841$), а также средств для терапии острых неврологических заболеваний ($Pa = 0.778$). Для соединений камфенового и камфанового ряда предсказана противоопухолевая активность (**8**, $Pa = 0.952$), свойства ингибитора сульфотрансферазы коэнзима В (**9**, $Pa = 0.585$) и свойства средств для лечения инсульта (**10**, $Pa = 0.716$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker DPX-400 (Bruker, UK) и AV-400 (Bruker, UK) (400.1 МГц для ^1H , 100.6 МГц

для ^{13}C и 376.0 МГц для ^{19}F) в CDCl_3 и CD_3CN . ИК спектры записывали на спектрометре Varian 3100 FT-IR (Varian, USA) в тонком слое. Масс-спектры получены в режиме регистрации положительных ионов ESI-TOF-HRMS на приборе Agilent 6210 (Agilent Technologies, США). ТСХ выполняли с использованием коммерческих пластин с силикагелем толщиной 0.25 мм (силикагель 60, F254, Merck) и визуализировали с помощью УФ лампы. Использовали коммерческие реагенты и растворители без дополнительной очистки.

Взаимодействие $\text{PhI}=\text{NTf}$ (1) с алкенами в MeCN. *Общая методика.* К раствору (0.105 г, 0.3 ммоль) иминойодана **1** и (1.5 ммоль) алкена **2** (0.156 г стирол, 0.177 г α -метилстирол, 0.207 г п-хлорстирол) в 10 мл ацетонитрила (выдержанного в течение 1 ч над ситами 4 Å) прибавляли 5 мол.% соли (хлорид меди(I), ацетат свинца(IV)) или 15 мол.% нитрата серебра(I). Реакционную смесь выдерживали в течение 10–60 мин, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в хлороформе, помещали в колонку с силикагелем (0.06–0.20 мм, Acros Organics) и элюировали гексаном, получали азиридин **3** в виде желтоватого масла, затем элюировали смесью эфир–гексан, 2:1, получали продукт **4**.

1-Фенил-2-(трифлил)азиридин (**3a**) (0.034 г, 45%), 2-(4-хлорфенил)-1-(трифлил)азиридин (**3b**) (0.033 г, 38%), N,N' -(1-фенилэтан-1,2-диил)бис(трифламид) (**4a**) (0.108 г, 90%) и N,N' -(1-(4-хлорфенил)этан-1,2-диил)бис(трифламид) (**4b**) (0.072 г, 55%) были получены и описаны ранее [14, 22–24].

N,N' -(2-Фенилпропан-1,2-диил)бис(трифламид) (4c). Выход 0.070 г (56%), желтое масло. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3298 (NH), 2925, 2854 (Ph), 1714, 1562, 1555, 1447, 1436, 1379 (SO_2), 1231, 1197 (CF_3), 1143, 1070, 998, 768, 700, 668, 609, 502. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ_{H} , м.д.: 7.56–7.37 м (Ph, 5H), 5.64 уш.с (NH, 1H), 5.23 уш.с (NH, 1H), 3.75 д (1H, J 14.2 Гц, $\text{CH}^{\text{A}}\text{HN}$), 3.66 д (1H J 14.2 Гц, $\text{CH}^{\text{B}}\text{HN}$), 1.90 с (CH_3 , 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 140.39 (C^{I}), 129.64 (C^{M}), 129.02 (C^{P}), 125.32 (C^{O}), 118.02 кв (CF_3 , J 319.8 Гц), 119.48 кв

(CF_3 , J 321.8 Гц), 63.81 (C), 54.05 (CH_2N), 23.80 (CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ_{F} , м.д.: –76.99, –76.47. Найдено, %: C 31.95; H 2.96; N 6.81; F 27.55; S 15.51. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, %: C 31.89; H 2.92; N 6.76; F 27.51; S 15.48.

1-Фенил-2-(трифламидо)этилнитрат (**4d**).

Выход 0.065 г (69%), бледно-желтое масло. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3312 (NH), 2958, 2918 (Ph), 1646, 1555, 1497, 1435, 1381 (SO_2), 1320, 1278, 1233, 1199 (CF_3), 1147, 1082, 1061, 1027, 919, 853, 756, 700, 602, 511. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ_{H} , м.д.: 7.47–7.42 м (3H, Ph), 7.40–7.36 м (2H, Ph), 5.92 д.д (1H, J 8.4, 4.6 Гц, CHO) 5.42 уш.с (NH, 1H), 3.76–3.61 м (2H, CHN). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 134.82 (C^{I}), 131.21 (C^{P}), 130.48 (C^{M}), 127.48 (C^{O}), 121.21 кв (CF_3 , J 325.9 Гц), 84.48 д (CHO, J 153.0 Гц, 47.70 т (CH_2N , J 145.1 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3CN), δ_{F} , м.д.: –77.11. Найдено, %: C 34.46; H 2.95; N 8.93; F 18.20; S 10.30. Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, %: C 34.40; H 2.89; N 8.91; F 18.14; S 10.20.

Взаимодействие $\text{PhI}=\text{NTf}$ (1) с камфеном 7 в MeCN. *Общая методика.* К раствору (0.105 г, 0.3 ммоль) иминойодана **1** и (1.5 ммоль) алкена **2** (0.156 г стирол, 0.177 г α -метилстирол, 0.207 г п-хлорстирол) в 10 мл ацетонитрила (выдержанного в течение 1 ч над ситами 4 Å) прибавляли 10 мол.% I_2 и 5 мол.% соли (хлорид меди(I), ацетат свинца(IV)) или 15 мол.% нитрата серебра(I). Реакционную смесь выдерживали в течение 10–60 мин, выливали в 10%-ный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, экстрагировали хлористым метилом, сушили над хлоридом кальция (безводный). Затем отфильтровывали органическую часть, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в хлороформе и помещали в колонку с силикагелем (0.06–0.20 мм, Acros Organics) и элюировали гексаном, получали соединение **9** в виде желтого масла, затем элюировали смесью эфир–гексан, 2:1, получали продукт **10**, затем элюировали смесью эфир–гексан, 4:1, выделяли соединение **8**.

Взаимодействие $\text{PhI}=\text{NTf}$ (1) с камфеном 7 в MeCN. *Общая методика.* К раствору (0.211 г, 0.6 ммоль) иминойодана **1** и (0.082 г, 0.6 ммоль) камфена **7** в 10 мл ацетонитрила или хлористого

метилена (выдержанного над ситами 4 Å) прибавляли NIS (0.7 ммоль). Реакционную смесь выдерживали в течение 20 ч, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в хлористом метиле и промывали порционно водой по 10 мл 3 раза. Органический слой отделяли и сушили над хлористым кальцием (безводный). Растворитель отгоняли, а остаток помещали на колонку с силикагелем (0.06–0.20 мм, Acros Organics). При элюировании гексаном получали 3-(йодметил)-2,2-диметилбицикло[2.2.1]гептан (9) в виде желтой жидкости, затем элюировали смесью эфир–гексан, 4:1, выделяли *N*-(1-(йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)ацетамид (8) в виде белого порошка.

***N*-(1-(Йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)ацетамид (8).** Выход 0.120 г (44%), белый порошок. Т.пл. 155.7 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3358 (NH), 2917, 2849, 1737, 1687, 1656, 1649, 1556 (C=N), 1439, 1392, 1376 (SO₂), 1321, 1191 (CF₃), 1136, 1089, 1058, 778, 749, 660. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃CN), δ_{H} , м.д.: 7.28 уш.с (1H, NH), 3.89 кв (1H, *J* 7.8 Гц, CHN), 3.46 д (1H, *J* 10.5 Гц, CH₂I), 3.35 д (1H, *J* 10.5 Гц, CH₂I), 2.44 д (3H, *J* 5.1 Гц, CH₃), 2.08 д (1H, *J* 4.4 Гц), 1.82–1.68 м (2H), 1.55–1.48 м (1H), 1.25–1.18 м (1H), 1.01 д (3H, *J* 5.2 Гц, CH₃), 0.93 д (3H, *J* 5.2 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CD₃CN), δ_{C} , м.д.: 169.44 (C=N), 120.74 кв (CF₃, *J* 319.4 Гц), 61.05, 52.69, 49.28, 47.88, 39.29, 37.41, 26.85, 21.74, 20.66, 8.79 (CH₂I). Спектр ¹⁹F ЯМР (CD₃CN), δ_{F} , м.д.: –80.22. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: [*M* + H]⁺ вычислено для C₁₃H₂₁F₃IN₂O₂S⁺: 453.03206; найдено: 453.03204.

3-(Йодметил)-2,2-диметилбицикло[2.2.1]гептан (9). Выход 0.110 г (70%), желтая жидкость. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3051, 2969, 2868, 1627, 1462, 1304, 1234, 1130, 1105, 948, 765, 645. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 5.52 с (1H), 3.02 м (1H), 2.20 м (1H), 1.81–1.77 м (1H), 1.75–1.61 м (2H), 1.53–1.40 м (1H), 1.33–1.24 м (2H), 1.08 с (3H), 1.05 с (3H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 167.4, 64.6, 49.7, 49.3, 45.4, 36.6, 28.9, 27.0, 25.8, 23.5. Масс-спектр (HRMS, ESI): *m/z* вычислено для C₁₀H₁₆I⁺: 263.02967 [*M* + H]⁺; найдено: 263.02957.

Взаимодействие трифламида 11 с камфеном 7 в MeCN. *Общая методика.* К раствору (0.253 г, 1.7 ммоль) трифламида 1 и (0.232 г, 1.7 ммоль) камфена 7 в 15 мл ацетонитрила или хлористого метилена (выдержанного над ситами 4 Å) прибавляли PhI(OAc)₂ (0.85 ммоль) или PhI=O (0.85 ммоль) и I₂ (0.85 ммоль). Реакционную смесь выдерживали в течение 20 ч, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в хлористом метиле и промывали порционно по 10 мл 3 раза 10%-ным раствором Na₂S₂O₃. Органический слой отделяли и сушили над хлористым кальцием (безводный). Растворитель отгоняли, а остаток помещали на колонку с силикагелем (0.06–0.20 мм, Acros Organics) и элюировали гексаном, получали 3-(йодметил)-2,2-диметилбицикло[2.2.1]гептан в виде желтой жидкости, затем элюировали смесью эфир–гексан, 2:1, выделяли *N*-(2-(йодметил)-3,3-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)ацетамид (10), затем элюировали смесью эфир–гексан, 4:1, выделяли *N*-(1-(йодметил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)ацетамид (8) в виде белого порошка.

