

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 9
2023



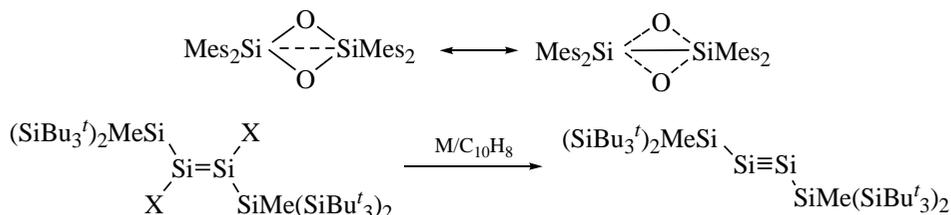
СОДЕРЖАНИЕ

Том 59, номер 9, 2023

Кремниевые аналоги непредельных углеводородов

Семенов В.В., Золотарёва Н.В.

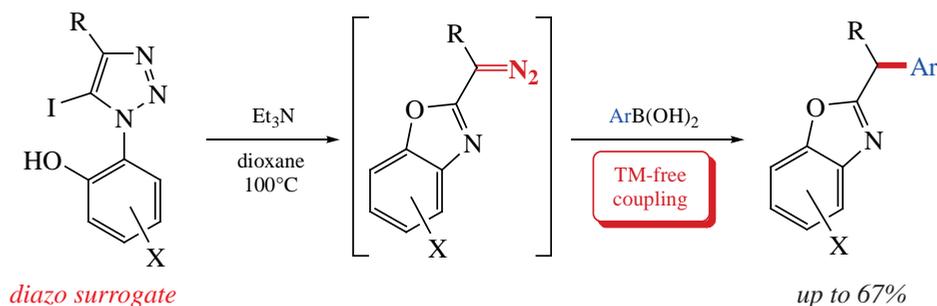
1111



Некаталитическое восстановительное C–C-сочетание арилборных кислот с 2-(5-иод-1,2,3-триазалил)фенолами

Гевондян А.Г., Котовицков Ю.Н., Латышев Г.В., Лукашев Н.В., Белецкая И.П.

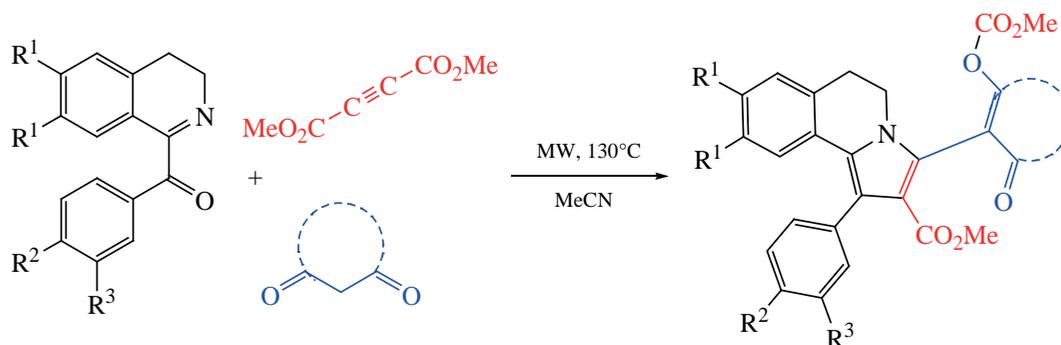
1121

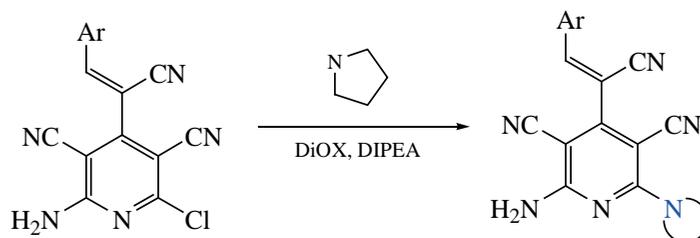
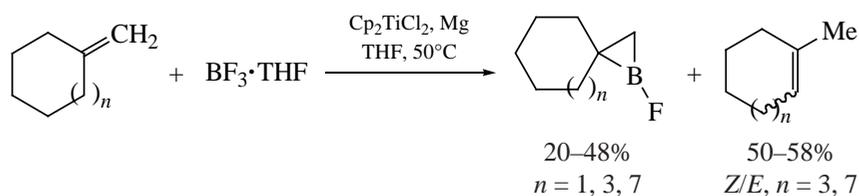
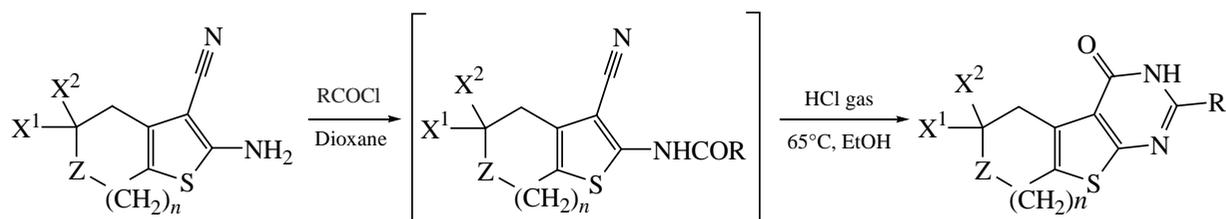
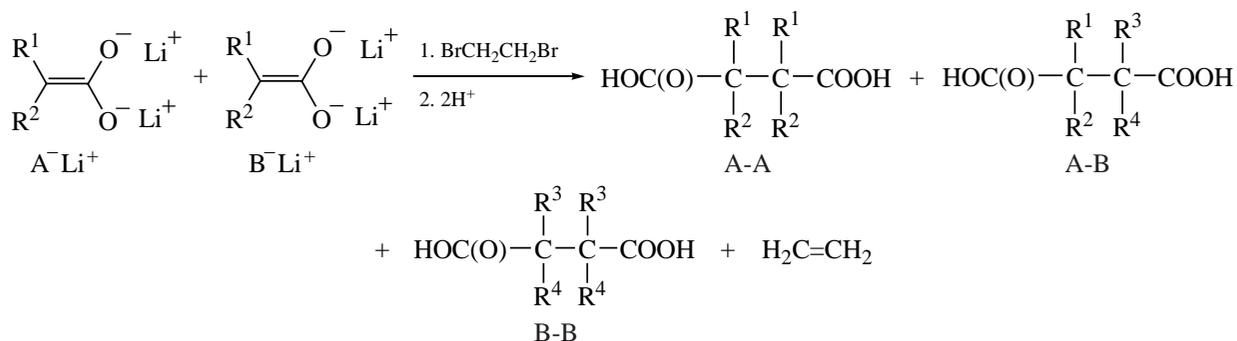


Трехкомпонентный синтез новых C^3 -замещенных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов

Мифтяхова А.Р., Сидakov М.Б., Борисова Т.Н., Фахрутдинов А.Н., Титов А.А.,
Сорокина Е.А., Варламов А.В.

1131

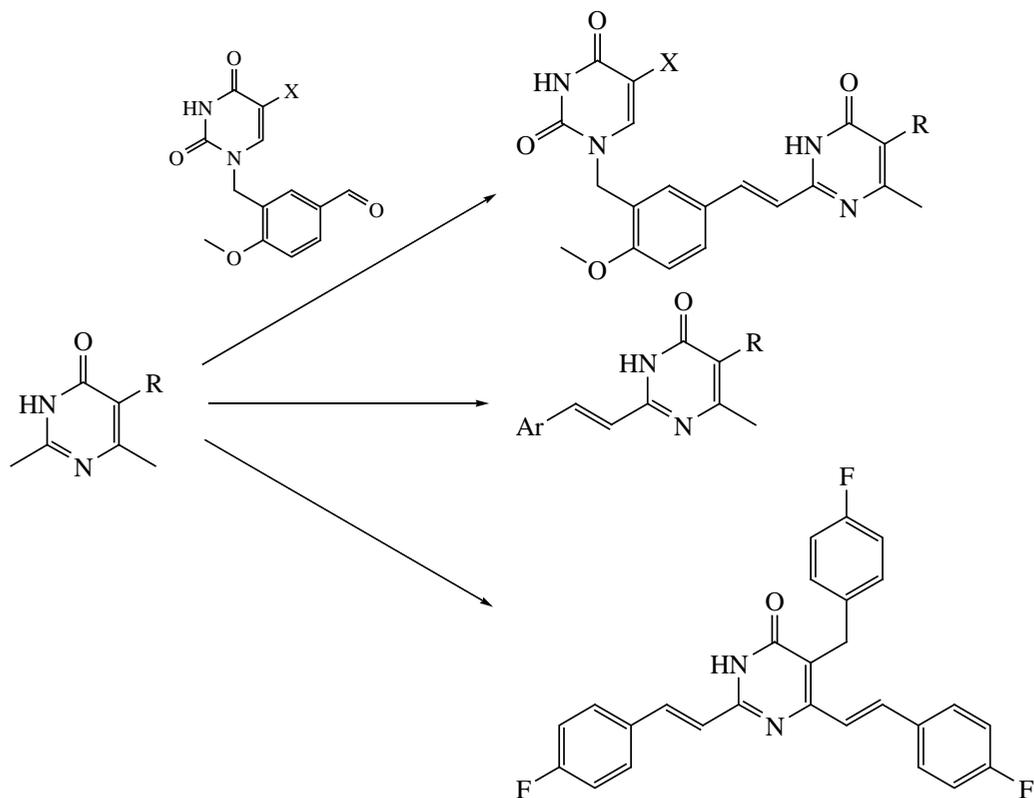




Синтез, докинг и биологическая активность антиметаболитов на основе урацилов и 5-замещенных 2,6-диметилпиримидин-4(3H)-онов

Арутюнян А.А., Сумбатян А.С., Амбарцумян А.А., Паносян Г.А., Григорян А.С., Степанян Г.М., Мурадян Р.Е.

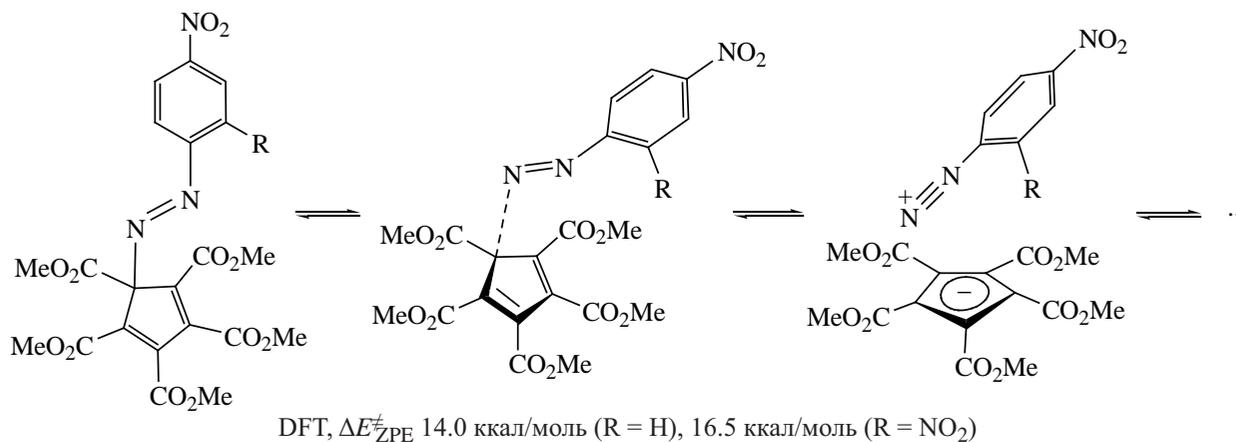
1179



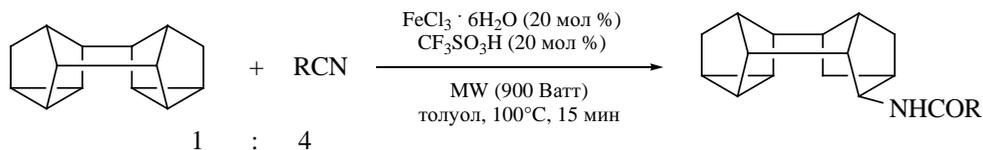
Круговые миграции арилозогрупп в системах пентаметоксикарбонил- и пентаметилциклопентадиенов

Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Минкин В.И.

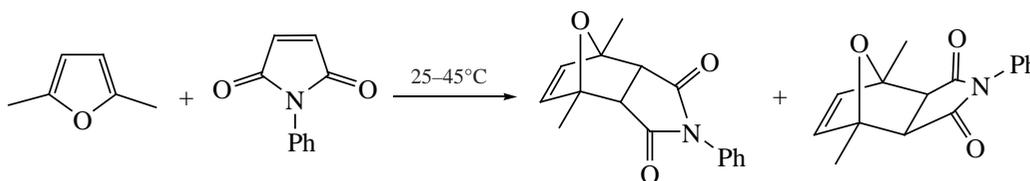
1193



Микроволновая активация в $[\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{TfOH}]$ – катализируемой реакции бинора-S с органическими нитрилами
Фролова К.С., Зосим Т.П., Ахмерова А.В., Рамазанов И.Р. 1209



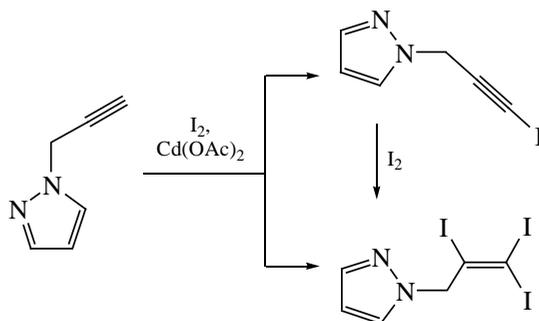
Кинетика реакции Дильса–Альдера 2,5-диметилфурана с *N*-фенилмалеинимидом: влияние высокого гидростатического давления, температуры и растворителя
Корнилов Д.А. 1217



КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

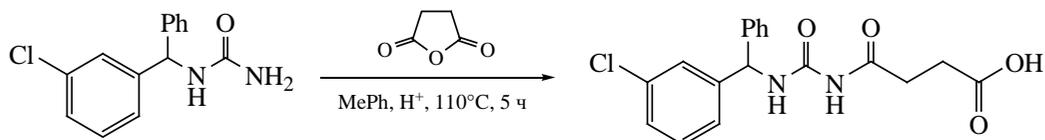
Иодирование пропаргилпиразола в присутствии ацетата кадмия (II)

Балян К.В., Погосян А.Р., Мовсисян Л.А., Саргсян А.Б., Атнарян О.С., Айвазян А.Г., Обосян Н.Г. 1223



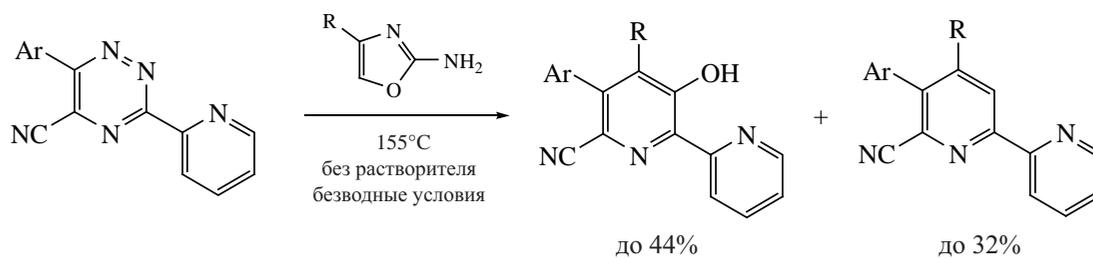
Получение и исследование водорастворимого уреида галодифа с янтарной кислотой

Куксёнок В.Ю., Цуй Я., Штрыкова В.В., Филимонов В.Д., Шушпанова Т.В. 1228



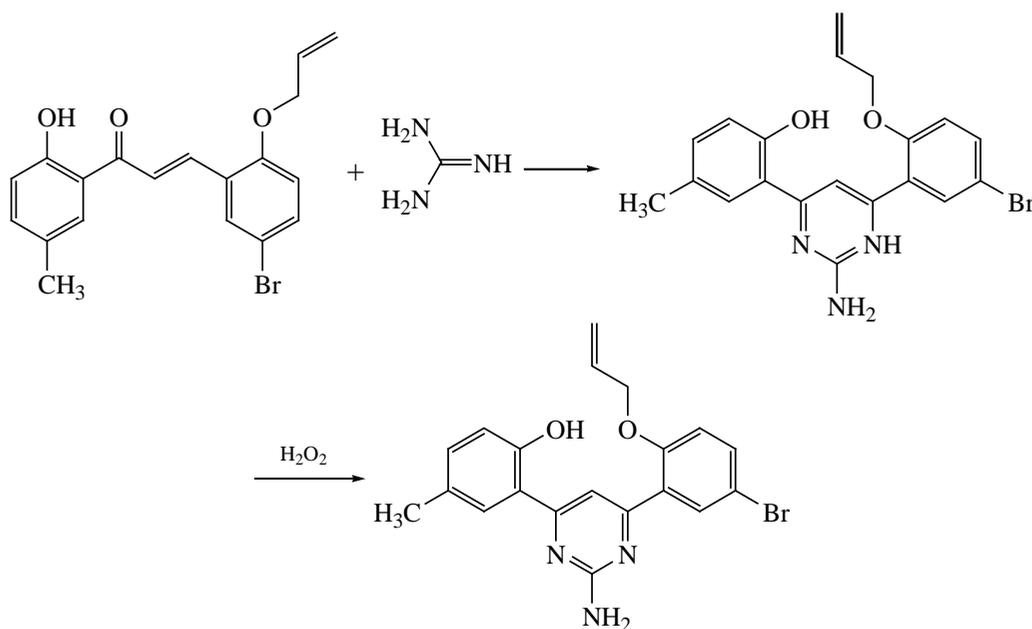
Взаимодействие 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов с 2-амино-4-арилоксазолами в безводной среде
*Раммохан Алуру, Криночкин А.П., Копчук Д.С., Штайц Я.К., Шарафиева Э.Р.,
Гавико В.С., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н.*

1233



Реакция халконов с 2-гидрокси-5-метилацетофенона с гуанидином в присутствии перекиси водорода
Мамедов И.Г., Хрусталев В.Н.

1238



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абдуллин М.Ф.	1158	Зосим Т.П.	1209	Салахутдинов Р.Р.	1158
Айвазян А.Г.	1223	Зырянов Г.В.	1233	Саргсян А.Б.	1223
Акопян Н.З.	1152	Исаханян А.У.	1152	Семенов В.В.	1111
Алексеева А.Ю.	1168	Копчук Д.С.	1233	Сидаков М.Б.	1131
Амбарцумян А.А.	1179	Корнилов Д.А.	1217	Сорокина Е.А.	1131
Арутюнян А.А.	1152	Котовщиков Ю.Н.	1121	Степанян Г.М.	1179
Арутюнян А.А.	1179	Криночкин А.П.	1233	Сумбатян А.С.	1179
Аттарян О.С.	1223	Куксёнок В.Ю.	1228	Титов А.А.	1131
Ахмерова А.В.	1209	Латышев Г.В.	1121	Тулябаев А.Р.	1158
Баян К.В.	1223	Лукашев Н.В.	1121	Тулябаева Л.И.	1158
Бардасов И.Н.	1168	Мамедов И.Г.	1238	Тюмкина Т.В.	1158
Белецкая И.П.	1121	Минкин В.И.	1193	Фахрутдинов А.Н.	1131
Борисова Т.Н.	1131	Мифтяхова А.Р.	1131	Филимонов В.Д.	1228
Варламов А.В.	1131	Михайлов И.Е.	1193	Фролова К.С.	1209
Гавико В.С.	1233	Мовсисян Л.А.	1223	Хрусталеv В.Н.	1238
Гевондян А.Г.	1121	Мурадян Р.Е.	1179	Цуй Я.	1228
Григорян А.С.	1179	Обосян Н.Г.	1223	Чупахин О.Н.	1233
Душенко Г.А.	1193	Паносян Г.А.	1152	Шарафиева Э.Р.	1233
Зайнашев А.Т.	1142	Паносян Г.А.	1179	Штайц Я.К.	1233
Золотарёва Н.В.	1111	Погосян А.Р.	1223	Штрыкова В.В.	1228
Зорин А.В.	1142	Рамазанов И.Р.	1209	Шушпанова Т.В.	1228
Зорин В.В.	1142	Раммохан Алуру	1233		

УДК 547.245

КРЕМНИЕВЫЕ АНАЛОГИ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ

© 2023 г. В. В. Семенов*, Н. В. Золотарёва

ФГБУН «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН»,
Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Тропинина, 49, Бокс 445
*e-mail: vvsemenov@iomc.ras.ru

Поступила в редакцию 12.07.2022 г.

После доработки 25.07.2022 г.

Принята к публикации 26.07.2022 г.

Продемонстрированы существующие фундаментальные аналогии в химии структурно родственных соединений углерода и кремния. Рассмотрены устойчивые кремниевые аналоги этилена – силены или силаэтилены $R_2C=SiR_2$, дисилены $R_2Si=SiR_2$; и аналоги этина или ацетиленов – дисилины $RSi\equiv SiR$. Описан ряд уникальных разветвленных (объемистых) органических и кремнийорганических заместителей, присоединение которых к атомам кремния позволяет защитить реакционные центры соединений кремния с двойными и тройными связями от действия кислорода и влаги воздуха и предотвратить вторичные реакции димеризации (олигомеризации). Приведены примеры создания стерической защиты для получения кинетически стабильных непредельных соединений кремния, охарактеризованных методами ИК, ЯМР, УФ-видимой спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: углерод, кремний, метан, этан, этен, этилен, этин, ацетилен, силан, силен, силаэтилен, дисилен, дисилин

DOI: 10.31857/S051474922309001X, **EDN:** XUNWRH

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. СИЛАЭТИЛЕНА
2. ЗАМЕСТИТЕЛИ У АТОМОВ КРЕМНИЯ
3. ДИСИЛЕНА
4. ДИСИЛИНА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

При переходе от химии соединений углерода к химии соединений кремния наблюдается весьма существенная разница в методах работы, обусловленная прежде всего намного большей реакционной способностью последних, что обнаруживается уже на примерах алканов и силанов. Если метан спокойно горит на воздухе и взрывается в смеси с

кислородом только от искры, то смесь силана с воздухом при определенных объемных соотношениях взрывается самопроизвольно. Четыреххлористый углерод CCl_4 не подвергается гидролизу даже при повышенной температуре, в то время как четыреххлористый кремний $SiCl_4$ энергично реагирует с водой с образованием двуоксида кремния SiO_2 и хлористого водорода HCl . Чтобы стабилизировать

Схема 2

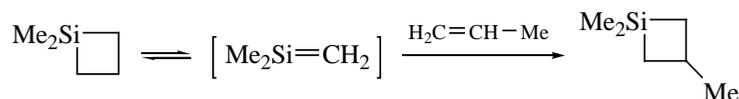
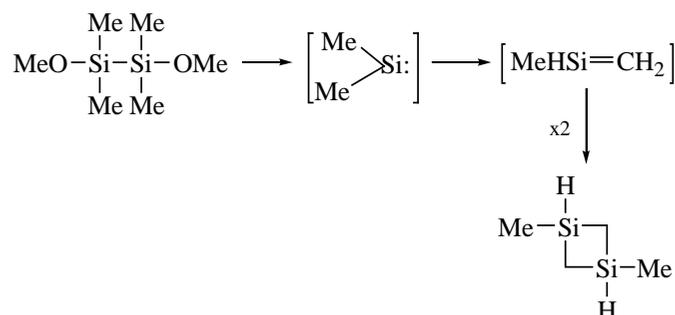


Схема 3



находится в равновесии с мономером, и при нагревании равновесие сдвигается в сторону образования силена (схема 5).

2. ЗАМЕСТИТЕЛИ У АТОМОВ КРЕМНИЯ

Кремниевые аналоги обладают существенно большей реакционной способностью по сравнению с углеводородами и другими чисто органическими производными. В молекулах этилена $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ и ацетилена $\text{HC}\equiv\text{CH}$ наиболее реакционноспособными являются двойная и тройная углерод–углеродные связи. Однако оба этих газа вполне устойчивы в атмосфере воздуха. Атомы водорода обеспечивают кинетическую защиту активных центров от действия кислорода и влаги. Чтобы защитить чрезвычайно активные $\text{Si}=\text{Si}$ и $\text{Si}\equiv\text{Si}$ центры от воздействия этих реагентов, а также предотвратить димеризацию (полимеризацию) и другие возможные взаимодействия, необходимо оградить их объемистыми заместителями.

Особенно трудно это сделать в случае дисилана, поскольку в молекулу можно ввести только 2 заместителя, в то время как дисилан может быть защищен 4 группировками. Ниже показаны органические и кремнийорганические заместители, которые были использованы в синтезе дисиленов и дисилинов (схема 6).

3. ДИСИЛЕНЫ

Первый устойчивый дисилан $\text{Mes}_2\text{Si}=\text{SiMes}_2$ получен в 1981 г. [13, 14] в результате фотохимических превращений. Облучение гексанового раствора бис(триметилсилил)димезитилсилана привело к образованию летучего (т.кип. 110°C) гексаметилдисилана и тетраметилдисилана (схема 7).

Реакция протекала через промежуточное образование димезитилсилена и его димеризацию. Таким образом, для получения дисилена оказалось достаточно использовать сравнительно простой

Схема 4

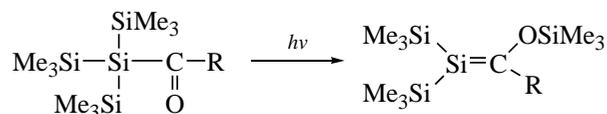
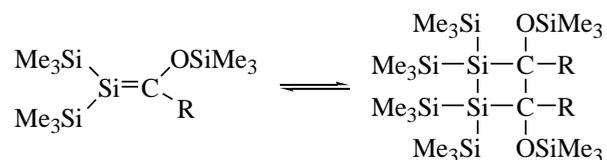
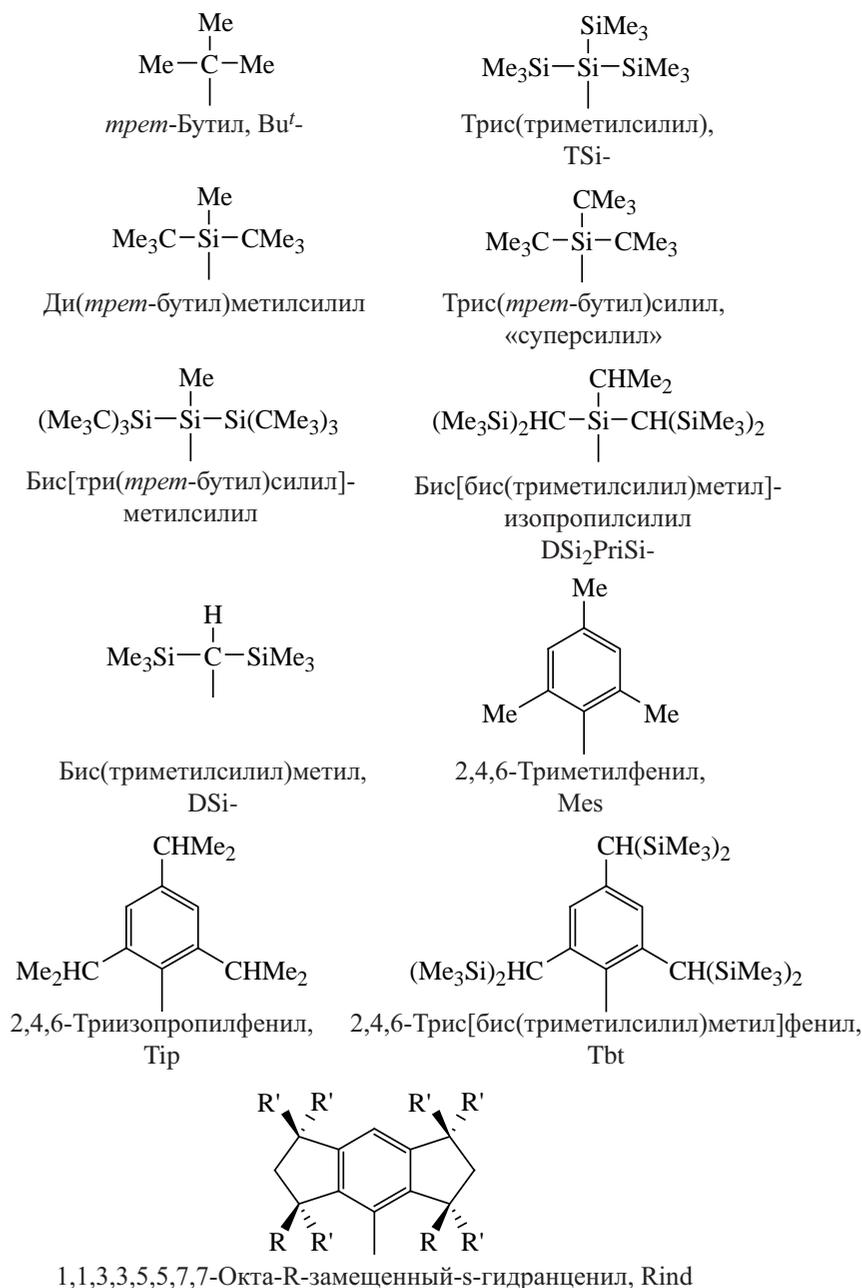


Схема 5



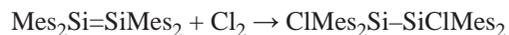
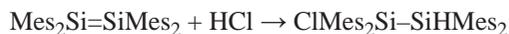
R = Me, Ph, SiMe_3 .

Схема 6



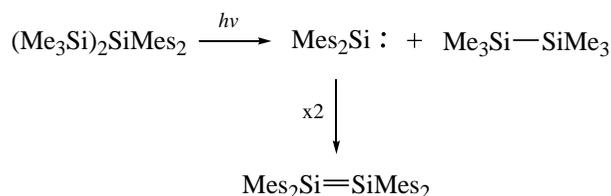
органический заместитель. Кинетическую стабилизацию обеспечивает также эффект сопряжения двух π -систем: бензольного кольца и связи $\text{Si}=\text{Si}$. Тетраметзилдисилен – ярко-желтое термохромное вещество. При нагревании оно приобретает оранжевый цвет и плавится при 178°C , превращаясь в красную жидкость. Эта последовательность изменений полностью обратима, если нагревание и охлаждение производить быстро. Некоторые реакции тетраметзилдисилена аналогичны хорошо

известным реакциям олефинов. Так, присоединение хлористого водорода дает тетраметзилхлордисилан, реакция с хлором приводит к образованию 1,2-дихлортетраметзилдисилана [15].

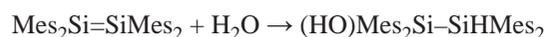
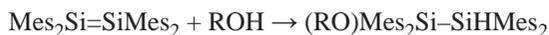


В большинстве реакций присоединения тетраметзилдисилена более активен, чем нормальные

Схема 7



олефины. Так, он присоединяет спирты и воду при 50°C без катализатора.



Несколько необычно выглядит реакция [16, 17] с кислородом (схема 8) в сравнении с реакциями чисто органических аналогов, т.е. этиленов. Этилен окисляется до окиси этилена, которую называют также эпоксидом или оксираном.

Окись этилена представляет собой полупродукт в синтезе множества органических соединений.

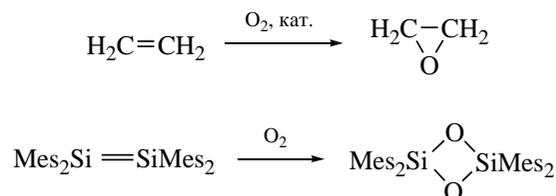
Тетраметилдисилан в реакции с кислородом дает тетраметилциклодисилоксан – силоксан с наименьшим циклом.

Фактически он представляет собой гибрид дисилана и двойного дисилаоксирана, поскольку имеет 2 атома кремния, расстояние между которыми (2.310 Å) меньше обычной длины связи кремний–кремний (2.32–2.34 Å) в незатрудненных ди- и олигосиланах. Двойственная природа этого соединения проявляется в реакционной способности: взаимодействие с нафталин-литием и затем с водой (схема 9) приводит к тетраметилдисиландиолу – продукту, в котором связь кремний–кремний сохраняется.

Полного углеродного аналога такого рода соединения в природе не существует.

Циклосилоксаны представляют собой хорошо известные соединения. Получают их обычно гидролизом диорганодихлорсиланов R_2SiCl_2 . С наибольшим выходом получаются три- и тетрасилапроизводные. Для метильных соединений $(\text{Me}_2\text{SiO})_3$ и $(\text{Me}_2\text{SiO})_4$, широко использующихся в синтезе разнообразных силиконов, введены для

Схема 8



краткости обозначения D_3 и D_4 . Первым синтезирован наименьший тетраорганоциклодисилоксан $(\text{R}_2\text{SiO})_2$. В последующих исследованиях получены четырехчленные кремний-кислородные циклы с другими объемистыми заместителями у атомов кремния. Оказалось, что не во всех из них [17, 18] осуществляется стягивание 2 атомов кремния до сверхкритического расстояния.

Полный аналог окиси этилена – тетраметилдисилаоксиран – получается [14, 15] в результате взаимодействия тетраметилдисилана с *m*-хлорпероксибензойной кислотой (реакция Прилежаева для двойной связи Si=Si) (схема 10).

Одна из причин существования стабильного тетраметилдисиладиоксирана с критически сближенными (притянутыми друг к другу) 2 атомами кремния заключается в высокой энергии связи Si–O (120 ккал/моль, для сравнения энергия связи C–O 91 ккал/моль). Были осуществлены квантово-химические расчеты и предприняты попытки синтеза аналогичных производных [19–21]. В структуре серного аналога циклодисилоксана – тетраметил-1,2-дисиладитиана – расстояние Si…Si 2.837 Å оказалось существенно больше длины связи Si–Si [22].

В промышленной органической химии важнейшими продуктами являются замещенные бутадиены $\text{RHC}=\text{CR}-\text{CR}=\text{CHR}$ – производные самого

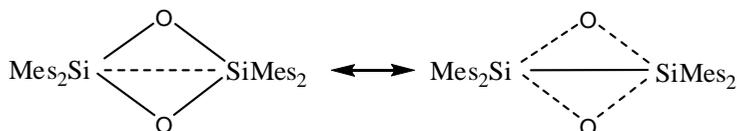


Схема 9

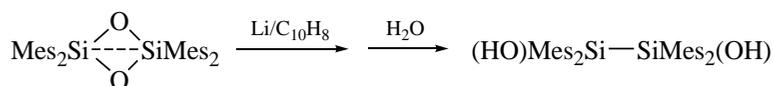
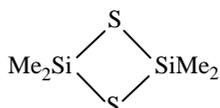
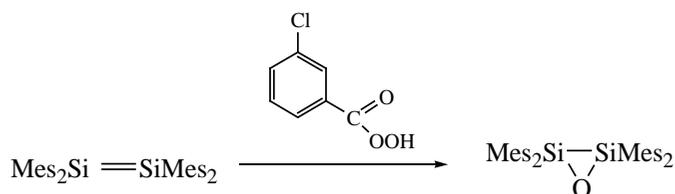


Схема 10



простого бутадиена $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, с которого началась химия искусственного каучука. Первый устойчивый тетрасилабутадиен $\text{Tip}_2\text{Si}=\text{SiTip}-\text{SiTip}=\text{SiTip}_2$ получен в 1997 г. [23]. Кинетическая стабилизация соединения была достигнута при использовании 2,4,6-триизопропилбензола (Tip) – заместителя, более перегруженного по сравнению с мезитилом (схема 11).

Синтез сопряженных с бензольным кольцом дисиленов $\text{Tip}_2\text{Si}=\text{SiTip}-\text{C}_6\text{H}_5$ ($\lambda_{\text{max}} = 439$ нм, $\log \epsilon = 4.28$) и $\text{Tip}_2\text{Si}=\text{SiTip}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{TipSi}=\text{SiTip}_2$ (*para*-положение, $\lambda_{\text{max}} = 508$ нм, $\log \epsilon = 4.45$) выполнен в 2007 г. (схема 12) [24].

Большой красный сдвиг при переходе от $\text{Tip}_2\text{Si}=\text{SiTip}_2$ ($\lambda_{\text{max}} = 418$ нм) к $\text{Tip}_2\text{Si}=\text{SiTip}-\text{SiTip}=\text{SiTip}_2$ ($\lambda_{\text{max}} = 518$ нм), а также от $\text{Tip}_2\text{Si}=\text{SiTip}-\text{C}_6\text{H}_5$ ($\lambda_{\text{max}} = 439$ нм) к $\text{Tip}_2\text{Si}=\text{SiTip}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{TipSi}=\text{SiTip}_2$ ($\lambda_{\text{max}} = 508$ нм) свидетельствует об эффективном сопряжении альтернирующих двойных связей кремний–кремний, а также о передаче сопряжения через π -систему бензольного кольца аналогично тому, как это происходит в чисто углеродных аналогах – этиленах. Следует вспомнить, что впервые сопряжение простой σ -связи кремний–кремний с ароматической системой было обнаружено [25] в 1962 г., вызвало неподдельный интерес и появление многочисленных исследований УФ спектров олигомерных органосиланов, в том числе и несопряженных с π -системой (первое обобщение сделано в 1977 г. [26]).

Схема 11

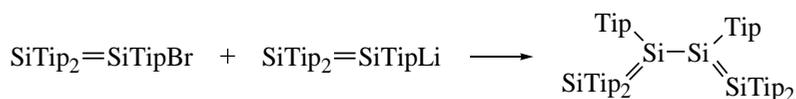


Схема 12

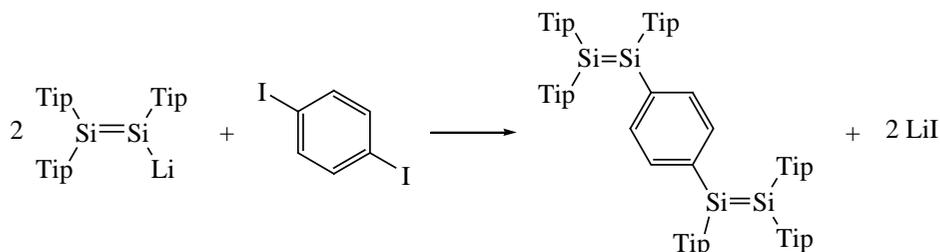
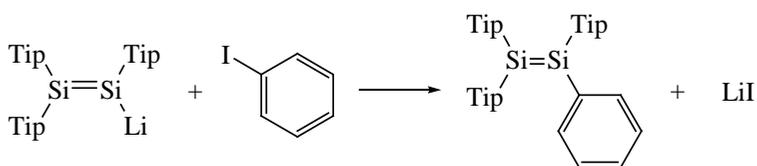
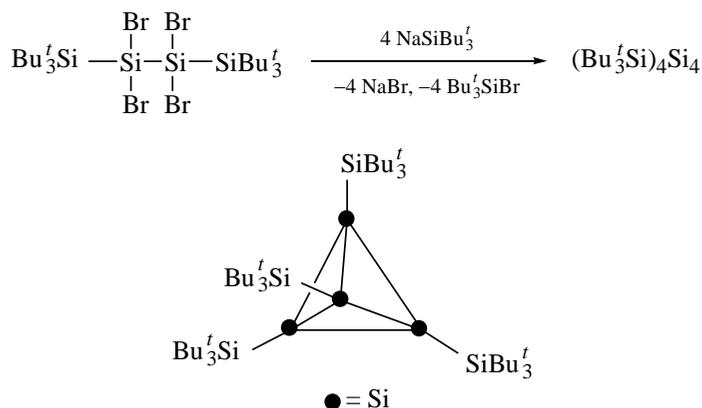


Схема 13



4. ДИСИЛИНЫ

Впервые существование дисилина в качестве промежуточного продукта подтверждено [27] Н. Вибергом в 1993 г. при дегалогенировании тетрабромтетрасилана, в котором концевые атомы кремния замещены 3 *tert*-бутильными группами, в качестве конечного продукта получен тетрасилатетраэдр (схема 13).

Объем суперсилильной группы оказался недостаточным для стабилизации дисилина Виберга. В дальнейшем использовали стерически еще более перегруженную группировку $(t\text{-Bu}_3\text{Si})_2\text{MeSi-}$. Дегалогенированием *транс*-дигалодисилена нафталинлитием удалось получить [28, 29] и охарактеризовать устойчивое при комнатной температуре соединение с тройной связью кремний–кремний (схема 14).

Финальная точка в вопросе о существовании производных с $\text{Si}\equiv\text{Si}$ связью поставлена в 2004 г., охарактеризовано соединение [30] методом рентгеноструктурного анализа (РСА). В качестве

стерической защиты использовали заместитель $[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{HC}]_2\text{Pri-Si-}$, в качестве дегалогенирующего реагента – калий-графит (схема 15).