***N*-(2-(Йодметил)-3,3-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N'*-(трифлил)ацетамид (10).** Выход 0.18 г (23%), белый порошок. Т.пл. 155.7 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3308 (NH), 2964, 1630, 1547 (C=N), 1316, 1208, 1202 (CF₃), 1126, 1054, 775, 652, 601. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 5.84 с (1H), 4.85–4.66 д (1H, *J* 9.7 Гц), 3.41 д (1H, *J* 9.7 Гц), 2.54 с (3H), 2.37–2.29 м (1H), 2.10–2.05 м (1H), 1.94–1.88 м (1H), 1.68–1.54 м (1H), 1.50–1.42 м (1H), 1.49–1.42 м (1H), 1.32–1.24 м (2H), 1.22 с (3H), 1.10 с (3H). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 167.9 (C=N), 119.4 кв (CF₃, *J* 319.8 Гц), 69.7, 51.8, 51.1, 46.7, 33.6, 27.2, 23.0, 22.8, 21.9, 21.3, 11.2. Спектр ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN), δ , м.д.: –79.04. Масс-спектр (HRMS, ESI): *m/z* вычислено для C₁₃H₂₁IF₃N₂O₂S⁺: 453.03205 (*M*+H)⁺; найдено: 453.03218.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены реакции алкенов с фенил-*N*-(трифлил)имино-λ³-йоданом (1) в различных усло-

виях. Оптимизация условий реакции $\text{PhI}=\text{NTf}$ (**1**) со стиrolами в присутствии хлорида меди(I) приводит к азиридины и продуктам бис-трифламидирования в разных соотношениях. Использование в той же реакции в качестве активирующей добавки нитрата серебра приводит к 1-фенил-2-(трифламидо)этилнитрату, а тетраацетата меди или йодида цезия — к продукту бис-трифламидирования. Варьирование растворителей и добавок на основе двухвалентной меди не приводит к целевым продуктам. Вовлечение камфена в качестве субстрата и варьирование активирующей добавки в реакциях с фенил-N-(трифлил)имино- λ^3 -йоданом (**1**) в различных условиях может приводить к изомерным ацетамидинам с перегруппировкой и с сохранением бициклического остова. По сравнению с реакциями в присутствии фенил-N-(трифлил)имино- λ^3 -йодана (**1**), трифламид при использовании окислителей на основе трехвалентного йода может давать оба продукта ацетамидирования. Проведена оценка биологической активности и показана перспектива использования полученных соединений в качестве потенциальных лекарственных средств.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

Авторы выражают благодарность к.х.н. А. В. Кузьмину (ЛИН СО РАН) за получение точных масс (HRMS) для образцов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Москалик Михаил Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9460-3413>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Minakata S., Morino Y., Oderaotoshi Y., Komatsu M., *Chem. Commun.* **2006**, том?, 3337–3339. doi 10.1039/B606499J
2. Gao P., Wei Y., *Heterocycl. Commun.* **2013**, 19, 113–119. doi 10.1515/hc-2012-0179
3. Minakata S., *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1172–1182. doi 10.1021/ar900059r
4. Yoshimura A., Nemykin V.N., Zhdankin V.V. *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 10538–10541. doi 10.1002/chem.201102265
5. Kobayashi Y., Masakado S., Takemoto Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 693–697. doi 10.1002/anie.201710277
6. Conry R.R., Tipton A.A., Striejewske W.S., Erkizia E., Malwitz M.A., Caffaratti A., Natkin J.A. *Organometallics*. **2004**, 23, 5210–5218. doi 10.1021/om040098g
7. Gopalan G., Dhanya B.P., Saranya J., Reshmitha T.R., Baiju T.V., Meenu M.T., Nair M.S., Nisha P., Radhakrishnan K.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, том?, 3072–3077. doi 10.1002/ejoc.201700410
8. Wu X.-L., Xia J.-J., Wang G.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 548–553. doi 10.1039/B717333D
9. Wu X.-L., Wang G.-W. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 8802–8807. doi 10.1016/j.tet.2009.08.069
10. Morino Y., Hidaka I., Oderaotoshi Y., Komatsu M., Minakata S. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 12247–12251. doi 10.1016/j.tet.2006.10.003
11. Cai Y., Liu X., Li J., Chen W., Wang W., Lin L., Feng X. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14916–14921. doi 10.1002/chem.201102453
12. Knight J.G., Muldowney M.P. *J. Synlett.* **1995**, 9, 949–951. doi 10.1055/s-1995-5128
13. Wu Q., Hu J., Ren X., Zhou J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11553–11558. doi 10.1002/chem.201101630

14. Shainyan B.A., Moskalik M.Y., Starke I., Schilde U., *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 8383–8386. doi 10.1016/j.tet.2010.08.070
15. Moskalik M.Yu., Shainyan B.A., Ushakov I.A., Sterkhova I.V., Astakhova V.V. *Tetrahedron*. **2020**, *76*, 131018. doi 10.1016/j.tet.2020.131018
16. Ganin A.S., Moskalik M.Y., Garagan I.A., Astakhova V.V., Shainyan B.A., *Molecules*. **2022**, *27*, 6910. doi 10.3390/molecules27206910
17. Evans D.A., Woerpel K.A., Hinman M.M., Faul M.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728. doi 10.1021/ja00002a080
18. Evans D.A., Faul M.M., Bilodeau M.T., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744–6746. doi 10.1021/jo00024a008
19. Han H., Park S.B., Kim S.K., Chang S., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2862–2870. doi 10.1021/jo800134j
20. Cui Y., He C., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202–16203. doi 10.1021/ja038668b
21. Baba, T., Takahashi, S., Kambara, Y., Yoshimura, A., Nemykin, V.N., Zhdankin, V.V., Saito, A., *Adv. Synth. Cat.* **2017**, *359*, 3860–3864. doi 10.1002/adsc.201700934
22. Sunagawa S., Morisaki F., Baba T., Tsubouchi A., Yoshimura A., Miyamoto K., Uchiyama M., Saito A., *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5230–5234. doi 10.1021/acs.orglett.2c02264
23. Ochiai M., Kaneaki T., Tada N., Miyamoto K., Chuman H., Shiro M., Hayashi S., Nakanishi W., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12938–12939. doi 10.1021/ja075811i
24. Hoque M.M., Miyamoto K., Tada N., Shiro M., Ochiai M., *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5428–5431. doi 10.1021/ol201868n
25. Shainyan B.A., Moskalik M.Y., Astakhova V.V., *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 918–923. doi 10.1134/S1070428012070056
26. Moskalik M.Y., Shainyan B.A., Schilde U., *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1271–1277. doi 10.1134/S1070428011090016
27. Moskalik M.Y., Garagan I.A., Astakhova V.V., Sterkhova I.V., Shainyan B.A., *Tetrahedron*. **2021**, *88*, 132145. doi 10.1016/j.tet.2021.132145
28. Sokolova A.S., Putilova V.P., Yarovaya O.I., Zybkina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Shcherbakov D.N., Orshanskaya I.R., Sinegubova E.O., Esaulkova I.L., Borisevich S.S., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Zarubaev V.V., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. *Molecules*. **2021**, *26*, 2235. doi 10.3390/molecules26082235
29. Benelli G., Govindarajan M., Rajeswary M., Vaseeharan B., Alyahya S.A., Alharbi N.S., Kadaikunnan S., Khaled J.M., Maggi F. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2018**, *148*, 781–786. doi 10.1016/j.ecoenv.2017.11.044
30. Garagan I.A., Moskalik M.Yu., Sterkhova I.V., Ganin A.S. *Molbank*. **2023**, *2*, M1645. doi 10.3390/M1645
31. Kiyokawa K., Kosaka T., Minakata S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4858–4861. doi 10.1021/ol402276f
32. Moskalik M.Y., Ganin A.S., Shainyan B.A. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 15947. doi 10.3390/ijms242115947
33. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 444–457. doi 10.1007/s10593-014-1496-1

Activation of Phenyl-*N*-(triflyl)imino- λ^3 -iodane by Metal Salts in Reactions with Alkenes

A. S. Ganin*, I. A. Garagan, M. M. Sobyana, and M. Yu. Moskalik

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

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

Received January 19, 2024; revised February 7, 2024; accepted February 11, 2024

The reactions of alkenes with phenyl-*N*-(triflyl)imino- λ^3 -iodane PhI=NTf **1** under different conditions were studied. Optimization of the reaction conditions of **1** with styrenes in the presence of copper (I) chloride leads to aziridine and bis(triflamidation) products in different ratios. The use, in the same reaction, of silver nitrate as a catalyzing additive leads to 1-phenyl-2-(triflamido)ethyl nitrate. Involvement of camphene as substrate and varying the catalyzing additive under oxidizing conditions can lead to isomeric acetamidines. The possible biological activity for the obtained compounds was evaluated.

Keywords: alkenes, imino- λ^3 -iodane, aziridine, amidines, oxidative addition

УДК 547.281.1 + 547.822.1 + 547.823 + 547.825 + 547.828.3 + 547.869.4

СИНТЕЗ 5-АРИЛ-4-ТИОКСО-2,3,4,5,6,8-ГЕКСАГИДРО-7Н-ПИРИДО[3,2-*e*][1,3]ТИАЗИН-7-ОНОВ

© 2024 г. К. А. Фролов^а, Б. С. Кривоколыско^а, В. В. Доценко^б, Н. А. Аксенов^с,
С. Г. Кривоколыско^а, *

^аЛаборатория “Химэкс”, Луганский государственный университет имени Владимира Даля,
Россия, 291034 Луганск, кв. Молодёжный 20-А, корп. 7

^бКубанский государственный университет, Россия, 350040 Краснодар, ул. Ставропольская, 149

^сСеверо-Кавказский федеральный университет, Россия, 355009 Ставрополь, ул. Пушкина, 1-А

*e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Поступила в редакцию 29.03.2024 г.

После доработки 11.04.2024 г.

Принята к публикации 13.04.2024 г.

При взаимодействии *N*-метилморфолина 4-арил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатов с сероводородом и формальдегидом в этаноле получены 5-арил-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-7-оны. Молекулярная и кристаллическая структуры *N*-метилморфолина 4-(3,4,5-триметоксифенил)-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатов изучены с помощью метода РСА.