Длина тройной связи $\text{Si}\equiv\text{Si}$ 2.062 Å оказалась несколько короче рассчитанной (2.07 Å) методом квантовой химии. В органических соединениях с тройной связью $\text{C}\equiv\text{C}$ (этинах или ацетилене) *цис*-, *транс*-изомеров не существует, молекулы линейные. Однако в дисилинах, по данным РСА, объемистые заместители вынуждены располагаться в *транс*-положении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расчеты методами квантовой химии указали на возможность существования соединений с $\text{Si}=\text{Si}$ и $\text{Si}\equiv\text{Si}$ связями. Чтобы максимально защитить чрезвычайно реакционноспособные $\text{Si}=\text{Si-}$ или $\text{Si}\equiv\text{Si-}$ фрагменты молекулы от действия кислорода, влаги воздуха и последующих превращений, т.е. для достижения кинетической стабильности, получено несколько уникальных предельно перегруженных заместителей, которые используют в

Схема 14

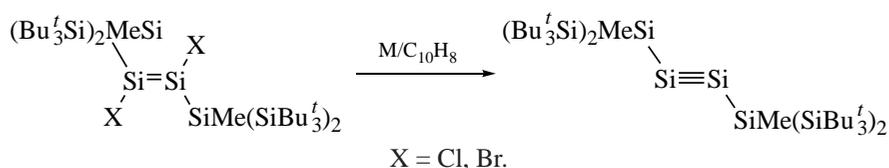
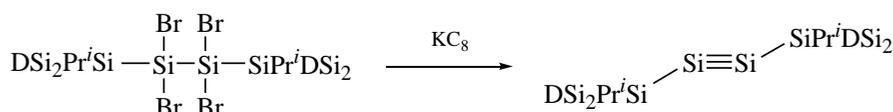


Схема 15



синтезе дисиланов и дисилинов. Подтверждено существование аналогий между двумя элементами периодической системы Д.И. Менделеева – углеродом и кремнием. Выбором подходящего заместителя R можно добиться высокой устойчивости дисилена $\text{PhRSi}=\text{SiRPh}$, *para*-бис(дисилен)фенилена $\text{PhRSi}=\text{SiR}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{RSi}=\text{SiRPh}$ и следующих членов гомологического ряда $-(\text{C}_6\text{H}_4-\text{RSi}=\text{SiR})_n-$. Полученные олигомеры проявили интенсивную фотолюминесценцию. Они являются аналогами известного класса электролюминесцентных полупроводниковых олигомеров *para*-фениленвинилена, широко применяющихся в органических светоизлучающих диодах (OLED). В качестве стабилизирующих заместителей используют органические группировки ряда 1,1,3,3,5,5,7,7-окта-R-замещенных S-гидриндаценилов, которым присвоили наименование «Rind groups», подразумевая, что они как корой (кожурой) закрывают (предохраняют) реакционноспособные дисиленовые фрагменты от действия кислорода и влаги воздуха [31]. В настоящее время изучены многие реакции органо-дисиланов и -дисилинов с различными реагентами [32].

В химии кремнийорганических соединений практическое применение связано прежде всего с классом полисилоксанов, т.е. соединений, в которых атомы кремния чередуются с атомами кислорода. Класс олиго- и полиорганосиланов, в которых атомы кремния напрямую связаны друг с другом, первоначально представлялся малоперспективным. Однако в последующем предложены многие способы их использования в таких областях, как микроэлектроника, электрофотография, офсетная печать, при получении высокотемпературных материалов, инициаторов свободнорадикальной полимеризации, хемосенсоров, вулканизирующих реагентов, регуляторов молекулярной массы полимеров [33]. Разработка методов синтеза устойчивых соединений с двойными и тройными связями атомов кремния является перспективной и со временем приведет к появлению новых технологий, материалов и изделий из них.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены в рамках госзадания (тема № FFSE-2023-0005 «Органические, элементорганические и координационные соедине-

ния – компоненты материалов для современных наукоемких технологий», рег. № 123031000051-4).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Семенов Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2352-773X>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- West R. *Comprehensive organometallic chemistry*. Eds. G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel. Oxford: Pergamon Press, **1982**, 2, 365–398.
- Наметкин Н.С., Гусельников Л.Е., Вдовин В.М., Гринберг П.Л., Завьялов В.И., Оппенгейм В.Д. *Докл. АН СССР*. **1966**, 171, 630–633.
- Nametkin N.S., Vdovin V.M., Guselnikov L.E., Zav'yalov V.I. *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.* **1966**, 15, 563–563. doi 10.1007/BF00846138
- Nametkin N.S., Gusel'nikov L.E., Ushakova R.L., Vdovin V.M. *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.* **1971**, 20, 1740–1740. doi 10.1007/BF00860053
- Conlin R.T., Gaspar P.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 868–870. doi 10.1021/ja00419a055
- Atwell H., Weyenberg R. *Intra-Science Chem. Rep.* **1973**, 7, 139–145.
- Gusel'nikov L.E., Nametkin N.S., Vdovin V.M. *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 18–25. doi 10.1021/ar50085a003
- Gusel'nikov L.E., Nametkin N.S. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 529–577. doi 10.1021/cr60322a004
- Coleman B., Jones M. *Rev. Chem. Intermed.* **1981**, 4, 297–367.
- Raab G., Michl J. *Chem. Rev.* **1985**, 85, 419–509. doi 10.1021/cr00069a005
- Bertrand G., Tringuer G., Mazerolles P. *J. Organometal. Chem. Libr.* **1981**, 12, 1–52.
- Brook A.G., Harris J.W., Lennon J., Sheikh M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 83–95. doi 10.1021/ja00495a015
- West R., Fink M.J., Michl J. *Science*. **1981**, 214, 1343–1344. doi 10.1126/science.214.4527.1343
- West R. *Science*. **1984**, 225, 1109–1114. doi 10.1126/science.225.4667.1109
- Fink M.J., De Young D.J., West R., Michl J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1070–1071. doi 10.1021/ja00342a079

16. Fink M.J., Haller K.J., West R., Michl J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 822–823. doi 10.1021/ja00315a077
17. Michalczyk M.J., Fink M.J., Haller K.J., West R., Michl J. *Organometallics*. **1986**, *5*, 531–538. doi 10.1021/om00134a023
18. West R. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1231–1341. doi 10.1002/ange.19870991204
19. Kudo T., Nagase S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2589–2595. doi 10.1021/ja00295a003
20. Michalczyk M.J., West R., Michl J. *Chem. Commun.* **1984**, 1525–1526. doi 10.1039/C39840001525
21. Gau D., Nougue R., Saffon-Merceron N., Baceiredo A., Cozar A.D., Cossio F.P., Hashizume D., Kato T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14673–14677. doi 10.1002/anie.201608416
22. Schklower W.E., Struchkov Y.T., Guselnikov L.E., Wolkowa W.W., Awakyan W.G. *Z. Anorg. Allgem. Chem.* **1983**, *501*, 153–156. doi 10.1002/zaac.19835010618
23. Weidenbruch M., Willms S., Saak W., Henkel G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2503–2504. doi 10.1002/anie199725031
24. Bejan J., Scheschkewitz D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5783–5786. doi 10.1002/anie200701744
25. Hague D.N., Prince R.H. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 300. [*J. Chem. Soc.* **1962**, 3862.]
26. Pitt C.G. *Homoatomic rings, Chains and Macromolecules of Main-group Elements*. Ed. A.L. Rheingold. Amsterdam: Elsevier, **1977**, 203–234.
27. Wiberg N., Finger C.M.M., Polborn K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1054–1057. doi 10.1002/anie.199310541
28. Wiberg N., Niedermayer W., Fischer G., Nöth H., Suter M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, *2*, 1066. doi 10.1002/1099-0682(200205)2002:5<1066::AID-EJIC1066>3.0.CO;2-6
29. Wiberg N., Vasisht S. K., Fischer G., Mayer P. *Z. Anorg. Allgem. Chem.* **2004**, *630*, 1823–1828. doi 10.1002/zaac.200400177
30. Sekiguchi A., Kinjo R., Ichinohe M. *Science*. **2004**, *305*, 1755–1757. doi 10.1126/science.1102209
31. Matsuo T., Tamao K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1201–1220. doi 10.1246/bcsj.20150130
32. Präsang C., Scheschkewitz D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 900–921. doi 10.1039/c5cs00720h
33. Семенов В.В. *Усп. хим.* **2011**, *80*, 335–361. [Semenov V.V. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 313–340.] doi 10.1070/RC2011v080n04ABEH004110

Silicon Analogues of Unsaturated Hydrocarbons

V. V. Semenov* and N. V. Zolotareva

*G.A. Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry RAS,
Box 445, ul. Tropinina, 49, Nizhny Novgorod, 603950 Russia
e-mail: vvsemenov@iomc.ras.ru

Received July 12, 2022; revised July 25, 2022; accepted July 26, 2022

The proposed communication demonstrates the efforts of researchers undertaken to prove the existence of fundamental analogies in the chemistry of structurally related compounds of carbon and silicon. Stable silicon analogues of ethylene – silenes or silaethylenes $R_2C=SiR_2$ – were obtained in 1979, disilynes $R_2Si=SiR_2$ – in 1981, and analogues of ethine or acetylene – disilins $RSi\equiv SiR$ – only in 2004. Moving towards the intended goals, scientists synthesized a number of unique branched (bulky) organic and organosilicon substituents, attached them to silicon atoms, closed them from the action of oxygen and air moisture, and prevented secondary dimerization (oligomerization) reactions. The created steric protection led to the preparation of kinetically stable unsaturated silicon compounds and made it possible to characterize them by IR, NMR, UV-visible spectroscopy, and X-ray diffraction analysis.

Keywords: nomenclature, carbon, silicon, methane, ethane, ethene, ethylene, ethine, acetylene, silane, silene, silaethylene, disilene, disilene

НЕКАТАЛИТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ С–С-СОЧЕТАНИЕ АРИЛБОРНЫХ КИСЛОТ С 2-(5-ИОД-1,2,3-ТРИАЗОЛИЛ)ФЕНОЛАМИ

© 2023 г. А. Г. Гевондян, Ю. Н. Котовщиков*, Г. В. Латышев, Н. В. Лукашев, И. П. Белецкая

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3
*e-mail: kotovshchikov@org.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 28.04.2023 г.
После доработки 5.05.2023 г.
Принята к публикации 9.05.2023 г.

Разработан новый метод синтеза 2-(1-арилалкил)бензоксазолов в результате взаимодействия арилборных кислот с 2-(5-иод-1,2,3-триазолил)фенолами. Интермедиатами предложенного каскадного процесса являются 2-(1-диазоалкил)бензоксазолы, вступающие в восстановительное С–С-сочетание с борными кислотами. Реакция протекает без использования переходных металлов и позволяет получать целевые соединения с выходами до 67%.

Ключевые слова: триазолы, диазосоединения, бензоксазолы, арилборные кислоты, сочетание, арилирование

DOI: 10.31857/S0514749223090021, **EDN:** XQSFLO

ВВЕДЕНИЕ

Большинство 1,2,3-триазолов представляет собой стабильные и достаточно инертные соединения. Напротив, таутомерная диазоиминная форма, образующаяся в результате электроциклического раскрытия триазольного кольца, обладает высокой реакционной способностью и часто выступает интермедиатом в различных каскадных трансформациях [1]. Это позволяет использовать 1,2,3-триазолы в качестве удобных легкодоступных предшественников диазосоединений и соответствующих металлокарбеноидов (схема 1, а) [2]. Данная методология, активно развивающаяся в последние годы, открывает множество новых подходов к синтезу разнообразных структур, прежде всего, азагетероциклических соединений [3, 4], а также ряда природных веществ [5].

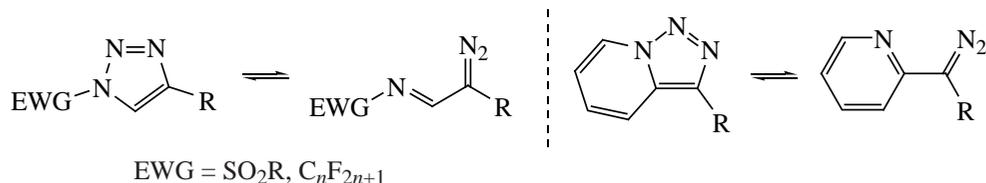
Однако количество диазоиминной формы сильно зависит от природы заместителей в 1,2,3-триазоле, что существенно ограничивает выбор воз-

можных субстратов. Наиболее интенсивно в качестве прекурсоров таутомерных диазосоединений используются триазолы, содержащие сильные электроноакцепторные заместители при атоме N¹, в частности, сульфонильные [6, 7] и перфторалкильные группы [8–10]. Также повышенной склонностью к электроциклическому раскрытию обладают некоторые конденсированные гетероциклические системы, самыми распространёнными из которых являются триазоло[1,5-а]пиридины [11–14].

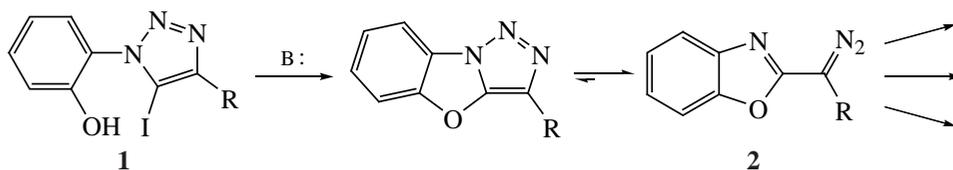
В нашей научной группе предложена новая стратегия для *in situ* генерации диазоиминов, основанная на внутримолекулярном нуклеофильном замещении в 5-иод-1,2,3-триазолах (схема 1, б). Ранее мы показали, что, в зависимости от строения субстрата и природы нуклеофильного центра, аннелирование дополнительного цикла может как приводить к стабильным конденсированным системам [15–17], так и индуцировать раскры-

Схема 1

а) 1,2,3-Триазолы как предшественники диазосоединений



б) Индуцированное аннелированием раскрытие 1,2,3-триазолов



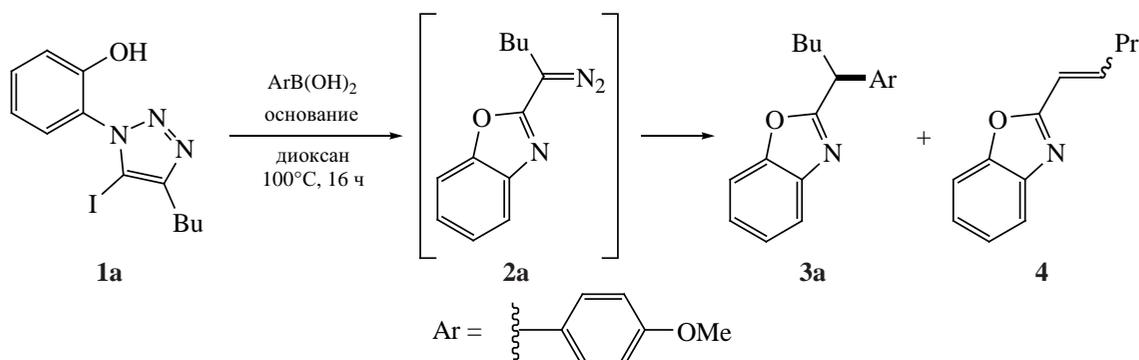
тие триазольного кольца [18–21]. В частности, нагревание 2-(5-иодтриазолил)фенолов **1** в присутствии оснований позволяет получать 2-(1-диазоалкил)бензоксазолы **2**. В результате перехвата данных интермедиатов различными реагентами были разработаны эффективные методы получения функционализированных бензоксазолов, содержащих аминные [18], гетарилсульфидные [19], сульфонамидные [20] и дитиокарбаматные группы [21]. В настоящей работе мы решили исследовать возможность вовлечения диазосоединений **2**, образующихся *in situ* в результате циклизации 2-(5-иодтриазолил)фенолов **1**, в C–C-сочетание с арилборными кислотами [22, 23]. Стоит отметить, что соединения, близкие по структуре к целевым продуктам сочетания **3** и содержащие фрагмент 2-(1-арилалкил)бензоксазолов, проявляют различные виды биологической активности, в частности, антибактериальную, фунгицидную [24, 25] и противораковую [26, 27].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нагревание субстрата **1a** в присутствии основания и 4-анизилборной кислоты (схема 2) привело к смеси целевого продукта сочетания **3a** и алкена **4**, образующегося в результате элиминирования диазогруппы (реакция Бэмфорда–Стивенса). Для повышения селективности процесса была проведена оптимизация условий кросс-сочетания (см. таблицу).

Выбор подходящего основания оказался ключевым параметром, влияющим на эффективность реакции иодтриазола **1a** с арилборной кислотой. При проведении сочетания в диоксане большинство протестированных оснований (в особенности, наиболее сильные, такие как DBU, TMG и K₂CO₃) приводили к алкену **4** как основному (см. таблицу, № 4 и 5) или даже единственному идентифицированному продукту (№ 1–3). В случае слишком слабых оснований (в частности, пиридина – № 7) не происходила циклизация субстра-

Схема 2



Оптимизация условий реакции иодтриазола **1a** с 4-анизилборной кислотой^a

№	Основание	Растворитель	3a , % ^b	4 , % ^b
1	DMAP	диоксан	0	40
2	DBU	диоксан	0	80
3	DABCO	диоксан	0	70
4	TMG	диоксан	14	68
5	K ₂ CO ₃	диоксан	10	70
6	KHCO ₃	диоксан	25	4
7	Pu	диоксан	0	0
8	Et₃N	диоксан	69	20
9	Et ₃ N	PhMe	36	9
10	Et ₃ N	THF	49	6
11	Et ₃ N	ацетон	52	40
12	Et ₃ N	DMF	22	65
13	Et ₃ N	MeCN	54	1
14	Et ₃ N	диоксан–H ₂ O (19:1)	0	50
15	Et ₃ N	<i>i</i> -PrOH	0	60

^a 3 экв основания, 100°C, 16 ч^b Выходы по данным ЯМР ¹H

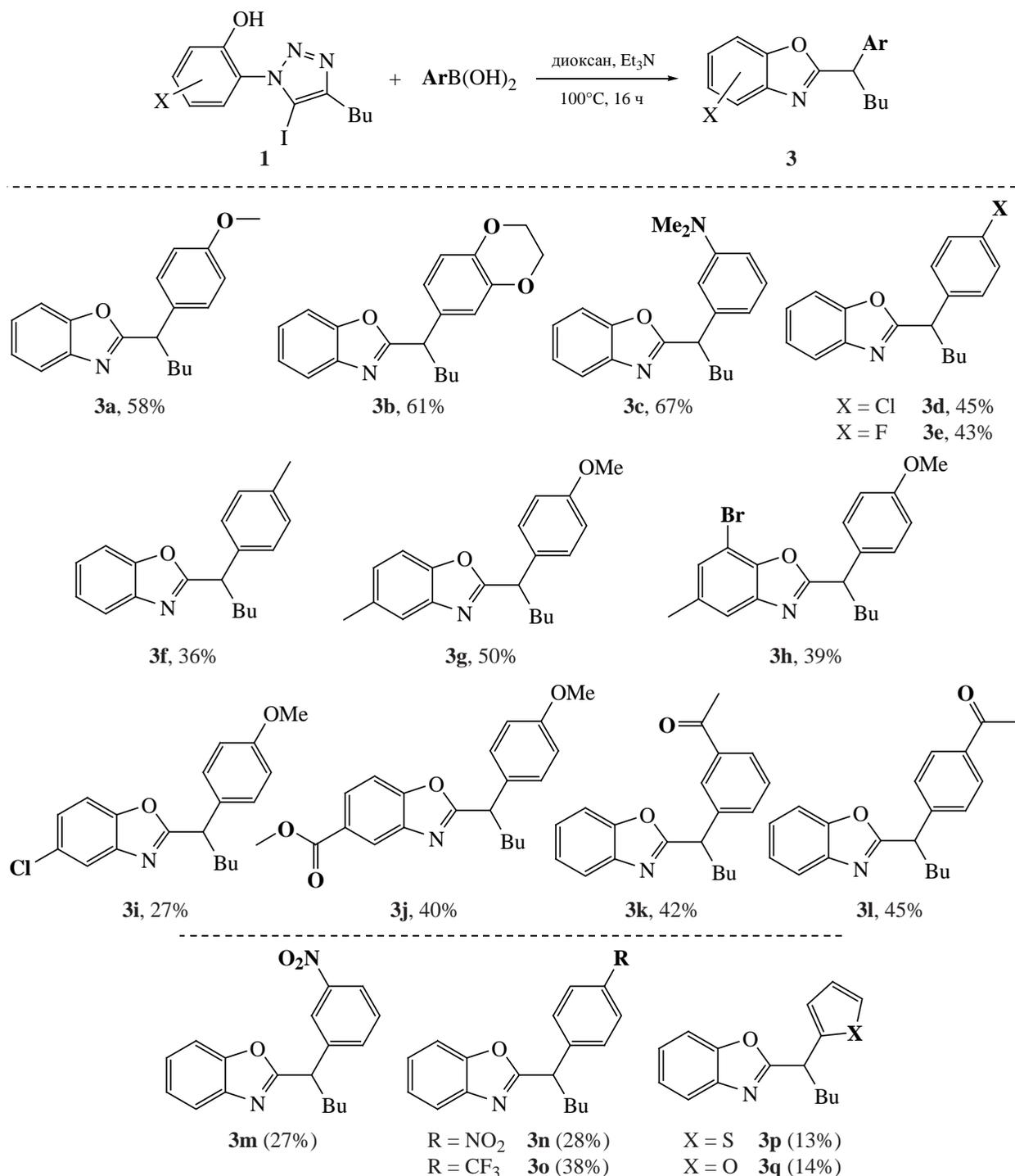
та **1a**, необходимая для генерации диазосоединения. Наибольшую эффективность продемонстрировал триэтиламин (№ 8), при использовании которого удалось достичь неплохого выхода продукта сочетания **1a** (69%) и приемлемой селективности.

Среди испытанных растворителей более подходящими оказались малополярные (№ 8–10), при этом максимальный выход **3a** достигался в диоксане. Повышение полярности среды, как правило, способствовало разложению диазосоединения и увеличивало выход нежелательного алкена **4** (№ 11, 12). Исключением оказался ацетонитрил (№ 13), реакция в котором привела лишь к следовым количествам алкена **4**, однако, несмотря на это, выход **3a** оказался меньше по сравнению с экспериментом в диоксане (54 вместо 69%). Протонные растворители оказались абсолютно непригодны. Так, при проведении реакции в водном диоксане (№ 14) или изопропанолу (№ 15) целевой продукт **3a** совсем не образовывался.

Попытка дополнительно повысить селективность процесса с помощью различных комплексов переходных металлов оказалась unsuccessful. К примеру, при добавлении каталитических количеств Rh₂(esp)₂, CuI и Cu(IMes)Cl образование продукта **3a** полностью подавлялось. Применение 5% Pd(dba)₂ и 10% Ph₃P лишь снизило выход **3a** до 14%. Таким образом, в качестве наиболее подходящих условий было выбрано проведение восстановительного кросс-сочетания в диоксане в присутствии Et₃N без использования металлокомплексных катализаторов (см. таблицу, № 8).

В оптимизированных условиях был осуществлён синтез серии бензоксазолов **3a–l** с препаративными выходами в диапазоне 27–67% (схема 3). Стоит отметить, что при использовании арилборных кислот с неполярными заместителями целевые соединения **3** и побочно образующийся алкен **4** часто имели близкую хроматографическую подвижность, что существенно осложняло процедуру очистки и приводило к дополнительно-

Схема 3



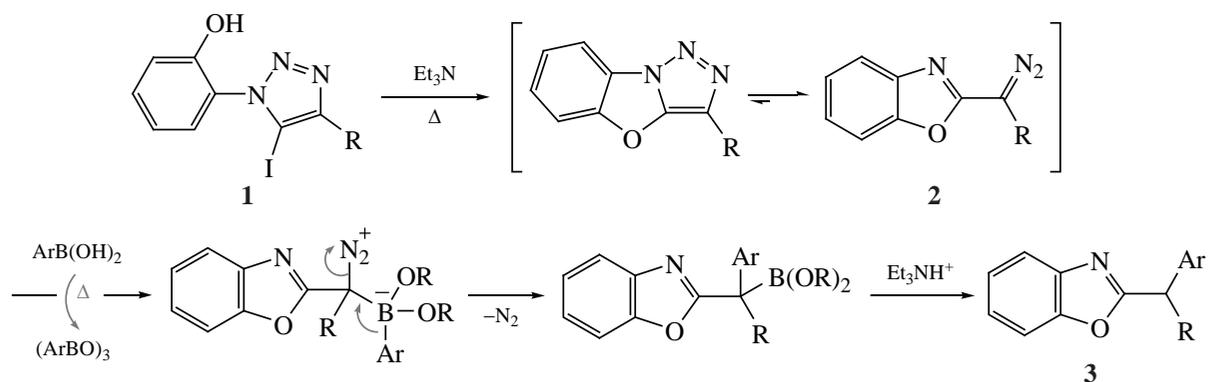
В скобках представлены выходы по данным ЯМР ^1H

му снижению выхода (по сравнению со значением, определённым по данным ЯМР ^1H).

Наилучшие результаты достигаются для арил-борных кислот, содержащих электронодонорные

группы (**3a–c**, 58–67%). Напротив, наличие сильных электроноакцепторных заместителей, таких как 3- и 4-нитро- (**3m**, 27%, **3n**, 28%), 4-трифторметильная (**3o**, 38%) группы, резко снижает выход.

Схема 4



ды целевого продукта сочетания. Единственным исключением оказались 3- и 4-ацетилфенилборные кислоты, в случае которых соответствующие бензоксазолы **3k** и **3l** были выделены с выходами 42–45%. Крайне плохо в реакцию вступают гетарилборные кислоты **3p**, **q**, в результате чего основным процессом является элиминирование диазогруппы, приводящее к алкену **4**. В случае *n*-бутилборной кислоты продукт сочетания совсем не образуется. Замещение в фенольном кольце не оказывает существенного влияния на выход бензоксазолов **3g–j**.

Предполагаемый механизм исследованного каскадного процесса представлен на схеме 4. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение иода фенолятом в субстрате **1** приводит к аннелированию бензоксазольного фрагмента к 1,2,3-триазолу с образованием напряжённой конденсированной системы, претерпевающей спонтанное раскрытие в более стабильный таутомер **2**. Восстановительное сочетание диазосоединения **2** с арилборной кислотой или соответствующим бороксином [28, 29] протекает через цвиттер-ионный боронат, в котором происходит 1,2-миграция арильной группы, сопровождающаяся экструзией молекулы азота. Дальнейшее протодеборирование бензилборной кислоты в условиях реакции приводит к целевому бензоксазолу **3**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировались при комнатной температуре на приборах «Bruker Avance 400» (^1H 400 МГц, ^{13}C 100 МГц) и «Bruker Avance 600» (^1H 600 МГц, ^{13}C 150 МГц). Химические сдвиги приведены в δ -шкале и изме-

рены относительно тетраметилсилана (δ 0 м.д.) в спектрах ЯМР ^1H и относительно растворителя в спектрах ЯМР ^{13}C . Масс-спектры MALDI-TOF регистрировались на приборе «Bruker Daltonics UltraFlex» в матрице дитранола с использованием полиэтиленгликоля (ПЭГ 300, 400 или 600) в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры высокого разрешения ESI-TOF регистрировались на приборе «Thermo Scientific Orbitrap Elite». Тонкослойная хроматография (ТСХ) осуществлялась на пластинках «Silica gel 60 F₂₅₄» фирмы «Merck». Колоночная хроматография выполнялась с использованием силикагеля «Macherey-Nagel 60». 2-(5-Иод-1,2,3-триазолил)фенолы **1a–e** были получены по описанным методикам [18].

Взаимодействие 2-(5-иодтриазолил)фенолов 1 с арилборными кислотами (общая методика). В герметично закрывающийся стеклянный сосуд в атмосфере аргона поместили иодтриазол **1** (0.2 ммоль), арилборную кислоту (0.24 ммоль, 1.2 экв), диоксан (2 мл) и триэтиламин (0.6 ммоль, 84 мкл, 3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После окончания реакции продукт проэкстрагировали CH_2Cl_2 (20 мл) и последовательно промыли водой (20 мл) и насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (20 мл). Органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворители при пониженном давлении на роторном испарителе. Очистку продукта проводили с помощью колоночной хроматографии.

2-[1-(4-Метоксифенил)пентил]-1,3-бензоксазол (3a) получали по общей методике из 34.3 мг (0.1 ммоль) иодтриазола **1a** и 18.2 мг (0.12 ммоль)

4-метоксифенилборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 20:1. Выход 17.1 мг (58%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.86 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 1.21–1.40 м (4H), 2.07 м (1H, CH_2Pr), 2.32 м (1H, CH_2Pr), 3.76 с (3H, OCH_3), 4.15 т (1H, CHBu , J 7.8 Гц), 6.82–6.87 м (2H), 7.22–7.32 м (4H), 7.43 м (1H), 7.68 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3), 22.4 (CH_2Me), 29.7 (CH_2Et), 34.1 (CH_2Pr), 45.3 (CHBu), 55.2 (OCH_3), 110.4, 114.1 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 119.8, 124.0, 124.5, 129.0 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 132.0 (1-C[Ar]), 141.3 (3a-C[бензоксазол]), 150.7 (7a-C[бензоксазол]), 158.7 (4-C[Ar]), 168.6 (2-C[бензоксазол]). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 296.1646 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$. $[M + \text{H}]^+$ 296.1645.

2-[1-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-пентил]-1,3-бензоксазол (3b) получали по общей методике из 68.6 мг (0.2 ммоль) иодтриазола **1a** и 43.2 мг (0.24 ммоль) 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 20:1. Выход 39.5 мг (61%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 1.24–1.42 м (4H), 2.06 м (1H, CH_2Pr), 2.31 м (1H, CH_2Pr), 4.10 т (1H, CHBu , J 7.8 Гц), 4.19–4.24 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.81 д (1H, 8-CH[бензодиоксин], J 8.3 Гц), 6.86 д.д (1H, 7-CH[бензодиоксин], J 8.3, 2.2 Гц), 6.91 д (1H, 5-CH[бензодиоксин], J 2.2 Гц), 7.23–7.31 м (2H), 7.4 м (1H), 7.69 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3), 22.4 (CH_2Me), 29.7 (CH_2Et), 34.0 (CH_2Pr), 45.4 (CHBu), 64.26 (OCH_2), 64.31 (OCH_2), 110.5, 116.6, 117.4, 119.8, 120.9, 124.0, 124.5, 133.2 (четв.), 141.2 (четв.), 142.7 (четв.), 143.5 (четв.), 150.7 (7a-C[бензоксазол]), 168.4 (2-C[бензоксазол]). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 324.1597 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$. $[M + \text{H}]^+$ 324.1594.

2-[1-[3-(Диметиламино)фенил]пентил]-1,3-бензоксазол (3c) получали по общей методике из 68.6 мг (0.2 ммоль) иодтриазола **1a** и 39.6 мг (0.24 ммоль) 3-(*N,N*-диметиламино)фенилборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 20:1. Выход 41.0 мг (67%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 1.19–1.43 м (4H), 2.13 м (1H, CH_2Pr), 2.37 м (1H, CH_2Pr), 2.93 с (6H, NMe_2),

4.15 т (1H, CHBu , J 7.8 Гц), 6.62 м (1H), 6.71–6.78 м (2H), 7.19 т (1H, J 7.8 Гц), 7.23–7.31 м (2H), 7.44 м (1H), 7.70 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3), 22.5 (CH_2Me), 29.8 (CH_2Et), 34.0 (CH_2Pr), 40.5 (2C, NMe_2), 46.6 (CHBu), 110.5, 111.4, 112.1, 116.2, 119.7, 123.9, 124.4, 129.3, 140.8 (1-C[Ar]), 141.3 (3a-C[бензоксазол]), 150.75 (четв.), 150.76 (четв.), 168.6 (2-C[бензоксазол]). Масс-спектр (HRMS, MALDI-TOF), m/z : 309.1966 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}^+$. $[M + \text{H}]^+$ 309.1961.

2-[1-(4-Хлорфенил)пентил]-1,3-бензоксазол (3d) получали по общей методике из 68.6 мг (0.2 ммоль) иодтриазола **1a** и 37.4 мг (0.24 ммоль) 4-хлорфенилборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 20:1. Выход 27.0 мг (45%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.20–1.43 м (4H), 2.08 м (1H, CH_2Pr), 2.35 м (1H, CH_2Pr), 4.19 т (1H, CHBu , J 7.8 Гц), 7.26–7.36 м (6H), 7.45 м (1H), 7.70 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_3), 22.4 (CH_2Me), 29.6 (CH_2Et), 34.0 (CH_2Pr), 45.5 (CHBu), 110.5, 119.9, 124.2, 124.7, 128.9 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 129.3 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 133.1 (четв.), 138.4 (четв.), 141.1 (3a-C[бензоксазол]), 150.7 (7a-C[бензоксазол]), 167.7 (2-C[бензоксазол]). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 300.1153 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}^+$. $[M + \text{H}]^+$ 300.1150.

2-[1-(4-Фторфенил)пентил]бензоксазол (3e) получали по общей методике из 85.8 мг (0.25 ммоль) иодтриазола **1a** и 42.4 мг (0.3 ммоль) 4-фторфенилборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 30:1. Выход 30.4 мг (43%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.86 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.17–1.42 м (4H), 2.06 м (1H, CH_2Pr), 2.33 м (1H, CH_2Pr), 4.18 т (1H, CHBu , J 7.8 Гц), 6.96–7.03 м (2H, 3,5-CH[Ar]), 7.24–7.30 м (2H), 7.31–7.37 м (2H, 2,6-CH[Ar]), 7.43 м (1H), 7.69 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_3), 22.4 (CH_2Me), 29.7 (CH_2Et), 34.2 (CH_2Pr), 45.4 (CHBu), 110.5, 115.6 д (2C, 3,5-CH[Ar], J_{CF} 21.1 Гц), 119.9, 124.2, 124.7, 129.5 д (2C, 2,6-CH[Ar], J_{CF} 7.6 Гц), 135.7 (1-C[Ar]), 141.2 (3a-C[бензоксазол]), 150.7 (7a-C[бензоксазол]), 162.0 д (CF, J_{CF} 245.3 Гц), 168.0 (2-C[бензоксазол]). Масс-спектр (HRMS, MALDI-TOF), m/z : 306.1264 $[M + \text{Na}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNNaO}^+$. $[M + \text{Na}]^+$ 306.1265.

2-[1-(4-Метилфенил)пентил]-1,3-бензоксазол (3f) получали по общей методике из 68.6 мг (0.2 ммоль) иодтриазола **1a** и 37.4 мг (0.24 ммоль) 4-метилфенилборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 20:1. Выход 24.8 мг (36%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.86 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 1.19–1.41 м (4H), 2.08 м (1H, CH_2Pr), 2.29 с (3H, ArCH_3), 2.33 м (1H, CH_2Pr), 4.16 т (1H, CHBu , J 7.7 Гц), 7.09–7.14 м (2H), 7.20–7.30 м (4H), 7.42 м (1H), 7.68 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3), 21.0 (ArCH_3), 22.4 (CH_2Me), 29.7 (CH_2Et), 34.0 (CH_2Pr), 45.7 (CHBu), 110.4, 119.8, 124.0, 124.5, 127.8 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 129.4 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 136.88 (четв.), 136.93 (четв.), 141.2 (3а-С[бензоксазол]), 150.7 (7а-С[бензоксазол]), 168.5 (2-С[бензоксазол]). Масс-спектр (HRMS, MALDI-TOF), m/z : 280.1698 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}^+$. [$M + \text{H}$] $^+$ 280.1696.

5-Метил-2-[1-(4-метоксифенил)пентил]-1,3-бензоксазол (3g) получали по общей методике из 35.7 мг (0.1 ммоль) иодтриазола **1b** и 18.2 мг (0.12 ммоль) 4-метоксифенилборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 20:1. Выход 15.5 мг (50%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 1.21–1.41 м (4H), 2.07 м (1H, CH_2Pr), 2.32 м (1H, CH_2Pr), 2.44 с (3H, ArCH_3), 3.77 с (3H, OCH_3), 4.14 т (1H, CHBu , J 7.8 Гц), 6.83–6.87 м (2H), 7.07 м (1H), 7.28–7.32 м (3H), 7.47 уш.с (1H, 4-CH[бензоксазол]). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3), 21.4 (ArCH_3), 22.4 (CH_2Me), 29.7 (CH_2Et), 34.1 (CH_2Pr), 45.3 (CHBu), 55.2 (OCH_3), 109.8, 114.1 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 119.7, 125.5, 128.9 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 132.1 (четв.), 133.8 (четв.), 141.4 (3а-С[бензоксазол]), 149.0 (7а-С[бензоксазол]), 158.7 (4-С[Ar]), 168.7 (2-С[бензоксазол]). Масс-спектр (HRMS, MALDI-TOF), m/z : 310.1804 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2^+$. [$M + \text{H}$] $^+$ 310.1802.

7-Бром-5-метил-2-[1-(4-метоксифенил)пентил]-1,3-бензоксазол (3h) получали по общей методике из 87.2 мг (0.2 ммоль) иодтриазола **1c** и 36.4 мг (0.24 ммоль) 4-метоксифенилборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 20:1. Выход 30.0 мг (39%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 1.23–1.42 м (4H), 2.08

м (1H, CH_2Pr), 2.31 м (1H, CH_2Pr), 2.42 с (3H, ArCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 4.16 т (1H, CHBu , J 7.9 Гц), 6.84–6.89 м (2H), 7.24 уш.с (1H), 7.30–7.35 м (2H), 7.39 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3), 21.2 (ArCH_3), 22.4 (CH_2Me), 29.7 (CH_2Et), 34.4 (CH_2Pr), 45.2 (CHBu), 55.2 (OCH_3), 101.6 (7-С[бензоксазол]), 114.1 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 118.9, 128.6 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 129.0, 131.7 (четв.), 135.4 (четв.), 142.1 (3а-С[бензоксазол]), 147.1 (7а-С[бензоксазол]), 158.8 (4-С[Ar]), 169.0 (2-С[бензоксазол]). Масс-спектр (HRMS, MALDI-TOF), m/z : 388.0916 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2^+$. [$M + \text{H}$] $^+$ 388.0907.

2-[1-(4-Метоксифенил)пентил]-5-хлор-1,3-бензоксазол (3i) получали по общей методике из 75.6 мг (0.2 ммоль) иодтриазола **1d** и 36.5 мг (0.24 ммоль) 4-метоксифенилборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 20:1. Выход 17.6 мг (27%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 1.24–1.41 м (4H), 2.07 м (1H, CH_2Pr), 2.32 м (1H, CH_2Pr), 3.78 с (3H, OCH_3), 4.14 т (1H, CHBu , J 7.8 Гц), 6.84–6.88 м (2H), 7.24 д (1H, 6-CH[бензоксазол], J 8.6, 2.0 Гц), 7.27–7.31 м (2H), 7.35 д (1H, 7-CH[бензоксазол], J 8.6 Гц), 7.67 д (1H, 4-CH[бензоксазол], J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3), 22.4 (CH_2Me), 29.7 (CH_2Et), 34.0 (CH_2Pr), 45.3 (CHBu), 55.2 (OCH_3), 111.2, 114.2 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 119.8, 124.8, 128.9 (2C, $\text{CH}[\text{Ar}]$), 129.5 (четв.), 131.6 (четв.), 142.4 (3а-С[бензоксазол]), 149.3 (7а-С[бензоксазол]), 158.8 (4-С[Ar]), 170.1 (2-С[бензоксазол]). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 330.1260 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2^+$. [$M + \text{H}$] $^+$ 330.1255.

5-(Метоксикарбонил)-2-[1-(4-метоксифенил)пентил]-1,3-бензоксазол (3j) получали по общей методике из 80.2 мг (0.2 ммоль) иодтриазола **1e** и 36.5 мг (0.24 ммоль) 4-метоксифенилборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 10:1. Выход 28.1 мг (40%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 1.23–1.42 м (4H), 2.10 м (1H, CH_2Pr), 2.34 м (1H, CH_2Pr), 3.78 с (3H, OCH_3), 3.94 с (3H, OCH_3), 4.18 т (1H, CHBu , J 7.8 Гц), 6.84–6.90 м (2H), 7.28–7.34 м (2H), 7.47 д (1H, 7-CH[бензоксазол], J 8.6 Гц), 8.03 д.д (1H, 6-CH[бензоксазол], J 8.6, 1.6 Гц), 8.39 д

(1H, 4-CH[бензоксазол], J 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3), 22.4 (CH_2Me), 29.6 (CH_2Et), 34.0 (CH_2Pr), 45.2 (CHBu), 52.3 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 110.2, 114.2 (2C, CH[Ar]), 121.8, 126.6 (2C, CH + четв.), 129.0 (2C, CH[Ar]), 131.5 (четв.), 141.3 (3a-C[бензоксазол]), 153.7 (7a-C[бензоксазол]), 158.8 (4-C[Ar]), 166.8 (четв.), 170.0 (четв.). Масс-спектр (HRMS, MALDI-TOF), m/z : 354.1703 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$. [$M + \text{H}$] $^+$ 354.1700.

2-[1-(3-Ацетилфенил)пентил]-1,3-бензоксазол (3k) получали по общей методике из 68.6 мг (0.2 ммоль) иодтриазола **1a** и 39.4 мг (0.24 ммоль) 3-ацетилфенилборной кислоты. Элюент CH_2Cl_2 . Выход 26.0 мг (42%), желто-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 1.24–1.43 м (4H), 2.14 м (1H, CH_2Pr), 2.41 м (1H, CH_2Pr), 2.60 с (3H, Ac), 4.29 т (1H, CHBu , J 7.8 Гц), 7.26–7.33 м (2H), 7.41–7.48 м (2H), 7.62 м (1H), 7.71 м (1H), 7.85 м (1H), 8.00 м (1H, 2-CH[Ar]). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3), 22.4 (CH_2Me), 26.7 ($\text{CH}_3[\text{Ac}]$), 29.7 (CH_2Et), 34.0 (CH_2Pr), 46.0 (CHBu), 110.5, 119.9, 124.2, 124.7, 127.4, 127.8, 129.0, 132.6, 137.5 (четв.), 140.6 (четв.), 141.1 (четв.), 150.7 (7a-C[бензоксазол]), 167.6 (2-C[бензоксазол]), 197.9 (C=O). Масс-спектр (HRMS, MALDI-TOF), m/z : 308.1645 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$. [$M + \text{H}$] $^+$ 308.1645.