Ключевые слова: 1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолат, пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-4-тион, сероводород, формальдегид, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749224090051, **EDN:** QNRREI

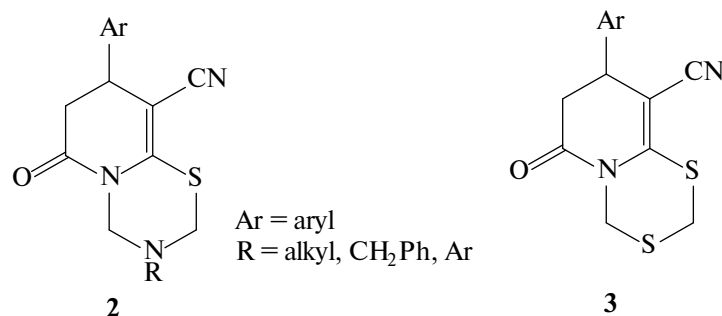
ВВЕДЕНИЕ

Среди производных пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-4-она [1–9] обнаружены соединения с выраженной биологической активностью в отношении кинетопластного паразита *Trypanosoma brucei*, бактерии *Mycobacterium tuberculosis*. Соединения этого класса гетероциклов способны оказывать противосудорожное действие, выступать эффективными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ (HIV-RT). Известны 3 соединения с частично гидрированным пиридиновым циклом [4, 10]. Пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-4-тионы представлены всего лишь одним соединением, полученным реакцией 3Н-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-3-тиона с 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пирaziном [7]. Целью данной работы явля-

лось изучение реакции тиометилирования ряда 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов и возможности получения гетероциклических продуктов ряда пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что взаимодействие *N*-метилморфолина 4-арил-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов **1a–f** в условиях реакции Манниха с первичными аминами и избытком формальдегида протекает с образованием производных пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина **2** [11]. Предполагалось, что замена в этой реакции аминов на сероводород в результате процессов циклотииометилирования [12] может привести к получению пиридо[2,1-*d*][1,3,5]дитиазинов **3**.



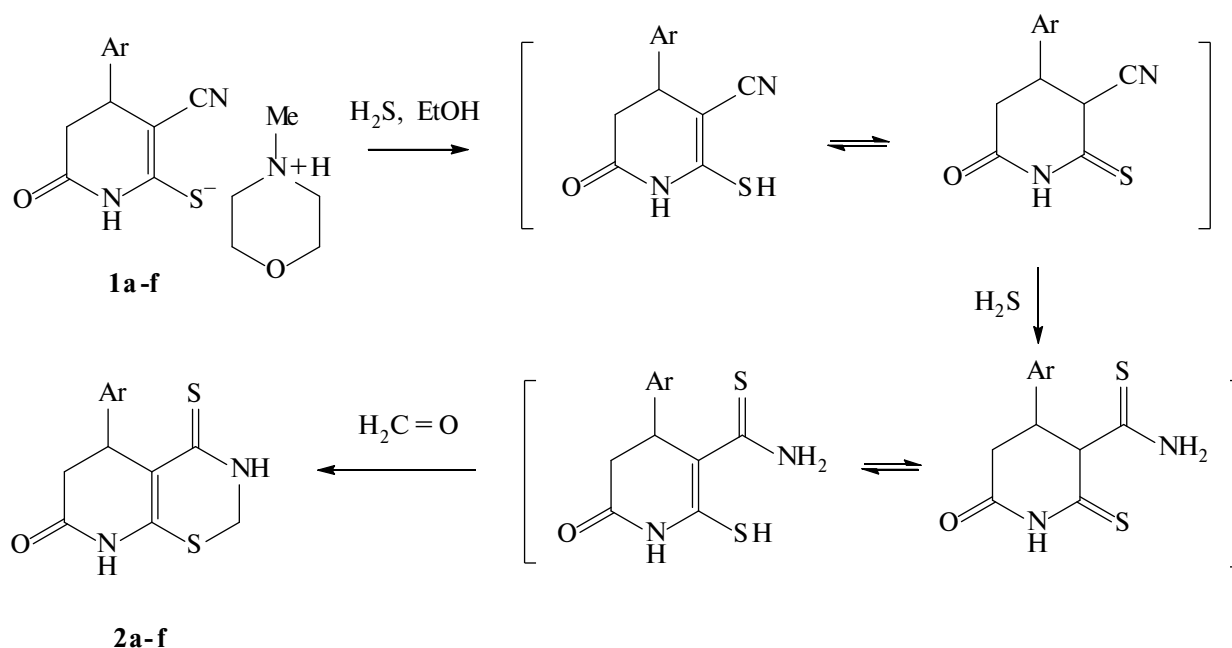
Оказалось, что добавление к солям **1b,c** избытка формалина при перемешивании в этаноле и последующее барботирование через реакционную смесь сероводорода при 20 °С приводят к образованию сложной осмолившейся смеси продуктов, которую не удалось разделить на отдельные компоненты. В случае соли **1a** выделенный продукт перекристаллизовывали из этанола, в результате было получено индивидуальное соединение, идентифицированное нами как пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-4-тион (**2a**), с выходом 30%. Строение соединения **2a** в растворе ДМСО- d_6 дополнительно изучено с помощью комплекса методов двумерной спектроскопии ЯМР (^1H – ^{13}C HSQC и HMBC,

^1H – ^{15}N HSQC) (таблица), в спектрах HMBC корреляции ^1H – ^{15}N отсутствуют.

Вероятная схема этой реакции включает преобразование нитрильной группы под действием сероводорода в тиокарбамоильную, присоединение формальдегида к образовавшемуся аддукту с последующим формированием цикла 2,3-дигидро-4*H*-1,3-тиазин-4-тиона.

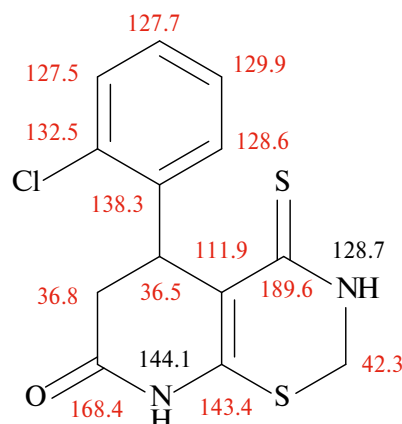
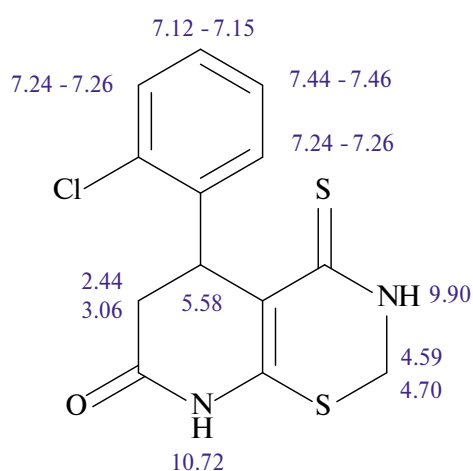
С целью оптимизации подход к изучаемой реакции был изменен, растворы солей **1a–f** в 70%-ном этаноле при 20 °С насыщали сероводородом до начала помутнения, добавляли избыток формалина, реакционную смесь нагревали до кипения, получали производные пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-4-тиона **2a–f** с выходами 67–79% (схема).

Схема



1a–f, 2a–f: Ar = 2-ClC₆H₄ (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 2-MeC₆H₄ (**c**), 2-EtOC₆H₄ (**d**), 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (**e**), 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (**f**)

Таблица. Основные корреляции в двумерных спектрах ЯМР соединения **2a** (химические сдвиги ^1H выделены синим цветом, ^{13}C — красным, ^{15}N — черным)



δ_{H} , м. д.	δ , м. д.		
	$^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC	$^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC	$^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HSQC
2.44 уш.д (1H, C(O)CH)	36.8 (CC=O)	36.5* (C ⁵ H), 138.3 (C ¹ Ar), 168.4 (C=O)	—
3.06 д.д (1H, C(O)CH)	36.8 (CC=O)	36.5* (C ⁵ H), 111.9 (CC=S), 138.3 (C ¹ Ar), 168.4 (C=O)	—
4.59 д.д (1H, NHCH)	42.3 (SCH ₂)	143.4 (NHCS), 189.6 (C=S)	—
4.70 д.д (1H, NHCH)	42.3 (SCH ₂)	143.4 (NHCS), 189.6 (C=S)	—
5.58 уш.д (1H, C ⁵ H)	36.5* (C ⁵ H)	36.8 (CC=O), 111.9 (CC=S), 128.6* (C ⁶ H Ar), 138.3 (C ¹ Ar), 143.4 (NHCS), 168.4 (C=O), 189.6 (C=S)	—
7.12–7.15 м (1H, C ⁴ H, Ar)	127.7* (C ⁴ H Ar)	128.6* (C ⁶ H Ar), 132.5 (CCl)	—
7.24–7.26 м (2H, C ³ H Ar и C ⁶ H Ar)	127.5* (C ³ H Ar), 128.6* (C ⁶ H Ar)	127.7* (C ⁴ H Ar), 129.9* (C ⁵ H Ar), 132.5 (CCl), 138.3 (C ¹ Ar)	—
7.44–7.46 м (1H, C ⁵ H Ar)	129.9* (C ⁵ H Ar)	127.5* (C ³ H Ar), 127.7* (C ⁴ H Ar), 128.6* (C ⁶ H Ar), 138.3 (C ¹ Ar)	—
9.90 уш.д.д (1H, C(S)NH)	—	—	128.7 (C(S)NH)
10.72 с (1H, C(O)NH)	—	36.8 (CC=O), 111.9 (CC=S)	144.1 (C(O)NH)

* Сигналы — в противофазе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Регистрацию спектров ЯМР соединений **1f**, **2a**, а также двумерные эксперименты (HSQC, HMBC) проводили на спектрометре Bruker DPX-400 [^1H], 100.63 (^{13}C), 40.55 МГц (^{15}N)] (Bruker, Германия), соединений **2b–f** — на спектрометре Bruker Avance AV600 [600.13 (^1H), 150.90 МГц (^{13}C)] (Bruker, Германия) в $\text{DMSO}-d_6$. В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. ИК спектры соединений регистрировали на ИК спектрометре с Фурье-преобразованием Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer (PerkinElmer, Inc., США) методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в интервале частот 400–4000 см^{-1} . Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были записаны на приборе Bruker maXis Impact quadrupole TOF mass spectrometer (Bruker, Германия) в системе MeCN –вода, калибровка — по $\text{HCO}_2\text{Na}/\text{HCO}_2\text{H}$, метод ионизации — ESI-TOF. Элементный анализ проводили на приборе Elementar vario Micro cube (Elementar, Германия). Индивидуальность полученных образцов и контроль чистоты осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV254 (ООО Имид, Краснодар, Россия), элюент — ацетон–гексан (1:1), проявитель — пары йода, УФ детектор. Температуру плавления определяли на блоке Кофлера и не корректировали.

Тиолаты **1a–e** получали по методикам, описанным в литературе [13–18]. Остальные реактивы коммерчески доступны (Macklin) и использовались без дополнительной очистки.