2-[1-(4-Ацетилфенил)пентил]-1,3-бензоксазол (3l) получали по общей методике из 68.6 мг (0.2 ммоль) иодтриазола **1a** и 39.4 мг (0.24 ммоль) 4-ацетилфенилборной кислоты. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 20:1, затем петролейный эфир–этилацетат, 10:1. Выход 27.4 мг (45%), желто-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 1.24–1.44 м (4H), 2.13 м (1H, CH_2Pr), 2.40 м (1H, CH_2Pr), 2.58 с (3H, Ac), 4.28 т (1H, CHBu , J 7.8 Гц), 7.27–7.34 м (2H), 7.46 м (1H), 7.48–7.52 м (2H), 7.72 м (1H), 7.90–7.96 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3), 22.4 (CH_2Me), 26.6 ($\text{CH}_3[\text{Ac}]$), 29.6 (CH_2Et), 33.9 (CH_2Pr), 46.0 (CHBu), 110.5, 119.9, 124.2, 124.8, 128.3 (2C, CH[Ar]), 128.8 (2C, CH[Ar]), 136.2 (четв.), 141.1 (четв.), 145.3 (четв.), 150.7 (7a-C[бензоксазол]), 167.3 (2-C[бензоксазол]),

197.6 (C=O). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 308.1649 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$. [$M + \text{H}$] $^+$ 308.1645.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследован новый каскадный процесс, приводящий к 2-(1-арилалкил)бензоксазолам в результате взаимодействия с 2-(5-иод-1,2,3-триазолил)фенолов с арилборными кислотами. Аннелирование бензоксазольного ядра с помощью внутримолекулярного замещения иода в триазольном кольце использовано в качестве эффективного инструмента для *in situ* генерации 2-(1-диазоалкил)бензоксазолов. Дальнейшее некаталитическое восстановительное C–C-сочетание промежуточно образующихся диазосоединений с борными кислотами приводит к целевым продуктам арилирования. Предложенный метод прост в реализации и не требует применения дорогостоящих и токсичных комплексов переходных металлов. Наиболее эффективно в реакцию вступают арилборные кислоты, содержащие электронодонорные группы, позволяя получать продукты сочетания с выходами 58–67%. Напротив, при наличии сильных электроноакцепторных заместителей выходы снижаются до 27–45%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект № 21-73-00161).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Котовщиков Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2103-5985>

Белецкая Ирина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bakulev V., Dehaen W., Beryozkina T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 1–49. doi 10.1007/7081_2014_131
2. Akter M., Rupa K., Anbarasan P. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 13108–13205. doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00991
3. Jiang Y., Sun R., Tang X.-Y., Shi M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17910–17924. doi 10.1002/chem.201601703

4. Wang Y., Lei X., Tang Y. *Synlett*. **2015**, 26, 2051–2059. doi 10.1055/s-0034-1380444
5. Li Y., Yang H., Zhai H. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 12757–12766. doi 10.1002/chem.201800689
6. Davies H.M.L., Alford J.S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 5151–5162. doi 10.1039/C4CS00072B
7. Pal K., Volla C.M.R. *Chem. Rec.* **2021**, 21, 4032–4058. doi 10.1002/tcr.202100238
8. Motornov V., Beier P. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 15195–15201. doi 10.1021/acs.joc.8b02472
9. Motornov V., Markos A., Beier P. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 3258–3261. doi 10.1039/C8CC01446A
10. Tichý D., Košťál V., Motornov V., Klimánková I., Beier P. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 11482–11489. doi 10.1021/acs.joc.0c01610
11. Yadagiri D., Rivas M., Gevorgyan V. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 11030–11046. doi 10.1021/acs.joc.0c01652
12. Filippov I.P., Titov G.D., Rostovskii N.V. *Synthesis*. **2020**, 52, 3564–3576. doi 10.1055/s-0040-1707254
13. Котовщиков Ю.Н., Волошкин В.А., Латышев Г.В., Лукашев Н.В., Белецкая И.П. *ЖОрХ*. **2021**, 57, 1084–1119. [Kotovshchikov Y.N., Voloshkin V.A., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1212–1244.] doi 10.1134/S1070428021080029
14. Shen R., Yin K., Yu M., Li X. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 12, e202200631. doi 10.1002/ajoc.202200631
15. Tatevosyan S.S., Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Erzunov D.A., Sokolova D.V., Beletskaya I.P., Lukashev N.V. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 7863–7876. doi 10.1021/acs.joc.0c00520
16. Voloshkin V.A., Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 7064–7075. doi 10.1021/acs.joc.2c00235
17. Tatevosyan S.S., Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *Synthesis*. **2022**, 54, 369–377. doi 10.1055/a-1623-2333
18. Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Navasardyan M.A., Erzunov D.A., Beletskaya I.P., Lukashev N.V. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4467–4470. doi 10.1021/acs.orglett.8b01755
19. Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Kirillova E.A., Moskalenko U.D., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 9015–9028. doi 10.1021/acs.joc.0c00931
20. Gevondian G.A., Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 5639–5650. doi 10.1021/acs.joc.1c00115
21. Kotovshchikov Y.N., Sultanov R.H., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 5764–5770. doi 10.1039/D2OB00909A
22. Barluenga J., Tomás-Gamasa M., Aznar F., Valdés C. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 494–499. doi 10.1038/nchem.328
23. Paraja M., Plaza M., Valdés C. *Synlett*. **2017**, 28, 2373–2389. doi 10.1055/s-0036-1590868
24. Yildiz-Oren I., Tekiner-Gulbas B., Yalcin I., Temiz-Arpaci O., Aki-Sener E., Altanlar N. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2004**, 337, 402–410. doi 10.1002/ardp.200300851
25. Ertan T., Yildiz I., Tekiner-Gulbas B., Bolelli K., Temiz-Arpaci O., Ozkan S., Kaynak F., Yalcin I., Aki E. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 501–510. doi 10.1016/j.ejmech.2008.04.001
26. Lage H., Aki-Sener E., Yalcin I. *Int. J. Cancer.* **2006**, 119, 213–220. doi 10.1002/ijc.21792
27. Oksuzoglu E., Tekiner-Gulbas B., Alper S., Temiz-Arpaci O., Ertan T., Yildiz I., Diril N., Sener-Aki E., Yalcin I. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, 23, 37–42. doi 10.1080/14756360701342516
28. Peng C., Zhang W., Yan G., Wang J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1667–1670. doi 10.1021/ol900362d
29. Bomio C., Kabeshov M.A., Lit A.R., Lau S.-H., Ehlert J., Battilocchio C., Ley S.V. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 6071–6075. doi 10.1039/C7SC02264F

Metal-free Reductive C–C-coupling Between Arylboronic Acids and 2-(5-Iodo-1,2,3-triazolyl)phenols

A. G. Gevondian, Y. N. Kotovshchikov*, G. V. Latyshev, N. V. Lukashev, and I. P. Beletskaya

M.V. Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department, Leninskiye Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

**e-mail: kotovshchikov@org.chem.msu.ru*

Received April 28, 2023; revised May 5, 2023; accepted May 9, 2023

A novel approach to 2-(1-arylalkyl)benzoxazoles *via* a reaction of arylboronic acids with 2-(5-iodo-1,2,3-triazolyl)phenols has been developed. The key intermediates of the proposed cascade transformation are 2-(1-diazoalkyl)benzoxazoles, entering reductive C–C-coupling with boronic acids. The reaction proceeds under transition-metal-free conditions and affords target compounds in yields up to 67%.

Keywords: triazoles, diazo compounds, benzoxazoles, arylboronic acids, coupling, arylation

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ С³-ЗАМЕЩЕННЫХ 5,6-ДИГИДРОПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНОВ

© 2023 г. А. Р. Мифтяхова^{a,*}, М. Б. Сидиков^a, Т. Н. Борисова^a, А. Н. Фахрутдинов^b,
А. А. Титов^a, Е. А. Сорокина^a, А. В. Варламов^a

^a ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

^b ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, ул. Ленинский просп., 47

*e-mail: almira244@gmail.com

Поступила в редакцию 20.02.2023 г.

После доработки 11.03.2023 г.

Принята к публикации 12.03.2023 г.

Новые С³-замещенные 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины получены с помощью трехкомпонентной домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, диметилацетилендикарбоксилата и СН-кислот. Превращения протекают в условиях микроволнового облучения при 130°C в абсолютном ацетонитриле.

Ключевые слова: пирроло[2,1-*a*]изохинолины, диметилацетилендикарбоксилат, домино-реакция, СН-кислоты, трёхкомпонентный синтез

DOI: 10.31857/S0514749223090033, **EDN:** ХТХЕVI

ВВЕДЕНИЕ

Пирроло[2,1-*a*]изохинолины являются основным структурным фрагментом многих природных соединений [1–3], в том числе алкалоидов ряда *Lamellarins* [4]. Для большей части природных производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов выявлена различная биологическая активность [5–10]. Интерес химиков к поиску новых эффективных путей синтеза аналогов этой гетероциклической системы неизменно возрастает. В последнее время для получения новых производных замещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов стали широко применяться многокомпонентные и каскадные реакции с использованием изохинолинов или их частично гидрированных производных с участием алкенов и алкинов [11–20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

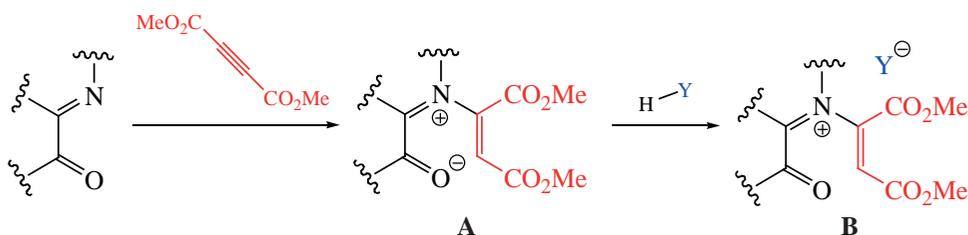
Нашей группой были разработаны два трехкомпонентных синтеза 3-замещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов на основе домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, содержа-

щих имино-кетонный фрагмент, и терминальных электронодефицитных алкинов (метилпропионат и ацетилацетилен). В качестве третьей компоненты были использованы СН-кислоты (*N,N'*-диметилбарбитуровая кислота, димедон, ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, и производные малоновой кислоты) [21], или NH-кислоты (циклические амиды и азолы) [22].

Целью данного исследования было выяснить, как изменится характер превращения 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов в трехкомпонентных реакциях, где будут участвовать диметилацетилендикарбоксилат (ДМАД) и СН- или NH-кислоты.

Принципиальная возможность протекания реакции зависит от величины заряда анионного центра цвиттер-иона **A** и его способности депротонировать третью компоненту, чтобы перейти к интермедиату **B** (схема 1). При проведении реакции с ДМАД величина заряда анионного центра ниже за счет наличия двух электроноакцепторных сложноэфирных групп, чем в соответствующих цвиттер-ионах с метилпропионатом и ацетилаце-

Схема 1



тиленом, и это может привести к изменениям в направлении трансформаций или их отсутствию.

В процессе изучения превращений 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **1a–c** с участием ДМАД и СН-кислот было установлено, что взаимодействие с диметилацетилендикарбоксилатом **2** и более сильными СН-кислотами **3a–c** (*N,N'*-диметилбарбитуровая кислота, димедон, ацетилацетон) в условиях микроволнового облучения при 130°C приводит к синтезу пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4a–c–6a–c** со средними выходами (схема 2).

Трансформации 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **1a–c** с участием ДМАД и более сильных СН-кислот протекают более сложно, чем с терминальными алкинами. Пирроло[2,1-*a*]изохинолины **4a–c–6a–c** являются не только результатом трехкомпонентного процесса, но и перегруппировки, связанной с переносом карбметокси-группы. Следует отметить, что такого рода превращения не наблюдались в реакциях с терминальными алкинами [21]. Движущей силой трансформации является ароматизация пятичленного азотсодержащего интермедиата **F** (схема 3). В реакционных массах с участием более слабой СН-кислоты — ацетилацетона (**3c**), кроме продуктов трёхкомпонентного превращения, присутствуют пирроло[2,1-*a*]изохинолины **7a–c**. Эти соединения являются результатом конкурентного двухкомпонентного процесса, химизм которого уже был описан нами в публикации [23].

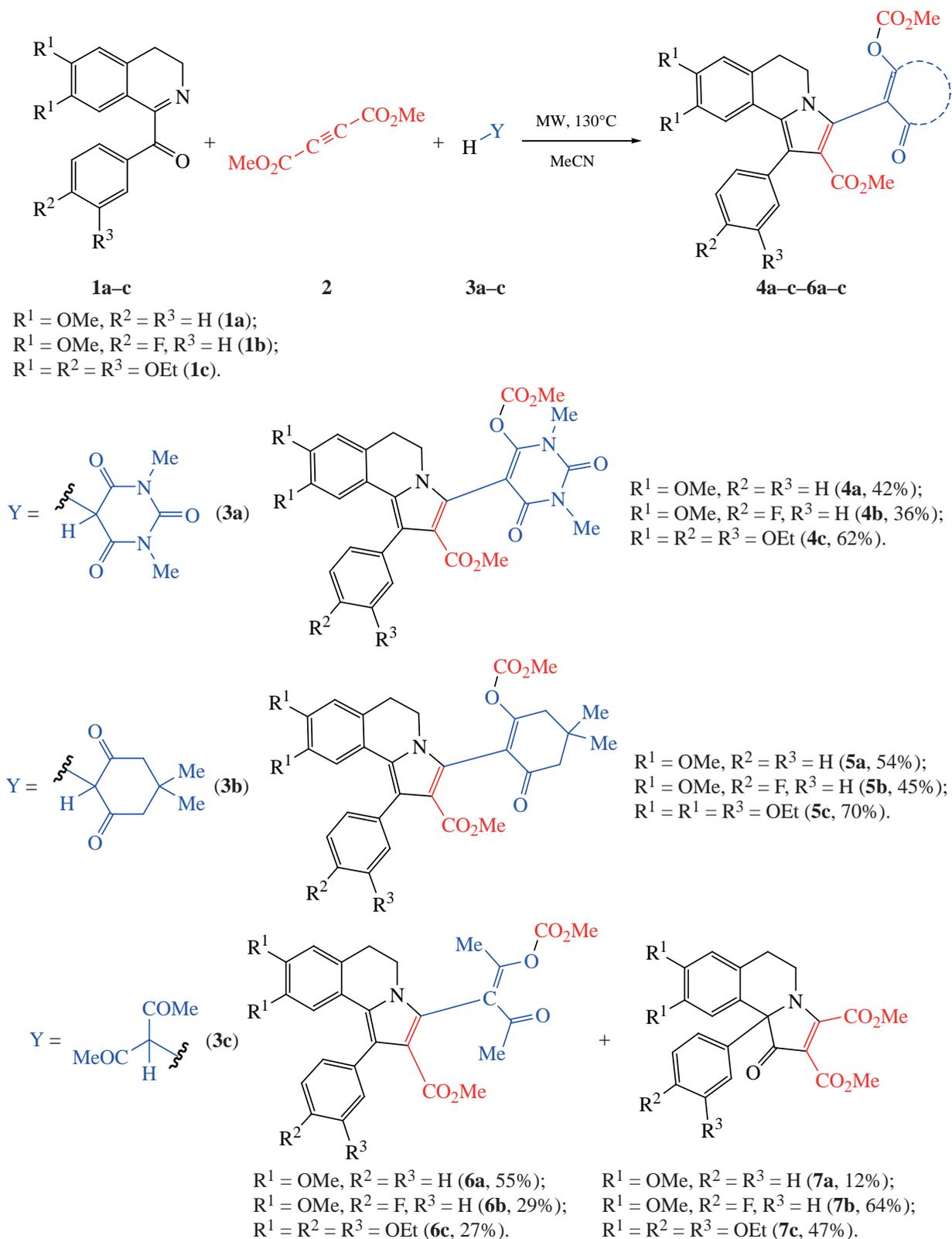
Структура полученных пирролоизохинолинов подтверждена комплексом спектральных данных, приведенных в экспериментальной части. В спектрах ЯМР ^1H пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4a–c–6a–c** отсутствуют синглетные сигналы енольных протонов или протонов при третичном атоме углерода от СН-кислоты [21], при этом сохраняются два синглетных сигнала метоксикарбониль-

ных групп. Для более корректного подтверждения строения пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4a–c–6a–c** были сделаны соответствующие корреляционные спектры для соединений **5b** и **6a** (рис. 1, 2).

Ключевые взаимодействия атомов С и Н наиболее наглядно видны при описании корреляционных спектров для соединения **6a**. В протонном спектре соединения **6a** обнаружены сигналы от протонов фенильного остатка, 7- и 10-СН, двух CH_2 -групп этанового фрагмента и шести метильных групп. Это означает, что метильные группы, принадлежащие остатку ацетилацетона, оказались неэквивалентными, соответственно остаток ацетилацетона потерял симметрию. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **6a** содержит 27 сигналов, при этом только один принадлежит карбонильной группе от остатка СН-кислоты. В спектре наблюдается сигнал карбонила карбонатной группы при 152.0 м.д. и дополнительно более сильнополюный сигнал при 159.2 м.д. Такой химический сдвиг характерен для sp^2 -гибридного атома углерода, связанного с атомом кислорода карбонатной группы. После анализа протон-протонного пространственного взаимодействия (NOE), а также протон-углеродных корреляций в спектре НМВС были определены положения замещения остатков. Для получения дальних спин-спиновых взаимодействий дополнительно регистрировался спектр ^1H - ^{13}C НМВС, оптимизированный для константы 2 Гц. По аналогии было исследовано строение соединения **5b**, в котором также наблюдалась асимметрия остатка димедона.

Полученные результаты можно объяснить следующей схемой. После генерации цвиттер-иона **A**, отрыва протона от СН-кислоты (интермедиат **B**) и присоединения СН-нуклеофила происходит образование цвиттер-иона **C**. Далее следует замыкание пятичленного цикла в результате атаки анионного центра на карбонильную группу (интермедиат **D**).

Схема 2



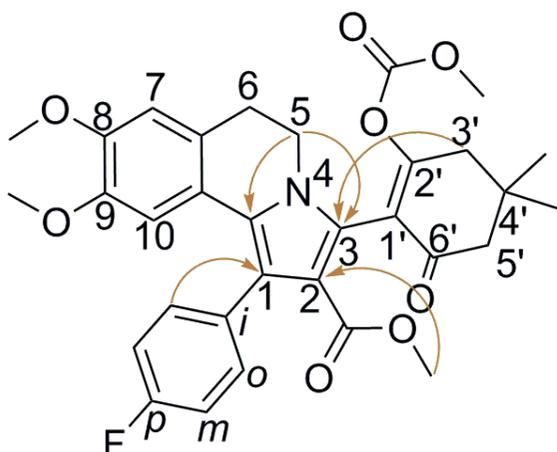


Рис. 1. Структура и нумерация соединения **5b**. Ключевые корреляции ^1H - ^{13}C HMBC показаны кривыми

Перенос протона на атом кислорода при C^1 и енолизация приводит к образованию интермедиата **E**. Дальнейшая дегидратация и перенос карбметокси-группы через интермедиат **F**, позволяет сформировать ароматический пиррольный цикл и получить пирролоизохинолины **4a-c-6a-c** (схема 3).

В реакциях *дротаверальдина* **1c** и диметилацетилендикарбоксилата **2c** с более слабыми NH -кислотами (малонитрилом **3d**, этилцианацетатом **3e** и ацетоуксусным эфиром **3f**) реакционные массы содержат продукт двухкомпонентной реакции – 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолин **7c** (63–77%), который был описан нами ранее [23] (схема 4). Как и предполагалось, анионный центр цвиттер-иона **A**, образованного с ДМАД (схема 3), не способен депротонировать более слабые NH -кислоты, в отличие от превращений с терминальными алкинами [21].

Взаимодействие *дротаверальдина* **1c** и диметилацетилендикарбоксилата **2** с сильными NH -кислотами (сукцинимид, фталимид, 2-бензоксазолинон) не приводит к образованию продуктов трехкомпонентной реакции. Во всех реакционных массах методом ВЭЖХ было зафиксировано наличие только 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолина **7c**. Можно предположить, что в процессе трансформации с участием NH -кислот происходит генерация интермедиатов **A–D**, но, по-видимому, ароматизация пиррольного цикла не реализуется из-за отсутствия возможности переноса карбметокси-группы на NH -кислотный остаток.

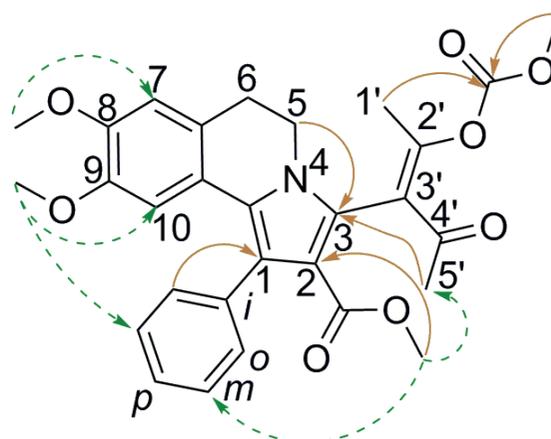


Рис. 2. Структура и нумерация соединения **6a**. Ключевые взаимодействия показаны изогнутыми линиями (пунктирные стрелки указывают NOE, а сплошные стрелки показывают корреляции ^1H - ^{13}C в HMBC)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные вещества **1a-c** были синтезированы в соответствии с ранее описанными методами [24]. В работе использованы коммерческие реактивы фирмы «Alfa Aesar». Температуры плавления измеряли с помощью прибора для измерения температуры плавления Stuart SMP 30 в открытых капиллярных трубках. Микроволновый синтез проводили в микроволновом реакторе Anton Paar monowave 300. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Sorbfil CTX – 1Å (зернистость 5–17 мкм), (проявление раствором перманганата калия), для колоночной хроматографии – силикагель «Acros organics» Silicagel 60 (зернистость 0.060–0.200 мм). Спектры ЯМР ^1H (600 МГц) и ^{13}C (151 МГц) регистрировали на Фурье-ЯМР-спектрометре Jeol JNM ECA. Химические сдвиги измеряли в шкале δ (м.д.) относительно сигналов растворителя (CDCl_3 : 7.26 и 77.16 м.д.). Масс-спектры высокого разрешения записывали на Bruker maXis QTOF (тандемный квадрупольный/времяпролетный масс-анализатор), оснащенный источником ESI. Диапазон сканирования m/z составлял 50–3000. Внешнюю калибровку весов проводили с использованием низкоконтрастного калибровочного раствора «Tuning mix» (Agilent Technologies). Образцы вводили шприцем Hamilton RN 1750 объемом 500 мкл. Измерения проводились в режиме положительных ионов (+) (заземленная игла распылителя, высоковольтный капилляр 4500 В; смещение

Схема 3

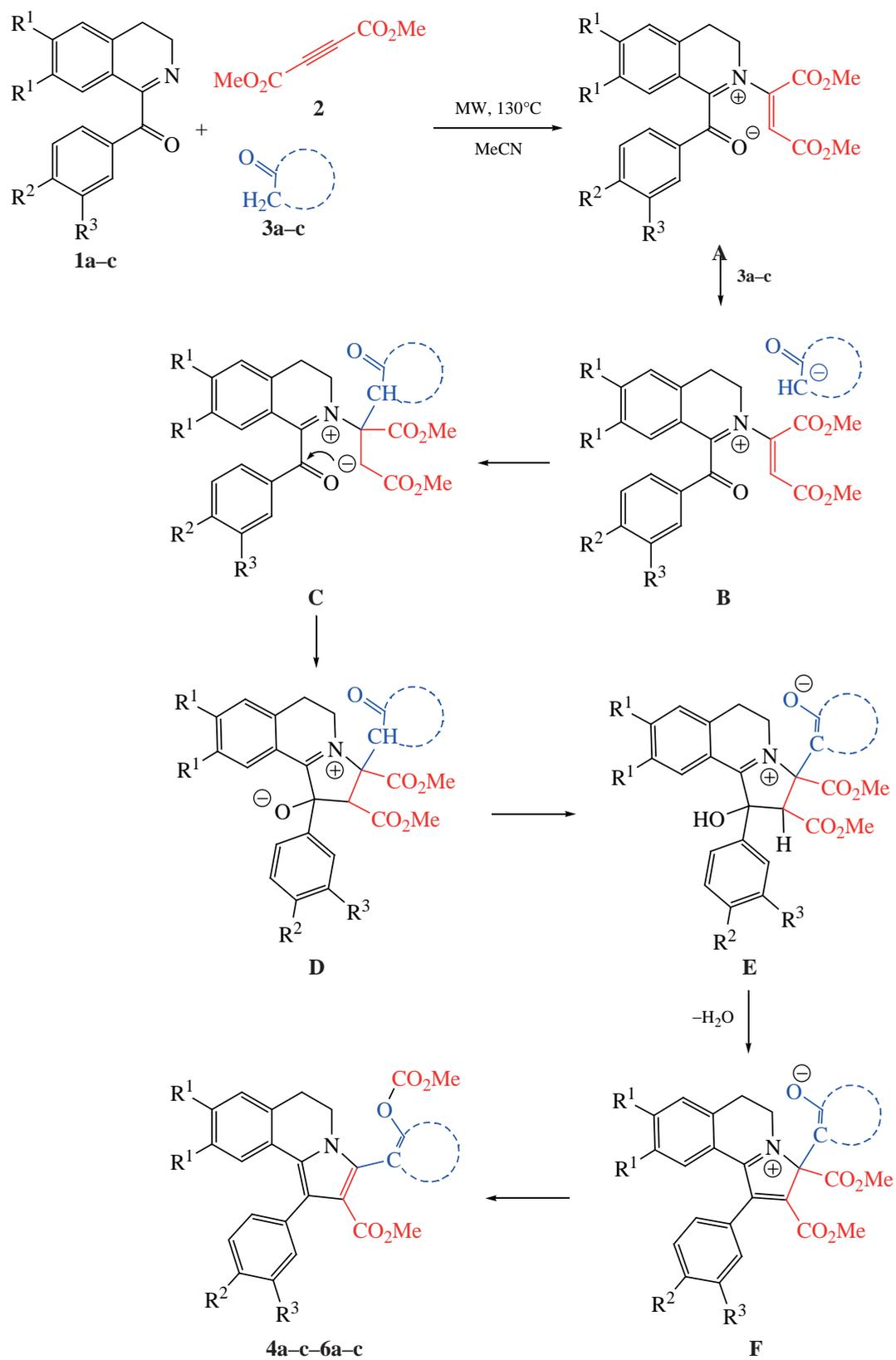
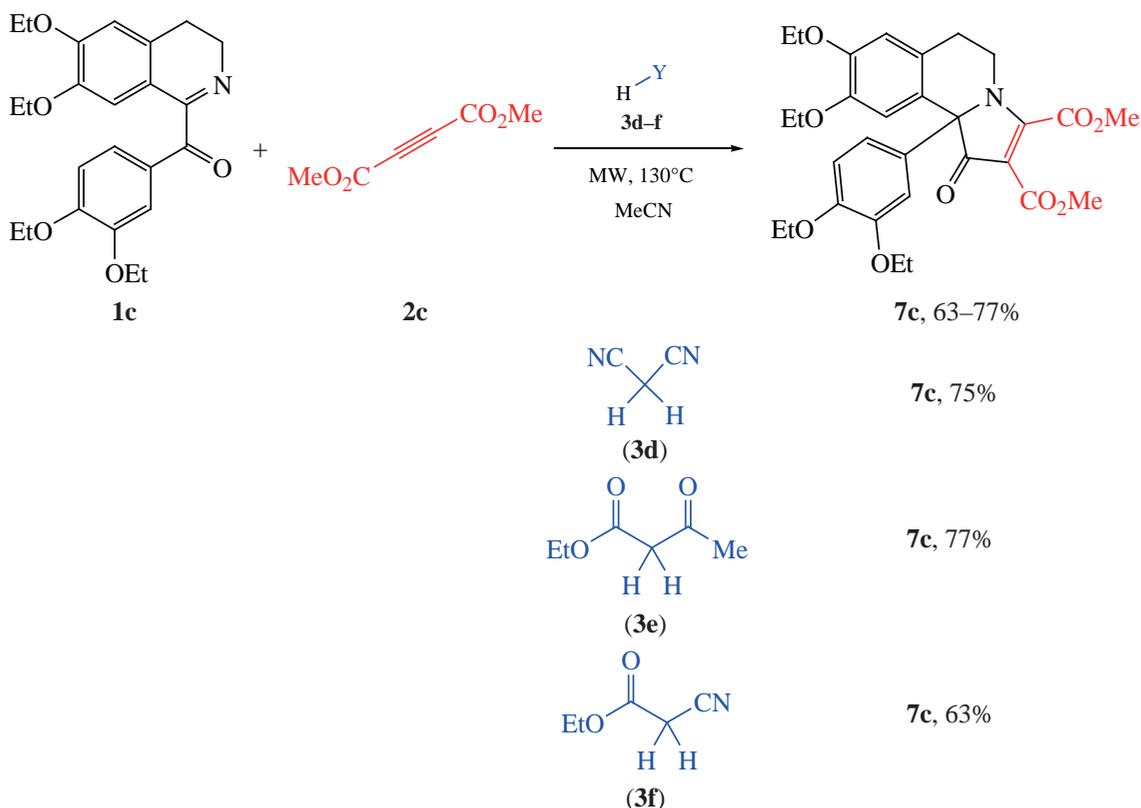


Схема 4



торцевой пластины ВН: -500 В). Скорость потока во время инъекции контролировали с помощью шприцевого насоса (3 мкл/мин). В качестве газа для распыления использовали азот (1.0 бар) и сухой газ (4.0 л/мин, 200°C). Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Bruker Data Analysis 4.0. ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на Фурье-спектрометре InfraLUMFT 801 в таблетках KBr.

Получение соединений 4a–с–7a–с (общая методика). Соответствующую СН-кислоту **3a–f** добавляли к раствору, содержащему 1-ароил-3,4-дигидроизохинолин **1a–с** и диметилацетилендикарбоксилат **2** в 5 мл абсолютного ацетонитрила. Реакцию проводили в микроволновом реакторе в герметично закрытом реакционном сосуде при 130°C в течение 20–60 мин. Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии (Sorbfil, этилацетат–гексан, 1:1). Растворитель упаривали, для выделения 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4a–с**, **5a–с** остаток кристаллизовали из смеси этилацетата с гексаном. 5,6-Дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины **6a–с**,

7a–с, выделялись с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента этилацетат–гексан (от 1:10 до 1:3), и кристаллизацией остатка из смеси этилацетат–гексан.

Метил 8,9-диметокси-3-{6-[(метоксикарбонил)окси]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил}-1-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (4a). Для реакции использовали: 0.51 ммоль (6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(фенил)метанона **1a**, 0.51 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2** и 0.66 ммоль *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **3a**. Выход 0.123 г (42%), белые кристаллы, т.пл. $184\text{--}186^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1793, 1715, 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.96 т (2H, CH_2^6 , J 6.5 Гц), 3.26 с (3H, 9- OCH_3), 3.45 с (3H, NCH_3), 3.47 с (3H, 2- CO_2CH_3), 3.48 с (3H, NCH_3), 3.74 с (3H, OCO_2CH_3), 3.83 с (3H, 8- OCH_3), 3.87–3.93 м (2H, CH_2^5), 6.33 с (1H, H^{10}), 6.66 с (1H, H^7), 7.27–7.32 м (1H_{аром}), 7.33–7.42 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 29.0, 29.1, 30.5, 42.6, 50.8, 55.1, 56.0, 57.0, 95.6, 108.0, 111.0, 114.0, 121.5,

121.7, 123.9, 125.1, 126.9, 128.1 (2C), 128.2, 131.0 (2C), 137.0, 147.4, 147.5, 150.2, 150.7, 153.5, 161.8, 164.8. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 575.1909 $[M]^+$. $C_{30}H_{29}N_3O_9$. M 575.1898.

Метил 1-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-3-{6-[(метоксикарбонил)окси]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (4b). 0.48 ммоль (4-фторфенил)(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метанона **1b**, 0.48 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.62 ммоль *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **3a**. Выход 0.102 г (36%), белые кристаллы, т.пл. 191–192°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1794, 1715, 1677 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 2.96 т (2H, CH_2^6 , J 6.3 Гц), 3.34 с (3H, 9-OCH₃), 3.45 с (3H, NCH₃), 3.47 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.49 с (3H, NCH₃), 3.74 с (3H, OCO₂CH₃), 3.85 с (3H, 8-OCH₃), 3.87–3.91 м (2H, CH_2^5), 6.33 с (1H, H¹⁰), 6.67 с (1H, H⁷), 7.00–7.13 м (2H_{аром}), 7.34 д (2H_{аром}, J 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 29.0, 29.1, 30.5, 42.6, 50.8, 55.2, 56.0, 57.0, 95.6, 107.9, 111.1, 115.1 д (2C, J 21.2 Гц), 120.4, 121.3, 124.0, 125.3, 128.4, 132.7 д (2C, J 8.0 Гц), 132.8 д (J 3.3 Гц), 147.5, 147.7, 147.7, 150.2, 150.7, 153.5, 161.7, 162.1 д (J 245.4 Гц), 164.7. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 594.1891 $[M + H]^+$. $C_{30}H_{28}FN_3O_9$. $[M + H]^+$ 594.1882.

Метил 1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-{6-[(метоксикарбонил)окси]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (4c). 0.36 ммоль (6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(3,4-диэтоксифенил)метанона **1c**, 0.36 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.47 ммоль *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **3a**. Выход 0.156 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 182–183°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1795, 1715, 1676 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.16 т (3H, OCH₂CH₃, J 6.8 Гц), 1.39–1.44 м (6H, OCH₂CH₃), 1.47 т (3H, OCH₂CH₃, J 6.8 Гц), 2.93 т (2H, CH_2^6 , J 6.3 Гц), 3.44 с (3H, NCH₃), 3.46 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.48 с (3H, NCH₃), 3.55 к (2H, OCH₂CH₃, J 6.8 Гц), 3.74 с (3H, OCO₂CH₃), 3.88 т (2H, CH_2^5 , J 6.3 Гц), 4.01–4.07 м (4H, OCH₂CH₃), 4.12 к (2H, OCH₂CH₃, J 6.8 Гц), 6.47 с (1H, H¹⁰), 6.66 с (1H, H⁷), 6.73–6.95 м (3H_{аром}).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 14.7, 14.9, 15.0, 15.1, 29.0 (2C), 30.4, 42.6, 50.8, 57.0, 63.8, 64.6, 64.7 (2C), 64.8, 95.8, 109.6, 113.1, 113.5, 114.2, 121.3, 121.7, 123.7, 125.0, 128.3, 129.7, 147.1, 147.2, 147.7, 147.8, 148.6, 150.2, 150.8, 153.4, 161.8, 164.9. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 692.2821 $[M + H]^+$. $C_{36}H_{41}N_3O_{11}$. $[M + H]^+$ 692.2814.

Метил 8,9-диметокси-3-{2-[(метоксикарбонил)окси]-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил}-1-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (5a). 0.51 ммоль (6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(фенил)метанона **1a**, 1.02 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.51 ммоль димедона **3b**. Выход 0.154 г (54%), белые кристаллы, т.пл. 158–159°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1761, 1697 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.23 с (3H, CH_3^4), 1.27 с (3H, CH_3^4), 2.46–2.59 м (2H, CH_2^5), 2.63–2.77 м (2H, CH_2^3), 2.92 т (2H, CH_2^6 , J 6.5 Гц), 3.24 с (3H, 9-OCH₃), 3.49 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.72 с (3H, OCO₂CH₃), 3.73–3.80 м (2H, CH_2^5), 3.82 с (3H, 8-OCH₃), 6.33 с (1H, H¹⁰), 6.63 с (1H, H⁷), 7.26–7.31 м (1H_{аром}), 7.33–7.41 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 28.2, 28.5, 29.1, 32.6, 42.6, 42.7, 50.7, 51.3, 55.1, 55.9, 56.0, 107.9, 110.9, 113.8, 120.8, 121.7, 122.0, 124.6, 125.7, 126.8, 127.6, 128.2 (2C), 131.0 (2C), 137.0, 147.3, 147.4, 151.7, 164.8, 165.8, 197.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 560.2273 $[M + H]^+$. $C_{32}H_{33}NO_8$. $[M + H]^+$ 560.2279.

Метил 1-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-3-{2-[(метоксикарбонил)окси]-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (5b). 0.48 ммоль (4-фторфенил)(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метанона **1b**, 0.96 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.48 ммоль димедона **3b**. Выход 0.124 г (45%), белые кристаллы, т.пл. 187–188°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1760, 1697 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.24 с (3H, CH_3^4), 1.28 с (3H, CH_3^4), 2.47–2.60 м (2H, CH_2^5), 2.67–2.76 м (2H, CH_2^3), 2.89–2.95 м (2H, CH_2^6), 3.33 с (3H, 9-OCH₃), 3.51 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.70–3.77 м (4H, CH_2^5 , OCO₂CH₃), 3.77–3.82 м (1H, CH_2^5), 3.84 с (3H, 8-OCH₃), 6.34 с (1H, H¹⁰), 6.65 с (1H, H⁷), 7.09 т (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.29–7.44 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 28.2 (4'-CH₃), 28.5 (4'-CH₃), 29.1 (C⁶), 32.7 (C^{4'}),

42.6 (C^{3'}), 42.7 (C⁵), 50.8 (2-CO₂CH₃), 51.2 (C^{5'}), 55.2 (9-OCH₃), 55.9 (OCO₂CH₃), 56.0 (8-OCH₃), 107.7 (C¹⁰), 111.0 (C⁷), 113.9 (C²), 115.0 д (2C^m, J 21.2 Гц), 120.7 (C¹), 120.8 (C^{1'}), 121.5 (C^{10a}), 124.8 (C^{6a}), 126.0 (C³), 127.8 (C^{1a}), 132.6 д (2C^o, J 7.6 Гц), 132.8 д (Cⁿ, J 3.3 Гц), 147.5 (C⁸), 147.5 (C⁹), 151.6 (OCO), 162.1 д (Cⁿ, J 245.2 Гц), 164.7 (2-COO), 165.9 (C^{2'}), 197.3 (C^{6'}). Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 578.2164 [*M* + H]⁺. C₃₂H₃₂FNO₈. [*M* + H]⁺ 578.2185.

Метил-1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-{2-[(метоксикарбонил)окси]-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилат (5c). 0.36 ммоль (6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(3,4-диэтоксифенил)метанона **1c**, 0.73 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.36 ммоль димедона **3b**. Выход 0.169 г (70%), белые кристаллы, т.пл. 148–149°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1762, 1691 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.16 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.0 Гц), 1.23 с (3H, CH₃⁴), 1.27 с (3H, CH₃⁴), 1.37–1.42 м (6H, OCH₂CH₃), 1.45 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.0 Гц), 2.45–2.60 м (2H, CH₂⁵), 2.66–2.76 м (2H, CH₂³), 2.89 т (2H, CH₂⁶, J 6.4 Гц), 3.49 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.54 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.0 Гц), 3.68–3.81 м (5H, CH₂⁵, OCO₂CH₃), 4.04 к (4H, OCH₂CH₃, J 7.0 Гц), 4.11 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.0 Гц), 6.47 с (1H, H¹⁰), 6.64 с (1H, H⁷), 6.84–6.96 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 14.6, 14.9, 14.9, 15.0, 28.3, 28.4, 29.1, 32.6, 42.5, 42.7, 50.7, 51.2, 55.8, 63.7, 64.5, 64.7 (2C), 109.4, 113.0, 113.4, 114.0, 116.4, 120.9, 121.6, 121.9, 123.1, 124.4, 125.8, 127.7, 129.6, 146.9, 147.1, 147.6, 148.5, 151.7, 164.9, 165.6, 197.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 675.3042 [*M*]⁺. C₃₈H₄₅NO₁₀ *M* 675.3038.

Метил 8,9-диметокси-3-{(2E)-2-[(метоксикарбонил)окси]-4-оксопент-2-ен-3-ил}-1-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилат (6a). 0.51 ммоль (6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(фенил)метанона **1a**, 0.76 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.76 ммоль ацетилацетона **3c**. Выход 0.145 г (55%), белые кристаллы, т.пл. 133–134°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1752, 1719, 1696 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.14 с (3H, CH₃⁵), 2.51 с (3H, CH₃¹), 2.91–3.02 м (2H, CH₂⁶),

3.28 с (3H, 9-OCH₃), 3.55 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.71 с (3H, OCO₂CH₃), 3.79–3.84 м (1H, CH₂⁵), 3.84 с (3H, 8-OCH₃), 3.94–4.02 м (1H, CH₂⁵), 6.40 с (1H, H¹⁰), 6.68 с (1H, H⁷), 7.30–7.34 м (1H_{аром}), 7.36–7.43 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 19.1 (C^{1'}), 29.2 (C⁶), 30.3 (C^{5'}), 42.4 (C⁵), 50.9 (2-CO₂CH₃), 55.2 (9-OCH₃), 55.7 (OCO₂CH₃), 56.1 (8-OCH₃), 107.9 (C¹⁰), 111.0 (C⁷), 114.0 (C²), 121.5 (C^{10a}), 121.7 (C^{3'}), 122.2 (C¹), 124.6 (C^{6a}), 127.1 (Cⁿ), 127.4 (C^{1a}), 128.3 (2C^m), 129.4 (C³), 130.9 (2C^o), 136.4 (Cⁿ), 147.56 (C⁸), 147.63 (C⁹), 152.0 (OCO), 159.2 (C^{2'}), 164.8 (2-COO), 198.3 (C⁴). Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 519.1887 [*M*]⁺. C₂₉H₂₉NO₈. *M* 519.1888.

Метил 1-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-3-{(2E)-2-[(метоксикарбонил)окси]-4-оксопент-2-ен-3-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилат (6b). 0.48 ммоль (4-фторфенил)(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метанона **1b**, 0.72 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.72 ммоль ацетилацетона **3c**. Выход 0.075 г (29%), белые кристаллы, т.пл. 154–155°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1754, 1715, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.13 с (3H, CH₃⁵), 2.51 с (3H, H, CH₃¹), 2.89–3.03 м (2H, CH₂⁶), 3.35 с (3H, 9-OCH₃), 3.56 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.71 с (3H, OCO₂CH₃), 3.79–3.84 м (1H, CH₂⁵), 3.85 с (3H, 8-OCH₃), 3.95–4.00 м (1H, CH₂⁵), 6.40 с (1H, H¹⁰), 6.69 с (1H, H⁷), 7.09–7.13 м (2H_{аром}), 7.33–7.38 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 19.1, 29.2, 30.3, 42.4, 50.9, 55.2, 55.7, 56.1, 107.8, 111.1, 114.0, 115.2 д (2C, J 21.0 Гц), 120.9, 121.3, 121.7, 124.8, 127.6, 129.6, 132.3 д (J 3.2 Гц), 132.6 д (2C, J 7.4 Гц), 147.7, 147.7, 152.0, 159.3, 162.2 д (J 245.7 Гц), 164.7, 198.2. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 537.1805 [*M*]⁺. C₂₉H₂₈FNO₈. *M* 537.1793.

Метил 1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-{(2E)-2-[(метоксикарбонил)окси]-4-оксопент-2-ен-3-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилат (6c). 0.36 ммоль (6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(3,4-диэтоксифенил)метанона **1c**, 0.55 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.55 ммоль ацетилацетона **3c**. Выход 0.061 г (27%), белые кристаллы, т.пл. 156–157°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1755, 1715, 1696 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ ,

м.д.: 1.18 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.36–1.43 м (6H, OCH₂CH₃), 1.47 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 2.13 с (3H, CH₃¹), 2.51 с (3H, CH₃¹), 2.84–3.03 м (2H, CH₂⁶), 3.53–3.58 м (5H, OCH₂CH₃, 2-CO₂CH₃), 3.71 с (3H, OCO₂CH₃), 3.76–3.87 м (1H, CH₂⁵), 3.93–3.99 м (1H, CH₂⁵), 4.06 к (4H, OCH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 4.13 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 6.54 с (1H, H¹⁰), 6.68 с (1H, H⁷), 6.85–6.94 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.6, 14.9, 14.9, 15.0, 19.0, 29.2, 30.3, 42.3, 50.8, 55.6, 63.8, 64.6, 64.7, 64.7, 109.4, 113.1, 113.5, 114.1, 116.4, 121.6, 121.7, 121.8, 123.1 (2C), 124.4, 127.4, 128.9, 129.3, 147.1, 147.3, 147.8, 152.0, 159.0, 164.8, 198.3. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 635.2728 [*M*]⁺. C₃₅H₄₁NO₁₀. *M* 635.2725.

Диметил 8,9-диметокси-1-оксо-10b-фенил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (7a). Выход 0.026 г (12%), белые кристаллы, т.пл. 175–179°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1745, 1698 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.76–2.85 м (1H, CH₂⁶), 3.07–3.17 м (1H, CH₂⁵), 3.49–3.56 м (1H, CH₂⁶), 3.66–3.72 м (1H, CH₂⁵), 3.79 с (3H, 3-CO₂CH₃), 3.87 с (3H, 9-OCH₃), 3.88 с (3H, 8-OCH₃), 4.06 с (3H, 2-CO₂CH₃), 6.64 с (1H¹⁰), 7.04–7.10 м (2H_{аром}), 7.28–7.32 м (3H_{аром}), 7.47 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 29.8, 41.9, 51.7, 53.9, 56.0, 56.3, 75.5, 102.3, 110.2, 110.9, 123.6, 125.4, 127.8 (2C), 128.9, 129.0 (2C), 138.9, 148.1, 149.1, 161.8, 163.4, 169.2, 194.8. Масс-спектр (LCMS, ESI), *m/z*: 438 [*M* + H]⁺. C₂₄H₂₃NO₇. *M* + H 438.

Диметил 10b-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-1-оксо-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (7b). Выход 0.134 г (64%), белые кристаллы, т.пл. 155–158°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1738, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.77–2.84 м (1H, CH₂⁶), 3.08–3.17 м (1H, CH₂⁵), 3.46–3.53 м (1H, CH₂⁶), 3.67–3.72 м (1H, CH₂⁵), 3.79 с (3H, 3-CO₂CH₃), 3.87 с (3H, 9-OCH₃), 3.88 с (3H, 8-OCH₃), 4.06 с (3H, 2-CO₂CH₃), 6.63 с (1H, H¹⁰), 6.99 т (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.03–7.07 м (2H_{аром}), 7.43 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 29.7, 41.9, 51.7, 53.9, 56.0, 56.2, 74.8, 102.3, 109.9, 110.9, 115.9 д (2C, *J* 21.7 Гц), 123.3, 125.3, 129.8 д (2C, *J* 8.6 Гц), 134.8 д (*J* 3.6 Гц), 148.2, 149.2, 161.7, 162.9 д (*J* 249.2 Гц), 163.2, 169.3, 194.7. Масс-спектр (LCMS, ESI), *m/z*: 456 [*M* + H]⁺. C₂₄H₂₂FNO₇. *M* + H 456.

Получение соединения 7c. 0.73 ммоль малонитрила **3d**/0.73 ммоль этилцианоацетата **3e**/0.73 ммоль ацетоуксусного эфира **3f**, 0.36 ммоль 6,7-диэтокси-3,4-дигидро-1-(3,4-диэтоксифенил)изохинолина **1c**, 0.73 ммоль диметилацетилдикарбоксилата **2**.

Диметил10b-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-1-оксо-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (7c). Выход 0.151 г (75%)/0.155 г (77%)/0.127 г (63%). Параметры спектров ИК, ЯМР ¹H и ¹³C идентичны, описанным ранее [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что диметилацетилдикарбоксилат способен участвовать в трехкомпонентных домино-реакциях 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с сильными СН-кислотами. Трансформация, по сравнению с трехкомпонентными превращениями с участием терминальных электронодефицитных алкинов, протекает с переносом карбметокси-группы и участием енольной формы СН-кислот. Слабые СН и NH-кислоты не участвуют в превращениях в качестве третьей компоненты, что приводит к образованию продуктов двухкомпонентного процесса.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мифтяхова Альмира Ринатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5453-2529>

Сидаков Матвей Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0408-3948>

Борисова Татьяна Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-3762>

Фахрутдинов Артём Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0502-5974>

Титов Александр Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8943-0362>

Сорокина Елена Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8867-7988>

Варламов Алексей Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-8747>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xiang L., Xing D., Wang W., Wang R., Ding Y., Du L. *Phytochemistry*. **2005**, *66*, 2595–2601. doi 10.1016/j.phytochem.2005.08.011
2. Ballot C., Martoriati A., Jendoubi M., Buche S., Formstecher P., Mortier L., Kluza J., Marchetti P. *Mar. Drugs*. **2014**, *12*, 779–798. doi 10.3390/md12020779
3. Reyes-Gutiérrez P.E., Camacho J.R., Ramírez-Apan M.T., Osornio Y.M., Martínez R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4374–4382. doi 10.1039/C004399K
4. Fukuda T., Ishibashi F., Iwao M. *Chem. Biol.* **2020**, *83*, 1–112. doi 10.1016/bs.alkal.2019.10.001
5. Nevskaya A.A., Anikina L.V., Purgatorio R., Catto M., Nicolotti O., de Candia M., Pisani L., Borisova T.N., Miftyakhova A.R., Varlamov A.V., Nevskaya E.Y., Borisov R.S., Voskressensky L.G., Altomare C.D. *Molecules*. **2021**, *26*, 359. doi 10.3390/molecules26020359
6. Tangdenpaisal K., Worayuthakarn R., Karnkla S., Ploypradith P., Intachote P., Sengsai S., Saimanee B., Ruchirawat S., Chittchang M. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 925–937. doi 10.1002/asia.201403361
7. Reddy M.V.R., Rao M.R., Rhodes D., Hansen M.S.T., Rubins K., Bushman F.D., Venkateswarlu Y., Faulkner D.J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1901–1907. doi 10.1021/jm9806650
8. Su B., Cai C., Deng M., Liang D., Wang L., Wang Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2881–2884. doi 10.1016/j.bmcl.2014.04.101
9. Fukuda T., Ishibashi F., Iwao M. *Heterocycles*. **2011**, *83*, 491. doi 10.3987/REV-10-686
10. Maryanoff B.E., Vaught J.L., Shank R.P., McComsey D.F., Costanzo M.J., Nortey S.O. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2793–2797. doi 10.1021/jm00172a018
11. Shang Z.H., Zhang X.J., Li Y.M., Wu R.X., Zhang H.R., Qin L.Y., Ni X., Yan Y., Wu A.X., Zhu Y.P. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15733–15742. doi 10.1021/acs.joc.1c01682
12. Yue Y., Sun Y., Zhao S., Yan X., Li R., Shi Y., Zhuo K., Liu J. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 3339–3344. doi 10.1002/asia.201601233
13. Alizadeh A., Rostampoor A. *ChemistrySelect*. **2021**, *6*, 12960–12964. doi 10.1002/slct.202103675
14. Tao L., Xu Z., Han J., Deng H., Shao M., Chen J., Zhang H., Cao W. *Synthesis*. **2016**, *48*, 4228–4236. doi 10.1055/s-0035-1562624
15. Wu F.S., Zhao H.Y., Xu Y.L., Hu K., Pan Y.M., Ma X.L., *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4289–4296. doi 10.1021/acs.joc.7b00280
16. Ghosh A., Kolle S., Barak D.S., Kant R., Batra S. *ACS Omega*. **2019**, *24*, 20854–20867. doi 10.1021/acsomega.9b03546
17. Dumitrascu F., Georgescu E., Georgescu F., Popa M.M., Dumitrescu D. *Molecules*. **2013**, *18*, 2635–2645. doi 10.3390/molecules18032635
18. Zhou W., Liu H., Guo Y., Gu Y., Han J., Chen J., Deng H., Shao M., Zhang H., Cao W. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *222*, 51–58. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.04.015
19. Tang E., Mao D., Sun Q., Liao M., Li Y., Liu S. *Heterocycles*. **2019**, *98*, 1563–1573. doi 10.3987/COM-19-14162
20. Wang W., Sun J., Hu H., Liu Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1651–1658. doi 10.1039/C7OB03048G
21. Miftyakhova A.R., Borisova T.N., Titov A.A., Sidakov M.B., Novikov R.A., Efimov I.V., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. *Chem. Biodivers.* **2022**, *19*, e202100584. doi 10.1002/cbdv.202100584
22. Miftyakhova A.R., Sidakov M.B., Borisova T.N., Ilyushenkova V.V., Fakhruddinov A.N., Sorokina E.A., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *103*, 153991. doi 10.1016/j.tetlet.2022.153991
23. Voskressensky L.G., Borisova T.N., Matveeva M.D., Khrustalev V.N., Titov A.A., Aksenov A.V., Dyachenko S.V., Varlamov A.V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 877–879. doi 10.1016/j.tetlet.2017.01.061
24. Matveeva M., Golovanov A., Borisova T., Titov A., Varlamov A., Shaabani A., Obydennik A., Voskressensky L. *Mol. Catal.* **2018**, *461*, 67–72. doi 10.1016/j.mcat.2018.09.020

Three-component synthesis of new C³-substituted 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines

A. R. Miftyakhova^{a, *}, M. B. Sidakov^a, T. N. Borisova^a, A. N. Fakhrutdinov^b,
A. A. Titov^a, E. A. Sorokina^a, and A. V. Varlamov^a

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

^b N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Leninsky prosp., 47, Moscow 119991, Russia

*e-mail: almira244@gmail.com

Received February 20, 2023; revised March 11, 2023; accepted March 12, 2023

New C³-substituted 5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines were obtained by a three-component domino reaction of 1-aryl-3,4-dihydroisoquinolines, dimethylacetylenedicarboxylate, and CH-acids. The transformations proceed under microwave irradiation at 130°C in dry acetonitrile.

Keywords: pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines, dimethylacetylenedicarboxylate, domino reaction, CH-acids, three-component synthesis

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ГЕТЕРОСОЧЕТАНИЕ α -КАРБАНИОНОВ АЦИЛАТОВ ЛИТИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ 1,2-ДИБРОМЭТАНА

© 2023 г. А. В. Зорин, А. Т. Зайнашев*, В. В. Зорин

ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,
Россия, 450064 Уфа, ул. Космонавтов, 1

*e-mail: chemist.518@mail.ru

Поступила в редакцию 04.07.2022 г.

После доработки 16.07.2022 г.

Принята к публикации 17.07.2022 г.

При взаимодействии пар α -карбанионов 2-метилпропаноата, бутаноата, пентаноата, гексаноата, гептаноата и фенилацетата лития, полученных из различных СН-кислот (А-Н, В-Н) под действием диэтилопропиламида лития в ТГФ, с 1,2-дибромэтаном образуется смесь продуктов окислительного гомо- (2,2,3,3-тетраметил-, 2,3-диэтил-, 2,3-дипропил-, 2,3-дибутил-, 2,3-дипентил- и 2,3-дифенилэтантарная кислоты) и гетеросочетания (2,2-диметил-3-этил-, 2-пропил-3-этил-, 2-бутил-3-этил-, 2-пентил-3-этил-, 2-фенил-3-этил-, 2-бутил-3-пропил-, 2-пентил-3-пропил-, 2-пропил-3-фенил-, 2-бутил-3-пентил-, 2-бутил-3-фенил- и 2-пентил-3-фенилэтантарная кислоты) с суммарным выходом 83–99%. Селективность образования продуктов гомо- и гетеросочетания зависит от строения взаимодействующих α -карбанионов.

Ключевые слова: 1,2-дибромэтан, дикарбоновые кислоты, α -карбанионы ацилатов лития, металлирование, окислительное гомо- и гетеросочетание

DOI: 10.31857/S0514749223090045, **EDN:** ХТХНРТ

ВВЕДЕНИЕ

Окислительное сочетание α -карбанионов ацилатов лития приводит к образованию симметрично замещенных дикарбоновых кислот и может осуществляться под действием различных реагентов: иода, алкилгипогалогенидов, 1,2-дигалогенэтана и 1,2-дибромалканов, тетрахлор- и тетрабромметана, *N,N*-диэтил-*N*-хлораминов и *N,N*-диэтил-*N*-бромаминов [1–7].

Показано [6], что окислительное гомосочетание α -карбанионов ацилатов лития протекает по анион-радикальному механизму через стадию пе-

реноса электрона с α -карбаниона на 1,2-дибромэтан (схема 1).

Исходя из этого, можно предположить, что сочетание 2 различных по строению α -карбанионов ацилатов лития под действием 1,2-дибромэтана и других реагентов может приводить к одновременному образованию продуктов гомо- и гетеросочетания.

Целью данного исследования является изучение реакции окислительного сочетания 2 различных по строению α -карбанионов ацилатов лития под действием 1,2-дибромэтана. В этой связи

Схема 1

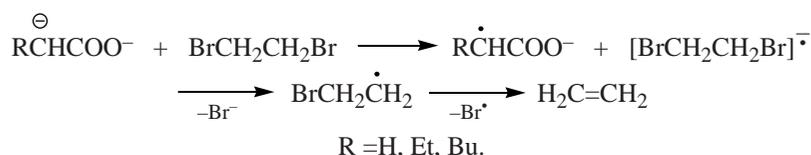
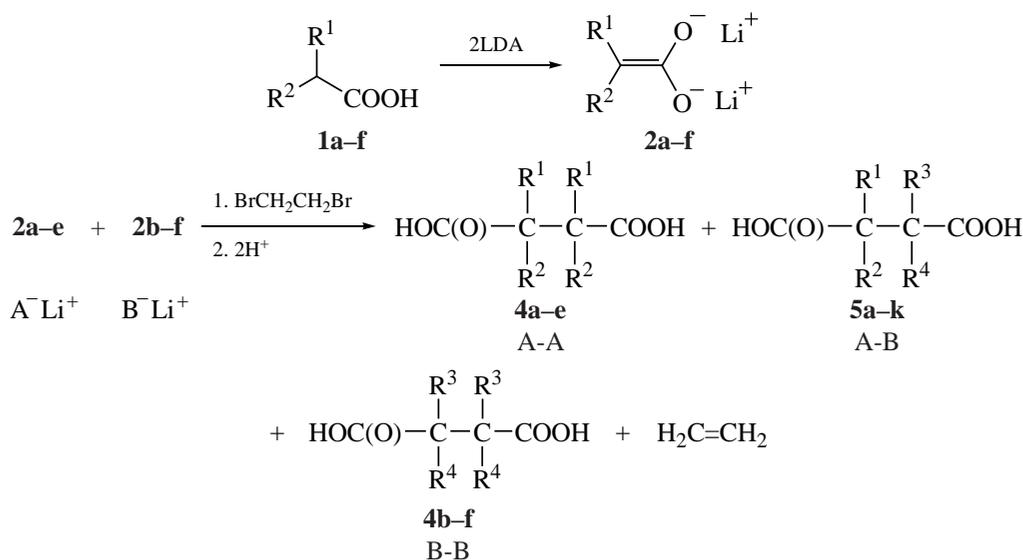


Схема 2



1, 2, 4 (A-A), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (**a**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**), Pe (**e**), Ph (**f**);
4 (B-B), $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$ (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**), Pe (**e**), Ph (**f**); **5 (A-B)**, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$ (**a**),
 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^4 = \text{Pr}$ (**b**), Bu (**c**), Pe (**d**), Ph (**e**), $\text{R}^2 = \text{Pr}$, $\text{R}^4 = \text{Bu}$ (**f**), Pe (**g**), Ph (**h**),
 $\text{R}^2 = \text{Bu}$, $\text{R}^4 = \text{Pe}$ (**i**), Ph (**j**), $\text{R}^2 = \text{Pe}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$ (**k**).

нами исследована возможность гетеросочетания различных пар α -карбанионов ацилатов лития, образованных из различных СН-кислот (А-Н, В-Н), под действием 1,2-дибромэтана, а также изучено влияние строения α -карбанионов на общий выход и селективность образования продуктов гомо- и гетеросочетания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при взаимодействии пар α -карбанионов ацилатов лития **2a-f**, полученных из 2-метилпропановой (**1a**), бутановой (**1b**), пентановой (**1c**), гексановой (**1d**), гептановой (**1e**) и фенилуксусной (**1f**) кислот (А-Н, В-Н) под действием диизопропиламида лития (LDA), с 1,2-дибромэтаном (**3a**) в ТГФ при 20–25°C в атмосфере аргона при мольном соотношении реагентов (А-Н)–(В-Н)–LDA–**3a**, равном 1:1:4:1, в течение 2 ч образуется смесь продуктов окислительного гомо- (А-А, В-В) и гетеросочетания (А-В) с суммарным выходом 83–99% от теоретического (схема 2, см. таблицу).

Продуктами гомосочетания (А-А, В-В) являются 2,2,3,3-тетраметил- (**4a**), 2,3-диэтил- (**4b**), 2,3-дипропил- (**4c**), 2,3-дибутил- (**4d**), 2,3-дипентил- (**4e**) и 2,3-дифенилэтанарная (**4f**) кислоты, а про-

дуктами гетеросочетания (А-В) – 2,2-диметил-3-этил- (**5a**), 2-пропил-3-этил- (**5b**), 2-бутил-3-этил- (**5c**), 2-пентил-3-этил- (**5d**), 2-фенил-3-этил- (**5e**), 2-бутил-3-пропил- (**5f**), 2-пентил-3-пропил- (**5g**), 2-пропил-3-фенил- (**5h**), 2-бутил-3-пентил- (**5i**), 2-бутил-3-фенил- (**5j**) и 2-пентил-3-фенилэтанарная (**5k**) кислоты.

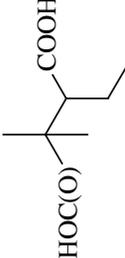
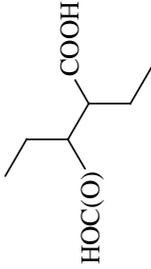
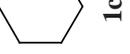
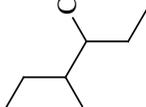
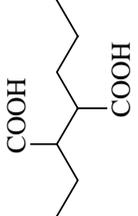
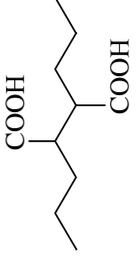
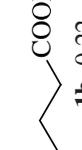
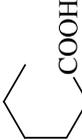
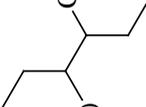
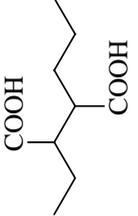
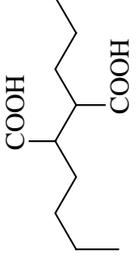
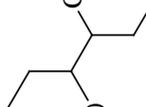
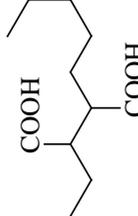
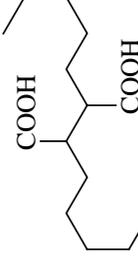
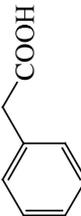
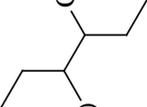
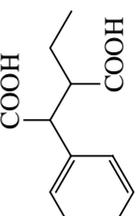
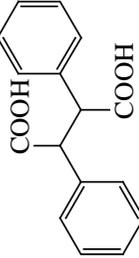
В ходе реакции, как и при гомосочетании α -карбанионов ацилатов лития под действием 1,2-дибромэтана [6], выделяется этилен.

Кислоты **4a-f**, **5a-k** выделены из реакционной смеси экстракцией серным эфиром, разделены методом колоночной хроматографии и идентифицированы с использованием методов ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии. Спектральные характеристики соединений **4a-f** – продуктов гомосочетания – удовлетворительно совпадают с описанными в литературе [1].

Дикарбоновые кислоты **4b-f** образуются в виде смеси диастереомеров [*мезо*- и (\pm)-форм], а соединения **5b-f** – продукты гетеросочетания – в виде смеси диастереомеров *трео*- и *эритро*-форм, что подтверждается данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии.

Селективность образования продуктов гомо- и гетеросочетания определяли методом ГЖХ с

Выход продуктов гомо- и гетеросочетания в реакции^a пар б-карбанионов ацилатов лития с 1,2-дибромэтаном

Эксперимент	Взаимодействующие кислоты, масса, г		Суммарный выход,		Относительный выход ^c продуктов гомо- и гетеросочетания, мол %			
	1a, 0.22	1b, 0.22	масса, г	% ^b	A-A	A-B	B-B	
1			0.431	98	 НОС(O) 4a, 32	 НОС(O) 5a, 33	 НОС(O) 4b, 35	
2			0.409	92	 НОС(O) 4b, 16	 НОС(O) 5b, 48	 НОС(O) 4c, 36	
3			0.490	96	 НОС(O) 4b, 11	 НОС(O) 5c, 48	 НОС(O) 4d, 41	
4			0.497	92	 НОС(O) 4b, 9	 НОС(O) 5d, 53	 НОС(O) 4e, 38	
5			0.465	83	 НОС(O) 4b, 20	 НОС(O) 5d, 53	 НОС(O) 4f, 74	

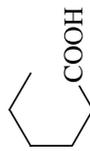
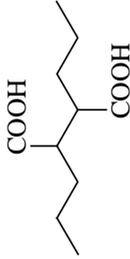
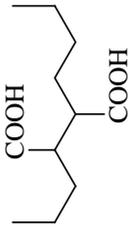
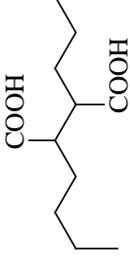
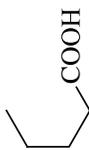
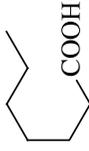
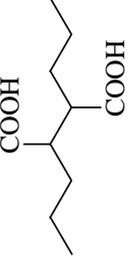
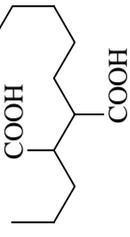
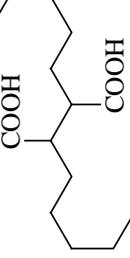
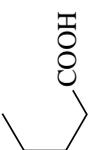
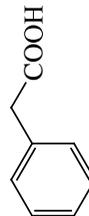
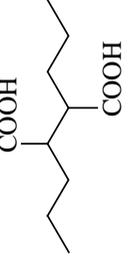
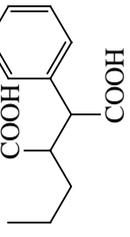
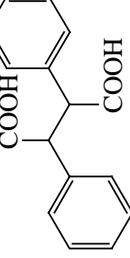
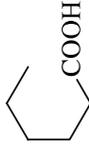
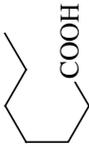
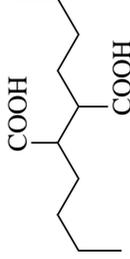
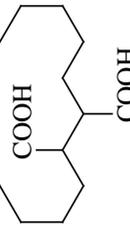
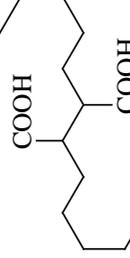
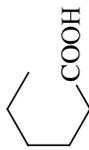
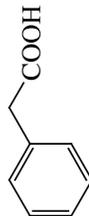
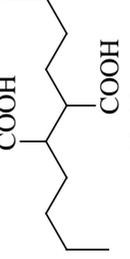
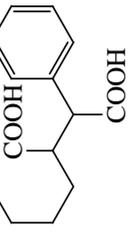
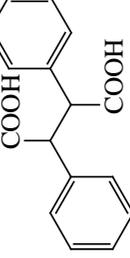
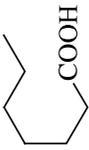
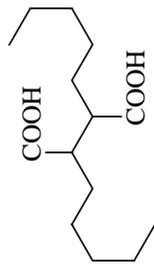
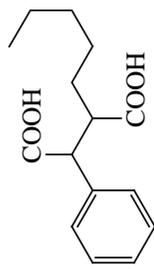
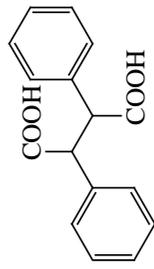
Эксперимент	Взаимодействующие кислоты, масса, г		Суммарный выход, % ^b	Относительный выход ^c продуктов гомо- и гетеросочетания, мол %		
	1c, 0.255	1d, 0.29		А-А	А-В	В-В
6	 1c, 0.255	 1d, 0.29	90	 4c, 22	 5f, 50	 4d, 28
7	 1c, 0.255	 1e, 0.32	95	 4c, 18	 5g, 51	 4e, 31
8	 1c, 0.255	 1f, 0.34	99	 4c, 24	 5h, 3	 4f, 73
9	 1d, 0.29	 1e, 0.32	90	 4d, 26	 5i, 46	 4e, 28
10	 1d, 0.29	 1f, 0.34	92	 4d, 33	 5j, 3	 4f, 64

Таблица. (продолжение)

Эксперимент	Взаимодействующие кислоты, масса, г		Относительный выход ^c продуктов гомо- и гетеросочетания, мол %		
	Суммарный выход,		A-A	A-B	B-B
	масса, г	% ^b			
11	 1e, 0.32	 1f, 0.34	 4e, 27	 5k, 7	 4f, 66

^a $t = 20-25^{\circ}\text{C}$, растворитель – ТГФ, инертная атмосфера (Ar), $\tau = 2$ ч, молярное соотношение (A⁻Li⁺)-(B⁻Li⁺)-LDA-(3) = 1:1:4:1

^b в % от теоретического

^c по данным ГЖХ-анализа

использованием внутренних стандартов в режиме программированного подъема температуры со скоростью 10 (эксперименты 1, 2, 6, 9) или 20°С/мин (эксперименты 3–5, 7, 8, 10, 11).

Из анализа выходов продуктов гомо- и гетеросочетания, образующихся в результате взаимодействия различных пар α -карбанионов ацилатов лития с 1,2-дибромэтаном, следует, что селективность образования продуктов гомо- и гетеросочетания зависит от строения взаимодействующих α -карбанионов.

Так, при сочетании α -карбанионов ацилатов лития с α -карбанионом бутаноата с увеличением длины углеводородной цепи α -карбаниона выход продуктов гетеросочетания монотонно возрастает, а выход 2,3-диэтилянтарной кислоты монотонно падает (см. таблицу, эксперименты 1–4). При этом при сочетании α -карбанионов ацилатов лития, полученных из бутановой и фенилуксусной кислот, селективность образования продукта гетеросочетания резко падает, а селективность 2,3-дифенилянтарной кислоты резко возрастает (см. таблицу, эксперимент 5).

При сопоставлении результатов сочетания пар других вторичных α -карбанионов ацилатов лития (см. таблицу, эксперименты 6–11) установлено, что наиболее низкая селективность образования продуктов гетеросочетания наблюдается при сочетании с α -карбанионом, образующимся из фенилуксусной кислоты. Во всех этих случаях выход 2,3-дифенилянтарной кислоты заметно выше.

Можно предположить, что при сочетании α -карбанионов бутаноата лития с α -карбанионом фенилацетата из 2 вторичных анионоидных центров легче окисляется α -карбанион фенилацетата с образованием анион-радикала со стабилизированным радикальным центром в бензильном положении, который присоединяется к α -карбаниону фенилацетата существенно более легко, чем к α -карбаниону бутаноата, вследствие более высокого содержания енольной формы в α -карбанионе фенилацетата, чем в α -карбанионе бутаноата [8, 9].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали соединения чистотой не менее 99% (Sigma-Aldrich, Merk, Fluka, Acros). Спектры ЯМР синтезированных соедине-

ний записаны на спектрометрах Bruker AMX300 [300 (^1H), 75.47 (^{13}C) МГц] и AV500 [500 (^1H), 125.76 (^{13}C) МГц] (США) относительно ТМС, в качестве растворителя использовали CDCl_3 – CF_3COOH . Хроматографический анализ продуктов проводили на программно-аппаратном комплексе Хроматэк-Кристалл 5000.2 с пламенно-ионизационным детектором, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин), капиллярная колонка Restek RTX-5 (30 м \times 0.25 мм \times 0.25 мкм). Использовали программированный температурный режим: 50–270 $^\circ\text{C}$, скорость подъема температуры 10 или 20 $^\circ\text{C}/\text{мин}$. Хроматомасс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (Япония), электронная ионизация при 70 эВ. Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м \times 0.25 мм \times 0.25 мкм), температура испарителя 280 $^\circ\text{C}$, температура ионизационной камеры 200 $^\circ\text{C}$. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 280 $^\circ\text{C}$ со скоростью 10 град/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин). Элементный анализ проводили на элементном анализаторе EA3100 (EuroVector, Италия).

Окислительное сочетание пар вторичных α -карбанионов ацилатов лития под действием 1,2-дибромэтана (общая методика). В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и газоподводящей трубкой, в атмосфере аргона помещали 0.01 моль LDA в 30 мл абсолютного ТГФ и охлаждали до 0–5 $^\circ\text{C}$ на ледяной бане. Затем при перемешивании прикапывали раствор по 0.0025 моль кислоты А-Н (**1a–e**) и В-Н (**1b–f**) (массы указаны в таблице) в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь нагревали до 35–40 $^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 30–40 мин. Затем колбу охлаждали до 20–25 $^\circ\text{C}$, прибавляли 0.0025 моль (0.22 мл) 1,2-дибромэтана (**3**) и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции в реакционную смесь прибавляли 30–40 мл дистиллированной воды. Водный слой обрабатывали соляной кислотой до pH 1.0 и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 \times 30 мл). Эфирные вытяжки сушили Na_2SO_4 . После упаривания эфира образовывались смеси кристаллов дикарбоновых кислот **4a–f**, **5a–k** – продуктов гомо- и гетеросочетания, которые разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – гексан–этил-ацетат, 9:1) и анализировали методами ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии и ХМС.

2,2-Диметил-3-этилянтарная кислота (5a).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.83 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.08 с (3H, CH_3), 1.11 с (3H, CH_3), 0.99–1.67 м (2H, CH_2), 2.40–2.55 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.89 (CH_3), 21.37 (CH_2), 21.88 (CH_3), 22.75 (CH_3), 45.22, 55.07 (CH), 182.11 (C=O), 184.99 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 84 (61), 70 (7), 69 (100), 56 (8), 55 (12), 42 (8), 41 (57), 40 (6), 39 (21), 32 (14). Найдено, %: C 55.64; H 8.44. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 55.17; H 8.05.

Продукты **5b–k** представляют собой смесь диастереомеров, *трео*- и *эритро*-форм, идентификация которых осуществляли в соответствии с правилами [10] отнесения величин химических сдвигов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C для *трео*- и *эритро*-диастереомеров.

2-Пропил-3-этилянтарная кислота (5b).

Найдено, %: C 57.49; H 9.09. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 57.45; H 8.51.

***трео*-2-Пропил-3-этилянтарная кислота (5b¹).** Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.04 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 1.11–1.33 м (4H, CH_2), 1.41–1.62 м (2H, CH_2), 2.39–2.48 м (1H, CH), 2.48–2.52 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.46 (CH_3), 14.39 (CH_3), 20.07 (CH_2), 21.79 (CH_2), 31.04 (CH_2), 45.62 (CH), 47.60 (CH), 176.12 (C=O), 176.26 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 100 (12), 98 (55), 83 (19), 70 (41), 69 (60), 57 (13), 56 (100), 55 (60), 54 (11), 53 (9), 43 (16), 42 (21), 41 (92), 39 (29), 32 (27).

***эритро*-2-Пропил-3-этилянтарная кислота (5b²).** Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.81 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 0.84 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 1.11–1.33 м (4H, CH_2), 1.41–1.62 м (2H, CH_2), 2.39–2.48 м (1H, CH), 2.48–2.52 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.35 (CH_3), 14.39 (CH_3), 20.07 (CH_2), 21.79 (CH_2), 31.04 (CH_2), 45.62 (CH), 47.60 (CH), 176.04 (C=O), 176.26 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 128 (10), 100 (15), 98 (59), 83 (22), 70 (45), 69 (63), 57 (13), 56 (100), 55 (58), 54 (12), 53 (9), 43 (17), 42 (19), 41 (89), 39 (28).

2-Бутил-3-этилянтарная кислота (5c).

Найдено, %: C 60.1; H 9.76. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 59.41; H 8.91.

***трео*-2-Бутил-3-этилянтарная кислота (5c¹).** Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц),

0.84 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.12–1.67 м (6H, CH₂), 1.41–1.67 м (2H, CH₂), 2.36–2.46 м (1H, CH), 2.46–2.55 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.71 (CH₃), 13.79 (CH₃), 22.00 (CH₂), 22.57 (CH₂), 28.74 (CH₂), 29.40 (CH₂), 46.03 (CH), 49.38 (CH), 180.62 (C=O), 181.49 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 112 (55), 111 (14), 100 (21), 84 (26), 83 (61), 82 (12), 70 (74), 69 (49), 57 (18), 56 (62), 55 (89), 43 (18), 42 (35), 41 (100), 39 (29).

эритро-2-Бутил-3-этилянтарная кислота (5c²). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.05 т (6H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.12–1.67 м (6H, CH₂), 1.41–1.67 м (2H, CH₂), 2.36–2.46 м (1H, CH), 2.46–2.55 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.77 (CH₃), 13.79 (CH₃), 21.90 (CH₂), 22.57 (CH₂), 28.56 (CH₂), 29.40 (CH₂), 45.46 (CH), 49.11 (CH), 180.41 (C=O), 181.34 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 153 (50), 112 (49), 84 (28), 83 (59), 70 (66), 69 (47), 57 (19), 56 (57), 55 (93), 44 (20), 43 (31), 42 (34), 41 (100), 39 (29), 32 (75).

2-Пентил-3-этилянтарная кислота (5d). C₁₁H₂₀O₄.

трео-2-Пентил-3-этилянтарная кислота (5d¹). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.89 т (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 0.98 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.18–1.96 м (8H, CH₂), 1.57–1.96 м (2H, CH₂), 2.66–2.75 м (1H, CH), 2.75–2.90 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.35 (CH₃), 13.65 (CH₃), 21.80 (CH₂), 23.74 (CH₂), 26.02 (CH₂), 28.83 (CH₂), 30.63 (CH₂), 45.37 (CH), 48.94 (CH), 182.05 (C=O), 182.28 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 126 (38), 111 (43), 97 (27), 87 (24), 84 (30), 83 (52), 73 (30), 70 (56), 69 (77), 56 (54), 55 (100), 43 (32), 42 (31), 41 (87), 39 (27).

эритро-2-Пентил-3-этилянтарная кислота (5d²). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.89 т (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 0.98 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.18–1.96 м (8H, CH₂), 1.57–1.96 м (2H, CH₂), 2.66–2.75 м (1H, CH), 2.75–2.90 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.43 (CH₃), 13.65 (CH₃), 21.90 (CH₂), 23.56 (CH₂), 25.95 (CH₂), 28.76 (CH₂), 31.46 (CH₂), 45.24 (CH), 48.94 (CH), 182.05 (C=O), 182.28 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 126 (35), 111 (57), 101 (27), 97 (25), 84 (31), 83 (49), 73 (22), 70 (50), 69 (64), 56 (53), 55 (100), 43 (32), 42 (32), 41 (82), 39 (26).

2-Фенил-3-этилянтарная кислота (5e). Найдено, %: С 64.87; Н 6.68. C₁₂H₁₄O₄. Вычислено, %: С 64.86; Н 6.31.

трео-2-Фенил-3-этилянтарная кислота (5e¹).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.06 т (3H, CH₃, *J* 7.5 Гц), 1.63–1.94 м (2H, CH₂), 3.25–3.32 м (1H, CH), 3.91 д (1H, CH, *J* 5.8 Гц), 7.22–7.29 м (1H_{аром}), 7.30–7.44 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.32 (CH₃), 24.97 (CH₂), 50.59 (CH), 53.68 (CH), 128.10 (CH_{аром}), 128.50 (2C, CH_{аром}), 129.26 (2C, CH_{аром}), 136.86 (C_{аром}), 179.56 (C=O), 180.98 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 133 (9), 132 (78), 118 (10), 117 (100), 115 (22), 91 (21), 77 (11), 65 (9), 51 (11), 39 (9).

эритро-2-Фенил-3-этилянтарная кислота (5e²). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.27 т (3H, CH₃, *J* 7.5 Гц), 2.02–2.21 м (2H, CH₂), 3.25–3.32 м (1H, CH), 3.97 д (1H, CH, *J* 6.2 Гц), 7.22–7.29 м (1H_{аром}), 7.30–7.44 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.38 (CH₃), 25.15 (CH₂), 49.27 (CH), 51.47 (CH), 128.37 (CH_{аром}), 128.76 (2C, CH_{аром}), 128.98 (2C, CH_{аром}), 136.72 (C_{аром}), 179.56 (C=O), 180.98 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 133 (8), 132 (74), 118 (11), 117 (100), 115 (21), 91 (20), 77 (11), 51 (11), 39 (9), 32 (14).

2-Бутил-3-пропилянтарная кислота (5f). Найдено, %: С 61.4; Н 10.39. C₁₁H₂₀O₄. Вычислено, %: С 61.11; Н 9.26.

трео-2-Бутил-3-пропилянтарная кислота (5f¹). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 0.93 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.51–1.61 м (8H, CH₂), 1.63–1.80 м (2H, CH₂), 2.74–2.81 м (1H, CH), 2.88–2.94 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.20 (CH₃), 13.38 (CH₃), 21.96 (CH₂), 22.28 (CH₂), 29.15 (CH₂), 30.56 (CH₂), 31.12 (CH₂), 45.91 (CH), 47.73 (CH), 181.70 (C=O), 182.39 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 126 (34), 111 (44), 98 (14), 97 (60), 84 (23), 83 (24), 70 (38), 69 (31), 56 (47), 55 (100), 43 (25), 42 (26), 41 (67), 39 (21), 32 (27).

эритро-2-Бутил-3-пропилянтарная кислота (5f²). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 0.93 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.23–1.45 м (8H, CH₂), 1.63–1.80 м (2H, CH₂), 2.74–2.81 м (1H, CH), 2.81–2.80 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.24 (CH₃), 13.42 (CH₃), 22.08 (CH₂), 22.28 (CH₂), 28.84 (CH₂), 30.12 (CH₂), 31.18 (CH₂), 45.81 (CH), 47.73 (CH), 181.70 (C=O), 182.39 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 126 (33), 111 (37), 98 (13), 97 (54), 84 (22), 83 (24), 70 (36), 69 (29), 67 (11), 56 (46), 55 (100), 43 (21), 42 (22), 41 (57), 39 (18).

2-Пентил-3-пропилянтарная кислота (5g).
 $C_{12}H_{22}O_4$.

трео-2-Пентил-3-пропилянтарная кислота (5g¹). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 0.97 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.20–1.60 м (8H, CH_2), 1.60–1.80 м (4H, CH_2), 2.75–2.81 м (1H, CH), 2.81–2.90 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.30 (CH_3), 13.42 (CH_3), 20.61 (CH_2), 22.44 (CH_2), 27.11 (CH_2), 30.59 (CH_2), 31.52 (CH_2), 31.76 (CH_2), 46.50 (CH), 48.18 (CH), 182.31 (C=O), 183.05 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 140 (24), 125 (56), 97 (63), 84 (24), 83 (50), 73 (34), 70 (38), 69 (49), 56 (48), 55 (100), 43 (34), 42 (27), 41 (81), 39 (23), 32 (20).