N-Метилморфолиния 4-(3,4,5-триметоксифенил)-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолат (1f) синтезировали по методике [14], приведены уточненные данные ЯМР-спектроскопии. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.37 д.д (1H, C(O)CH, $^2J_{\text{HH}}$ 16.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц); 2.65 д.д (1H, C(O)CH, $^2J_{\text{HH}}$ 16.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц); 2.78 с (3H, NMe); 3.17 уш.с (4H, CH_2NCH_2); 3.35 уш.с (4H, CH_2OCH_2); 3.59 д.д (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц); 3.61 с (3H, OMe); 3.72 уш.с (6H, 2OMe); 6.48 уш.с (2H, Ar); 8.64 уш.с (1H, NH). N^+H не проявляется, вероятно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ^{13}C (DEPTQ),

δ , м.д.: 38.9* ($\text{CC}=\text{O}$), 40.2 (C^4H), 42.7 (NMe), 52.7* (CH_2NCH_2), 55.8 (2OMe), 60.0 (OMe), 63.5* (CH_2OCH_2), 79.3* ($\text{CC}\equiv\text{N}$), 104.3 (2CH Ar), 125.0* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 136.1* (NCS или C^1Ar), 139.7* (C^4Ar , C^1Ar или NCS), 152.7* (C^3Ar и C^5Ar), 167.8* ($\text{C}=\text{O}$). * Сигналы — в противофазе.

Молекулярная и кристаллическая структура соединения **1f** изучена методом РСА (рисунок). Экспериментальный материал для кристалла **1f** ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$) получен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 293(2) К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [19] и ShelXD [20] и уточнена с помощью пакета SHELXL [21]. Структура уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2 . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки соединения **1f**: размер, мм: $0.602 \times 0.265 \times 0.191$; кристаллическая система триклинная, пространственная группа P-1; $M = 421.50$; параметры ячейки: $a = 8.5210(2) \text{ \AA}$, $b = 10.6466(3) \text{ \AA}$, $c = 13.1385(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 108.998(3)^\circ$, $\beta = 99.183(2)^\circ$, $\gamma = 99.555(2)^\circ$, $V = 1081.80(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$; $\rho_{(\text{выч.})} = 1.294 \text{ г/см}^3$; $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.631 \text{ мм}^{-1}$; $F(000) = 448.0$; область углов съемки (θ): $7.31\text{--}153.226^\circ$; интервалы индексов отражений: $-8 \leq h \leq 10$, $-13 \leq k \leq 13$, $-16 \leq l \leq 16$; число измеренных отражений — 22931; число независимых отражений — 4530 ($R_{\text{int}} = 0.0364$, $R_{\text{sigma}} = 0.0221$); число отражений с $I > 2\sigma(I)$ — 4530; число уточняемых параметров — 275; GOOF по F^2 — 0.984; Cu K α ($\lambda = 1.54184$). Результаты РСА соединения **1f** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2090567; deposit@ccdc.cam.ac.uk или http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Соединения 2a–e. Общая методика. Через раствор 5 ммоль соответствующей соли **1a–f** в 20 мл 70%-ного этанола при 20 °С барботировали сероводород, полученный при взаимодействии сульфида алюминия и воды, после появления первых признаков помутнения добавляли 3 мл формалина (ГОСТ 1625-2016, плотность 1,1 г/см^3).

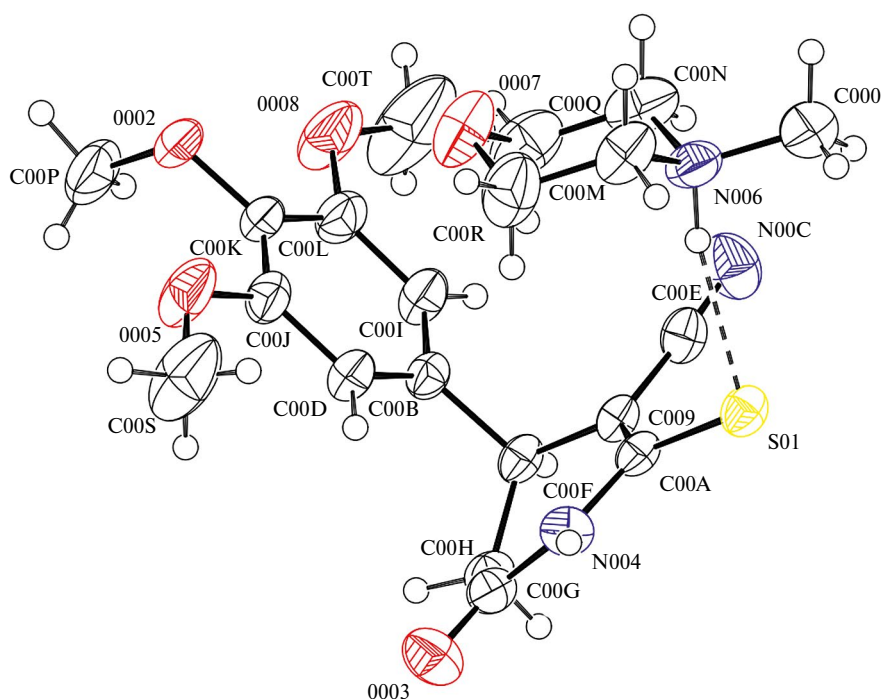


Рис. Атомно-молекулярная структура соединения **1f**. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50% вероятности нахождения атома.

Смесь доводили до кипения, отфильтровывали через бумажный складчатый фильтр и оставляли на 12 ч. Образовавшийся осадок отделяли, промывали этанолом и сушили при 60 °С в течение 3 ч.

4-Тиоксо-5-(2-хлорфенил)-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7H-пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-7-он (2a). Выход 1.119 г (72%), желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 225 °С (нач. разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3118 ш (2NH), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.44 уш.д (1H, C(O)CH, ²*J*_{HH} 16.4 Гц); 3.06 д.д (1H, C(O)CH, ²*J*_{HH} 16.4 Гц, ³*J*_{HH} 8.0 Гц); 4.59 д.д (1H, NHCH, ²*J*_{HH} 12.5 Гц, ³*J*_{HH} 5.9 Гц); 4.70 д.д (1H, NHCH, ²*J*_{HH} 12.5 Гц, ³*J*_{HH} 3.3 Гц); 5.58 уш.д (1H, C⁵H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц); 7.12–7.15 м (1H, C⁴H Ar); 7.24–7.26 м (2H, C³H Ar и C⁶H Ar); 7.44–7.46 м (1H, C⁵H Ar); 9.90 уш.д.д (1H, C(S)NH, ³*J*_{HH} 3.3 Гц, ³*J*_{HH} 5.9 Гц); 10.72 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C (DEPTQ), δ , м.д.: 36.5* (C⁵H), 36.8 (CC=O), 42.3 (SCH₂), 111.9 (CC=S), 127.5* (C³H, Ar), 127.7* (C⁴H, Ar), 128.6* (C⁶H, Ar), 129.9* (C⁵H, Ar), 132.5 (CCl), 138.3 (C¹, Ar), 143.4 (NHCS), 168.4 (C=O), 189.6 (C=S). * Сигналы — в противофазе.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: 332.9616 [*M* — H + Na]⁺, 354.9461 [*M* — 2H + 2Na]⁺ C₁₃H₁₁ClN₂OS₂. *M* — H + Na 332.8041, *M* — 2H + 2Na 354.7859.

5-(4-Метоксифенил)-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7H-пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-7-он (2b). Выход 1.027 г (67%), желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 224–226 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3249, 3190 (2NH), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.42 д.д (1H, C(O)CH, ²*J*_{HH} 16.1 Гц, ³*J*_{HH} 3.9 Гц); 2.98 д.д (1H, C(O)CH, ²*J*_{HH} 16.1 Гц, ³*J*_{HH} 7.2 Гц); 3.73 с (3H, MeO); 4.56 д.д (1H, NHCH, ²*J*_{HH} 12.8 Гц, ³*J*_{HH} 6.1 Гц); 4.69 д.д (1H, NHCH, ²*J*_{HH} 12.8 Гц, ³*J*_{HH} 3.5 Гц); 5.49 уш.д (1H, C⁵H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц); 6.84 д (2H, Ar, ³*J*_{HH} 8.3 Гц); 7.08 д (2H, Ar, ³*J*_{HH} 8.3 Гц); 9.93 уш.д.д (1H, C(S)NH, ³*J*_{HH} 3.5 Гц, ³*J*_{HH} 6.1 Гц); 10.69 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 36.4 (C⁵H), 37.1 (CC=O), 43.3 (SCH₂), 55.6 (MeO), 112.1 (CC=S), 114.5 (2CH Ar), 127.8 (2CH Ar), 140.7 (C¹ Ar), 143.9 (NHCS), 155.4 (C⁴ Ar), 169.3 (C=O), 189.7 (C=S). Найдено, %: C 54.79; H 4.66; N 9.07. C₁₄H₁₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 54.88; H 4.61; N 9.14. *M* 306.41.

5-(2-Метилфенил)-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-7-он (2с). Выход 1.147 г (79%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 241–243 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3256, 3202 (2NH), 1683 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.29 с (3H, Me); 2.44 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.3 Гц, ³J_{HH} 3.8 Гц); 3.05 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.3 Гц, ³J_{HH} 7.4 Гц); 4.63 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.7 Гц, ³J_{HH} 5.8 Гц); 4.71 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.7 Гц, ³J_{HH} 3.4 Гц); 5.53 уш.д (1H, C⁵H, ³J_{HH} 7.4 Гц); 7.07–7.15 м (4H, Ar); 9.89–9.92 уш.м (1H, C(S)NH); 10.75 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.9 (Me), 36.3 (C⁵H), 37.2 (CC=O), 42.8 (SCH₂), 114.2 (CC=S), 125.8, 126.2, 126.3, 126.5 (4CH, Ar), 130.5 (C², Ar), 134.9 (C¹, Ar), 143.6 (NHCS), 168.3 (C=O), 189.7 (C=S). Найдено, %: C 57.82; H 4.95; N 9.76. C₁₄H₁₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 57.90; H 4.86; N 9.65. *M* 290.41.

4-Тиоксо-5-(2-этоксифенил)-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-7-он (2d). Выход 1.138 г (71%), бежевый мелкокристаллический порошок, т.пл. 237–239 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3125 ш (2NH), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.33 т (3H, Me, ³J_{HH} 6.9 Гц); 2.45 уш.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.4 Гц); 3.02 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.4 Гц, ³J_{HH} 8.2 Гц); 4.07 к (2H, OCH₂, ³J_{HH} 6.9 Гц); 4.59 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.8 Гц, ³J_{HH} 6.1 Гц); 4.70 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.8 Гц, ³J_{HH} 3.4 Гц); 5.62 уш.д (1H, C⁵H, ³J_{HH} 8.2 Гц); 7.08 д.д (1H, Ar, ³J_{HH} 7.5 Гц, ³J_{HH} 7.6 Гц); 7.15 д (1H, Ar, ³J_{HH} 8.3 Гц); 7.54 д.д (1H, Ar, ³J_{HH} 7.5 Гц, ³J_{HH} 8.3 Гц); 7.96 д (1H, Ar, ³J_{HH} 7.6 Гц); 10.08–10.12 уш.м (1H, C(S)NH); 10.93 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.6 (Me), 36.6 (C⁵H), 37.3 (CC=O), 42.8 (SCH₂), 64.3 (OCH₂), 112.1 (CC=S), 112.8, 120.7 (2CH, Ar), 120.8 (C¹, Ar), 128.7, 134.2 (2CH, Ar), 143.6 (NHCS), 157.7 (C², Ar), 168.7 (C=O), 189.5 (C=S). Найдено, %: C 56.28; H 5.12; N 8.64. C₁₅H₁₆N₂O₄S₂. Вычислено, %: C 56.22; H 5.03; N 8.74. *M* 320.43.