эритро-2-Пентил-3-пропилянтарная кислота (5g²). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 0.97 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.20–1.60 м (8H, CH_2), 1.60–1.80 м (4H, CH_2), 2.75–2.81 м (1H, CH), 2.81–2.90 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.12 (CH_3), 13.30 (CH_3), 20.61 (CH_2), 22.44 (CH_2), 27.00 (CH_2), 30.59 (CH_2), 31.52 (CH_2), 31.76 (CH_2), 46.56 (CH), 48.38 (CH), 182.31 (C=O), 183.05 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 140 (31), 125 (52), 111 (18), 97 (61), 84 (22), 83 (28), 70 (42), 69 (51), 57 (17), 56 (53), 55 (100), 43 (29), 42 (26), 41 (74), 39 (20).

2-Пропил-3-фенилянтарная кислота (5h). Найдено, %: C 65.88; H 6.79. $C_{13}H_{16}O_4$. Вычислено, %: C 66.1; H 6.78.

трео-2-Пропил-3-фенилянтарная кислота (5h¹). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.99 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.19–1.50 м (2H, CH_2), 1.38–1.85 м (2H, CH_2), 3.32–3.40 м (1H, CH), 3.90 д (1H, CH, J 5.7 Гц), 7.17–7.32 м (1H_{аром}), 7.32–7.43 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.48 (CH_3), 20.54 (CH_2), 31.29 (CH_2), 46.03 (CH), 51.45 (CH), 128.09 (2C, $CH_{аром}$), 128.49 ($CH_{аром}$), 129.25 (2C, $CH_{аром}$), 136.84 ($C_{аром}$), 177.30 (C=O), 180.70 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 147 (8), 146 (54), 118 (11), 117 (100), 115 (29), 104 (37), 91 (23), 77 (10), 51 (8), 39 (9).

эритро-2-Пропил-3-фенилянтарная кислота (5h²). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.96 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.87–1.94 м (2H, CH_2), 2.02–2.14 м (2H, CH_2), 3.23–3.30 м (1H, CH), 3.96 д (1H, CH, J 5.8 Гц), 7.17–7.32 м (1H_{аром}), 7.32–7.43 м (4H_{аром}).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.67 (CH_3), 19.82 (CH_2), 31.46 (CH_2), 47.20 (CH), 49.02 (CH), 128.39 (2C, $CH_{аром}$), 129.00 ($CH_{аром}$), 129.56 (2C, $CH_{аром}$), 136.70 ($C_{аром}$), 177.30 (C=O), 180.70 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 146 (53), 118 (11), 117 (100), 115 (28), 104 (38), 91 (24), 77 (10), 51 (9), 39 (11), 32 (20).

2-Бутил-3-пентилантарная кислота (5i). Найдено, %: C 64.46; H 10.4. $C_{13}H_{24}O_4$. Вычислено, %: C 63.93; H 9.84.

трео-2-Бутил-3-пентилантарная кислота (5i¹). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.11 т (6H, CH_3 , J 7.1 Гц), 0.83 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.10–1.38 м (10H, CH_2), 1.38–1.68 м (4H, CH_2), 2.25–2.40 м (1H, CH), 2.42–2.55 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.21 (CH_3), 13.35 (CH_3), 19.55 (CH_2), 22.28 (CH_2), 28.59 (CH_2), 29.15 (CH_2), 29.88 (CH_2), 31.02 (CH_2), 32.23 (CH_2), 45.76 (CH), 47.70 (CH), 181.66 (C=O), 182.35 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 154 (24), 139 (27), 125 (48), 111 (68), 97 (30), 83 (31), 70 (42), 69 (59), 57 (25), 56 (51), 55 (100), 43 (37), 42 (24), 41 (76), 32 (23).

эритро-2-Бутил-3-пентилантарная кислота (5i²). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 0.83 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.10–1.38 м (10H, CH_2), 1.38–1.68 м (4H, CH_2), 2.25–2.40 м (1H, CH), 2.42–2.55 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.15 (CH_3), 13.26 (CH_3), 20.28 (CH_2), 22.08 (CH_2), 28.35 (CH_2), 29.35 (CH_2), 30.29 (CH_2), 31.02 (CH_2), 32.67 (CH_2), 45.70 (CH), 47.54 (CH), 181.66 (C=O), 182.35 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 154 (23), 125 (41), 111 (57), 97 (28), 84 (21), 83 (30), 70 (41), 69 (59), 57 (24), 56 (52), 55 (100), 43 (33), 42 (20), 41 (68), 39 (18).

2-Бутил-3-фенилянтарная кислота (5j).
 $C_{14}H_{18}O_4$.

трео-2-Бутил-3-фенилянтарная кислота (5j¹). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.93 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.23–1.50 м (4H, CH_2), 1.63–1.96 м (2H, CH_2), 3.29–3.40 м (1H, CH), 3.89 д (1H, CH, J 6.0 Гц), 7.18–7.56 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.15 (CH_3), 22.38 (CH_2), 29.50 (CH_2), 31.62 (CH_2), 49.69 (CH), 51.80 (CH), 128.29 ($CH_{аром}$), 128.56 (2C, $CH_{аром}$), 129.16 (2C, $CH_{аром}$), 137.03 ($C_{аром}$), 179.88 (C=O), 183.21 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 160 (48), 118 (14), 117 (100), 116 (9), 115 (33), 105 (11), 104 (96), 91 (32), 77 (12), 39 (10).

эритро-2-Бутил-3-фенилэнтанная кислота (5j²). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.17 т (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 1.23–1.50 м (4H, CH₂), 1.97–2.22 м (2H, CH₂), 3.21–3.29 м (1H, CH), 3.96 д (1H, CH, J 6.0 Гц), 7.18–7.56 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.15 (CH₃), 22.57 (CH₂), 30.30 (CH₂), 31.62 (CH₂), 48.50 (CH), 53.00 (CH), 128.29 (CH_{аром}), 128.56 (2C, CH_{аром}), 129.60 (2C, CH_{аром}), 136.86 (C_{аром}), 179.88 (C=O), 183.21 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 160 (47), 118 (14), 117 (99), 115 (36), 105 (11), 104 (100), 91 (33), 77 (13), 39 (11), 32 (10).

2-Пентил-3-фенилэнтанная кислота (5k). Найдено, %: C 68.47; H 7.02. C₁₅H₂₀O₄. Вычислено, %: C 68.18; H 7.58.

трео-2-Пентил-3-фенилэнтанная кислота (5k¹). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.03–1.12 м (2H, CH₂), 1.42–1.52 м (4H, CH₂), 2.01–2.16 м (2H, CH₂), 3.20–3.27 м (1H, CH), 3.89 д (1H, CH, J 5.8 Гц), 7.22–7.28 м (1H_{аром}), 7.28–7.44 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.68 (CH₃), 22.10 (CH₂), 29.66 (CH₂), 30.32 (CH₂), 31.25 (CH₂), 46.98 (CH), 54.07 (CH), 127.93 (CH_{аром}), 128.30 (2C, CH_{аром}), 128.96 (2C, CH_{аром}), 136.90 (C_{аром}), 180.86 (C=O), 182.13 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 174 (29), 118 (11), 117 (69), 116 (8), 115 (26), 105 (11), 104 (100), 91 (27), 77 (8), 41 (11).

эритро-2-Пентил-3-фенилэнтанная кислота (5k²). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.82 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.13–1.23 м (2H, CH₂), 1.25–1.41 м (4H, CH₂), 1.73–1.92 м (2H, CH₂), 3.20–3.27 м (1H, CH), 3.89 д (1H, CH, J 5.8 Гц), 7.22–7.28 м (1H_{аром}), 7.28–7.44 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.68 (CH₃), 22.10 (CH₂), 29.05 (CH₂), 30.13 (CH₂), 31.25 (CH₂), 46.98 (CH), 52.29 (CH), 127.93 (CH_{аром}), 128.03 (2C, CH_{аром}), 128.94 (2C, CH_{аром}), 136.77 (C_{аром}), 180.86 (C=O), 182.13 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 174 (35), 118 (11), 117 (75), 115 (28), 105 (13), 104 (100), 91 (29), 77 (9), 55 (9), 41 (10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате взаимодействия различных пар α-карбанионов ацилатов лития с 1,2-дибромэтаном образуются дикарбоновые кислоты – продук-

ты гомо- и гетеросочетания с общим выходом 83–99%. Селективность образования продуктов гомо- и гетеросочетания зависит от строения взаимодействующих α-карбанионов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зайнашев Альберт Тимербаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5662-9690>

Зорин Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5588-1202>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чанышева А.Р., Зорин А.В., Зорин В.В. *Баи. хим. ж.* **2014**, *21*, 99–103. [Chanysheva A.R., Zorin A.V., Zorin V.V. *Bash. Khim. Zh.* **2014**, *21*, 99–103.]
2. Belletire J.L., Spletzer E.G., Pinhas A.R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5969–5972. doi 10.1016/S0040-4039(01)81735-4
3. Bergman J., Pelcman B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4441–4444. doi 10.1016/S0040-4039(00)96533-X
4. Belletire J.L., Spletzer E.G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 131–134. doi 10.1016/S0040-4039(00)83959-3
5. Belletire J.L., Fry D.F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2549–2555. doi 10.1021/jo00388a036
6. Зорин А.В., Зайнашев А.Т., Чанышева А.Р., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2015**, *85*, 914–917. [Zorin A.V., Zaynashev A.T., Chanysheva A.R., Zorin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1382–1385.] doi 10.1134/S1070363215060043
7. Зорин А.В., Зайнашев А.Т., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2019**, *55*, 1577–1582. [Zorin A.V., Zaynashev A.T., Zorin V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1527–1531.] doi 10.1134/S1070428019100105
8. Wheland G.W. *Advanced Organic Chemistry*. 3rd Edn. New York: Wiley. **1960**, 14.
9. Ингольд К. *Теоретические основы органической химии*. М.: Мир. **1973**.
10. Потапов В.М. *Стереохимия*. 2е изд. М.: Химия. **1988**.

Oxidative Heterocoupling of α -Carbanions of Lithium Acylates with 1,2-Dibromoethane

A. V. Zorin, A. T. Zaynashev*, and V. V. Zorin

Ufa State Petroleum Technological University, ul. Kosmonavtov, 1, Ufa, 450064 Russia

**e-mail: chemist.518@mail.ru*

Received July 4, 2022; revised July 16, 2022; accepted July 17, 2022

The interaction of pairs of α -carbanions of lithium 2-methylpropanoate, butanoate, pentanoate, hexanoate, heptanoate and phenylacetate, generated from various CH-acids (A-H, B-H) under the action of lithium diisopropylamide in THF, with 1,2-dibromoethane leads to a mixture of products of oxidative homo- [2,2,3,3-tetramethyl-, 2,3-diethyl-, 2,3-dipropyl-, 2,3-dibutyl-, 2,3-dipentyl- and 2,3-diphenylsuccinic acids] and heterocoupling [2,2-dimethyl-3-ethyl-, 2-propyl-3-ethyl-, 2-butyl-3-ethyl-, 2-pentyl-3-ethyl-, 2-phenyl-3-ethyl-, 2-butyl-3-propyl-, 2-pentyl-3-propyl-, 2-propyl-3-phenyl-, 2-butyl-3-pentyl-, 2-butyl-3-phenyl- and 2-pentyl-3-phenylsuccinic acids] with a total yield of 83–99%. The selectivity of the formation of homo- and heterocoupling products depends on the structure of the coupled α -carbanions.

Keywords: α -carbanions of lithium acylates, 1,2-dibromoethane, dicarboxylic acids, metalation, oxidative homo- and heterocoupling

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИЕНОПИРИМИДИН-4-ОНОВ, ПОЛУЧЕННЫХ БАРБОТИРОВАНИЕМ ХЛОРИСТОВОДОРОДНЫМ ГАЗОМ ЦИКЛОАЛКАН[*b*]-2-(*N*-АЦИЛАМИНО)- 3-ЦИАНОТИОФЕНОВ

© 2023 г. А. У. Исаханян*, Н. З. Акопян, Г. А. Паносян, А. А. Арутюнян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26
e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Поступила в редакцию 04.07.2022 г.
После доработки 11.07.2022 г.
Принята к публикации 12.07.2022 г.

Реакцией ацилирования некоторых 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофенов хлорангидридами различных карбоновых кислот синтезированы соответствующие циклоалкан[*b*]-2-(*N*-ациламино)-3-цианотиофены, спиртовые растворы которых барботировали хлористоводородным газом с получением циклических 2-замещенных тиенопиримидин-4-онов. Изучение антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов показало, что большинство синтезированных соединений проявляют слабое антибактериальное действие в отношении стафилококков.

Ключевые слова: амидонитрилы, 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофены, ацилирование, антибактериальная активность, барботирование, циклические 2-замещенные тиенопиримидин-4-оны

DOI: 10.31857/S0514749223090057, **EDN:** XUEYVX

ВВЕДЕНИЕ

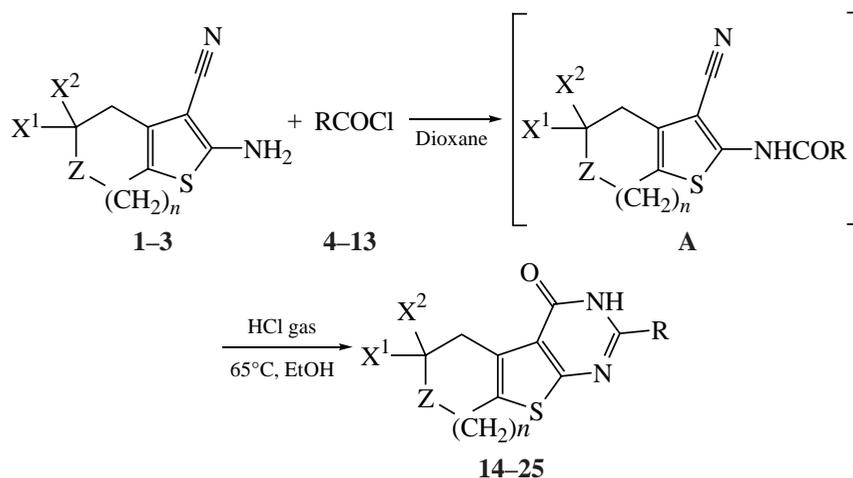
Тиенопиримидины являются структурными аналогами пуринов и их можно рассматривать как потенциальные биологически активные вещества. Согласно литературным данным, производные конденсированных тиено[2,3-*d*]- и тиено[2,3-*b*]-пиримидинов обладают противоопухолевой, противовирусной, противомикробной и антибактериальной активностью [1–6]. Наличие в молекуле как π -дефицитного пиримидинового, так и π -избыточного тиофенового колец дает возможность получить различные функционально замещенные производные. Исходя из вышеизложенного, с целью поиска среди тиенопиримидинов соединений, обладающих антибактериальной активностью,

нами осуществлен синтез циклических 2-замещенных тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Циклические 2-замещенные тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны **14–25** синтезированы на основании 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофенов **1–3**, полученных конденсацией соответствующего циклического кетона с малонитрилом, элементной серой в присутствии морфолина или триэтиламина согласно методу Гевальда [7, 8]. Далее ацилированием соединений **1–3** с хлорангидридами карбоновых кислот **4–13** с последующим барботированием хлористоводородным газом спиртовых растворов полученных циклоалкан[*b*]-2-(*N*-ациламино)-3-цианотиофенов соответствующих кис-

Схема 1



$X^1 = X^2 = \text{Me}$, $Z = \text{O}$, $n = 1$ (**1**); $X^1 = X^2 = \text{H}$, $Z = \text{CH}_2$, $n = 1$ (**2**); $X^1 = X^2 = \text{H}$, $Z = \text{CH}_2$, $n = 2$ (**3**);
 $R = \text{C}_4\text{H}_9$ (**4**), $i\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (**5**), $R = 4\text{-}(i\text{-C}_4\text{H}_9\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ (**6**), $R = 4\text{-}(i\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ (**7**), $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{CH}$ (**8**),
 C_9H_{19} (**9**), $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$ (**10**), C_6H_{11} (**11**), $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$ (**12**), фуран-2-ил (**13**); $X^1 = X^2 = \text{Me}$, $Z = \text{O}$, $n = 1$:
 $R = \text{C}_4\text{H}_9$ (**14**), $i\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (**15**); $X^1 = X^2 = \text{H}$, $Z = \text{CH}_2$, $n = 1$: $R = 4\text{-}(i\text{-C}_4\text{H}_9\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ (**16**), $4\text{-}(i\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ (**17**),
 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{CH}$ (**18**); $X^1 = X^2 = \text{H}$, $Z = \text{CH}_2$, $n = 2$: $R = \text{C}_4\text{H}_9$ (**19**), C_9H_{19} (**20**), $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$ (**21**), C_6H_{11} (**22**),
 $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$ (**23**), $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{CH}$ (**24**), фуран-2-ил (**25**).

лот **A** из реакционной среды выделены и идентифицированы циклические 2-замещенные тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны **14–25** (схема 1).

Доказательством структуры соединений в первую очередь послужили данные ИК спектров, в которых отсутствуют сигналы в области 2200 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям $\text{C}\equiv\text{N}$ групп, присутствуют интенсивные полосы поглощения при $1669\text{--}1650\text{ см}^{-1}$, характерные для валентных колебаний CONH групп. Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии.

Изучено антибактериальное действие соединений в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Установлено, что большинство из них проявляют слабое антибактериальное действие в отношении стафилококков. Исследования показали, что полученные соединения в основном проявляют слабую антибактериальную активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10–14 мм. Только вещества **3**, **4** и **12** оказывают умеренное действие ($d = 15\text{--}18$ мм) в отношении более чувствительного штамма *Bac. Subtilis*. При этом синтезированные соединения по действию на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы не отличаются

между собой, но существенно уступают препарату сравнения фуразолидону ($d = 23\text{--}25$ мм).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные соединения – перекристаллизацией из подходящего растворителя. ИК спектры сняты на спектрометре NICOLET AVATAR 330 FT-IR (корпорация «Thermo», США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Mercury VX-300 с резонансной частотой 300.08 и 75.46 МГц, в растворе в $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$ (1:3); внутренний стандарт – ТМС. Температуру плавления полученных веществ определяли на приборе «Voetius 72/2064» (ГДР). Элементный анализ осуществлен на автоматическом элементном анализаторе (Euro EA 3000 (Evrovetktor, Италия). Контроль индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках «Silufol-254» в системе бутанол–этанол–уксусная кислота–вода (8:2:1:3), проявитель – пары йода.

2-Амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофены и их превращение в циклические 2-замещенные тиенопиримидин-4-оны 14–25 (общая методика). Смесь 0.01 моль 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофена **1–3** и 0.01 моль хлорангидрида

4–13 в 20 мл диоксана помещали в круглодонную колбу и перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Далее к смеси прибавляли 20 мл этанола и при перемешивании и нагревании на песочной бане пропускали ток хлористоводородного газа, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 60–70°C. Перемешивание и нагревание продолжали в течение 5–6 ч при той же температуре. После охлаждения смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. Затем прибавляли 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из ДМФА.

2-Бутил-6,6-диметил-3,5,6,8-тетрагидро-4Н-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (14). Получен взаимодействием 2.1 г амина **1** с 1.2 г хлорангидрида **4**, выход 1.98 г (68%), т.пл. 169–170°C, R_f 0.52. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1669 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.95 т (3H, CH₃, J 7.3 Гц), 1.29 с (6H, 2CH₃), 1.33–1.45 м (2H, CH₂CH₃), 1.66–1.76 м (2H, CH₂C₂H₅), 2.57 т (2H, CH₂C₃H₇, J 7.6 Гц), 2.86 т (2H, CH₂, J 1.9 Гц), 4.68 т (2H, OCH₂, J 1.9 Гц), 12.13 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³C, δ , м.д.: 13.3 (CH₃), 21.5 (CH₂), 25.8 (2CH₃), 28.8 (CH₂), 33.4 (CH₂), 36.6 (CH₂), 59.2 (OCH₂), 69.7 (CMe₂), 120.1, 126.6, 127.6, 157.0, 158.3, 164.1. Найдено, %: С 61.75; Н 6.82; N 9.63. C₁₅H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 61.61; Н 6.89; N 9.58.

6,6-Диметил-2-(3-метилбутил)-3,5,6,8-тетрагидро-4Н-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (15). Получен взаимодействием 2.1 г амина **1** с 1.3 г хлорангидрида **5**, выход 2.1 г (69%), т.пл. 220–223°C. R_f 0.67. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.97 д (6H, CH₃_{бут}, J 6.6 Гц), 1.29 с [6H, C(CH₃)₂], 2.13–2.24 м (1H, CH), 2.44 д (2H, CH₂_{бут}, J 7.2 Гц), 2.86 т (2H, OCH₂, J 1.8 Гц), 4.69 т (2H, OCH₂, J 1.8 Гц), 12.14 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.3 (2CH₃), 23.5 (CH), 26.1 (2CH₃), 32.3 (CH₂), 35.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 63.7 (CH₂), 71.4, 124.0, 129.4, 133.9, 155.5, 160.0, 163.8. Найдено, %: С 62.70; Н 7.14; N 9.12. C₁₆H₂₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 62.71; Н 7.24; N 9.14.

2-(4-Изобутоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он (16). Получен взаимодействием 1.8 г амина **2** с 2.1 г хлорангидрида **6**, выход 2.4 г (68%), т.пл. 225–226°C.

R_f 0.58. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 д (6H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.69 к (2H, CH₂CH, J 6.6 Гц), 1.86 д (1H, CH, J 6.6 Гц), 1.81–1.90 м (2H, CH₂), 2.77–2.81 м (2H, CH₂), 4.05 т (2H, OCH₂, J 6.6 Гц), 6.90–6.96 м (2H) и 8.12–8.18 м (2H, C₆H₄), 12.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 19.2 (2CH₃), 21.5 (CH₂), 22.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.6 (CH), 75.6 (OCH₂), 115.7 (2CH), 118.3, 126.1, 127.7 (2CH), 128.2, 130.0, 155.6, 160.7, 160.9, 161.0. Найдено, %: С 67.84; Н 6.19; N 7.95. C₂₀H₂₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 67.77; Н 6.26; N 7.90.

2-[4-(3-Метилбутоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (17). Получен взаимодействием 1.8 г амина **2** с 2.3 г хлорангидрида **7**, выход 2.7 г (73%), т.пл. 225–226°C. R_f 0.58. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 д (6H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.69 к (2H, CH₂CH, J 6.6 Гц), 1.78–1.82 м (1H, CH), 1.81–1.89 м [4H, (CH₂)₂], 2.72–2.81 м (2H, CH₂), 2.96 т (2H, CH₂), 4.05 т (2H, OCH₂, J 6.6 Гц), 6.87–6.97 м (2H) и 8.12–8.19 м (2H, C₆H₄), 12.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.2 (CH₂), 22.7 (2CH₃), 22.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.6 (CH), 26.7 (CH₂), 39.1 (CH₂), 66.0 (OCH₂), 114.9 (CH), 118.3, 126.8, 127.1 (2CH), 128.1, 130.0, 155.7, 160.6, 161.0, 161.7. Найдено, %: С 68.51; Н 6.47; N 7.55. C₂₁H₂₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 68.45; Н 6.56; N 7.60.

2-(1-Бензил-2-фенилэтил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (18). Получен взаимодействием 1.8 г амина **2** с 2.6 г хлорангидрида **8**, выход 2.5 г (63%), т.пл. 270–273°C. R_f 0.60. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1655 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.60–1.77 м (4H, 2CH₂), 1.85–1.94 м (2H, CH₂), 2.76–2.84 м (4H, 2CH₂), 3.12 д.д (2H, CH₂, J 13.5, 8.5 Гц), 3.18–3.24 м (2H, CH₂), 3.25–3.36 м (1H, CH), 7.01–7.26 м (10H, 2C₆H₅), 11.89 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 26.7, 27.2, 27.3, 29.2, 32.1, 38.7 (2C), 47.1, 121.0, 125.5 (2C), 127.6 (4C), 128.5 (4C), 134.5, 135.9, 139.0, 157.9, 158.7, 161.4. Найдено, %: С 75.26; Н 6.36; N 6.71. C₂₆H₂₆N₂O₂S. Вычислено, %: С 75.33; Н 6.32; N 6.76.

2-Бутил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (19). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 1.2 г хлорангидрида **4**, выход 2.0 г (73%), т.пл. 298–300°C.

R_f 0.61. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1657 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.94 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.32–1.44 м (2H, CH_2CH_3), 1.60–1.74 м (6H, 3CH_2), 1.84–1.93 м (2H, CH_2), 2.54 т (2H, $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$, J 7.5 Гц), 2.76–2.82 м (2H, CH_2), 3.21–3.27 м (2H, CH_2), 11.97 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4, 21.5, 26.8, 27.1, 27.4, 28.9, 29.1, 32.1, 33.3, 120.9, 134.3, 135.8, 156.2, 159.0, 161.6. Найдено, %: С 65.11; Н 7.34; N 10.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 65.18; Н 7.29; N 10.14.

2-Нонил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (20). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 1.9 г хлорангидрида **9**, выход 2.0 г (58%), т.пл. 325–328°C. R_f 0.59. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1654 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.80–0.96 м (3H, CH_3), 1.22–1.37 м (12H, 6CH_2), 1.60–1.77 м (6H, 3CH_2), 1.85–1.94 м (2H, CH_2), 2.53 т (2H, $\text{CH}_2\text{C}_8\text{H}_{17}$, J 7.5 Гц), 2.77–2.82 м (2H, CH_2), 3.22–3.27 м (2H, CH_2), 11.96 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6, 22.0, 26.7, 27.1, 27.3, 28.4, 28.6, 28.7, 28.8, 29.0, 29.1, 31.2, 32.1, 33.6, 120.9, 134.3, 135.8, 156.2, 158.9, 161.6. Найдено, %: С 69.41; Н 8.68; N 8.01. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 69.32; Н 8.73; N 8.08.

2-(4-Нитрофенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (21). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 1.8 г хлорангидрида **10**, выход 2.0 г (58%), т.пл. 322–324°C. R_f 0.59. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1653 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.66–1.77 м (4H, 2CH_2), 1.86–1.95 м (2H, CH_2), 2.73–2.80 м (4H, 2CH_2), 8.18–8.23 м (2H, C_6H_4), 8.30–8.35 м (2H, C_6H_4), 11.78 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.7, 27.5, 28.3, 28.5, 31.5, 97.9, 114.1, 122.6 (2C), 129.5 (2C), 131.8, 135.8, 137.9, 143.6, 149.2, 162.7. Найдено, %: С 59.73; Н 4.51; N 12.35. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 59.81; Н 4.43; N 12.31.

2-Циклогексил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (22). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 1.5 г хлорангидрида **11**, выход 1.6 г (53%), т.пл. 288–290°C. R_f 0.60. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1653 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21–1.42 м (3H), 1.51–1.74 м (7H), 1.71–1.93 м (6H, 8CH_2), 2.53 т.т (1H, CH, J 11.7, 3.2 Гц), 2.75–2.82 м (2H, CH_2), 3.21–3.28 м (2H, CH_2), 11.89 уш.с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.2, 25.4 (2C), 26.8, 27.1, 27.4, 29.1, 30.1 (2C), 32.2, 42.2, 121.1, 134.4, 135.8, 159.1, 159.6 161.8. Найдено, %: С 67.59; Н 7.40; N 9.21. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 67.51; Н 7.33; N 9.26.

2-(Дифенилметил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (23). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 2.3 г хлорангидрида **12**, выход 2.2 г (57%), т.пл. 220–223°C. R_f 0.62. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.61–1.71 м (4H, 2CH_2), 1.82–1.91 м (2H, CH_2), 2.66–2.73 м (4H, 2CH_2), 5.56 с (1H, CH), 7.17–7.34 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 11.56 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.8, 27.6, 28.2, 28.3, 31.5, 55.0, 95.0, 114.3, 126.3 (2C), 127.7 (4C), 128.2 (4C), 130.2, 135.0, 139.2, 144.3, 168.9. Найдено, %: С 74.47; Н 5.83; N 7.29. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 74.58; Н 5.74; N 7.25.

2-(1-Бензил-2-фенилэтил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (24). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 2.6 г хлорангидрида **8**, выход 2.3 г (56%), т.пл. 261–263°C. R_f 0.60. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.60–1.77 м (4H, 2CH_2), 1.85–1.94 м (2H, CH_2), 2.76–2.84 м (4H, 2CH_2), 3.12 д.д (2H, CH_2 , J 13.5, 8.5 Гц), 3.18–3.24 м (2H, CH_2), 3.25–3.36 м (1H, CH), 7.01–7.26 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 11.89 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.7, 27.2, 27.3, 29.2, 32.1, 38.7 (2C), 47.1, 121.0, 125.5 (2C), 127.6 (4C), 128.5 (4C), 134.5, 135.9, 139.0, 157.9, 158.7, 161.4. Найдено, %: С 75.26; Н 6.36; N 6.71. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 75.33; Н 6.32; N 6.76.

2-(Фуран-2-ил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (25). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 1.3 г хлорангидрида **13**, выход 1.8 г (63%), т.пл. 197–200°C. R_f 0.59. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1655 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.64–1.78 м (4H), 1.88–1.96 м (2H), 2.80–2.88 м (2H) и 3.24–3.35 м (2H, C_7H_{10}), 6.57 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фур}}^4$, J 3.6, 1.8 Гц), 7.49 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фур}}^3$, J 3.6, 0.7 Гц), 7.71 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фур}}^5$, J 1.8, 0.7 Гц), 12.16 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.2 (CH_2), 26.1 (CH_2), 27.9 (CH_2), 31.4 (CH_2), 31.7 (CH_2), 108.8 (CH), 115.3 (CH), 123.5, 129.1, 134.3, 141.5, 144.3 (CH), 148.3, 162.9, 167.3. Вычислено, %: С 62.92; Н 4.93; N 9.78. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Найдено, %: С 62.90; Н 4.91; N 9.76.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены условия реакции ацилирования 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофенов в сухом диоксане при комнатной температуре с использованием хлорангидридов ароматических и алифатических карбоновых кислот. Разработаны оптимальные условия циклизации 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофенов (температура, время барботирования хлористоводородным газом) с хорошими выходами. Исследования биологической активности будут продолжены и по другим направлениям.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исаханян Ануш Усиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1713-4908>

Акопян Наира Завеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3095-5938>

Арутюнян Артур Арменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0641-5453>

Паносян Генрик Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-6276>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Binsaleh N.K., Wigley C.A., Whitehead K.A., van Rensburg M., Reynisson J., Pilkington L.I., Barker D., Jones S., Dempsey-Hibbert N.C. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1997–2004. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.014
2. Abdelaziz M.E., El-Miligy M.M.M., Fahmy S.M., Mahran M.A., Hazzaa A.A. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 674–692. doi 10.1016/j.bioorg.2018.07.024
3. Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г., Дядюченко Л.В. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 1182–1194. [Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G., Dyadyuchenko L.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 1575–1585.] doi 10.1134/S1070363219080061
4. Пароникян Е.Г., Оганисян А.В., Пароникян Р.Г., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Минасян Н.С. *Хим.-фарм. ж.* **2018**, *52*, 22–27. [Paronikyan E.G., Ogannisyan A.V., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Minasyan N.S. *Pharm. Chem. J.* **2019**, *52*, 839–843.] doi 10.1007/s11094-019-1911-0
5. Пароникян Е.Г., Арутюнян, А.С., Пароникян Р.Г. *ЖОРХ.* **2020**, *56*, 414–421. [Paronikyan E.G., Arutyunyan A.S., Paronikyan R.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 422–428.] doi 10.1134/S1070428020030094
6. Шахидоятов Х.М., Ходжаниязов Х.У. *Функционально-замещенные пиримидины*. Ташкент: ФАН. **2010**, 13.
7. Gewalt K., Schinke E., Böttcher H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94–100. doi 10.1002/cber.19660990116
8. Mayer R., Gewalt K. *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 298.

Synthesis and Antibacterial Activity of the Cyclic 2-Substituted Thienopyrimidin-4-Ones by Bubbling with Hydrochloric Gas of Cycloalkane[*b*]-2-(*N*-Acylamino)-3-Cyanothiophenes

A. U. Isakhanyan*, N. Z. Hakobyan, G. A. Panosyan, and A. A. Harutyunyan

*The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
ul. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Received July 4, 2022; revised July 11, 2022; accepted July 12, 2022

The reaction of acylation of some 2-amino-3-cyanocycloalkane[*b*]thiophenes with chlorides of various carboxylic acids gave the corresponding cycloalkane[*b*]-2-(*N*-acylamino)-3-cyanothiophenes, bubbling with hydrochloric gas from an alcoholic solution of amidonitriles to obtain cyclic 2-substituted thienopyrimidin-4-ones. The study of the antibacterial activity of the compounds against gram-positive and gram-negative microorganisms showed that most of them exhibit a weak antibacterial effect against staphylococci.

Keywords: acylation, amidonitriles, 2-amino-3-cyanocycloalkane[*b*]thiophenes, antibacterial activity, bubbling, cyclic 2-substituted thienopyrimidin-4-ones

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛЕНЦИКЛОАЛКАНОВ С $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$, КАТАЛИЗИРУЕМОЕ Sr_2TiCl_2

© 2023 г. Л. И. Тулябаева^а, *, Р. Р. Салахутдинов^а, А. Р. Тулябаев^а,
Т. В. Тюмкина^а, М. Ф. Абдуллин^б

^а Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141

^б Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

*e-mail: khusainova_ink@mail.ru

Поступила в редакцию 13.07.2022 г.

После доработки 25.07.2022 г.

Принята к публикации 26.07.2022 г.

Впервые осуществлено Sr_2TiCl_2 -катализируемое взаимодействие метиленициклоалканов с $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$ в тетрагидрофуране с образованием целевых 1-фтор-1-бораспиракарбоциклов, а также продуктов изомеризации исходного мономера (1-метилциклоалк-1-енов). Структура продуктов реакции подтверждена на основе данных одно- (^1H , ^{13}C Dept, ^{11}B , ^{19}F) и двумерной (COSY, HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии в комбинации с квантово-химическими расчетами химических сдвигов ЯМР ^{13}C .

Ключевые слова: метиленициклоалканы, циклоборирование, изомеризация, спириборакарбоциклы, $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$, Sr_2TiCl_2

DOI: 10.31857/S0514749223080069, **EDN:** XUFOQR

ВВЕДЕНИЕ

Комплексы титана служат эффективными катализаторами многих практически важных химических процессов. Разработаны титан-катализируемые методы образования связей С–М (М–металл) [1–3], С–С, С–О и С–N [4–5], гидрирования не-предельных соединений [6], модифицированная реакция Кулинковича [7], циклотримеризации алкинов/алкенов [8], реакция Паусона–Ханда [9], реакция одноэлектронного переноса [10], гидроаминирования алкинов [11], изомеризации олефинов [12, 13]. Использование этих методов позволяет получать широкий спектр продуктов, таких как циклопропиловые спирты и амины, замещенные бензолы, лактоны, пирролидины и пирролы и даже природные соединения [14].

Комплексы титана показали себя также эффективными катализаторами в синтезе органических

соединений бора, которые являются перспективными мономерами для создания новых материалов [15] и лекарственных препаратов [16–18]. Так, например, для построения связи В–С были разработаны методы титан-катализируемые методы гидроборирования [4, 19, 20] и дегидроборирования алкенов/алкинов [21], в том числе и в нашей лаборатории [22].

Недавно нами показано, что комплекс титана Sr_2TiCl_2 в присутствии акцептора галоген-ионов Mg позволяет по реакции циклоборирования α -олефинов с помощью галогенидов бора и алкил(арил)галогенборанов получать редкие и труднодоступные соединения бора-циклопропаны – 1-хлор(фтор)- и 1-алкил(арил)-2-замещенные бораны **1**, **2** [23–28] (схема 1).

При этом обнаружено [24], что в условиях Ti-катализируемой реакции α -олефинов с $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$

Схема 1

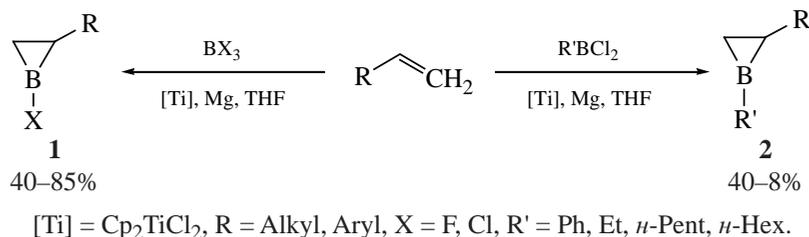
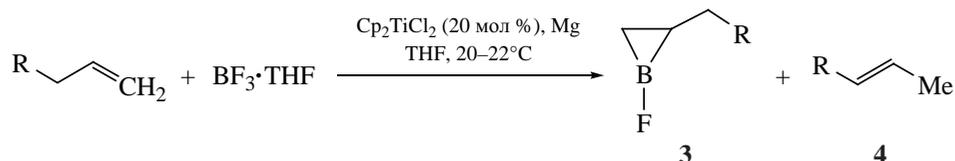


Схема 2



наряду с 1-фтор-2-алкилбориранами **3** образуются продукты изомеризации исходных α -олефинов – алк-2-ены **4** (схема 2).

Процесс изомеризации двойной связи мы также наблюдали в реакции циклоборирования α, ω -диенов [28], катализируемой Cp_2TiCl_2 . Так, только одна двойная связь α, ω -диена вовлекается в реакцию циклоборирования, в то время как вторая – изомеризуется под действием координационно-ненасыщенного титаноцена « Cp_2Ti », образующегося в условиях реакции из Cp_2TiCl_2 и Mg, что приводит к 1-фтор-2-алкенилбориранам **5** (схема 3). Наряду с 2-алкенилбориранами **5** в этих реакциях образуются 2-алкилборираны **6**.

Восстановление второй двойной связи в исходном α, ω -диене происходит с участием гидридного комплекса титана (схема 4), формирующегося *in situ* при взаимодействии титаноцена « Cp_2Ti » с тетрагидрофураном [28].

С целью развития исследования реакции каталитического циклоборирования непредельных соединений, а также синтеза новых классов циклических борорганических соединений мы расширили арсенал исходных мономеров до напряженных метиленикклоалканов. Мы предполо-

жили, что использование метиленикклоалканов в этой реакции позволит получать труднодоступные спириборакарбоциклы (схема 5). Важно отметить, что бораспираны являются достаточно редкими соединениями, методы синтеза [29–32] которых основаны на реакции [2+2]-циклоприсоединения метиленикклоалканов к ацетиленам [29] или ацетону [30] при низких температурах. До начала наших исследований катализаторы в синтезе бораспиранов не использовались.

В настоящей работе приводятся результаты исследований авторов реакции метиленикклоалканов с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ под действием катализатора Cp_2TiCl_2 в присутствии Mg.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с вышеизложенным первоначально мы изучили реакцию метиленикклодекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ в присутствии Cp_2TiCl_2 и Mg в разработанных условиях [мономер– $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ – Cp_2TiCl_2 –Mg = 1:4:0.2:0.4, TГФ, 50°C, 6 ч] после ее окончания методом ЯМР ^{11}B и ^{19}F спектроскопии (рис. 1, *a, b*). В спектре ЯМР ^{11}B зафиксировано два сигнала атома бора: сигнал δ_{B} 0.00 м.д. соответствует исходному $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$, взятого в избытке, а сигнал δ_{B} –0.91 м.д. мы отнесли к продук-

Схема 3

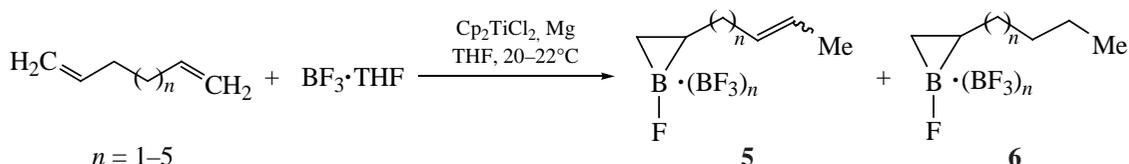
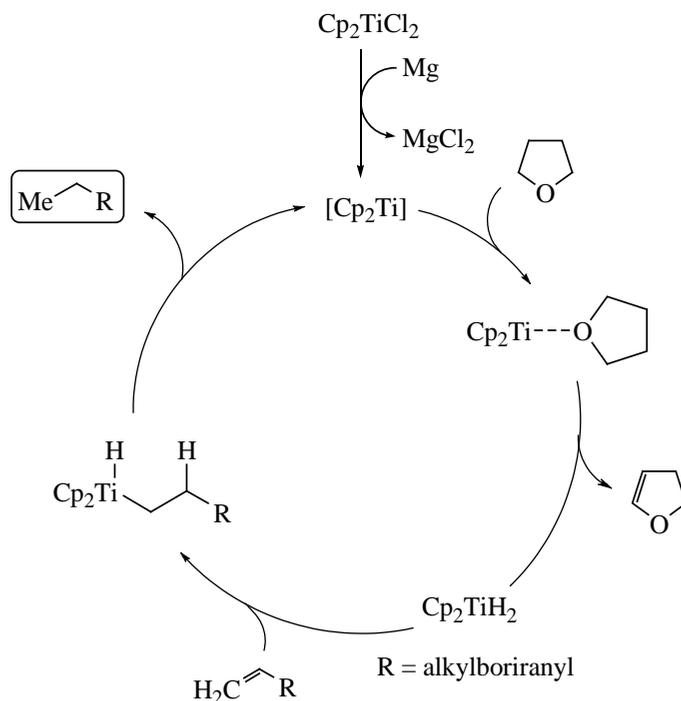


Схема 4



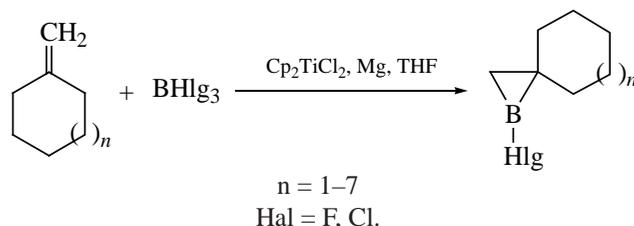
ту реакции – целевому 1-фтор-замещенному спириборирану. Сильнопольный сигнал атома бора ($\delta_B -0.91$ м.д.) свидетельствует о наличии тетракоординированного атома бора, что связано с комплексообразованием спириборирана с молекулой растворителя (ТГФ). Эти выводы были сделаны на основе ранее полученных спектральных данных для 1-фтор-2-алкилбориранов, для которых δ_B проявляется от -1.10 до -1.78 м.д. [24]. Сигнал атома фтора 1-фтор-замещенного спириборирана проявляется при $\delta_F -151.72$ м.д.

В масс-спектре пик молекулярного иона для бораспирана **7** не обнаружен, однако зафиксирован пик фрагментарного иона с m/z 196 (рис. 2), который, как мы полагаем, принадлежит продукту его окисления **8** (схема 6). Вероятно, малостабильный 1-фторзамещенный бораспиран **7** окисляется в кювете с растворителем (ТГФ) до соединения **8**

(схема 6), для которого зафиксирован пик фрагментарного иона с m/z 196 за счет потери группы ВF. В литературе известны примеры, когда от борорганической молекулы отщепляется борсодержащий фрагмент вместе с заместителем, например, $B(OH)_2$ или $OB(OH)$ [33].

В спектре ЯМР ^{13}C реакционной смеси зафиксированы ожидаемые сигналы циклоалканового каркаса (δ_C в диапазоне от ~ 15 до 38 м.д.) (рис. 3, *b*). Однако спирибориран **7** является не единственным продуктом реакции, о чем свидетельствует количество сигналов CH_2 -групп в сильнопольной области спектра ЯМР ^{13}C . Кроме того в слабопольной области спектра наблюдаются сигналы sp^2 -гибридизованных атомов углерода при δ_C 126.25, 127.80, 133.47, 135.29 м.д. (рис. 3, *b*). На основании того, что в DEPTQ-эксперименте сигналы δ_C 133.47, 135.29 м.д. не проявляются мы сделали вы-

Схема 5



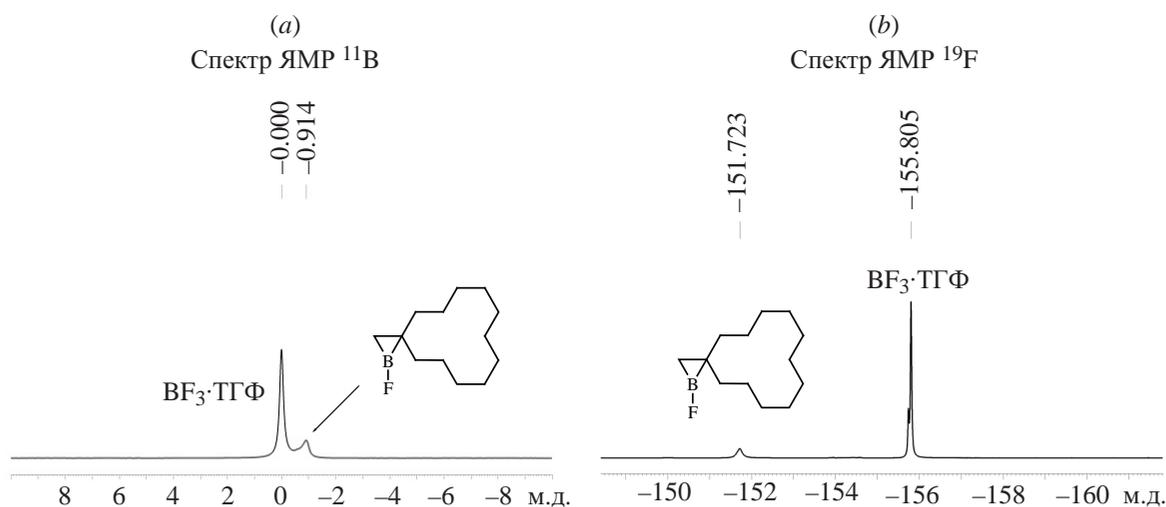


Рис. 1. Спектры ЯМР ^{11}B (a) и ^{19}F (b) реакционной смеси после взаимодействия метиленициклододекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$ в присутствии $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ (CDCl_3 , 298 К)

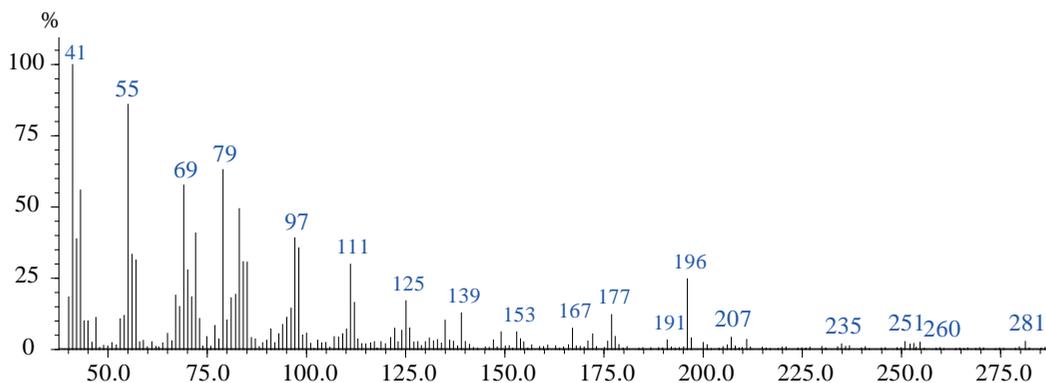


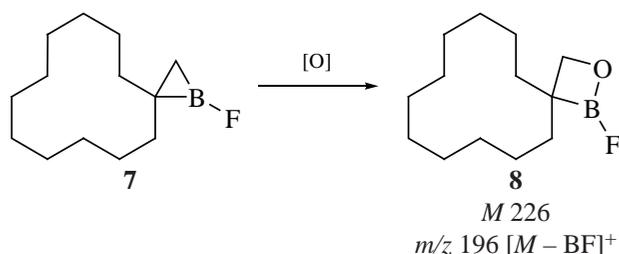
Рис. 2. Масс-спектр для борорганического соединения 8

вод, что они не связаны с протонами и являются четвертичными. Этот же эксперимент DEPTQ позволил обнаружить еще один набор сигналов при δ_{C} 15.08, 23.05 м.д. В спектре ЯМР ^1H (рис. 3, a) им соответствуют сигналы протонов δ_{H} 1.62 и 1.68 м.д., проявляющиеся в виде характеристичных синглетов. Одновременно, в спектре ЯМР ^1H мы наблюдаем еще один набор сигналов δ_{H} 5.11 м.д. ($\tau, =\text{CH}, J$ 7.6 Гц) и δ_{H} 5.33 м.д. ($\tau, =\text{CH}, J$

7.6 Гц). Двойной набор сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C указывал на образование двух изомеров.

Отнесения сигналов для каждого из изомеров были предложены на основе данных двумерных гетероядерных экспериментов ЯМР (HSQC, HMBC, рис. 4), которые позволили однозначно идентифицировать второй продукт реакции как 1-метиленициклододец-1-ен. Ключевыми корреляциями в спектре HMBC являются взаимодействия

Схема 6



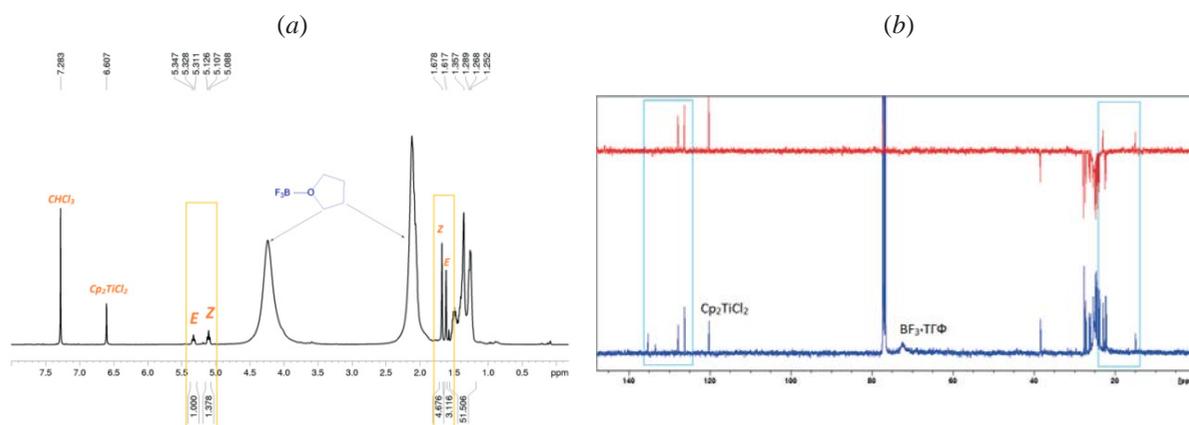


Рис. 3. Спектры ЯМР ^1H (a) и ^{13}C (вместе с ^{13}C DEPTQ) (b) реакционной смеси после взаимодействия метиленициклододекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ в присутствии $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ (CDCl_3 , 298 K)

протонов δ_{H} 1.62 (a) и 1.68 (b) м.д. с четвертичными атомами углерода при δ_{C} 133.47, 135.29 м.д. и атомами углерода СН-групп δ_{C} 127.80, 126.25 м.д., соответственно.

В масс-спектре обоих изомеров обнаружен пик молекулярного иона с m/z 180 (рис. 5), соответствующий 1-метилциклододец-1-ену.

Таким образом, данные одно- (^1H , ^{13}C) и двумерной гомо-(COSY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР позволили идентифицировать продукты Cp_2TiCl_2 -катализируемого взаимодействия метиленициклододекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ как 1-фтор-1-бораспиро[2.11]тетрадекан **7** (35–48%) и (*Z/E*)-1-метилциклододец-1-ен **9** (~50%) (схема 7). (*Z/E*)-1-Метилциклододец-1-ен **9** образуется в результате изомеризации исходного

метиленициклододекана в условиях каталитической реакции с $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ под действием Cp_2TiCl_2 . Аналогичный процесс изомеризации олефинов мы наблюдали в Cp_2TiCl_2 -катализируемых реакциях α -олефинов с $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ в условиях реакции циклоборирования [24]. Выход (*Z/E*)-1-метилциклододец-1-ена **9** был рассчитан методом внутреннего стандарта (ундекана). При интегрировании протонного спектра ЯМР ^1H (рис. 3) мы получили информацию о соотношении продукта циклоборирования **7** и изомеризации (*Z/E*)-**9**.

Мы предположили, что сигнал δ_{C} 15.08 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C соответствует метильной группе *E*-изомера соединения **9**, которая экранируется метиленовой группой при C^3 ($\text{C}^3\text{H}_2-\text{C}^2\text{H}=\text{}$) вследствие стерического сжатия между ними. Сигнал при δ_{C} 23.1 м.д. относится к метильной группе

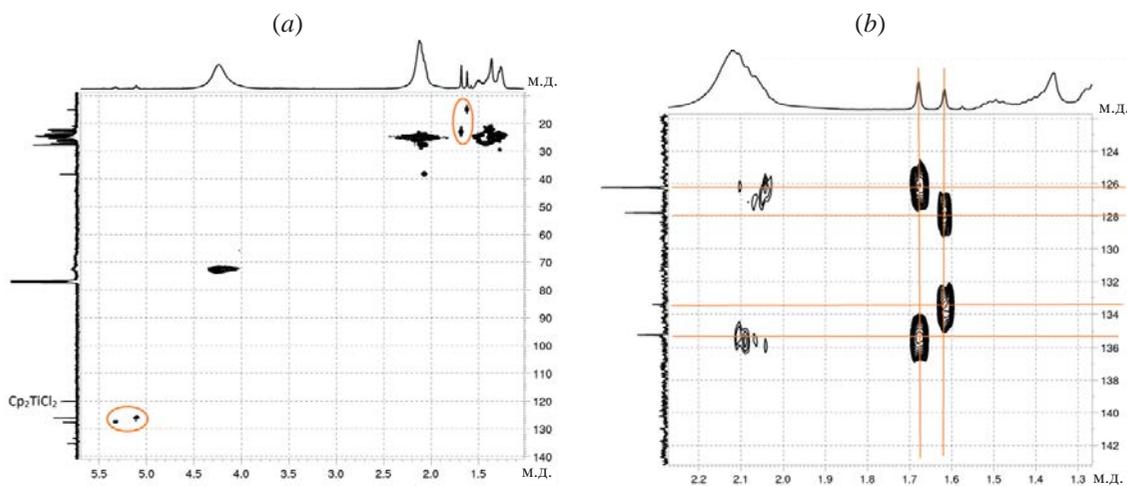
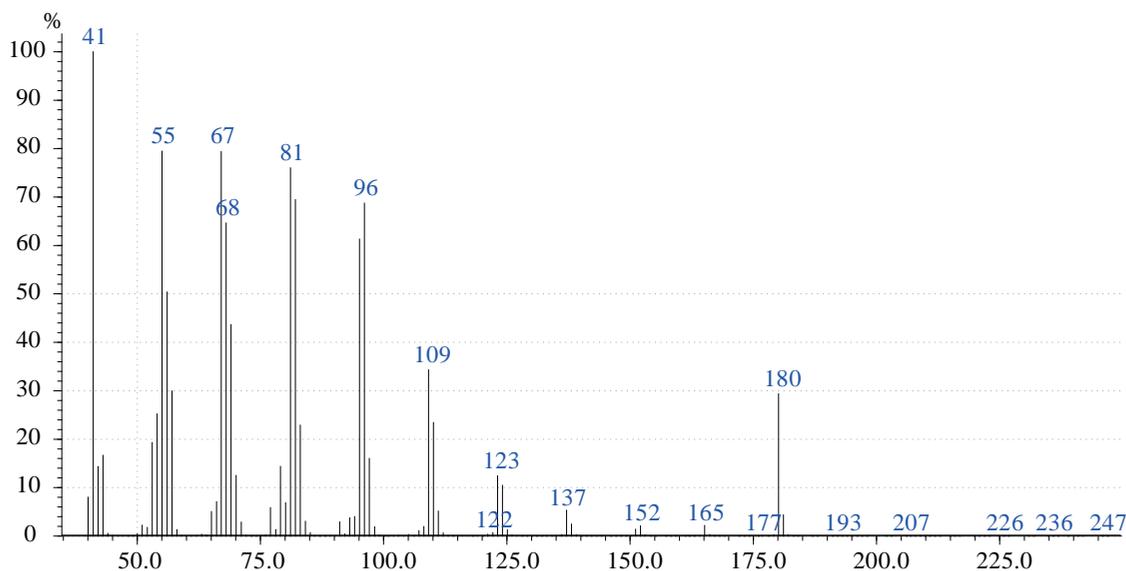


Рис. 4. Эксперименты HSQC (a) и HMBC (b) (фрагмент) реакционной смеси после взаимодействия метиленициклододекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ в присутствии $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$

Рис. 5. Масс-спектр 1-метилциклодец-1-ена **9**

Z-изомера, которая, в свою очередь, подобного экранирования не испытывает.

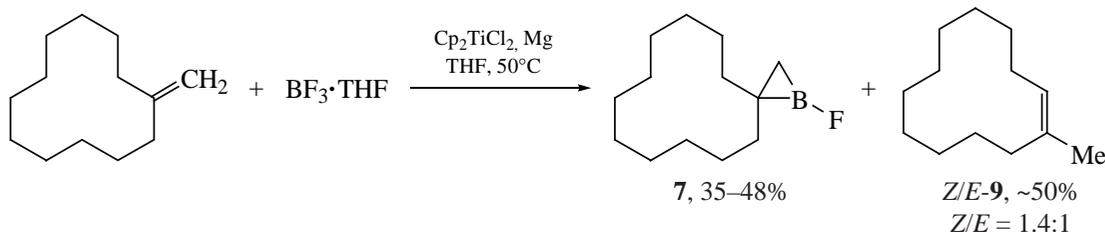
Для подтверждения данного предположения мы провели квантово-химические расчеты (метод GIAO B3LYP/cc-pVDZ, программа GAUSSIAN 09 D.01 [34]) химических сдвигов ЯМР ^{13}C для обоих изомеров, согласно которым химический сдвиг ЯМР ^{13}C метильной группы *E*-изомера составляет 15.7 м.д., а метильной группы *Z*-изомера – 24.8 м.д., что хорошо согласуется с экспериментальными данными (рис. 6). Полученные нами данные также согласуются с литературными для гомолога с меньшим размером цикла, а именно *Z/E*-1-метилциклооктена [35, 36].

При использовании в качестве мономеров метиленциклоалканов с меньшим размером цикла (метиленциклооктана и метиленциклогексана) изомерия наблюдается только для 1-метилциклоокт-1-ена (*Z/E*)-**11** (схема 8).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реакции проводили в атмосфере сухого аргона. Использовали коммерческие метиленциклогексан, $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ и Cp_2TiCl_2 . Тетрагидрофуран абсолютизировали кипячением над металлическим натрием и использовали свежеперегнанным. Одномерные (^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F) и двумерные (COSY, HSQC, HMBC) спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance 400 с рабочими частотами 400.13 (^1H), 100.62 (^{13}C), 128.33 (^{11}B), 376.37 (^{19}F) МГц, растворитель – CDCl_3 . При регистрации спектров ЯМР ^1H и ^{13}C в качестве внутреннего стандарта использовали Me_4Si , для спектров ^{11}B – $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, для спектров ^{19}F – CCl_3F . Хроматомасс-спектральный анализ продуктов реакции проводили на приборе Shimadzu GCMS QP2010 Ultra, капиллярная колонка Supelco PTE-5 (60×0.25 мм, газ-носитель – гелий, программируемая температура от 40 до 280°C со скоростью 8 град/мин, энергия ионизации 70 эВ, температура

Схема 7



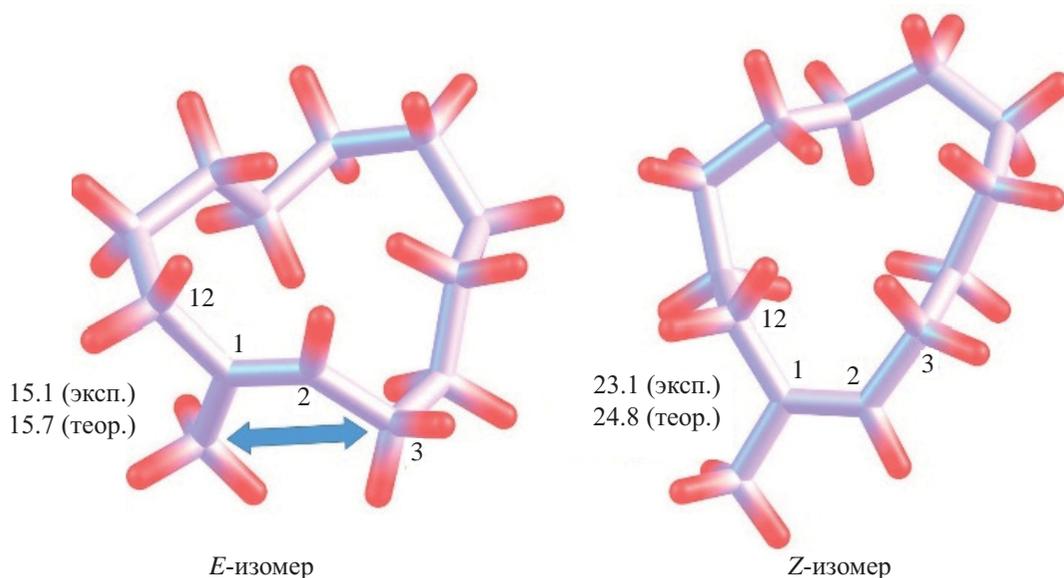


Рис. 6. Структура (Z/E)-изомеров 1-метилциклодец-1-ена, оптимизированная методом V3LYP/сс-pVDZ (химические сдвиги ЯМР ^{13}C приведены в м.д.)

инжектора 260°C , температура ионного источника 200°C).

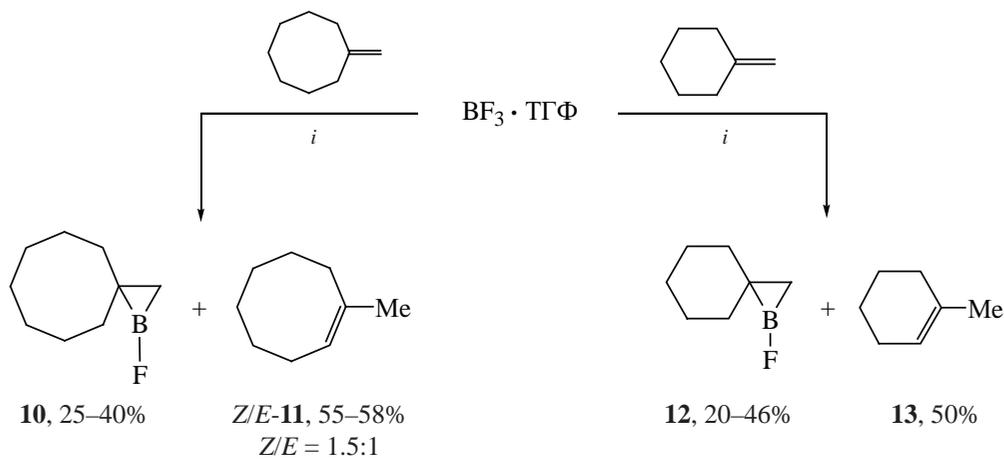
Метиленциклооктан (метиленциклододекан) были синтезированы по реакции циклооктанона (циклододеканона) с реагентом Виттига (метилентрифенилфосфоран CH_2PPh_3), полученным взаимодействием бромида (или йодида) трифенилметилфосфония с BuLi (или *t*-BuOK) в Et_2O по методикам [37, 38]. Спектральные отнесения полученных метиленциклоалканов соответствовали ранее полученным [39, 40].

Химические сдвиги ЯМР ^{13}C Z/E -изомеров соединения **9** рассчитаны с помощью метода GIAO

V3LYP/сс-pVDZ в рамках модели поляризационного континуума PCM (в качестве растворителя был использован хлороформ) с использованием программы GAUSSIAN 09 D.01 [34]. Оптимизация геометрических параметров и расчет матрицы гесса для Z/E -изомеров соединения **9** была выполнена в рамках того же квантово-химического подхода. Метод V3LYP/сс-pVDZ был предложен ранее, и его высокая точность в прогнозировании химических сдвигов ЯМР ^{13}C протестирована для широкого ряда органических соединений [41].

Реакция метиленциклоалканов с $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$ в присутствии катализатора Cr_2TiCl_2 (общая

Схема 8



Реагенты и условия: *i*, Cr_2TiCl_2 (20 мол %), Mg, ТГФ, 50°C .

методика). В стеклянный реактор (20 мл) в атмосфере аргона при перемешивании последовательно загружали при 0°C 10 мл ТГФ, 0.04 г (1.6 ммоль) Mg (порошок), 4 ммоль метиленциклододекана (метиленциклооктана или метиленциклогексана), 0.2 г (0.8 ммоль) Sr_2TiCl_2 , 2.24 г (16 ммоль) $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$. Смесь перемешивали при 50°C 6–8 ч. Избыток магния отфильтровывали, растворитель выпаривали и продукты реакции анализировали методом ЯМР.

1-Фтор-1-бораспиро[2.11]тетрадекан (7). Выход 35–48%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20–1.55 м (18H, 9 CH_2 , циклододекановый фрагмент). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: область ~22–27 (9 CH_2 , циклододекановый фрагмент). Спектр ^{11}B , δ , м.д.: –0.91, 0.00 (BF_3). Спектр ^{19}F , δ , м.д.: –155.80 (BF_3), –151.72. Сигналы атомов углерода и водорода в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H группы $\text{CH}_2\text{--B--C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)$, непосредственно связанных с квадрупольным атомом бора или удаленных от него на 2–3 химические связи, не обнаружены в шкале времени ЯМР, что обусловлено спин-спиновым взаимодействием углерод-бор, величиной этого спин-спинового взаимодействия и скоростью квадрупольной релаксации ядер бора ^{11}B при комнатной температуре [42].

(Z/E)-1-Метилциклододец-1-ен (9). Выход ~50%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20–1.50 м (18H, 9 CH_2), 1.62 с (3H, CH_3), 1.68 с (3H, CH_3), 1.78 м (1H, H^A , $\text{CH}_2\text{C=}$), 1.91 м (1H, H^B , $\text{CH}_2\text{C=}$), 2.06 м (2H, $\text{CH}_2\text{C=}$), 5.11 т (1H, =CH, J 7.6 Гц), 5.33 т (1H, =CH, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.08 (CH_3), 22.29, 22.49, 23.77, 23.05 (CH_3), 24.06, 24.15, 24.66 (4C), 24.86, 24.91, 26.08, 26.34, 27.11, 27.32, 27.71 (2C), 38.38, 38.48, 126.19, 127.76, 133.42, 135.24.

1-Фтор-1-бораспиро[2.7]декан (10). Выход 25–40%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20–1.72 м (10H, 5 CH_2 , циклооктановый фрагмент). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: область ~24–29 (5 CH_2 циклооктана). Спектр ^{11}B , δ , м.д.: –0.98, 0.00 (BF_3). Спектр ^{19}F , δ , м.д.: –155.78 (BF_3), –151.56 [в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналы группы $\text{CH}_2\text{--B--C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)$ не обнаружены в шкале времени ЯМР].

(Z/E)-1-Метилциклоокт-1-ен (11). Выход 55–58%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.80–1.57

м (16H), 1.68 с (3H, CH_3), 1.72 с (3H, CH_3), 1.77–2.30 м (8H, 2 $\text{CH}_2\text{C=}$, 2 $\text{CH}_2\text{CH=}$), 5.25 т (1H, =CH, J 7.8 Гц), 5.36 м (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.18 (CH_3), 23.45 (CH_3), 26.17, 26.60 (2C), 27.80, 27.98, 30.08, 30.22, 30, 34, 30.98, 33.48, 36.61, 41.58, 124.00, 127.16, 135.87, 137.01.

1-Фтор-1-бораспиро[2.5]октан (12). Выход 20–46%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.10–1.50 м (6H, 3 CH_2 , циклогексановый фрагмент). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: область ~25–29 (3 CH_2 циклогексана). Спектр ^{11}B , δ , м.д.: –1.01, 0.00 (BF_3). Спектр ^{19}F , δ , м.д.: –155.76 (BF_3), –151.70 [в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналы группы $\text{CH}_2\text{--B--C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)$ не обнаружены в шкале времени ЯМР].

1-Метилциклогекс-1-ен (13). Выход 50%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.00–1.57 м (4H, 2 CH_2), 1.60 с (3H, CH_3), 1.82–2.02 м (4H, $\text{CH}_2\text{C=}$, $\text{CH}_2\text{CH=}$), 5.24 т (1H, =CH, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.78, 23.41 (CH_3), 25.59, 26.60, 30.02, 123.18, 134.98.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлено взаимодействие метиленциклоалканов с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ под действием катализатора Sr_2TiCl_2 и Mg в тетрагидрофуране. Установлено, что в реакции метиленциклоалканов с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ в условиях реакции циклоборирования наряду с целевыми 1-фторзамещенными спироборакарбоциклами образуются продукты изомеризации исходного мономера – 1-метилциклоалк-1-ены (в случае метиленциклододекана и метиленциклооктана в виде Z/E изомеров).

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, Отделение – Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания (FMRS-2022-0075).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тулябаева Лилия Инверовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-2868>

Салахутдинов Рустам Ринатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3631-0708>

Тулябаев Артур Радисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6566-4794>

Тюмкина Татьяна Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8127-9135>

Абдуллин Марат Фаритович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9894-213X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г. *Усп. хим.* **2000**, *69*, 134–149. [Dzhemilev U.M., Ibragimov A.G. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 121–135.] doi 10.1070/RC2000v069n02ABEN000519
2. Parenty A., Campagne J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1231–1233. doi 10.1016/s0040-4039(01)02402-9
3. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г. *Усп. хим.* **2005**, *74*, 886–903. [Dzhemilev U.M., Ibragimov A.G. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 807–823.] doi 10.1070/RC2005v074n09ABEN001171
4. Davis-Gilbert Z.W., Tonks I.A. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 11522–11528. doi 10.1039/c7dt02319g
5. Beaumier E.P., Pearce A.J., See X.Y., Tonks I.A. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *3*, 16–34. doi 10.1038/s41570-018-0059-x
6. Zhang Y., Liao S., Xu Y., Chen S. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 69–76. doi 10.1016/0022-328x(90)85216-1
7. Kulinkovich O.G., de Meijere A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789–2834. doi 10.1021/cr980046z
8. Ozerov O.V., Patrick B.O., Ladipo F.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6423–6431. doi 10.1021/ja994543o
9. Blanco-Urgoiti J., Añorbe L., Pérez-Serrano L., Domínguez G., Pérez-Castells J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32–42. doi 10.1039/b300976a
10. Gansäuer A., Hildebrandt S., Michelmann A., Dahmen T., von Laufenberg D., Kube C., Fianu G.D., Flowers R.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7003–7006. doi 10.1002/anie
11. Pohlki F., Doye S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2305–2308. doi 10.1002/1521-3773(20010618)40:12<2305::aid-anie2305>3.0.co;2-7
12. Yamamoto A. *Organotransition Metal Chemistry*. New York: Wiley, **1986**, 372–374.
13. Isagawa K., Tatsumi K., Kosugi H., Otsuji Yo. *Chem. Lett.* **1977**, 1017–1120. doi 10.1246/cl.1977.1017
14. Manßen M., Schafer L.L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6947–6994. doi 10.1039/d0cs00229a
15. Ji L., Griesbeck S., Marder T.B. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 846–863. doi 10.1039/c6sc04245g
16. Тевяшова А.Н., Чудинов М.В. *Усп. хим.* **2021**, *90*, 451–487. [Tevyashova A.N., Chudinov M.V. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 451–487.] doi 10.1070/RCR4977
17. Lesnikowski Z.J. *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *11*, 569–578. doi 10.1080/17460441.2016.1174687
18. Silva M.P., Saraiva L., Pinto M., Sousa M.E. *Molecules.* **2020**, *25*, 4323. doi 10.3390/molecules25184323
19. He X., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1696–1702. doi 10.1021/ja9516773
20. Lee H.S., Isagawa K., Toyoda H., Otsuji Y. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 673–676. doi 10.1246/cl.1984.673
21. Motry D.H., Smith M.R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6615–6616. doi 10.1021/ja00129a035
22. Khusainova L.I., Khafizova L.O., Ryazanov K.S., Tyumkina T.V., Dzhemilev U.M. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *898*, 120858. doi 10.1016/j.jorganchem.2019.07.009
23. Хусаинова Л.И., Хафизова Л.О., Тюмкина Т.В., Джемилев У.М. *ЖОХ.* **2015**, *51*, 1551–1557. [Khusainova L.I., Khafizova L.O., Tyumkina T.V., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1517–1523.] doi 10.1134/S1070428015110019
24. Хусаинова Л.И., Хафизова Л.О., Тюмкина Т.В., Джемилев У.М. *ЖОХ.* **2016**, *86*, 1046–1049. [Khusainova L.I., Khafizova L.O., Tyumkina T.V., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1038–1041.] doi 10.1134/S1070363216060335
25. Khusainova L.I., Khafizova L.O., Tyumkina T.V., Ryazanov K.S., Popodko N.R., Dzhemilev U.M. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *873*, 73–77. doi 10.1016/j.jorganchem.2018.08.005
26. Khusainova L.I., Khafizova L.O., Tyumkina T.V., Ryazanov K.S., Dzhemilev U.M. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *832*, 12–17. doi 10.1016/j.jorganchem.2017.01.009
27. Джемилев У.М., Хусаинова Л.И., Рязанов К.С., Хафизова Л.О. *Изв. АН. Сер. хим.* **2021**, *70*, 1851–1892. [Dzhemilev U.M., Khusainova L.I., Ryazanov K.S., Khafizova L.O. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 1851–1892.] doi 10.1007/s11172-021-3292-2
28. Khusainova L.I., Khafizova L.O., Tyumkina T.V., Salakhutdinov R.R.; Dzhemilev U.M. *J. Organomet. Chem.* **2021**, *950*, 121981. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121981
29. Wehrmann R., Klusik H., Berndt A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 369–370. doi 10.1002/anie.198403691
30. Klusik H., Berndt A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 877–878. doi 10.1002/anie.198308771

31. Pues C., Baum G., Massa W., Berndt A. *Z. Naturforsch. B.* **1988**, *43*, 275–279. doi 10.1515/znb-1988-0307
32. Glaser B., Mayer E.P., Nöth H., Rattay W., Wietelmann U. *Z. Naturforsch. B.* **1988**, *43*, 449–456. doi 10.1515/znb-1988-0411
33. Falck J.R., Bondlela M., Venkataraman S.K., Srinivas D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7148–7150. doi 10.1021/jo015838z
34. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. *Gaussian 09*, Revision A.02. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
35. Adam W., Stegmann V.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3600–3607. doi 10.1021/ja017017h
36. Shea K.J., Kim, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3044–3051. doi 10.1021/ja00034a042
37. Fitjer L., Quabeck U. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 855–864. doi 10.1080/00397918508063883
38. Wittig G., Schoellkopf U. *Org. Synth., Coll.* **1960**, *40*, 66. doi 10.15227/orgsyn.040.0066
39. Barluenga J., Fernandez-Simon J.L., Concellon J.M., Yus M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1988**, *1*, 3339–3343. doi 10.1039/p19880003339
40. Lebel H., Davi M., Díez-González S., Nolan S.P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144–149. doi 10.1021/jo061781a
41. Xin D., Sader C.A., Chaudhary O., Jones P.-J., Wagner K., Tautermann C.S., Yang Z., Busacca C.A., Saraceno R., Fandrick K.R., Gonnella N.C., Horspool K., Hansen G., Senanayake C.H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5135–5145. doi 10.1021/acs.joc.7b00321
42. Wrackmeyer B. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **1988**, *20*, 61–203. doi 10.1016/s0066-4103(08)60170-2

Interaction of Methylene-cycloalkanes with $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ Catalyzed by Cp_2TiCl_2

L. I. Tulyabaeva^{a,*}, R. R. Salakhutdinov^a, A. R. Tulyabaev^a,
T. V. Tyumkina^a, and M. F. Abdullin^b

^a Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450074 Russia

^b Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences, pospr. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: khusainova_ink@mail.ru

Received July 13, 2022; revised July 25, 2022; accepted July 26, 2022

The Cp_2TiCl_2 -catalyzed interaction of methylene-cycloalkanes with $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ in tetrahydrofuran was carried out for the first time with the formation of target 1-fluoro-1-boraspirocarbocycles and also isomerization products of a starting monomer (1-methylcycloalk-1-enes). The structure of reaction products was elucidated using one- (^1H , ^{13}C Dept, ^{11}B , ^{19}F) and two-dimensional (COSY, HSQC, HMBC) NMR spectroscopy, mass spectrometry combined with quantum-chemical calculations of ^{13}C NMR chemical shifts.

Keywords: methylene-cycloalkanes, cycloboration, isomerization, spiroboracarbocycles, $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$, Cp_2TiCl_2

СИНТЕЗ И АГРЕГАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЭМИССИЯ (Z)-6-АЛКИЛАМИНО-2-АМИНО-4-(2-АРИЛ-1-ЦИАНОВИНИЛ)ПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

© 2023 г. И. Н. Бардасов*, А. Ю. Алексеева

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15

*e-mail: bardasov.chem@mail.ru

Поступила в редакцию: 01.08.2022 г.

После доработки 23.08.2022 г.

Принята к публикации 24.08.2022 г.

(Z)-6-Алкиламино-2-амино-4-(2-арил-1-циановинил)пиридин-3,5-дикарбонитрилы были получены путем взаимодействия (Z)-2-амино-4-(2-арил-1-циановинил)-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилов с различными аминами, в том числе биологически активными. Исследование спектрально-люминесцентных свойств показало наличие флуоресценции в твердом состоянии с максимумом в области 472–562 нм и практически полное отсутствие ее в растворах. Увеличение объемной доли воды в растворах сверх определенного уровня вызывало появление флуоресценции, вызванное образованием агрегатов. Усиление флуоресценции при добавлении вязкого растворителя глицерина подтвердило наличие агрегационно-индуцированной эмиссии синтезированных соединений.

Ключевые слова: α -цианостильбазолы, нуклеофильное замещение, твердофазная флуоресценция, агрегационно-индуцированная эмиссия

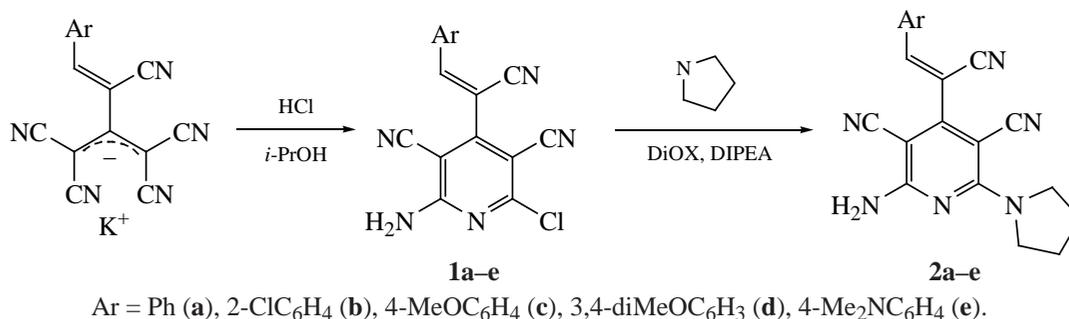
DOI: 10.31857/S0514749223090070 , **EDN:** XUGUOR

ВВЕДЕНИЕ

В агрегированном состоянии люминофоры по сравнению с их разбавленными растворами могут демонстрировать пониженную, неизменную или усиленную люминесценцию. Во многих традиционных системах люминофоры частично или полностью испытывают некоторые эффекты концентрационного тушения. Явление тушения, вызванного агрегацией (ACQ), очень распространено и с точки зрения реальных приложений, в большинстве случаев оно приносит больше вреда, чем пользы. Излучение, вызванное агрегацией (AIE), является противоположным к ACQ фотофизическим явлением [1]. В процессе AIE образование агрегатов способствует появлению люминесценции у неизлучающих в растворах соединений. Общей причиной возникновения AIE эффекта является ограничение внутримолекулярного движения (restriction

of intramolecular motion, RIM), которое включает в себя ограничение внутримолекулярного вращения (restriction of intramolecular rotation, RIR) и ограничение внутримолекулярных колебаний (restriction of intramolecular vibration, RIV) [2]. Соединения, обладающие AIE эффектом, широко исследуются из-за возможности их применения в органических светодиодах (OLED) [3–7], красителях для биовизуализации [8–11], флуоресцентных хемосенсорах [12–16] и т.д. Типичными AIE люминогенами являются полиарилэтилены [4, 5, 7, 10, 14–16], среди которых можно выделить α -цианостильбены, обладающие большим потенциалом использования в качестве хемосенсоров [17–23], а также при изготовлении материалов для хранения информации [24, 25] и светодиодов [24, 26]. Классическим методом их синтеза является конденсация различных альдегидов с арилацетонитрилами [19, 20, 25, 27], что ограничивает возможности получения высоко-

Схема 1



функционализированных представителей. Ранее нами были опубликованы результаты получения и исследования спектрально-люминесцентных свойств замещенных (*Z*)-2-амино-4-(2-арил-1-циановинил)пиридин-3,5-дикарбонитрилов [28, 29], полученных на основе илиденпроизводных тримера малонитрила [30–32]. Как и ожидалось, данные соединения практически не флуоресцируют в растворах и хорошо излучают в твердом состоянии. Продолжая исследования в данном направлении, в данной работе нами представлены результаты синтеза (*Z*)-6-алкиламино-2-амино-4-(2-арил-1-циановинил)пиридин-3,5-дикарбонитрилов, а также исследования их спектрально-люминесцентных свойств и АИЕ в различных системах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

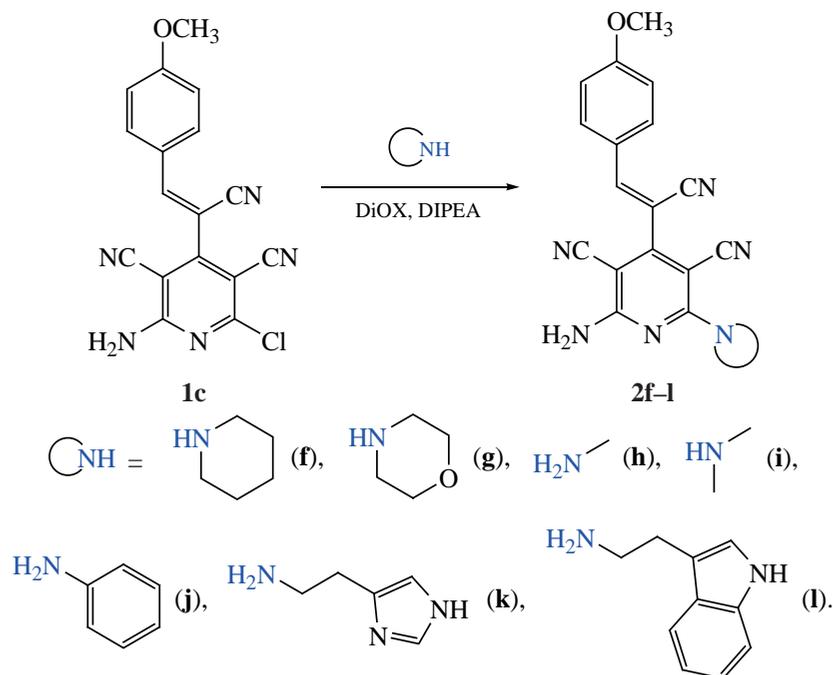
Целевые (*Z*)-6-алкиламино-2-амино-4-(2-арил-1-циановинил)пиридин-3,5-дикарбонитрилы **2** были синтезированы нами замещением атома хлора в ранее синтезированных соединениях **1** [28]. Методика синтеза соединений **1** была также нами усовершенствована – вместо генерации безводного хлороводорода действием хлорокиси фосфора или хлористого ацетила был использован более доступный раствор хлороводорода в изопропиловом спирте (схема 1). Взаимодействие с первичными и вторичными аминами проводили в среде 1,4-диоксана при нагревании до 70–80°C в течение 1 ч в присутствии избытка диизопропилэтиламина (DIPEA) [29, 33, 34]. Пирролидин был выбран в качестве базового амина для изучения влияния заместителей в бензольном кольце на оптические свойства соединений **1** и (*Z*)-2-амино-4-(2-арил-1-циановинил)-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрилы **2a–e** были выделены с выходами 79–90%.