5-(2,5-Диметоксифенил)-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-7-он (2е). Выход 1.295 г (77%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 213 °С (нач. разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3110–3134 ш (2NH), 1698 (C=O). Спектр ЯМР ¹H,

δ , м.д.: 2.43 уш.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.3 Гц); 3.03 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.3 Гц, ³J_{HH} 8.3 Гц); 3.75 с (3H, MeO); 3.84 с (3H, MeO); 4.57 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.6 Гц, ³J_{HH} 6.4 Гц); 4.68 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.6 Гц, ³J_{HH} 3.6 Гц); 5.59 уш.д (1H, C⁵H, ³J_{HH} 8.3 Гц); 7.13 д (1H, Ar, ³J_{HH} 9.0 Гц); 7.18 д.д (1H, Ar, ³J_{HH} 9.0 Гц, ⁴J_{HH} 2.9 Гц); 7.58 д (1H, Ar, ⁴J_{HH} 2.9 Гц); 9.94–9.96 уш.м (1H, C(S)NH); 10.81 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 36.5 (C⁵H), 36.9 (CC=O), 42.4 (SCH₂), 55.6, 56.3 (2MeO), 112.1 (CC=S), 112.9, 113.2, 119.8 (3CH, Ar), 120.9 (C¹, Ar), 143.8 (NHCS), 152.8, 153.1 (2COMe), 168.6 (C=O), 189.4 (C=S). Найдено, %: C 53.51; H 4.78; N 8.40. C₁₅H₁₆N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 53.55; H 4.79; N 8.33. *M* 336.43.

5-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-7-он (2f). Выход 1.264 г (69%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 252–254 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3241, 3193 (2NH), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.40 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.2 Гц, ³J_{HH} 4.5 Гц); 2.68 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.2 Гц, ³J_{HH} 7.1 Гц); 3.62 с (3H, MeO); 3.73 уш.с (6H, 2MeO); 4.58 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.9 Гц, ³J_{HH} 6.4 Гц); 4.72 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.9 Гц, ³J_{HH} 3.8 Гц); 5.52 уш.д (1H, C⁵H, ³J_{HH} 7.1 Гц); 6.49 уш.с (2H, Ar); 9.96 уш.д.д (1H, C(S)NH, ³J_{HH} 3.8, 6.4 Гц); 10.73 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 36.9 (C⁵H), 37.3 (CC=O), 43.7 (SCH₂), 55.7 (2MeO), 59.9 (MeO), 113.1 (CC=S), 104.2 (2CH, Ar), 136.5, 140.7, 141.3 (C¹ Ar, C⁴ Ar, NHCS), 152.7 (C³, Ar; C⁵, Ar), 169.1 (C=O), 189.9 (C=S). Найдено, %: C 52.38; H 4.91; N 7.72. C₁₆H₁₈N₂O₄S₂. Вычислено, %: C 52.44; H 4.95; N 7.64. *M* 366.46.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При последовательном взаимодействии *N*-метилморфолина 4-арил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатов с сероводородом и формальдегидом в этаноле получены 5-арил-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-7-оны с выходами 67–79%. Молекулярная и кристаллическая структура *N*-метилморфолина 4-(3,4,5-триметоксифенил)-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолата изучены с помощью метода РСА.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность С. Ю. Савельевой (Лаборатория магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова) за помощь в регистрации спектров ЯМР ^1H , ^{13}C синтезированных соединений.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания Луганского государственного университета им. Владимира Даля (рег. номер — 1023030900103-8-1.4.1, код научной темы — FREE-2023-0002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролов Константин Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Кривоколыско Богдан Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3181-7609>

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hua C., Le H., Mo Z., Tianyu Y., Sinan W., Zhanbin Q., Pingzhu Z., Xiaoliu L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3426–3429. doi 10.1016/j.bmcl.2014.05.079
- Silverberg L.J., Mal T.K., Pacheco C.N., Povelones M.L., Malfara M.F., Lagalante A.F., Olsen M.A., Yennawar H.P., Sobhi H.F., Baney K.R., Bozeman R.L., Eroh C.S., Fleming M.J., Garcia T.L., Gregory C.L., Hahn J.E., Hatter A.M., Johns L.L., Klinger T.L., Li J.J. *Molecules*. **2021**, 26, 6099. doi 10.3390/molecules26206099
- Hiroshi I., Jun-Ichi Sh., Tomoyuki Y., Kazushige O., Hiroshi Y., Kota K., Shuichi S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 1788–1799. doi 10.1016/j.bmc.2015.02.033
- Hamed E.O., Assy M.G., Shalaby A.M., Sayed R.E. *ЖОрХ*. **2020**, 11, 2005–2013. [Hamed E.O., Assy M.G., Shalaby A.M., Sayed R.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 2005–2013.] doi 10.1134/S1070428020110159
- Kapil A., Pooja T., Jyoti S. *RSC Adv.* **2014**, 4, 3060–3064. doi 10.1039/C3RA43908A
- Hamama W.S., Waly M.A., El-Hawary I.I., Zoorob H.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 953–957. doi 10.1002/jhet.1631
- Ogurtsov V.A., Karpychev Yu.V., Nelyubina Yu.V., Primakov P.V., Koutentis P.A., Rakitin O.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 26, 4149–4158. doi 10.1002/ejoc.201900142
- Shengzheng W., Kun F., Guoqiang D., Shuqiang Ch., Na L., Zhenyuan M., Jianzhong Y., Jian L., Wannian Zh., Chunquan Sh. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 6678–6696. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00910
- Silverberg L. J. Пат. WO2020/237063 (2020). США.
- Краузе А., Дубурс Г. *ХГС*. **2001**, 3, 404–405. [Krauze A., Duburs G. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2001**, 37, 378–379.] doi 10.1023/A:1017535922740
- Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M., Papaianina O.S., Suykov S.Yu., Krivokolysko S.G. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 543–550. doi 10.1021/co5000807
- Ахметова В.Р., Рахимова Е.Б. *ЖОрХ*. **2014**, 50, 1727–1749. [Akhmetova V.R., Rakhimova E.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1711–1731.] doi 10.1134/S107042801412001X
- Нестеров В.Н., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Доценко В.В., Литвинов В.П. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 5, 1029–1034. [Nesterov V.N., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D., Dotsenko V.V., Litvinov V.P. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 990–996.] doi 10.1007/BF02496132
- Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M., Papaianina O.S., Suykov S.Yu., Krivokolysko S.G. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 543–550. doi 10.1021/co5000807
- Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 10, 1852–1856. [Dyachenko V.D., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1758–1762.] doi 10.1007/BF02495131

16. Dotsenko V.V., Bushmarinov I.S., Goloveshkin A.S., Chigorina E.A., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. *Phosph., Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, 192, 47–52. doi 10.1080/10426507.2016.1224877
17. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. *Докл. АН.* **2003**, 389, 763–767. [Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. *Doklady Chem.* **2003**, 389, 92–96.] doi 10.1023/A:1023492608275
18. Доценко В.В., Лебедева И.А., Кривоколыско С.Г., Повстяной М.В., Повстяной В.М., Костирко Е.О. *ХТС.* **2012**, 48, 492–499. [Dotsenko V.V., Lebedeva I.A., Krivokolysko S.G., Povstyanoi M.V., Povstyanoi V.M., Kostyrko E.O. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, 48, 462–469.] doi 10.1007/s10593-012-1016-0
19. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
20. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
21. Sheldrick G. M. *Acta Cryst.* **2015**, C71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of 5-Aryl-4-thioxo-2,3,4,5,6,8-hexahydro-7H-pyrido[3,2-e][1,3]thiazine-7-ones

K. A. Frolov^a, B. S. Krivokolysko^a, V. V. Dotsenko^b, N. A. Aksenov^c, and S. G. Krivokolysko^{a, *}

^a*Chemex Lab, V. Dahl Lugansk State University, kv. Molodyozhny 20-A/7, Lugansk, 291034 Russia*

^b*Kuban State University, ul. Stavropolskaya, 149, Krasnodar, 350040 Russia*

^c*North Caucasus Federal University, ul. Pushkina, 1-A, Stavropol, 355009, Russia*

*e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Received March 29, 2024; revised April 11, 2024; accepted April 13, 2024

Upon interaction of *N*-methylmorpholinium 4-aryl-5-cyano-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolates with hydrogen sulfide and formaldehyde in ethanol 5-aryl-4-thioxo-2,3,4,5,6,8-hexahydro-7H-pyrido[3,2-e][1,3]thiazine-7-ones were obtained. The molecular and crystal structures of *N*-methylmorpholinium 5-cyano-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolate were studied using X-ray diffraction analysis.

Keywords: 1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolate, pyrido[3,2-e][1,3]thiazine-4-thion, hydrogen sulfide, formaldehyde, X-ray diffraction analysis

УДК 547.599.6

ХЕМОСЕЛЕКТИВНОЕ ОКИСЛЕНИЕ *R*-(+)-КАМФОРЫ ПО БАЙЕРУ–ВИЛЛИГЕРУ КИСЛОТОЙ КАРО

© 2024 г. В. А. Выдрина, М. П. Яковлева*, Г. Ю. Ишмуратов

Уфимский Институт химии — обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского
центра Российской академии наук Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

*e-mail: insect@anrb.ru

Поступила в редакцию 16.01.2024 г.

После доработки 27.01.2024 г.

Принята к публикации 29.01.2024 г.

Осуществлено хемоселективное окисление *R*-(+)-камфоры по Байеру–Виллигеру кислотой Каро до смеси 1,2- и 3,4-камфолактонов.

Ключевые слова: *R*-(+)-камфора, окисление по Байеру–Виллигеру, кислота Каро

DOI: 10.31857/S0514749224090068, **EDN:** QNOQDG

ВВЕДЕНИЕ

Реакция окисления по Байеру–Виллигеру кетонов в сложные эфиры, включая лактоны, широко используется в органическом синтезе. В литературе имеется несколько примеров окисления бициклического монотерпенового кетона — *R*-(+)-камфоры (**1**), содержащейся в масле камфорного лавра *Cinnamomum camphora* (до 75%) [1]. При окислении кетона **1** органическими надкислотами образуется смесь 1,2- (**2**) и 3,4- (**3**) камфолактонов (схема 1) в различных соотношениях, которые уже нашли применение в органическом синтезе в качестве субстратов [2–5] и вспомогательных хиральных соединений [6–8].