Для исследования влияния природы амина на спектрально-люминесцентные свойства, на примере соединения **1c** были синтезированы аминопиридины **2f–l** с использованием различных аминов, в том числе биологически активных, или их гидрохлоридов (схема 2).

При использовании этил- и бутиламина реакция не останавливалась на образовании соединений **2**. В результате нуклеофильного присоединения амина по двойной связи и последующего разрыва C–C связи происходило образование 6-(алкиламино)-2-амино-4-(цианометил)пиридин-3,5-дикарбонитрилов **3a, b** (схема 3) и основания Шиффа. В индивидуальном состоянии нам удалось получить лишь соединение **3b**, а соединение **3a** удалось идентифицировать лишь по ЯМР ¹H в смеси с соответствующим ему полупродуктом **2**.

При исследовании спектрально-люминесцентных свойств соединений **2a–e** выяснилось, что заместители в бензольном кольце практически не оказывают влияние на положение коротковолнового максимума поглощения. Длинноволновый максимум поглощения хорошо коррелируется с наличием донорных заместителей в бензольном кольце, их природой и количеством (рис. 1, см. таблицу). Так, соединения **2a, b**, не содержащие донорных заместителей, представлены одним интенсивным максимумом поглощения. Соединения **2c–e**, имеющие донорные заместители, представлены двумя максимумами, которые батохромно сдвигаются при увеличении числа метокси-групп или замене на диметиламиногруппу. Природа амина практически не оказывает влияния на поглощение соединений **2c, f–l**. В растворе соединения **2** практически не флуоресцируют, заметная флуоресценция наблюдается лишь в случае соединений **2k–l**,

Схема 2

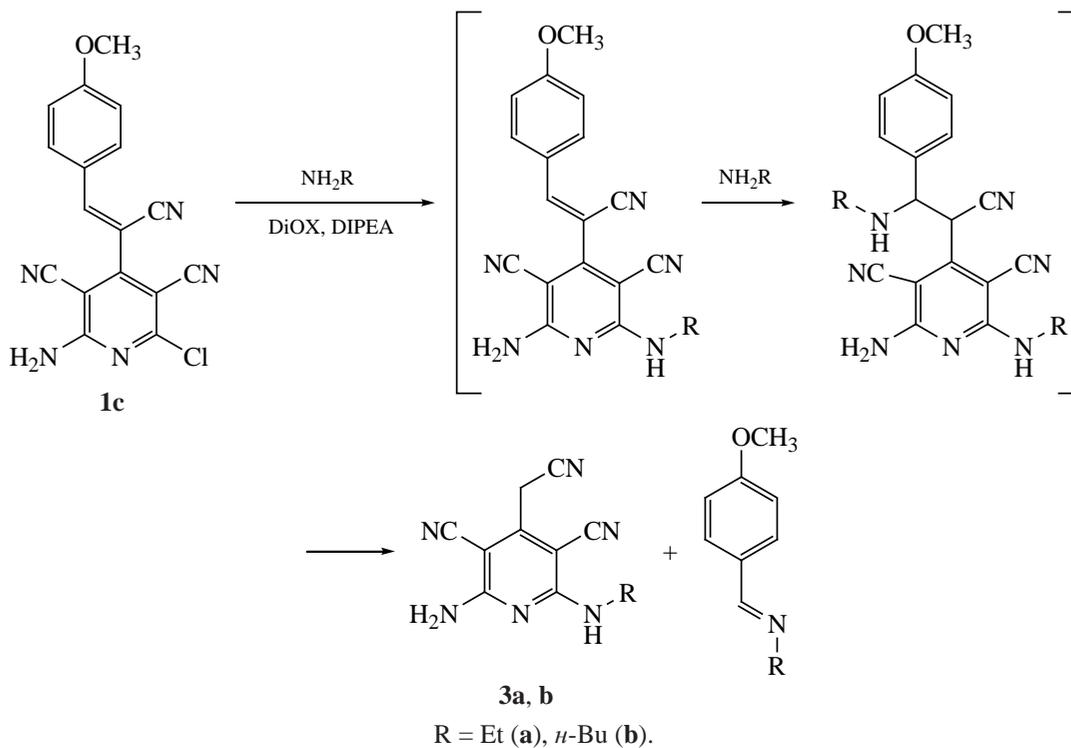


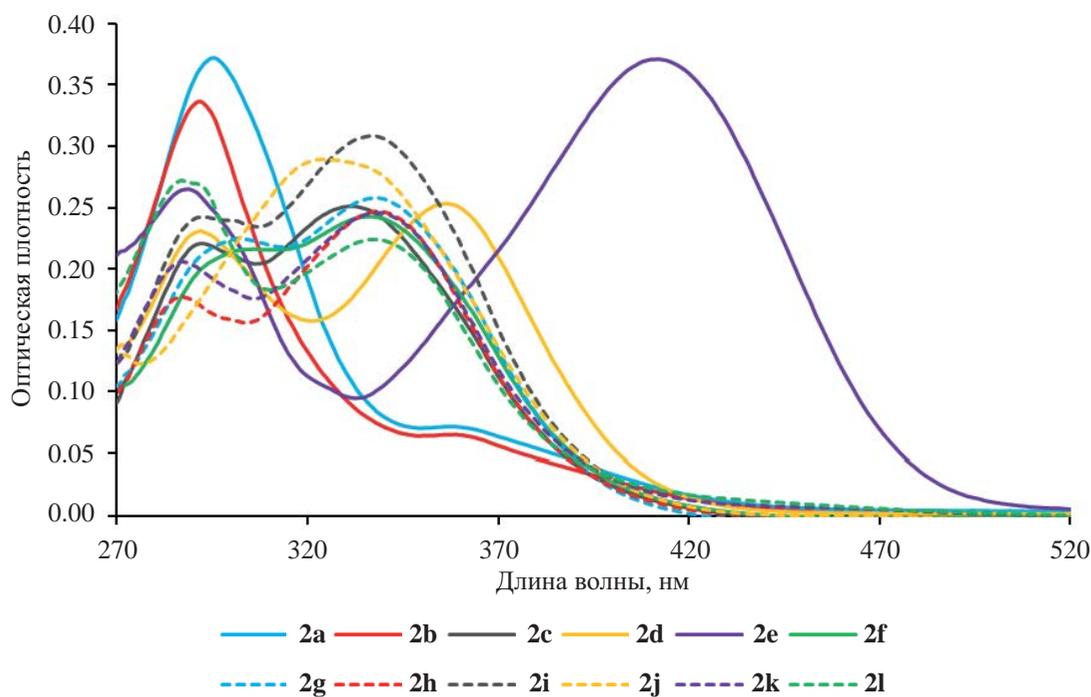
замещенных биологически активными аминами – гистамином и триптамином.

Соединения 2 хорошо испускают в твердом состоянии. Из заместителей в бензольном кольце

лишь наличие диметиламиногруппы оказывает значительное влияние на положение максимума твердофазной флуоресценции, сильно сдвигая его в длинноволновую область. Если рассматривать

Схема 3



Рис. 1. Спектры поглощения соединений **2a–l**

природу амина, то испускание соединений **2**, полученных с использованием вторичных алифатических и циклических аминов находится в довольно узком диапазоне 472–491 нм. В более длинноволновой области находится испускание соединений **2g, i–k**, полученных с участием первичных аминов, в том числе ароматического анилина и биологически активных – гистамина и триптамина. По интенсивности флуоресценции резко выделяется соединение **2f**, замещенное пиперидином, что, мы предполагаем, связано с особенностями упаковки соединения.

Таким образом, исследование оптических свойств соединений **2** подтвердило наше предположение о наличии флуоресценции в твердом состоянии и почти полном отсутствии ее в растворе. Поэтому следующим шагом было изучение АИЭ эффекта путем исследования флуоресцентных свойств соединений **2** в водно-органических смесях, где увеличение доли воды будет способствовать образованию агрегатов, а значит вызовет появление флуоресценции. При исследовании АИЭ соединений **2** мы столкнулись с тем, что большинство соединений **2** вместо образования наноагрегатов и мутных сред мгновенно оседает на стенках кюветы при добавлении воды. Воспроизводимые

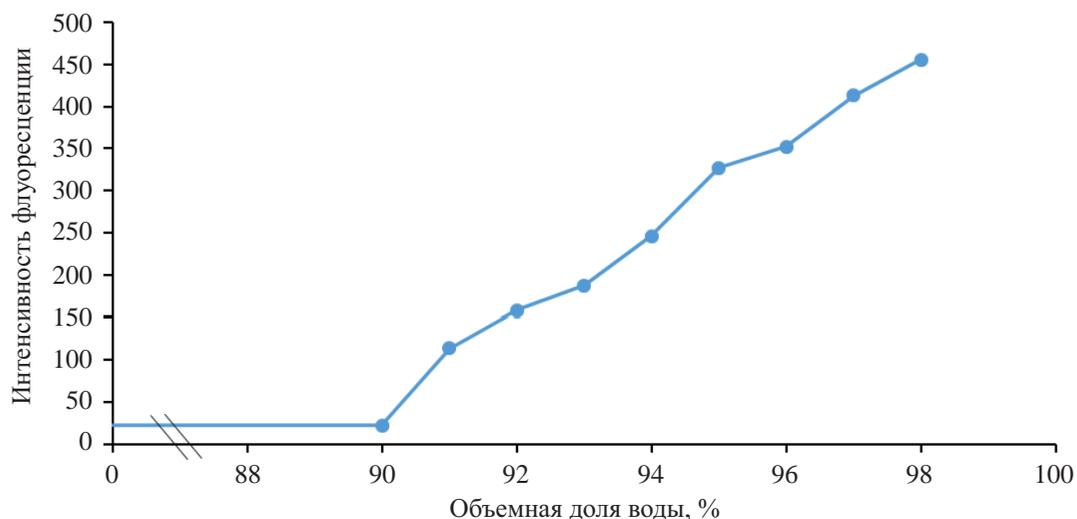
результаты были получены для соединений **2c, f, m**. Исследование АИЭ соединения **2c** в ДМСО (2×10^{-5} М) показало, что интенсивность флуоресценции возрастает при достижении доли воды выше 90% (рис. 2) и достигает максимума при содержании воды 98%, увеличившись в 27 раз. Максимум флуоресценции сместился в более длинноволновую область по сравнению с твердофазной флуоресценцией и составил 515 нм. Также мы сравнили спектры поглощения соединения **2c** в ДМСО и в системе ДМСО–вода 1:99. В спектре заметно небольшое «фоновое поглощение» и уширение максимумов, что вероятно вызвано рассеянием света образующимися агрегатами.

Исследование АИЭ соединения **2f** в ДМСО (1×10^{-5} М) показало, что интенсивность флуоресценции возрастает при достижении доли воды выше 90% (рис. 3) и достигает максимума при содержании воды 99%, увеличившись в 43 раза. Максимум флуоресценции также сместился в более длинноволновую область и составил 505 нм.

Далее нами было проведено исследование АИЭ соединения **2f** с использованием 1,4-диоксана и этанола (1×10^{-5} М). Исследование показало, что интенсивность флуоресценции возрастает при достижении доли воды также выше 90% (рис. 3) и

Спектрально-люминесцентные свойства соединений **2**

Соединение	λ_{abs} , нм	<i>A</i>	ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$	$\lg \epsilon$	λ_{em} , нм	Стоксов сдвиг, cm^{-1} (нм)	$\lambda_{\text{em.sol}}$, нм ^a	Отн. инт., у.е. ^b
2a	295	0.372	37200	4.57 3.86	–	–	474	105
2b	292	0.336	33600	4.53 3.81	–	–	512	55
2c	292 331	0.221 0.251	22100 25100	4.34 4.40	–	–	491	37
2d	292 356	0.231 0.253	23100 25300	4.36 4.40	–	–	481	230
2e	289 412	0.265 0.371	26500 37100	4.42 4.57	–	–	538	75
2f	306 336	0.216 0.243	21600 24300	4.33 4.39	–	–	472	1721
2g	302 338	0.225 0.258	22500 25800	4.35 4.41	–	–	479	91
2h	287 339	0.178 0.247	17800 24700	4.25 4.39	–	–	502	8
2i	293 337	0.242 0.309	24200 30900	4.38 4.49	–	–	484	112
2j	324	0.290	29000	4.46	–	–	523	10
2k	287 338	0.206 0.246	20600 24600	4.31 4.39	458	7752 (120)	562	2
2l	287 337	0.272 0.224	27200 22400	4.43 4.35	470	8397 (133)	543	3

^a Максимум флуоресценции в твердом состоянии^b Относительная интенсивность флуоресценции в твердом состоянииРис. 2. Изменение интенсивности флуоресценции соединения **2c** при 515 нм в системе ДМСО–вода

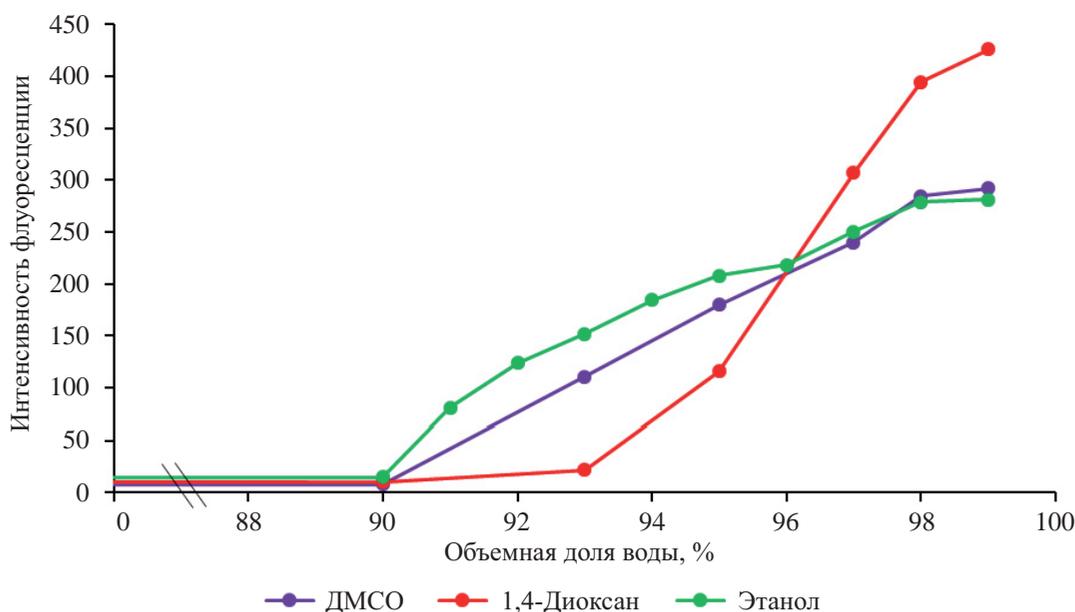


Рис. 3. Изменение интенсивности флуоресценции соединения **2f** при 505 нм в системах ДМСО–вода, 1,4-диоксан–вода и этанол–вода

достигает максимума при содержании воды 99%, увеличившись в 40 раз в случае 1,4-диоксана и в 23 раза для этанола. Максимум флуоресценции также составил 505 нм. Таким образом, нами было выяснено, что природа растворителя практически не влияет на проявление АИЭ эффекта и положение максимума флуоресценции.

Использование вязких растворителей, например, глицерина, также уменьшает внутримолекулярные движения, что может вызвать появление АИЭ. Поэтому нами были на примере соединения **2f** изучены флуоресцентные свойства в системе этанол-глицерин. Как и ожидалось, увеличение доли глицерина более 50% вызывает усиление флуоресценции, хотя образования частиц или помутнения раствора не наблюдается (рис. 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 (Россия) в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (США) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Shimadzu GCMS-QP2020 (Япония) (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе vario Micro cube (Германия). Спектры

поглощения сняты на спектрофотометре Cary 60 (США). Спектры флуоресценции сняты на приборе Cary Eclipse (США). Температуры плавления определены на автоматическом приборе OptiMelt MPA100 (США). Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, элюент EtOAc, проявление УФ облучением, парами иода и термическим разложением. Соединения (**1**) были синтезированы по методике [15]. Амины – коммерческие продукты.

(Z)-2-Амино-6-(пирролидин-1-ил)-4-(2-фенил-1-циановинил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2a). Смесь 0.306 г (1 ммоль) (Z)-2-амино-6-хлор-4-(2-фенил-1-циано-винил)пиридин-3,5-дикарбонитрила **1**, 0.078 г (1.1 ммоль) пирролидина и 0.259 г (2 ммоль) DIPEA в 5 мл 1,4-диоксана перемешивали при температуре 70°C в течение 4 ч. После окончания реакции (ТСХ), реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 0.306 г (90%), т.пл. 277–278°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3457, 3347 (NH_2), 2213, 2207 (CN), 1618 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.84–1.95 м [4H, (CH_2) $_2$], 3.60–3.78 м [4H, (CH_2) $_2$],

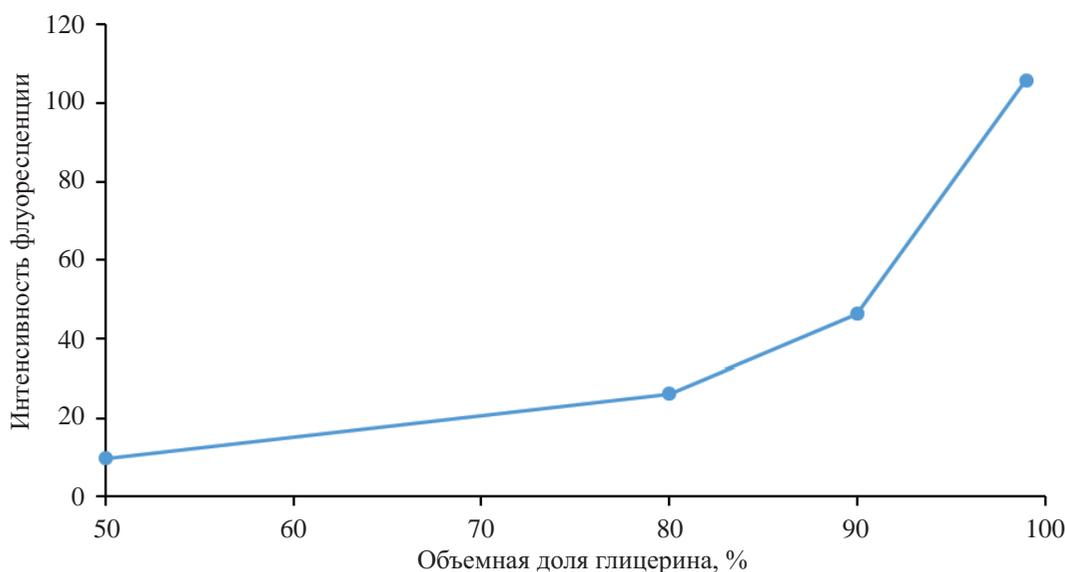


Рис. 4. Изменение интенсивности флуоресценции соединения **2f** при 505 нм в системе глицерин–этанол

7.54 уш.с (2H, NH₂), 7.56–7.64 м (3H, C₆H₅), 7.88 с (1H, CH), 7.89–7.96 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 159.85, 156.96, 154.79, 152.06, 132.66, 129.77, 129.73, 117.68, 116.06, 115.86, 104.31, 80.14, 79.89, 49.52, 25.26. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 340 (36), 263 (100). Найдено, %: С 70.68; Н 4.69; N 24.63. С₂₀Н₁₆N₆. Вычислено, %: С 70.57; Н 4.74; N 24.69. *M* 340.39.

Соединения **1b–l** получали аналогично с использованием соответствующих аминов.

(Z)-2-Амино-6-(пирролидин-1-ил)-4-[2-(2-хлорфенил)-1-циановинил]пиридин-3,5-дикарбонитрил (2b). Выход 0.322 г (86%), т.пл. 275–276°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3457, 3352 (NH₂), 2221, 2206 (CN), 1617 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.84–1.95 м [4H, (CH₂)₂], 3.58–3.79 м [4H, (CH₂)₂], 7.52–7.62 м (4H, C₆H₄, NH₂), 7.63–7.69 м (1H, C₆H₄), 7.86–7.96 м (1H, C₆H₄), 8.01 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 25.24, 49.49, 79.88, 80.04, 109.04, 115.20, 115.70, 117.58, 128.41, 129.63, 130.63, 131.23, 133.57, 134.15, 149.08, 153.79, 156.82, 159.80. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 376 (8), 374 (24), 263 (100). Найдено, %: С 64.19; Н 3.97; N 22.34. С₂₀Н₁₅ClN₆. Вычислено, %: С 64.09; Н 4.03; N 22.42. *M* 374.83.

(Z)-2-Амино-4-[2-(4-метоксифенил)-1-циановинил]-6-(пирролидин-1-ил)-пиридин-3,5-дикарбонитрил (2c). Выход 0.311 г (84%), т.пл. 222–222°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3430, 3333

(NH₂), 2210 (CN), 1654 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.88–1.94 м [4H, (CH₂)₂], 3.74–3.68 м [4H, (CH₂)₂], 3.87 с (3H, OCH₃), 7.17 д (2H, C₆H₄, *J* 8.9 Гц), 7.49 уш.с (2H, NH₂), 7.76 с (1H, CH), 7.96 д (2H, C₆H₄, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 25.51, 49.75, 56.29, 80.24, 80.47, 100.93, 115.51, 116.17, 116.85, 117.96, 125.56, 132.33, 151.65, 155.49, 157.36, 160.16, 163.06. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 370 (65), 263 (100). Найдено, %: С 68.19; Н 4.84; N 22.60. С₂₁Н₁₈N₆O. Вычислено, %: С 68.09; Н 4.90; N 22.69. *M* 370.42.

(Z)-2-Амино-4-[2-(3,4-диметоксифенил)-1-циановинил]-6-(пирролдин-1-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2d). Выход 0.316 г (79%), т.пл. 275–276°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3457, 3340, 3225 (NH₂), 2207 (CN), 1626 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.84–1.94 м [4H, (CH₂)₂], 3.63–3.73 м [4H, (CH₂)₂], 3.81 с (3H, OCH₃), 3.85 с (3H, OCH₃), 7.17 д (1H, C₆H₃, *J* 8.5 Гц), 7.49 уш.с (2H, NH₂), 7.54 д.д (1H, C₆H₃, *J* 8.5, *J* 2.1 Гц), 7.66 д (1H, C₆H₃, *J* 1.9 Гц), 7.72 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 25.25, 49.55, 55.84, 56.21, 79.91, 80.17, 100.48, 111.72, 112.27, 115.99, 116.80, 117.76, 125.35, 149.16, 151.76, 152.77, 155.23, 157.14, 159.94. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 400 (87), 263 (100). Найдено, %: С 66.10; Н 5.10; N 20.90. С₂₂Н₂₀N₆O₂. Вычислено, %: С 65.99; Н 5.03; N 20.99. *M* 400.44.

(Z)-2-Амино-4-{2-[4-(диметиламино)фенил]-1-циановинил}-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2e). Выход 0.318 г (83%), т.пл. 273–274°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420, 3326, 3227 (NH_2), 2205 (CN), 1638 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.84–1.94 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 3.04 с [6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.74–3.60 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 6.83 д (2H, C_6H_4 , J 9.1 Гц), 7.42 уш.с (2H, NH_2), 7.53 с (1H, CH), 7.84 д (2H, C_6H_4 , J 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.28, 39.99, 49.56, 79.95, 80.14, 95.31, 112.02, 116.20, 117.72, 117.91, 119.84, 132.28, 151.69, 153.14, 156.14, 157.43, 160.06. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 383 (100), 263 (13). Найдено, %: С 69.03; Н 5.47; N 25.50. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_7$. Вычислено, %: С 68.91; Н 5.52; N 25.57. M 383.46.

(Z)-2-Амино-4-[2-(4-метоксифенил)-1-циановинил]-6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2f). Выход 0.346 г (90%), т.пл. 224–225°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3435, 3334 (NH_2), 2212, 2202 (CN), 1634 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.41–1.93 м [6H, $(\text{CH}_2)_3$], 3.73–3.78 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 3.87 с (3H, OCH_3), 7.10–7.24 м (2H, C_6H_4), 7.62 уш.с (2H, NH), 7.83 с (1H, CH), 7.91–8.08 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.46, 26.22, 48.90, 56.30, 80.99, 81.26, 100.79, 115.53, 115.95, 116.90, 117.62, 125.53, 132.47, 152.21, 155.88, 160.28, 160.61, 163.16. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384 (32), 277 (100). Найдено, %: С 68.60; Н 5.16; N 21.97. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 68.73; Н 5.24; N 21.86. M 384.44.

(Z)-2-Амино-4-[2-(4-метоксифенил)-1-циановинил]-6-морфолинопиридин-3,5-дикарбонитрил (2g). Выход 0.356 г (92%), т.пл. 230–231°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3435, 3332 (NH_2), 2216, 2201 (CN), 1631 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.69–3.73 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 3.77–3.81 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 3.88 с (3H, OCH_3), 7.14–7.22 м (2H, C_6H_4), 7.72 уш.с (2H, NH_2), 7.83 с (1H, CH), 7.93–8.03 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 47.93, 48.18, 56.30, 66.40, 66.52, 81.70, 81.71, 100.60, 115.56, 115.74, 116.80, 117.46, 125.48, 132.48, 132.78, 152.32, 155.89, 160.32, 160.91, 163.22. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 (53), 279 (100). Найдено, %: С 65.10; Н 4.65; N 21.87. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 65.27; Н 4.70; N 21.75. M 386.42.

(Z)-2-Амино-6-метиламино-4-[2-(4-метоксифенил)-1-циановинил]пиридин-3,5-дикарбонитрил (2h). Выход 0.291 г (88%), т.пл. 241–242°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3426, 3335 (NH_2), 3247 (NH), 2207 (CN), 1641 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.88 д (3H, CH_3 , J 4.5 Гц), 3.88 с (3H, OCH_3), 7.18 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц), 7.59 уш.с (2H, NH_2), 7.66 д (1H, NH, J 4.6 Гц), 7.78 с (1H, CH), 7.96 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.75, 56.14, 78.80, 80.70, 100.28, 115.37, 115.92, 116.09, 116.59, 125.32, 132.23, 151.43, 153.24, 159.83, 161.48, 162.95. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 (100), 223 (52). Найдено, %: С 65.56; Н 4.20; N 25.53. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 65.44; Н 4.27; N 25.44. M 330.35.

(Z)-2-Амино-6-диметиламино-4-[2-(4-метоксифенил)-1-циановинил]пиридин-3,5-дикарбонитрил (2i). Выход 0.293 г (85%), т.пл. 202–203°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3424, 3326 (NH_2), 3230 (NH), 2206 (CN), 1632 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.26 с (6H, 2CH_3), 3.88 с (3H, OCH_3), 7.18 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц), 7.56 уш.с (2H, NH_2), 7.80 с (1H, CH), 7.97 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 40.65, 56.29, 80.17, 80.86, 100.95, 115.52, 116.04, 116.88, 117.89, 125.56, 132.39, 151.95, 155.93, 159.89, 160.20, 163.11. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 (60), 237 (100). Найдено, %: С 66.38; Н 4.60; N 24.32. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 66.27; Н 4.68; N 24.40. M 344.38.

(Z)-2-Амино-4-(2-(4-метоксифенил)-1-циановинил)-6-фениламинопиридин-3,5-дикарбонитрил (2j). Выход 0.298 г (76%), т.пл. 166–167°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3343, 3338 (NH_2), 3247 (NH), 2209 (CN), 1639 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.89 с (3H, OCH_3), 7.13 т (1H, C_6H_5 , J 7.4 Гц), 7.20 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц), 7.34 т (2H, C_6H_5 , J 7.9 Гц), 7.65 д (2H, C_6H_5 , J 7.8 Гц), 7.74 уш.с (2H, NH_2), 7.85 с (1H, CH), 7.99 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц), 9.36 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.17, 81.46, 82.24, 100.17, 115.43, 115.63, 116.55, 123.36, 124.58, 125.30, 128.88, 132.31, 139.05, 151.82, 154.13, 157.71, 161.03, 163.06. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 392 (100), 285 (43). Найдено, %: С 70.50; Н 4.05; N 21.51. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 70.40; Н 4.11; N 21.42. M 392.42.

(Z)-6-Амино-2-[[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-амино]-4-[2-(4-метоксифенил)-1-циановинил]-пиридин-3,5-дикарбонитрил (2k). Выход 0.308 г (75%), т.пл. 138–139°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (NH_2), 3220 (NH), 2201 (CN), 1637 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.81 т (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 3.61–3.66 м (2H, CH_2), 3.88 с (3H, OCH_3), 6.89 с (1H, CH), 7.18 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц), 7.56–7.64 м (2H, NH_2 , 1H, CH), 7.78–7.83 м (1H, CH, 1H, NH), 7.97 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 26.66, 41.37, 56.13, 79.05, 80.76, 100.26, 115.37, 115.86, 116.05, 116.59, 125.32, 132.24, 135.10, 151.47, 153.39, 159.31, 161.43, 162.96. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 410 (18), 329 (7), 303 (4). Найдено, %: С 64.50; Н 4.37; N 27.40. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$. Вычислено, %: С 64.38; Н 4.42; N 27.30. M 410.44.

(Z)-6-амино-2-[[2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]-4-[2-(4-метоксифенил)-1-циановинил]пиридин-3,5-дикарбонитрил (2l). Выход 0.368 г (80%), т.пл. 122–123°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3351, 3344 (NH_2), 3250 (NH), 2202 (CN), 1644 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.00 т (2H, CH_2 , J 7.7 Гц), 3.66–3.74 м (2H, CH_2), 3.88 с (3H, OCH_3), 7.01 т (1H, CH, J 7.4 Гц), 7.09 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.16–7.24 м (2H, C_6H_4 , 1H, CH), 7.36 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 7.59 уш.с (2H, NH_2), 7.62 д (1H, CH, J 7.9 Гц), 7.78 т (1H, NH, J 5.7 Гц), 7.80 с (1H, CH), 7.98 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц), 10.84 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.13, 42.07, 56.13, 79.01, 80.74, 100.31, 111.81, 112.15, 115.38, 115.93, 116.10, 116.60, 118.77, 118.97, 121.43, 123.17, 125.34, 127.74, 132.24, 136.71, 151.45, 153.42, 159.34, 161.47, 162.96. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 459 (9), 310 (100). Найдено, %: С 70.66; Н 4.68; N 21.26. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$. Вычислено, %: С 70.57; Н 4.61; N 21.34. M 459.51.

2-Амино-6-(бутиламино)-4-(цианометил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (3b). Выход 0.117 г (46%), т.пл. 200–201°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3488, 3344 (NH_2), 3234 (NH), 2220, 2204 (CN), 1640 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.90 т [3H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, J 7.3 Гц], 1.29 секстет [2H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, J 7.4 Гц], 1.44–1.61 м [2H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 3.34–3.44 м [2H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 3.97 с (2H, CH_2), 7.48 уш.с (2H, NH_2), 7.62 т [1H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, J 5.7 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C

(ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.19, 19.98, 21.69, 31.24, 40.83, 79.40, 81.08, 115.61, 115.76, 116.01, 150.13, 159.29, 161.30. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 (100). Найдено, %: С 61.25; Н 5.50; N 32.95. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6$. Вычислено, %: С 61.40; Н 5.55; N 33.05. M 254.30.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы (Z)-6-алкиламино-2-амино-4-(2-арил-1-циановинил)пиридин-3,5-дикарбонитрилы **2**, исследованы их спектрально-люминесцентные свойства и показано наличие агрегационно-индуцированной эмиссии. Наличие донорных заместителей в бензольном кольце в целом сдвигает максимум флуоресценции в твердом состоянии в длинноволновую область. Также в более длинноволновой области флуоресцируют соединения **2**, замещенные первичными аминами, по сравнению с замещенными вторичными. Установлено появление флуоресценции в растворах при увеличении объемной доли воды вследствие образования агрегатов (АГЕ) или глицерина из-за ограничения внутримолекулярного движения (RIM).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проведено в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-115.2021.1.3 (соглашение № 075-15-2021-081).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бардасов Иван Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5843-3381>

Алексеева Анастасия Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5607-6969>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Luo J., Xie Z., Xie Z., Lam J. W.Y., Cheng L., Chen H., Qiu C., Kwok H.S., Zhan X., Liu Y., Zhu D., Tang B.Z. *Chem. Commun.* **2001**, 18, 1740–1741. doi 10.1039/b105159h
- Leung N.L.C., Xie N., Yuan W., Liu Y., Wu Q., Peng Q., Miao Q., Lam J.W.Y., Tang B.Z. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15349–15353. doi 10.1002/chem.201403811
- Zhou X., Xiang Y., Ni F., Zou Y., Chen Z., Yin X., Xie G., Gong S., Yang C. *Dyes Pigm.* **2020**, 176, 108179. doi 10.1016/j.dyepig.2019.108179

4. Zhao H., Wang Y., Wang Y., He G., Xue M., Guo P., Dai B., Liu Z., Qi Y. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 19176–19181. doi 10.1039/c4ra16069j
5. Cekaviciute M., Petrauskaite A., Nasiri S., Simokaitiene J., Volyniuk D., Sych G., Budreckiene R., Grazulevicius J.V. *Molecules.* **2020**, *25*, 445. doi 10.3390/molecules25030445
6. Bala I., Ming L., Yadav R.A.K., De J., Dubey D.K., Kumar S., Singh H., Jou J.H., Kailasam K., Pal S.K. *ChemistrySelect.* **2018**, *3*, 7771–7777. doi 10.1002/slct.201801715
7. Zhang J., Bai Y., Wei Q., Cao L., Wang T., Ge Z. *J. Mater. Chem. C.* **2020**, *8*, 11771–11777. doi 10.1039/d0tc02566f
8. Zhang J., Chen Q., Fan Y., Qiu H., Ni Z., Li Y., Yin S. *Dyes Pigm.* **2021**, *193*, 109500. doi 10.1016/j.dyepig.2021.109500
9. Min X., Fang T., Li L., Li C., Zhang Z.P., Zhang X.E., Li F. *Nanoscale.* **2020**, *12*, 2340–2344. doi 10.1039/c9nr09788k
10. Gu P., Chen B., Zhai T., Li Q., Zuo X., Wang L., Qin A., Zhou Y., Shen J. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2021**, *13*, 19660–19667. doi 10.1021/acami.1c02128
11. Luo Y., Gan S., Zhang W., Jia M., Chen L., Redshaw C., Tao Z., Xiao X. *Mater. Chem. Front.* **2022**. doi 10.1039/d2qm00084a
12. Zhou C., Han X., Liao G., Zhou C., Jin P., Guo Y., Gao H., Zhang Y., Yang S., Sun J. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 2868–2873. doi 10.1002/slct.201900294
13. Li M., Ruan S., Yang H., Zhang Y., Yang Y., Song J., Xu X., Wang Z., Wang S. *Dalt. Trans.* **2020**, *49*, 15299–15309. doi 10.1039/d0dt02888f
14. Na N., Wang F., Huang J., Niu C., Yang C., Shang Z., Han F., Ouyang J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 35459–35462. doi 10.1039/c4ra05095a
15. Tang A., Yin Y., Chen Z., Fan C., Liu G., Pu S. *Tetrahedron.* **2019**, *75*, 130489. doi 10.1016/j.tet.2019.130489
16. Li Y., Xu K., Si Y., Yang C., Peng Q., He J., Hu Q., Li K. *Dyes Pigm.* **2019**, *171*, 107682. doi 10.1016/j.dyepig.2019.107682
17. Ma H., Wu R., Xiong J., Guo H., Yang F. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 11746–11751. doi 10.1039/d0nj02412k
18. Chen J., Zhou B., Li Y., Zheng L., Guo H., Yang F. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 1373–1380. doi 10.1039/d0nj05098a
19. Chen S., Jiang S., Guo H., Yang F. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2021**, *248*, 119191. doi 10.1016/j.saa.2020.119191
20. Zha B., Fang S., Chen H., Guo H., Yang F. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2022**, *269*, 120765. doi 10.1016/j.saa.2021.120765
21. Chen J., Huang X., Tang H., Guo H., Yang F. *Dyes Pigm.* **2022**, *207*, 110705. doi 10.1016/j.dyepig.2022.110705
22. Kajjam A.B., Didar S., Allen M.J.J. *Photochem. Photobiol. A Chem.* **2022**, *431*, 114036. doi 10.1016/j.jphotochem.2022.114036
23. Li Y., Xu K., Si Y., Yang C., Peng Q., He J., Hu Q., Li K. *Dyes Pigm.* **2019**, *171*, 107682. doi 10.1016/j.dyepig.2019.107682
24. Fang W., Zhao W., Pei P., Liu R., Zhang Y., Kong L., Yang J. *J. Mater. Chem. C.* **2018**, *6*, 9269–9276. doi 10.1039/c8tc02973c
25. Gundu S., Kim M., Mergu N., Son Y.A. *Dyes Pigm.* **2017**, *146*, 7–13. doi 10.1016/j.dyepig.2017.06.043
26. Khan F., Urbonas E., Volyniuk D., Grazulevicius J.V., Mobin S. M., Misra R. *J. Mater. Chem. C.* **2020**, *8*, 13375–13388. doi 10.1039/d0tc03136d
27. Wu Y., Zheng S., Ye Y., Guo H., Yang F. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2021**, *412*, 113219. doi 10.1016/j.jphotochem.2021.113219
28. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershova A.I., Ershov O.V. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *76*, 153232. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153232
29. Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 760–766. [Bardasov I.N., Alekseeva A.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1002–1007.] doi 10.1134/S1070428022070090
30. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Tafeenko V.A., Ershov O.V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.012
31. Алексеева А.Ю., Дианов Н.П., Ященко Н.Н., Житарь С.В., Бардасов И.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 705–710. [Alekseeva A.U., Dianov N.P., Yashchenko N.N., Zhitar' S.V., Bardasov I.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 763–767.] doi 10.1134/S1070428020050061
32. Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Мельник Е.А., Ершова А.И., Ершов О.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 961–966. [Bardasov I.N., Alekseeva A.Y., Mel'nik E.A., Ershova A.I., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1063–1067.] doi 10.1134/S1070428021070058
33. Федосеев С.В., Ершова А.И., Липин К.В., Мельник Е.А., Ершов О.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 1193–1196. [Fedoseev S.V., Ershova A.I., Lipin K.V., Mel'nik E.A., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1361–1364.] doi 10.1134/S1070428021080170
34. Ершов О.В., Михайлов Д.Л., Бардасов И.Н., Иевлев М.Ю., Беликов М.Ю. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 869–873. [Ershov O.V., Mikhailov D.L., Bardasov I.N., Ievlev M.Y., Belikov M.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 886–890.] doi 10.1134/S1070428017060124

Synthesis and Aggregation-Induced Emission of (Z)-6-Alkylamino-2-amino-4-(2-aryl-1-cyanovinyl)pyridine-3,5-dicarbonitriles

I. N. Bardasov* and A. U. Alekseeva

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia

**e-mail: bardasov.chem@mail.ru*

Received August 1, 2022; revised August 23, 2022; accepted August 24, 2022

(Z)-6-alkylamino-2-Amino-4-(2-aryl-1-cyanovinyl)pyridine-3,5-dicarbonitriles were obtained by reaction of (Z)-2-amino-4-(2-aryl-1-cyanovinyl)-6-chloropyridine-3,5-dicarbonitriles with various amines, including biologically active ones. The study of the spectral-luminescent properties showed the solid state fluorescence with a maxima at 472–562 nm and its absence in solutions. An increase in the volume fraction of water in solutions above a certain level caused the appearance of fluorescence due to the formation of aggregates. The enhancement of fluorescence upon addition of the viscous solvent glycerol confirmed the presence of aggregation-induced emission of the synthesized compounds.