Для окисления камфоры **1** использовали надуксусную кислоту в смеси 2:3 серной и уксусной кислот при 27°C в течение 5 дней (выход 3,4-камфолида **3** — 30%) [9, 10], перфторнадбензойную кислоту в CH₂Cl₂ при 40°C в течение 20 ч (выходы 1,2-камфолида **2** — 11%, 3,4-кам-

фолида **3** — 29%) [11], *m*-хлорнадбензойную кислоту в присутствии TsOH в CH₂Cl₂ (выходы 1,2-камфолида **2** — 47%, 3,4-камфолида **3** — 31%) [12], надуксусную кислоту в присутствии ацетата натрия (выход 1,2-камфолида **2** — 82%) [9, 10]. Наиболее активной оказалась *втор*-декансульфонадкислота в CCl₄ (выходы 1,2-камфолида **2** — 60%, 3,4-камфолида **3** — 35%) [13].

Недорогим и доступным реагентом для окисления камфоры **1** представляется кислота Каро (мононадсерная кислота). Однако поведение камфоры в этой реакции неоднозначно. Впервые 5-ю эквивалентами мононадсерной кислоты 1 эквивалент камфоры **1** окисляли А. Байер и В. Виллигер [14] при комнатной температуре в течение 1.5 ч, в результате реакции образовалась смесь α-камфолида **3** (22%) и пентанолида **4** (15%) (схема 2). В дальнейшем установлено [15] строение пентанолида **4** как продукта последовательных реакций кислотной перегруппировки и окисления промежуточного β-камфолида **2**.

Схема 1

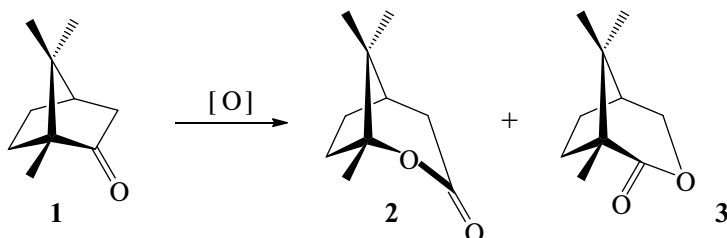
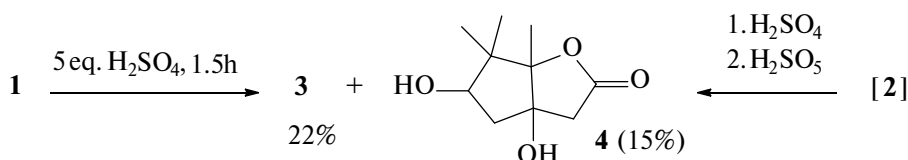


Схема 2



Целью работы было хемоселективное окисление *R*-(+)-камфоры по Байеру–Виллигеру кислотой Каро до смеси 1,2- (**2**) и 3,4- (**3**) камфолактонов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами установлено [16], что обработка *R*-(+)-камфоры (**1**) 2 экв. кислоты Каро при комнатной температуре в течение 7 суток протекала с образованием α -камфолида **3** и оксибислактона **5**, вероятно, образующегося из третичного спирта **6** — продукта окисле-

ния того же β -камфолида **2** по C^5 положению (схема 3).

Окисление кетона **1** эквимольным количеством реагента при 20°C в течение 24 ч проходило с конверсией 73% и приводило к смеси (схема 4): α -камфолида **3** (масс. 38%), β -камфолида **2** (18%) и оксибислактона **5** (16%), разделенных хроматографически.

Проведение же этой реакции при 10°C и сокращение времени до 15 ч дает только смесь α - (**3**) и β - (**2**) камфолидов без димерного продукта **5** (схема 5).

Схема 3

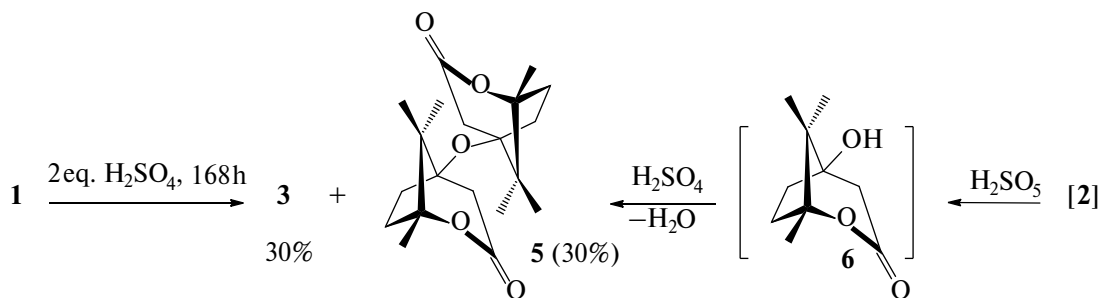


Схема 4

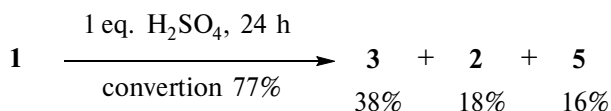
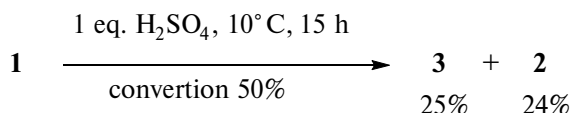


Схема 5



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР (δ , м. д.) зарегистрированы для растворов в CDCl_3 на ЯМР-спектрометре высокого разрешения “Bruker” Avance III (США) с рабочими частотами 500.13 МГц (^1H), 125.47 МГц (^{13}C) с использованием 5-мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги приведены в миллионных долях относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана. Контроль за результатом ТСХ — на SiO_2 марки Sorbfil (Россия), элюент: петролейный эфир 40–70°C (ПЭ)—метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ), проявитель — сернокислый раствор анисового альдегида. Для колоночной хроматографии применяли SiO_2 (70–230 меш) марки “Lancaster” (Великобритания). Оптическое вращение измеряли на поляриметре “Perkin Elmer-141-МС”. В работе использована *R*-(+)-камфора, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +44.5^\circ$ (с 20, EtOH). Для проведения реакций, выделения и очистки полученных соединений применены H_2SO_4 (98%-ная) (х.ч., ООО “АО Реахим”, Россия, CAS № 7664-93-9), хлористый метилен (CH_2Cl_2) (х.ч., ООО “АО Реахим”, Россия, CAS № 75-09-2)), гексан (х.ч., АО “Экос-1”, Россия, CAS № 110-54-3), *трет*-бутилметиловый эфир (МТБЭ) (х.ч., АО “Экос-1”, Россия, CAS № 1634-04-4).

Окисление *R*-(+)-камфоры (1). К перемешиваемой при 0°C смеси 7.8 мл (14.4 г, 146 ммоль) конц. H_2SO_4 и 2.6 мл (2.6 г, 144 ммоль) воды насыпали 5.30 г (19.5 ммоль) $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, затем последовательно прибавляли 8.5 мл (8.5 г, 472 ммоль) воды и 3.00 г (19.5 ммоль) *R*-(+)-камфоры (1). Перемешивали при 0°C в течение 0.5 ч; при 20°C в течение 24 ч (эксперимент 1) или при 0°C в течение 0.5 ч; при 10°C в течение 15 ч (эксперимент 2), далее осторожно выливали в 4 мл охлажденной воды, экстрагировали CH_2Cl_2

(3 × 100 мл), последовательно промывали насыщенными растворами NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и NaCl . Сушили MgSO_4 и упаривали.

1*R*,8,8-Триметил-2-оксабицикло[3.2.1]октан-3-он (2), 1*R*,8,8-триметил-3-оксабицикло[3.2.1]октан-2-он (3) и (5*S*,5'*S*)-оксибис(1*R*,8,8-триметил-2-оксабицикло[3.2.1]октан-3-он) (5).

Эксперимент 1. Получали 3.20 г смеси, состоящей, согласно ГЖХ, из исходной камфоры 1 (27%), α -камфолида 3 (38%), оксибислактона 5 (16%) и β -камфолида 2 (18%). Смесь хроматографировали [SiO_2 , градиентное элюирование от гексана до смеси (гексан—МТБЭ, 1:1)] и выделяли 1.10 г α -камфолида 3, 0.60 г β -камфолида 2, 0.90 г оксибислактона 5 и 0.80 г камфоры 1.

Эксперимент 2. Получали 3.12 г смеси, состоящей, согласно ГЖХ, из исходной камфоры 1 (50%), α -камфолида 3 (27%) и β -камфолида 2 (25%). Остаток хроматографировали [SiO_2 , градиентное элюирование от гексана до смеси (гексан—МТБЭ, 1:1)] и выделяли 0.80 г α -камфолида 3, 0.75 г β -камфолида 2 и 1.48 г камфоры 1.

α -Камфолид 3. Выход 38% (эксперимент 1) и 25% (эксперимент 2). R_f 0.63 (гексан—МТБЭ, 1:1), $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -20.0^\circ$ (с 2.04, CHCl_3). $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$.

β -Камфолид 2. Выход 18% (эксперимент 1) и 24% (эксперимент 2). R_f 0.58 (гексан—МТБЭ, 1:1), $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -20.0^\circ$ (с 2.04, CHCl_3). $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$.

Оксибислактон 5. Выход 16% (эксперимент 1). R_f 0.34 (гексан—МТБЭ, 1:1), $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +0.5$ (с 1.71, CHCl_3). $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$. Параметры ИК и ЯМР спектров α - (3) и β - (2) камфолидов [11] и оксибислактона 5 [16] идентичны описанным ранее.

Спектры получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Химия” УФИХ УФИЦ РАН и регионального центра коллективного пользования “Агидель” УФИЦ РАН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлено хемоселективное окисление R-(+)-камфоры по Байеру–Виллигеру эквивалентным количеством кислоты Каро при 10°C в течение 15 ч до смеси 1,2- и 3,4-камфолактонов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН “Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных превращений липидов, терпеноидов и стероидов” (№ 1021062311392-9-1.4.1).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Выдрина Валентина Афанасиевна, ORCID: <https://orcid.org/000-0003-0359-7853>

Яковлева Марина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2932-7483>

Ишмуратов Гумер Юсупович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7549-1874>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горяев М.И. *Характеристика химических соединений, входящих в состав эфирных масел*. Ред. Г.В. Пигулевский. Алма-Ата: Академия наук Казахской АССР, **1953**. 208–212.
2. Nieto M. I., Blanco J. M., Saamaño O., Fernández F., Gómez G. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 7819–7830. doi 10.1016/S0040-4020(98)00416-5
3. Martel J., Buendia J., Nezot F. Пат. 4501687 (1985). США. <https://patents.google.com/patent/US4501687A/en?q=4501687>
4. Selifonov S. Пат. 20060111270 (2006). США. <https://patents.google.com/patent/US20060111270A1/en?q=20060111270>
5. Martel J., Buendia J., Nezot F. Европ. заявка EP0053979 (1985). <https://patents.google.com/patent/EP0053979B1/de?q=0053979>
6. Dhoro F., Kristensen T.E., Stockmann V., Yap G.P.A., Tius M.A., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7256–7257. doi 10.1021/ja0718873
7. Harrington P.E., Tius M.A., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8509–8514. doi 10.1021/ja011242h
8. Harrington P.E., Murai T., Chu C., Tius M.A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10091–10100. doi 10.1021/ja020591o
9. Сафиуллин Р.Л., Волгарев А.Н., Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Одинокое В.Н., Комиссаров В.Д., Толстиков Г.А., *Докл. АН СССР* **1991**, *316*, 640–642.
10. Khusnutdinov R.I., Egorova T.M., Aminov R.I., Dzhemilev U.M., *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 644–645. doi 10.1016/j.mencom.2018.11.027
11. Sugimoto H., Yamada S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3055–3056.
12. Sauers R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 925–927. doi 10.1021/ja01513a042
13. Sauers R., Ahearn G.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2759–2762. doi 10.1021/ja01473a036
14. Bayer A., Villiger V., *Ber.* **1899**, *32*, 3625–3633. doi 10.1002/cber.189903203151
15. Connolly J.D., Overton K.H., *J. Chem. Soc.* **1961**, 3366–3372. doi 10.1039/JR9610003366
16. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Яковлева М.П., Галкина Ю.А., Лобко И.Ф., Муслухов Р.Р., Вырыпаев Е.М., Толстиков А.Г., *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 1211–1216. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Galkina Yu.A., Lobko I.F., Muslukhov R.R., Vyrypaev E.M., Tolstikov A.G., *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1210–1215.] doi 10.1134/S1070428012090102

Chemoselective Oxidation of *R*-(+)-Camphor a According to Bayer–Villiger with Caro' Acid

V. A. Vydrina, M. P. Yakovleva*, and G. Yu. Ishmuratov

*^aUfa Institute of Chemistry — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: insect@anrb.ru*

Received January 16, 2024; revised January 27, 2024; accepted January 29, 2024

Chemoselective oxidation of *R*-(+)-camphor by Bayer–Villiger reaction using Caro's acid to a mixture of 1,2- and 3,4-campholactones was carried out.

Keywords: *R*-(+)-camphor, Bayer–Villiger oxidation, Caro' acid

УДК 547.554.562.1

СИНТЕЗ АНАЛОГА БИСТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ НА ОСНОВЕ N-ГОМОВЕРАТРИЛМАЛЕИМИДА

© 2024 г. Г. В. Ремезова, Г. Ф. Сахаутдинова, И. М. Сахаутдинов*

Уфимский институт химии — обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69

*e-mail: ioh039@mail.ru

Поступила в редакцию 09.02.2024 г.

После доработки 24.02.2024 г.

Принята к публикации 26.02.2024 г.

Предложен новый метод синтеза основания бисбензилизохинолинового ряда с дифенилоксидным фрагментом на основе фосфорана, полученного из *N*-гомовератрилмалеимида.

Ключевые слова: изохинолин, диарилловый эфир, гомовератриламид, бензилизохинолин, реакция Пикте–Шпенглера

DOI: 10.31857/S0514749224090077, EDN: QNMTW

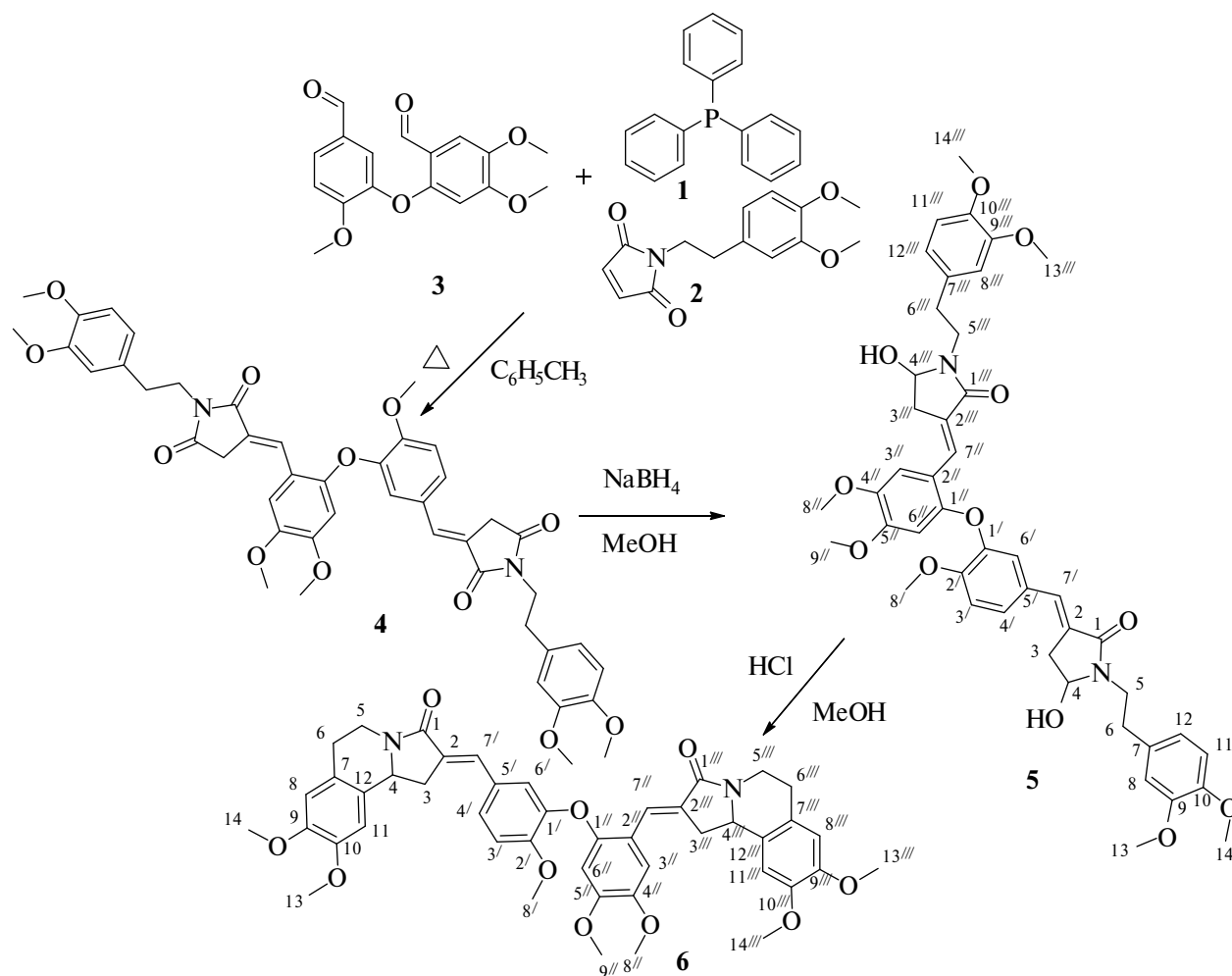
Особое место среди природных соединений с диарилэфирным фрагментом занимают алкалоиды бисбензилизохинолина, относящиеся к большому семейству изохинолиновых алкалоидов. Соединения этого ряда обладают различными видами биологической активности [1, 2]. В данной работе на основе диариллового эфира и *N*-гомовератрилмалеимида в процессе одnoreакторной реакции синтезирован новый бисимид. Полученное соединение в ходе внутримолекулярной циклизации в условиях реакции Пикте–Шпенглера трансформировали в соединение бисбензилизохинолинового ряда. Целью данной работы является разработка простого и рентабельного метода получения аналогов бистетрагидроизохинолиновых алкалоидов на основе доступного *N*-гомовератриламида.

Реакция образования имида **4** протекает при трехкомпонентном взаимодействии двукратных избытков трифенилфосфина (**1**)

и *N*-гомовератрилсукцинимид **2** с диарилловым эфиром **3** (эрнандиаль). В результате образуется фосфоран, который по Виттегу взаимодействует с альдегидными группами диариллового эфира **3** в среде кипящего толуола. Доказательством образования фосфорана является характерная ярко-красная окраска при отдельном смешивании эквимольных количеств трифенилфосфина с *N*-гомовератрилмалеимидом (**2**) в среде сухого ацетона, также наблюдали характерное длинноволновое смещение в ИК-спектре полосы поглощения карбонильной группы, связанной с карбанионом, в области $\nu \sim 1633 \text{ см}^{-1}$. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры выпавший осадок имида **4** отфильтровывали и без дополнительной очистки вводили в реакцию восстановления NaBH_4 при температуре $0\text{--}5^\circ\text{C}$ в среде метанола. Реакция проходила по наиболее удаленному от диариллового фрагмента кислороду карбонильных

групп соединения **4** с образованием соединения **5**. Синтез изохинолина **6** осуществляли в условиях реакции Пикте–Шпенглера [2, 3] при добавлении конц. HCl до кислой среды, далее реакционную смесь кипятили в течение 6 ч

в среде метанола. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По окончании реакции маточный раствор упаривали, остаток растворяли в H₂O, экстрагировали EtOAc и хроматографировали на SiO₂ (хлороформ–ацетон, 9:1).



Синтез *N*-гомовератрилмалеимида (**2**) осуществляли согласно методикам, описанным в литературе [4, 5].

***E*-1-(3,4-Диметоксифенилэтил)-3-(2-(5-(*E*)-(1-(3,4-диметоксифенилэтил)-2,5-диоксопирролидин-3-илиден)метил)-2-метоксифенокси)-4,5-диметоксибензилиден)пирролидин-2,5-дион (**4**)**. Смешивали в 5 мл толуола 0.5 г (1.92 ммоль) трифенилфосфина (**1**), 0.5 г (1.92 ммоль) *N*-гомовератрилсукцинимид **2** и 0.3 г (0.95 ммоль) диарилового эфира **3**, кипятили с обратным холодильником 12 ч. Затем

реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, промывали толуолом (2 × 15 мл). Выход 0.546 г (68%). Белые кристаллы, т.пл. 181°C. ИК спектр (хлористый метилен), ν, см⁻¹: уш. 3061, уш. 2936, 2833, 1750, 1694, 1652, 1608, 1505, 1398, 1264, 1158, 1015, 844, 739. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.84 м (4H, H^{6,6'''}), 3.32 м (2H, H^{3A,3A'''}), 3.57 м (2H, H^{3B,3B'''}), 3.74 с (3H, OCH₃), 3.76–3.81 м (4H, H^{5,5'''}), 3.83 с (15H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 6.42 м (2H, H^{11,11'''}), 6.69–6.78 м (5H, H^{6',8,8''',12,12'''}), 6.83 с (1H, H^{6''}), 6.83 с (1H, H^{3''}), 7.22 м (1H, H^{4'}), 7.41 с (1H, H^{3'}), 7.67

с (1H, H⁷), 7.88 с (1H, H^{7'}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 33.31 (C^{6,6''}), 33.79 (C³), 34.13 (C^{6'''}), 40.08 (C^{5,5'''}), 55.86 (C^{13,14,13''',14'''}), 56.18 (C^{8'',9''}), 56.37 (C^{8'}), 103.16 (C^{6''}), 110.95 (C^{3'}), 111.27 (C^{11,11'''}), 111.94 (C^{8,8'''}), 112.86 (C^{3''}), 117.54 (C^{2''}), 120.82 (C^{12,12'''}), 121.68 (C²), 121.93 (C^{2'''}), 126.64 (C^{6'}), 127.31 (C^{4'}), 128.15 (C^{5'}), 128.62 (C^{7''}), 130.28 (C⁷), 130.37 (C^{7'''}), 132.2 (C^{7'}) 145.82 (C^{5''}), 146.67 (C^{4''}), 147.74 (C^{9,9'''}), 148.89 (C^{10,10'''}), 150.72 (C^{1'}), 151.96 (C^{2'}), 152.11 (C^{1''}), 170.78 (C^{4'''}), 170.82 (C⁴), 173.66 (C^{1'''}), 173.92 (C¹). Найдено, %: С 67.01; Н 5.76; N 3.49. C₄₅H₄₆N₂O₁₂. Вычислено, %: С 66.99; Н 5.75; N 3.47.

1-(3,4-Диметоксифенилэтил)-3-(2-(5-((1-(3,4-диметоксифенилэтил)-5-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-метоксифенокси)-4,5-диметоксibenзил)-5-гидроксипирролидин-2-он (5). К раствору 0.17 г (0.21 ммоль) имида **4** в 12 мл MeOH прибавляли порциями избыток NaBH₄ (0.08 г, 2.1 ммоль) и перемешивали при –5°C в течение 2.5 ч, затем выдерживали при –4°C в течение 12 ч. После этого реакционную массу упаривали, остаток растворяли в H₂O, экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл) и хроматографировали на SiO₂ (хлороформ–ацетон, 1:1). Выход 0.133 г (78%). Желтые кристаллы. Т.пл. 96°C. ИК спектр (хлористый метилен), ν, см^{–1}: уш. 3059, 2936, уш. 2836, 1679, 1645, 1607, 1505, 1439, 1265, 1106, 1020, 729. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.91 м (4H, H^{6,6''}), 3.11 м (2H, H^{3A,3A'''}), 3.52 м (2H, H^{3B,3B'''}), 3.79 м (2H, H^{5A,5A'''}), 3.76 с (3H, OCH₃), 3.84 с (12H, OCH₃), 3.88 м (2H, H^{5B,5B'''}), 3.91 с (6H, OCH₃), 4.39 уш.с (2H, 2×OH), 4.44 м (1H, H⁴), 4.75 м (1H, H^{4'''}), 6.49 с (2H, H^{11,11'''}), 6.59–6.68 м (5H, H^{6',8,8'',12,12'''}), 6.79 с (1H, H^{3''}), 6.79 с (1H, H^{6''}), 7.18 м (1H, H^{4'}), 7.46 с (1H, H^{3'}), 7.55 с (1H, H^{7'}), 7.67 м (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.07 (C^{6,6''}), 33.47 (C³), 33.94 (C^{3'''}), 37.87 (C^{5,5'''}), 55.94 (C^{14,14'''}), 56.09 (C^{13,13'''}), 56.25 (C^{8''}), 56.34 (C^{9''}), 56.72 (C^{8'}), 77.27 (C⁴), 80.04 (C^{4'''}), 103.85 (C^{6''}), 108.12 (C^{3'}), 111.31 (C^{11,11'''}), 111.78 (C^{8,8'''}), 112.35 (C^{3''}), 118.91 (C^{2''}), 119.11 (C^{12,12'''}), 120.62 (C²), 120.94 (C^{2'''}), 124.45 (C^{4'}), 125.09 (C^{5',6'}), 129.38 (C^{7,7'''}), 130.94 (C^{7''}), 132.15 (C^{7'}), 145.35 (C^{5''}), 146.90 (C^{4''}), 148.17 (C^{9,9'''}), 148.28 (C^{10,10'''}), 149.26 (C^{1'}), 150.39 (C^{2'}), 150.66 (C^{1''}),

167.64 (C^{1'''}), 167.81 (C¹). Найдено, %: С 66.64; Н 6.22; N 3.44. C₄₅H₅₀N₂O₁₂. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.22; N 3.45.

E-1-(2-(5-((E)-(8,9-Диметокси-3-оксо-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-1(10*b*H)-илиден)метил)-2-метоксифенокси)-4,5-диметоксibenзилден)-7,8-диметокси-1,5,6,10*b*-тетрагидропирроло[2,1-*a*]-изохинолин-3(2*H*)-он (6). Продукт внутримолекулярной циклизации в условиях реакции Пикте–Шпенглера получен по методике из литературы [6]. Выход 0.09 г (55%). Желтое маслообразное вещество. ИК спектр (хлористый метилен), ν, см^{–1}: уш. 3339, уш. 3054, уш. 2936, 2837, 1683, 1647, 1607, 1592, 1505, 1446, 1267, 1028, 730. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.52 м (2H, H^{5A,5A'''}), 2.72–2.84 м (4H, H^{6,6''}), 3.11 м (2H, H^{3A,3A'''}), 3.51 м (2H, H^{3B,3B'''}), 3.74 с (12H, OCH₃), 3.79 с (9H, OCH₃), 3.91 м (2H, H^{5B,5B'''}), 4.82 м (2H, H^{4,4'''}), 6.62–6.78 м (6H, H^{6',6'',8,8'',11,11'''}), 6.94 м (3H, H^{3',5',3''}), 7.09 м (1H, H^{7'}), 7.12 м (1H, H^{7''}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 29.28 (C^{6,6''}), 35.15 (C³), 35.32 (C^{3'''}), 42.37 (C^{5,5'''}), 53.86 (C^{4,4'''}), 55.90 (C^{13,14,13''',14'''}), 56.11 (C^{8'',9''}), 56.34 (C^{9''}), 56.39 (C^{8'}), 104.03 (C^{6''}), 111.40 (C¹¹), 111.61 (C^{2''}), 111.91 (C^{3'}), 112.43 (C^{8,8'''}), 112.69 (C^{3''}), 120.65 (C^{6'}), 120.81 (C^{5'}), 124.23 (C^{12,12'''}), 125.76 (C^{7''}), 126.81 (C^{2,2'''}), 128.23 (C^{7,7'''}), 129.51 (C^{7''}), 131.42 (C^{4'}), 146.67 (C^{4''}), 147.62 (C^{5''}), 148.11 (C^{1'}), 148.31 (C^{2'}), 148.99 (C^{9,9''',10,10'''}), 150.02 (C^{1''}), 168.91 (C^{1'''}), 170.86 (C¹). Найдено, %: С 69.77; Н 5.99; N 3.63. C₄₅H₄₆N₂O₁₀. Вычислено, %: С 69.75; Н 5.98; N 3.62.

ИК спектры получены на спектрофотометре “IR Prestige-21 Shimadzu” (Япония). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре “Bruker Avance-500” (Германия) [рабочие частоты 500.13 (¹H) и 125.77 (¹³C) МГц] в CDCl₃. В спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl₃ (δ_C 77.00 м.д.), в спектре ЯМР ¹H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl₃ (δ_H 7.27 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе “Euro-EA 3000” (Италия). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках “Сорбфил” (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок в серной кислоте

с последующим нагреванием при 120–150°C или йодной камере. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые представлен простой и эффективный метод синтеза новых производных бистетрагидроизохинолинов на основе фосфорана и природного диарилового эфира — эрнандиала.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП “Химия” УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400278-2 госзадания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ремезова Галина Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7525-7943>

Сахаутдинова Гульназ Фанилевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7882-3360>

Сахаутдинов Ильшат Маратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0041-8779>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weber C., Opatz T. *Alkaloids: Chem. Biol.* **2019**, *81*, 1–114.
doi 10.1016/bs.alkal.2018.07.001
2. Sakhautdinova G.F., Sakhautdinov I.M., Nazarov I.S., Mustafin A.G., Vinogradova V.I., Yunusov M. S. *Chemistry of Natural Compounds.* **2022**, *58*, 903–907.
doi 10.1007/s10600-022-03825-4
3. Сахаутдинов И.М., Маликова Р.Н., Сахаутдинова Г.Ф., Абдуллин М.Ф., Нугуманов Т.Р., Мустафин А.Г. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 1387–1392.
doi 10.31857/S0514749222120072 [Sakhautdinov I. M., Malikova R. N., Sakhautdinova G. F., Abdullin M.F., Nugumanov T.R., Mustafin A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1984–1988.]
doi 10.1134/S1070428022120302
4. Liu G.N., Luo R.H., Zhang X.J., Y. Zhou, J. Li, Zheng Y.T., Liu H. *Med. Chem.* **2014**, *4*, 573.
doi 10.4172/2161-0444.1000196
5. Xu W.L., Tang L., Ge C.Y., Chen J., Zhou L. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2268.
doi 10.1002/adsc.201801436
6. Sakhautdinova G.F., Sakhautdinov I.M., *Mendeleev Commun.* **2024**, *34*, 272–273.
doi 10.1016/j.mencom.2024.02.036

Synthesis of Analogue of Bistetrahydroisoquinoline Alkaloids Based on *N*-Homoveratrylmaleimide

G. V. Remezova, G. F. Sakhautdinova, and I. M. Sakhautdinov*

Ufa Institute of Chemistry – Separate Structural Division of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences”, Oktyabrya Ave., 69, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: ioh039@mail.ru

Received February 9, 2024; revised February 24, 2024; accepted February 26, 2024

A new method for the synthesis of a bisbenzylisoquinoline base with a diphenyl oxide fragment based on phosphorane obtained from *N*-homoveratrylmaleimide is proposed.

Keywords: isoquinoline, diaryl ether, homoveratrylamine, benzylisoquinoline, Pictet–Spengler reaction