Keywords: α -cyanostilbazoles, nucleophilic substitution, solid state fluorescence, aggregation-induced emission

СИНТЕЗ, ДОКИНГ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИМЕТАБОЛИТОВ НА ОСНОВЕ УРАЦИЛОВ И 5-ЗАМЕЩЕННЫХ 2,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИН- 4(3H)-ОНОВ

© 2023 г. А. А. Арутюнян^{a, *}, А. С. Сумбатьян^a, А. А. Амбарцумян^{b, **}, Г. А. Паносян^a,
А. С. Григорян^a, Г. М. Степанян^a, Р. Е. Мурадян^a

^a Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

^b Научно-производственный центр «Армбиотехнология» НАН Республики Армения,

Армения, 0056 Ереван, ул. Горджяна, 14

*e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

**e-mail: arthambardzumyan@gmail.com

Поступила в редакцию 22.07.2022 г.

После доработки 22.08.2022 г.

Принята к публикации 23.08.2022 г.

5-Замещенные 2,4-диметил-1,6-дигидропиримидин-6-оны введены во взаимодействие с ароматическими альдегидами с образованием 5-замещенных (Z)-2-(2-арил)-1-этилпиримидин-6-онов, а в реакции 5-(4-фторбензил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-она с 4-фторбензальдегидом – синтезирован 5-(4-фторбензил)-2,6-бис[(E)-4-фторстирил]пиримидин-4(3H)-он. Урацил и 5-фторурацил алкилировали 4-метокси-2-хлорметилбензальдегидом, полученные 3-[2,4-диоксо- и 5-фтор-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H-ил)метил]-4-метоксибензальдегиды конденсировали с 5-замещенными 2,4-диметил-1,6-дигидропиримидин-6-онами с образованием 1-{5[(E)-2-(5-бутил-, арилметил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}урацила, -5-фторурацила и -5-бром-урацила. Приведены результаты докинг-исследований и данные антибактериальной, противоопухолевой и антимоноаминоксидазной активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: 5-замещенные 2,6-диметилпиримидин-4(3H)-оны, 5-замещенные (Z)-2-[(2-арил)-винил]-6-метилпиримидинпиримидин-4(3H)-оны, 5-(4-фторбензил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он, 5-(4-фторбензил)-2,6-бис[(E)-4-фторстирил]пиримидин-4(3H)-он, урацил, 5-галогенурацилы, 4-метокси-3-хлорметилбензальдегид, N-алкилирование, 1-(5-{(E)-2-[5-(н-бутил-, бензил-, 4-фторбензил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]винил}-2-метоксибензил)-5-(пиримидин-, 5-фторпиримидин-, 5-бромпиримидин-)-2,4(1H,3H)-дионы, докинг, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749223090082, **EDN:** XUJSOM

ВВЕДЕНИЕ

Поиск активных противоопухолевых соединений на основе замещенных пиримидинов в качестве антиметаболитов обмена нуклеиновых кислот или препаратов иного цитотоксического действия продолжает оставаться в фокусе исследований медицинской химии [1]. Среди огромного числа синтезированных замещенных пиримидинов, стирил-

производные 5-замещенных 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов остаются недостаточно изученным классом соединений. В продолжение ранее начатых исследований в данном направлении [2], в настоящей работе нами синтезированы стирилпроизводные пиримидинов и пиримидиновые аналоги стильбена принципиально новой конструкции, в которых остаток стирилпиримидинов

скомбинирован через фенильный линкер с анти-метаболизмами пиримидинового обмена – урацилом, 5-бром- и 5-фторурацилом [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале, конденсацией замещенных ацетоуксусных эфиров **1a–e** с гидрохлоридом ацетамидина **2** в среде абсолютного спирта в присутствии этилата натрия получены исходные 5-замещенные 2,6-диметилпиримидин-4(3*H*)-оны **3a–e**, которые далее конденсировали с рядом ароматических альдегидов. Подтверждены более ранние данные [2, 4] о том, что в реакциях 5-замещенных 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов даже с избытком ароматических альдегидов в условиях совместного сплавления исходных реагентов в присутствии $ZnCl_2$ образуются исключительно 2-стирилпроизводные **5a–i**. Так, взаимодействие пиримидинона **3d** с двойным мольным количеством 4-нитро- и 4-бромбензальдегидов протекает региоспецифично с образованием исключительно 2-стирилпроизводных **5g** и **h** (схема 1).

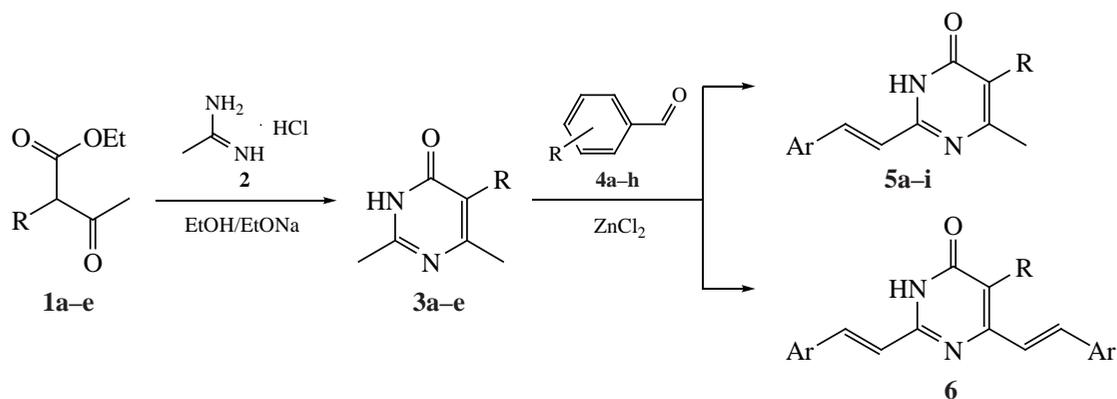
Такой ход реакции подтверждается присутствием интенсивного NOE сигнала между 5-метиленовым и 6-метильным протонами пиримидинона в спектрах NOESY. Вместе с тем установлено, что метильная группа в положении 6 кольца в 2,6-диметил-5-(4-фторбензил)-1,6-дигидро-6-пиримидиноне **3d** при взаимодействии с двукратным моль-

ным количеством 4-фторбензальдегида (**4b**) также вступает в реакцию конденсации с образованием 2,6-бисстирилпроизводного (схема 1). Очевидно, что такой путь реакции обусловлен совместным влиянием как электроотрицательной 4-фторбензильной группы, так и высокой карбонильной активностью 4-фторбензальдегида, поскольку в других сочетания исходных реагентов бис-производные не образуются. Хотя (4-фтор)фенилметильная группа в положении 5 кольца не может непосредственно принимать участие в сопряжении с системой ненасыщенных связей пиримидина, наивысшая электроотрицательность и небольшой размер атома фтора создают возможности для эффективных внутри- и межмолекулярных F- π взаимодействий [5], что, по-видимому, объясняет образование 2,4-бисстирилпроизводного.

Для реализации идеи конструирования гетероциклических аналогов *транс*-стильбена на основе пиримидинов-антиметаболитов урацила, 5-бром- и 5-фторурацилов **7a–c** и 5-замещенных 2,6-диметилпиримидин-4(3*H*)-онов **3a–e** в качестве липофильного линкера нами был выбран фрагмент 1,3,4-замещенного бензола (схема 2).

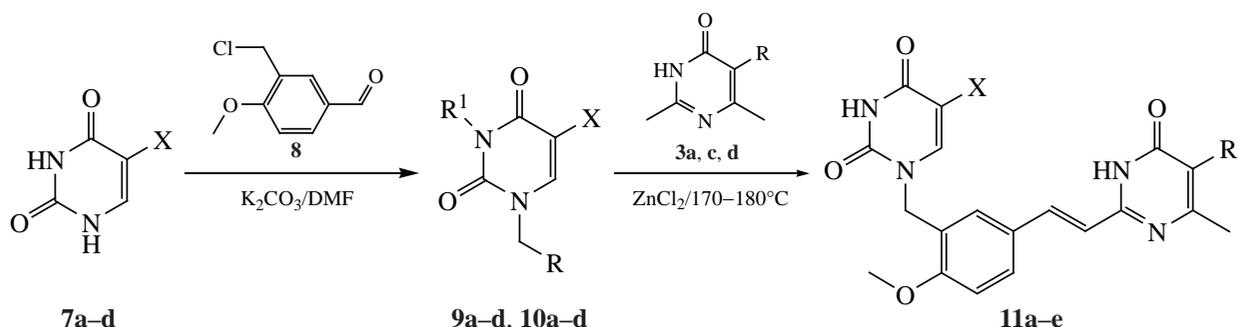
Взаимодействием пиримидинонов **7a–d** с 4-метокси-3-хлорметилбензальдегидом **8** в среде ДМФА в присутствии K_2CO_3 получены 2 ряда производных урацилов: *N*¹-монопроизводные **9a–d** и

Схема 1



1a–e, **3a–e**, R = Bu (**a**), $(CH_2)_9Me$ (**b**), CH_2Ph (**c**), $CH_2(4-FC_6H_4)$ (**d**), $CH_2(3-NO_2-4-MeOC_6H_3)$ (**e**);
4a–h, R = 4-Me (**a**), 4-F (**b**), 4- NO_2 (**c**), 4-MeO (**d**), 2-F (**e**), 3- NO_2 (**f**), 4-Br (**g**), 4-Cl (**h**); **5a–h**, R = Bu,
 Ar = 4-MeC₆H₄ (**a**), R = $(CH_2)_9Me$, Ar = 4-FC₆H₄ (**b**), R = $(CH_2)_9Me$, Ar = 4- $NO_2C_6H_4$ (**c**), R = $(CH_2)_9Me$,
 Ar = 4-MeOC₆H₄ (**d**), R = 4-FC₆H₄, Ar = 2-FC₆H₄ (**e**), R = 4-FC₆H₄, Ar = 3- $NO_2C_6H_4$ (**f**), R = 4-FC₆H₄,
 Ar = 4- $NO_2C_6H_4$ (**g**), R = 4-FC₆H₄, Ar = 4-BrC₆H₄ (**h**), R = 4-FC₆H₄,
 Ar = 4-ClC₆H₄ (**i**); **6**, R = $CH_2(4-FC_6H_4)$, Ar = 4-FC₆H₄.

Схема 2



7a–d, X = H (a), F (b), Br (c), I (d); **9a–d**, R = 2-MeO-5-CHOC₆H₃, R¹ = H, X = H (a), F (b), Br (c), I (d);
10a–d, R = 2-MeO-5-CHOC₆H₃, R¹ = CH₂-(2-MeO-5-CHOC₆H₃), X = H (a), F (b), Br (c), I (d);
11a–e, X, R = H, Bu (a), F, Bu (b), F, Bz (c), F, 4-FC₆H₄ (d), Br, Bu (e).

*N*¹,*N*³-биспроизводные **10a–d**, которые легко разделяются ввиду нерастворимости бис-производных в щелочной среде (см. экспериментальную часть). Монопроизводные **9a–c** конденсировали с 5-замещенными 2,6-диметилпиримидин-4(3*H*)-онами **3a, c, d** совместным сплавлением в присутствии ZnCl₂ с образованием целевых соединений **11a–e**.

В спектре NOESY соединения **11d** также наблюдается интенсивный NOE-сигнал между 5-метиленовым и 6-метильным протонами пиримидинона, что подтверждает протекание реакции по 2-CH₃-группе пиримидинового кольца. С целью выяснения аффинности в отношении возможных клеточных мишеней и рационализации структурной модификации синтезированных арилвинилпиримидинов (лигандов) проведено их докинг-исследование в отношении комплекса РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) с протеинами NSP7 и NSP8 вируса SARS-CoV-2, киназным доменом рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) человека и дважды фосфорилированной митоген-активируемой протеинкиназой 14 (МАРК14) человека в комплексе с активатором фактора транскрипции (activating transcription factor, ATF2) (см. таблицу).

Согласно полученным результатам, изучаемые соединения умеренно взаимодействуют с РНК-зависимой РНК-полимеразой вируса SARS-CoV-2. Среди них сравнительно высокую энергию связывания (ΔG_0 выше -8.0 ккал/моль) демонстрируют 2-(4-нитростирил)производное **5g** и гибридные пиримидины на основе 5-фторурацила **11c** и **d**. Все

изучаемые соединения в докинг-экспериментах взаимодействуют с EGFR- и МАРК-рецепторами с энергией на 1–2 порядка выше по сравнению с энергией взаимодействия с рецепторами RdRp. В случае киназного домена EGFR человека 2-арилвинил-5-(4-фторбензил)пиримидины **5e, f, g, h** и производные 5-фторурацила **11c** и **d** демонстрируют очень высокие энергии взаимодействия (ΔG_0 выше -10.5 ккал/моль), в то время как соединения **5e** и **f** взаимодействуют с фосфорилированной рецепторами МАРК14 человека с энергией ΔG_0 , превышающей -10.5 ккал/моль.

Для сильного модулятора рецептора EGFR и протеинкиназы МАРК – (2-фторфенил)винилпроизводного **5e** – место (сайт) связывания и характер взаимодействий представлены на рисунке.

На рисунке *a* и *c* представлены общие пространственные модели взаимодействий лиганда с рецепторами, а на рисунке *b* и *d* представлены молекулярный механизм взаимодействий лиганда с аминокислотными остатками рецепторов (в приведенных случаях – Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия).

В приведенных примерах (2-фторфенил)винилпроизводное **5e** присоединяется к рецепторам непосредственно под β -щитами (см. рисунок, *a, b*) в активном центре белка, вызывая эффект конкурентного ингибирования тестируемых рецепторов. В обоих случаях происходят взаимодействия Ван-дер-Ваальса без вовлечения водородных связей. Следовательно, лиганды, характеризующиеся сильным взаимодействием с изучаемыми рецепторами, могут проявлять прогнозируемую биологическую активность.

Энергия связывания и константы диссоциации взаимодействия синтезированных соединений с рецепторами RdRp, EGFR и MAPK14

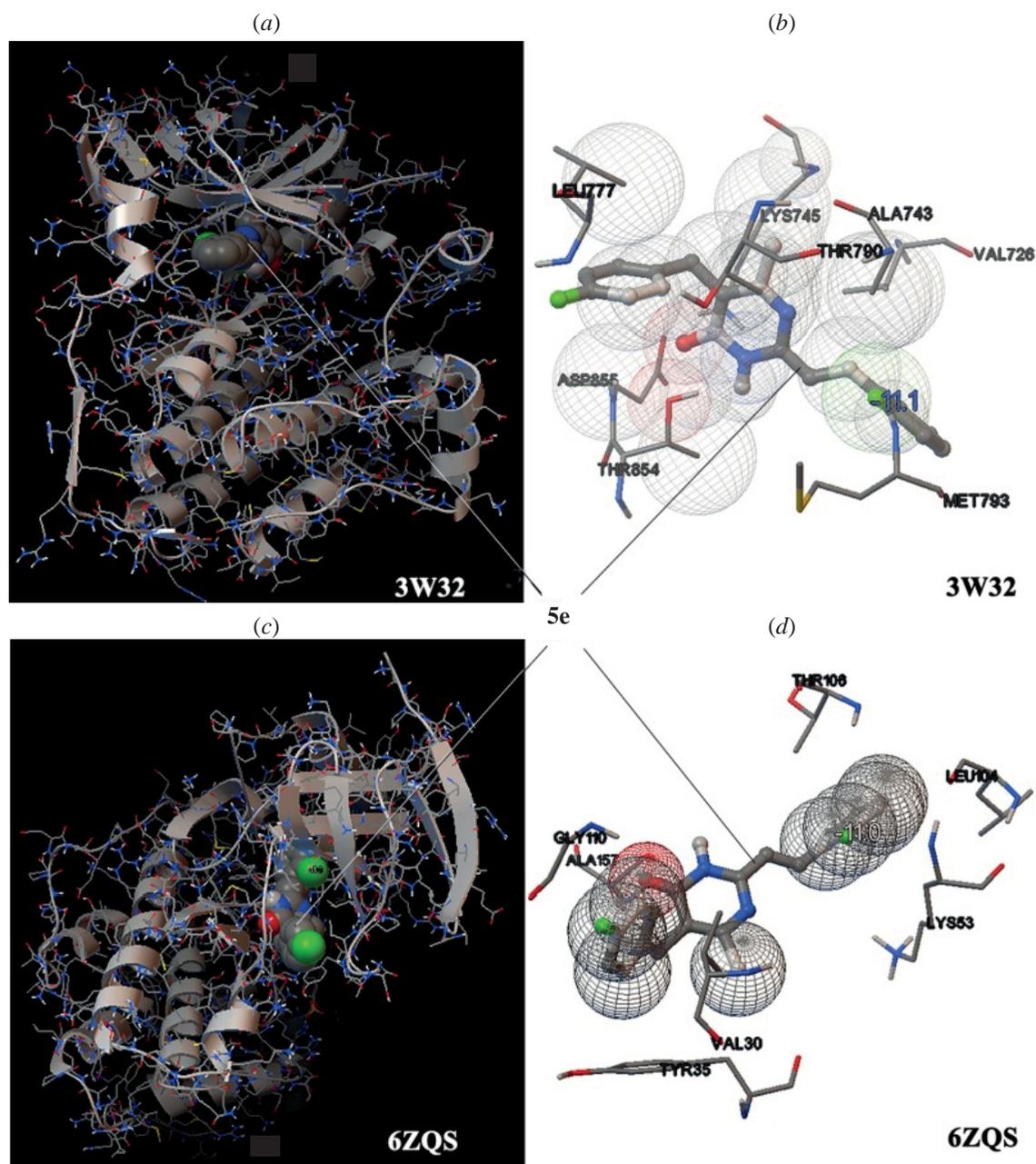
Лиганд	Комплекс RdRp с NSP7 и NSP8 pdb 7btf		Киназный домен EGFR человека pdb 3W32		2-Фосфорилированный MAPK14 человека в комплексе с ATF2 pdb 6zqs	
	ΔG_o , ккал/моль	K_D , μM	ΔG_o , ккал/моль	K_D , μM	ΔG_o , ккал/моль	K_D , μM
5a	-6.6	14.526	-8.6	0.4967	-9.5	0.1087
5b	-6.8	10.364	-8.7	0.4196	-9.0	0.2529
5c	-6.2	28.532	-8.3	0.8242	-8.8	0.3544
5d	-6.1	33.778	-7.3	4.4568	-8.0	1.3675
5e	-8.7	0.420	-11.1	0.0073	-11.0	0.0086
5f	-7.8	1.917	-11.4	0.0044	-10.5	0.0201
5g	-8.3	0.824	-10.7	0.0143	-9.1	0.2136
5h	-7.8	1.917	-10.6	0.0170	-9.2	0.1804
6	-8.6	0.497	-11.0	0.0086	-10.6	0.0170
9a	-6.3	24.101	-7.1	6.2464	-7.4	3.7646
9b	-6.8	10.364	-7.5	3.1800	-7.8	1.9165
9c	-6.3	24.101	-7.4	3.7646	-7.7	2.2689
9d	-6.2	28.532	-7.3	4.4568	-7.3	4.4568
10a	-6.8	10.364	-8.8	0.3544	-8.0	1.3675
10b	-7.4	3.765	-7.8	1.9165	-8.2	0.9757
10c	-7.3	4.457	-7.9	1.6189	-7.2	5.2763
10d	-7.3	4.457	-8.2	0.9757	-8.5	0.5880
11a	-7.7	2.269	-9.6	0.0919	-9.2	0.1804
11b	-7.5	3.180	-9.9	0.0554	-8.4	0.6962
11c	-8.2	0.976	-11.0	0.0086	-9.5	0.1087
11d	-8.2	0.976	-11.4	0.0044	-9.9	0.0554
11e	-7.1	6.246	-9.9	0.0554	-8.8	0.3544

Установлено, что 2-стирилпроизводное **5h** и 2 гибридных соединения на основе 5-фторурацила **11b**, **с** проявляют выраженную антибактериальную активность в отношении 2 штаммов грамположительных бактерий *S.aureus* 209.p и *B. megaterium* 258 и 2 штаммов грамотрицательных бактерий *Sh. flexneri* 6858 и *E. coli* 0-55 (диаметр зоны ингибирования роста бактерий 18–22 мм, аналогичный показатель препарата сравнения фуразолидона составляет 24–25мм).

Пиримидины **9c**, **11a** и **с**, наряду с низкой токсичностью, проявляют статистически достоверную противоопухолевую активность на модели саркомы 180 мышей, ингибируя рост опухолей на 48, 45 и 50%, соответственно (аналогичный показатель препарата сравнения 5-фторурацила составляет 40–50%).

В ряду синтезированных соединений производное урацила **9a** и 5-бромурасила **9c**, а также

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 9 2023



Пространственные модели взаимодействий соединения **5e** с рецепторами EGFR (a, b) и MAPK (c, d)

производное 5-фторурацила **11c** проявили тормозящее действие на фермент моноаминоксидазу в пределах 75, 82 и 75%, соответственно, в то же время 2 других фторсодержащих производных **9b** и **6**, напротив, активировали этот же фермент на 7 и 6%, соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные соединения – перекристаллизацией. ИК спектры снимали на спектрометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» («Thermo», США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Mercury 300 на частоте 300 и 75 МГц, соответственно, при 303 К. Химические сдвиги приведены для растворов $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$, 1:3, относительно сигнала внутреннего ТМС. Для подтверждения строения соединений и отнесения сигналов использованы методы двойного резонанса, а также

– перекристаллизацией. ИК спектры снимали на спектрометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» («Thermo», США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Mercury 300 на частоте 300 и 75 МГц, соответственно, при 303 К. Химические сдвиги приведены для растворов $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$, 1:3, относительно сигнала внутреннего ТМС. Для подтверждения строения соединений и отнесения сигналов использованы методы двойного резонанса, а также

двумерной корреляционной спектроскопии DEPT, HMQC и NOESY. Элементный анализ осуществляли на автоматическом элементном анализаторе «EA 3000 Eurovector» (Италия). Чистоту и индивидуальность соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silikagel 60 F₂₅₄ (Германия), проявление – УФ-облучением.

Техника проведения докинг-анализа и данные pdb для EGFR описаны ранее [6].

В докинг-исследованиях лигандов с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) SARS-Cov-2 использована модель кристаллической структуры RdRp SARS-Cov-2 в комплексе с белками NSP7 и NSP8 того же вируса (pdb 7BTF) с разрешением 2.95 Å при криоэлектронном микрофотографировании [7].

В докинг-исследованиях лигандов с рецептором митоген-активируемой протеинкиназы 14 (MAPK14 или p38α) использована модель кристаллической структуры дважды фосфорилированной MAPK14 человека в комплексе с ATF2 (pdb 6ZQS) с разрешением 1.95 Å при рентгеноструктурном анализе [8].

5-Замещенные 2,6-диметилпиримидин-4(3H)-оны 3b, d (общая методика). К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.46 г (0.02 моль) металлического натрия и 40 мл абсолютного этанола, прибавляли 0.95 г (0.01 моль) высушенного гидрохлорида ацетамида и 0.01 моль соответствующего этилового эфира оксокарбоновой кислоты **1b, d**. Смесь кипятили с обратным холодильником 6 ч, отгоняли этанол, к остатку приливали 10 мл воды и подкисляли АсОН до рН 6.0. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из водного спирта.

5-Децил-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он (3b) получен взаимодействием 2.70 г (0.01 моль) этил-2-ацетилдодеcanoата (**1b**). Выход 2.0 г (75.8%), т.пл. 97–99°C, R_f 0.40 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1657 (CO), 1614 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.86–0.91 м [3H, (CH₂)₉CH₃] 1.22–1.41 м (16H, 8CH₂), 2.14 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 2.30–2.36 м [2H, α-CH₂(CH₂)₉CH₃], 12.03 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.6 (CH₃), 20.3 (CH₂), 20.5 (CH₂),

22.0 (CH₂), 24.8 (CH₂), 27.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.92 (CH₂), 28.97 (CH₂), 29.00 (CH₂), 29.17 (CH₂), 31.2 (CH₂), 121.1, 153.8, 158.0, 162.2. Найдено, %: С 72.54; Н 10.83; N 10.70. С₁₆H₂₈N₂O. Вычислено, %: С 72.68; Н 10.67; N 10.59.

5-(4-Фторбензил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он (3d) получен взаимодействием 2.38 г (0.01 моль) этил-2-(4-фторбензил)-3-оксобутаноата (**1d**). Выход 1.8 г (77.6%), т.пл. 193–195°C, R_f 0.33 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1663 (CO), 1603 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.16 с (3H, CH₃), 2.23 с (3H, CH₃), 3.72 с (2H, CH₂), 6.86–6.94 м (2H, H^{3,3'}, C₆H₄), 7.14–7.21 м (2H, H^{2,2'}, C₆H₄), 12.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.4 (CH₃), 21.0 (CH₃), 29.3 (CH₂), 114.4 д (2C, C^{3,3'}, C₆H₄, J_{C,F} 20.9 Гц), 119.9, 129.2 д (2C, C^{2,2'}, C₆H₄, J_{C,F} 7.7 Гц), 135.4 д (C¹, C₆H₄, J_{C,F} 3.1 Гц), 154.9, 159.7, 160.5 д (C⁴, C₆H₄, J_{C,F} 243.5 Гц), 162.3. Найдено, %: С 67.44; Н 5.53; N 12.47. С₁₃H₁₃FN₂O. Вычислено, %: С 67.23; Н 5.64; N 12.06.

5-(4-Метокси-3-нитробензил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он (3e). К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.23 г (0.01 моль) металлического натрия в 30 мл абсолютного этанола, прибавляли 1.30 г (0.01 моль) этил-3-оксобутаноата и 2.01 г (0.01 моль) 1-метокси-2-нитро-4-(хлорметил)бензола и смесь кипятили с обратным холодильником 6 ч. К смеси прибавляли 0.95 г (0.01 моль) высушенного гидрохлорида ацетамида, раствор 0.46 г (0.02 моль) металлического натрия в 40 мл абсолютного спирта, кипятили 6 ч и обрабатывали вышеописанным способом. Выход 1.6 г (55.4%), т.пл. 257–258°C, R_f 0.45 (изопропанол–дихлорэтан, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1650 (CO), 1612 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.20 с (3H, CH₃), 2.24 с (3H, CH₃), 3.74 с (2H, CH₂), 3.91 с (3H, OCH₃), 7.10 д (1H, H⁵, C₆H₃, J 8.5 Гц), 7.44 д.д (1H, H⁶, C₆H₃, J 8.5, 2.2 Гц), 7.64 д (1H, H², C₆H₃, J 2.2 Гц), 12.30 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.5 (CH₃), 21.1 (CH₃), 29.0 (CH₂), 55.9 (OCH₃), 113.3 (CH), 119.4, 124.1 (CH), 132.2, 133.3 (CH), 139.0, 150.3, 155.2, 159.8, 162.3. Найдено, %: С 58.38; Н 5.17; N 14.67. С₁₄H₁₅N₃O₄. Вычислено, %: С 58.13; Н 5.23; N 14.53.

5-Замещенные (Z)-2-(2-арил)-1-этинилпиримидин-6-оны 5a–h (общая методика). Смесь

0.01 моль 5-замещенного 2,4-диметил-1,6-дигидропиримидин-6-она **3a-e**, 0.015 моль ароматического альдегида **4a-h** и 2.0 г (0.015 моль) безводного $ZnCl_2$ нагревали при 170–180°C на бане Вуда 1 ч. После охлаждения остаток растирали с водой, спиртом, фильтровали и сушили. Полученные соединения очищали перекристаллизацией из 90% $AcOH$ или ДМФА.

5-Бутил-6-метил-2-[(E)-(4-метилфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5a) получен взаимодействием 1.80 г (0.01 моль) пиримидина **3a** с 2.04 г (0.015 моль) 4-метилбензальдегидом (**4a**). Выход 2.2 г (78.0%), т.пл. 205–207°C, R_f 0.73 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3283 сл. ($NHCO$), 1651 (CO), 1607 ($C=C-C=N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.96 т (3H, CH_3Bu , J 7.0 Гц), 1.32–1.50 м (4H, $\beta,\gamma-CH_2$, Bu), 2.25 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 2.36–2.45 м (2H, $\alpha-CH_2$, Bu), 6.70 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 15.1 Гц), 7.14–7.19 м (2H, $H^{3,3'}$, C_6H_4), 7.39–7.44 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.75 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 15.1 Гц), 11.98 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 20.78 (CH_3), 20.82 (CH_3), 22.2 (CH_2), 24.8 (CH_2), 30.0 (CH_2), 119.4 (CH), 122.0, 127.0 (2CH), 128.9 (2CH), 132.3, 137.2 (CH), 138.4, 151.8, 158.3, 162.3. Найдено, %: C 76.43; H 8.05; N 9.80. $C_{18}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: C 76.56; H 7.85; N 9.92.

5-Децил-6-метил-2-[(E)-(4-фторфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5b) получен взаимодействием 2.64 г (0.01 моль) пиримидина **3b** с 1.86 г (0.015 моль) 4-фторбензальдегидом (**4b**). Выход 2.8 г (75.7%), т.пл. 158–160°C, R_f 0.60 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (CO), 1600 ($C=C-C=N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.85–0.91 м [3H, $(CH_2)_9CH_3$], 1.20–1.49 м (16H, $8CH_2$), 2.24 с (3H, CH_3), 2.36–2.44 м [2H, $\alpha-CH_2(CH_2)_9CH_3$], 6.69 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 16.1 Гц), 7.05–7.13 м (2H, $H^{3,3'}$, C_6H_4F), 7.52–7.59 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4F Гц), 7.76 д (1H, $CH=CHC_6H_4F$, J 16.1 Гц), 12.21 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 27.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.96 (CH_2), 29.00 (CH_2), 29.04 (CH_2), 29.3 (CH_2), 31.2 (CH_2), 115.3 д (2C, $C^{3,3'}$, C_6H_4F , $J_{C,F}$ 21.8 Гц), 120.3 д ($=CHC_6H_4F$, $J_{C,F}$ 2.1 Гц), 128.9 д (2C, $C^{2,2'}$, C_6H_4F , $J_{C,F}$ 8.2 Гц), 131.5 д (C^1 , C_6H_4F , $J_{C,F}$ 3.3 Гц), 135.9 ($=CH$), 151.5, 158.4, 162.1, 162.5 д (C^4 , C_6H_4F , $J_{C,F}$ 248.8 Гц). Найдено, %: C 74.28; H

8.67; N 7.75. $C_{23}H_{31}FN_3O_3$. Вычислено, %: C 74.56; H 8.43; N 7.56.

5-Децил-6-метил-2-[(E)-(4-нитрофенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5c) получен взаимодействием 2.64 г (0.01 моль) пиримидина **3b** с 2.27 г (0.015 моль) 4-нитробензальдегидом (**4c**). Выход 2.8 г (75.7%), т.пл. 190–192°C, R_f 0.55 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (CO), 1595 ($C=C-C=N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.85–0.93 м [3H, $(CH_2)_9CH_3$], 1.21–1.49 м (16H, $8CH_2$), 2.27 с (3H, CH_3), 2.37–2.45 м [2H, $\alpha-CH_2(CH_2)_9CH_3$], 6.96 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 16.2 Гц), 7.74–7.80 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.86 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 16.2 Гц), 8.20–8.26 м (2H, $H^{3,3'}$, C_6H_4), 12.29 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 20.7 (CH_3), 22.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 27.7 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.91 (CH_2), 28.96 (CH_2), 29.00 (CH_2), 29.2 (CH_2), 31.2 (CH_2), 123.4 (CH), 123.5 (2CH), 124.6 (CH), 127.8 (2CH), 134.5, 141.4, 147.2, 150.9, 158.2, 161.8. Найдено, %: C 69.55; H 7.59; N 10.72. $C_{23}H_{31}N_3O_3$. Вычислено, %: C 69.49; H 7.86; N 10.57.

5-Децил-6-метил-2-[(E)-(4-метоксифенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5d) получен взаимодействием 2.64 г (0.01 моль) пиримидина **3b** с 2.04 г (0.015 моль) 4-метоксибензальдегидом (**4d**). Выход 3.0 г (78.9%), т.пл. 169–171°C, R_f 0.52 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1649 (CO), 1606 ($C=C-C=N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.86–0.91 м [3H, $(CH_2)_9CH_3$], 1.21–1.46 м (16H, $8CH_2$), 2.24 с (3H, CH_3), 2.35–2.42 м [2H, $\alpha-CH_2(CH_2)_9CH_3$], 3.82 с (3H, OCH_3), 6.60 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 16.0 Гц), 6.86–6.92 м (2H, $H^{3,3'}$, C_6H_4), 7.44–7.49 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.73 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 16.0 Гц), 12.06 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.0 (CH_2), 25.1 (CH_2), 27.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.95 (CH_2), 28.98 (CH_2), 29.03 (CH_2), 29.2 (CH_2), 31.2 (CH_2), 54.6 (OCH_3), 113.8 (2CH), 117.9 (CH), 121.8 (CH), 127.7, 128.5 (2CH), 137.0, 151.9, 158.4, 160.1, 162.1. Найдено, %: C 75.48; H 8.74; N 7.51. $C_{24}H_{34}N_2O_2$. Вычислено, %: C 75.35; H 8.96; N 7.32.

6-Метил-5-(4-фторбензил)-2-[(E)-(2-фторфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5e) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d** с 1.86 г (0.015 моль) 2-фторбензальдегидом (**4e**). Выход 2.7 г (79.9%), т.пл. 302–304°C, R_f 0.57

(этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1644 (CO), 1578 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.27 с (3H, CH_3), 3.78 с (2H, CH_2), 6.88–6.96 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$), 6.90 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{F-para}$, J 16.2 Гц), 7.09–7.16 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$), 7.16–7.25 м (3H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$ и 1H $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$), 7.30–7.39 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$), 7.59–7.65 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$), 7.94 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$, J 16.2 Гц), 12.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH_3), 29.6 (CH_2), 114.3 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 115.5 д (C^3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.8 Гц), 121.1 (CH), 122.7 д (CH $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$, $J_{\text{C,F}}$ 2.8 Гц), 129.2 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.7 Гц), 130.2 (CH), 130.3 д (CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$, $J_{\text{C,F}}$ 10.6 Гц), 135.3 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 152.2, 159.9, 160.4 д (C^2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$, $J_{\text{C,F}}$ 252.4 Гц), 160.5 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$, $J_{\text{C,F}}$ 242.9 Гц), 162.2. Найдено, %: C 70.73; H 4.52; N 8.47. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.00; H 4.77; N 8.28.

6-Метил-2-[(E)-(3-нитрофенил)винил]-5-(4-фторбензил)пиримидин-4(3H)-он (5f) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d** с 2.27 г (0.015 моль) 3-нитробензальдегидом (**4f**). Выход 2.8 г (76.7%), т.пл. 242–244°C, R_f 0.67 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1643 (CO), 1582 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.27 с (3H, CH_3), 3.79 с (2H, CH_2), 6.89–6.97 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.00 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 16.2 Гц), 7.19–7.26 м (3H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.66 д.д (1H, H^5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 8.2, 7.8 Гц), 7.91 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 16.2 Гц), 7.95 уш.д (1H, H^6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, 7.8 Гц), 8.18 д.д.д (1H, H^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 8.2, 2.2, 1.0 Гц), 8.36 д.д (1H, H^2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, 2.2, 1.6 Гц), 12.41 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH_3), 29.6 (CH_2), 114.4 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 121.4 (CH), 121.6, 123.0 (CH), 123.2 (CH), 129.3 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.8 Гц), 129.7 (CH), 132.8 (CH), 135.12 (CH), 135.14 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 136.8, 148.1, 151.7, 159.8, 160.5 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 243.2 Гц), 162.2. Найдено, %: C 65.58; H 4.22; N 11.67. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.75; H 4.41; N 11.50.

6-Метил-2-[(E)-(4-нитрофенил)винил]-5-(4-фторбензил)пиримидин-4(3H)-он (5g) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d** с 2.27 г (0.015 моль) 4-нитробензальдегидом (**4c**). Выход 3.0 г (82.2%), т.пл. 306–308°C, R_f

0.64 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1643 (CO), 1584 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.27 с (3H, CH_3), 3.79 с (2H, CH_2), 6.89–6.97 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.00 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 16.1 Гц), 7.18–7.25 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.76–82 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.89 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 16.1 Гц), 8.22–8.27 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 12.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2 (CH_3), 29.6 (CH_2), 114.4 д (2C, $\text{CH}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 121.8 (CH), 123.6 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 124.6 (CH), 127.9 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 129.3 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.8 Гц), 135.2, 141.3, 147.3, 151.7, 159.8, 160.5 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 242.8 Гц), 162.1. Найдено, %: C 65.40; H 4.63; N 11.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.75; H 4.41; N 11.50.

2-[(E)-(4-Бромфенил)винил]-6-метил-5-(4-фторбензил)пиримидин-4(3H)-он (5h) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d** с 2.78 г (0.015 моль) 4-бромбензальдегидом (**4g**). Выход 3.0 г (82.2%), т.пл. 288–290°C, R_f 0.53 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1643 (CO), 1584 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.25 с (3H, CH_3), 3.78 с (2H, CH_2), 6.81 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Br}$, J 16.1 Гц), 6.88–6.96 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.17–7.24 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.44–7.55 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.77 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Br}$, J 16.1 Гц), 12.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH_3), 29.6 (CH_2), 114.3 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 121.0 (CH), 122.6, 128.7 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 128.8, 129.2 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.7 Гц), 131.4 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 131.9 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 134.0, 135.2 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 152.2, 159.8, 160.5 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 243.4 Гц), 162.1. Найдено, %: C 65.40; H 4.63; N 11.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 60.17; H 4.04; N 7.02.

6-Метил-5-(4-фторбензил)-2-[(E)-(4-хлорфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5i) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d** с 2.11 г (0.015 моль) 4-хлорбензальдегидом (**4h**). Выход 3.0 г (82.2%), т.пл. 258–260°C, R_f 0.52 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450 ш.с (NHCO), 1645 (CO), 1722, 1604 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.38 с (3H, CH_3), 3.81 с (2H, CH_2), 6.91–6.99 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.04 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Cl}$, J 16.2 Гц), 7.20–7.27 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.40–7.45 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.5–7.62 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.05 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Cl}$, J

16.2 Гц). Сигнал NH группы размыт. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH_3), 29.6 (CH_2), 114.3 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 20.8 Гц), 120.9 (CH), 121.0, 128.5 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 128.6 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 129.2 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.5 Гц), 133.6, 134.2, 135.2 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 136.4 (CH), 152.2, 159.8, 160.5 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 243.4 Гц), 162.2. Найдено, %: C 67.57; H 4.40; N 8.15. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 67.70; H 4.55; N 7.90.

5-(4-Фторбензил)-2,6-бис[(E)-2-(4-фторфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (6) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d**, 3.1 г (0.025 моль) 4-фторбензальдегида (**4b**) и 3.4 г (0.025 моль) ZnCl_2 в вышеописанных условиях. Выход 3.9 г (87.8%), т.пл. > 330°C, R_f 0.68 (изопропанол–дихлорэтан, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643, 1628 (CO), 1600 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.00 с (2H, CH_2), 6.81 д (1H, =CH, J 16.1 Гц), 6.90–6.98 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.06–7.18 м (4H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.23 д (1H, =CH, J 15.4 Гц), 7.24–7.32 м (2H_{аром}), 7.61–7.68 м (4H_{аром}), 7.86 д (1H, =CH, J 15.4 Гц), 7.94 д (1H, =CH, J 16.1 Гц), 12.33 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.3 (CH_2), 114.4 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 115.2 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.4 Гц), 115.5 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.5 Гц), 120.3 (CH), 120.5, 122.6 (CH), 129.2 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 8.2 Гц), 129.3 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 8.4 Гц), 129.5 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.8 Гц), 131.3 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.1 Гц), 132.4 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.2 Гц), 135.3 (CH), 136.0 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 136.9 (CH), 152.0, 154.3, 160.4 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 242.7 Гц), 162.2 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 248.0 Гц), 162.6 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 248.9 Гц), 162.9. Найдено, %: C 72.85; H 4.18; N 6.43. $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 72.96; H 4.31; N 6.30.

Моно- и биспроизводные пиримидинов 9a–d, 10a–d (общая методика). Смесь урацила **7a** или 5-галогенурацилов **7b–d** (0.01 моль), 2.2 г (0.012 моль) 4-метокси-3-хлорметилбензальдегида (**8**) и 2.76 г (0.02 моль) безводного K_2CO_3 в 20 мл безводного ДМФА нагревали при 90–100°C в течение 4–5 ч, прибавляли 50 мл 2%-ной KOH, оставляли на 1 ч при комнатной температуре, отфильтровали бис-производное и промывали его 2 порциями воды по 10 мл. Маточный раствор подкисляли AcOH до pH 4.0–5.0, оставляли на холоду в течение 4–5 ч, выпавший продукт отфильтровывали, промывали водой. Монопроизводные **9a–d** и биспроизводные **10a–d** очищали перекристаллизацией из 80%-ной AcOH.

вали, промывали водой. Монопроизводные **9a–d** и биспроизводные **10a–d** очищали перекристаллизацией из 80%-ной AcOH.

3-[[2,4-Диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил]метил]-4-метоксибензальдегид (9a) и 3,3'-[[2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил]бис(метилен)]бис(4-метоксибензальдегид) (10a) получены взаимодействием 1.12 г (0.01 моль) урацила **7a** с 2.2 г (0.012 моль) 4-метокси-3-хлорметилбензальдегидом (**8**). **Пиримидин 9a**. Выход 0.7 г (27%), т.пл. 209–210°C, R_f 0.72 (этилацетат–бензол, 1:5), ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3156, 3092 (сл., NH), 1725, 1678, 1628 (CO), 1601 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.99 с (3H, CH_3), 4.86 с (2H, CH_2), 5.48 д (1H, H^5 _{пиримидин}, J 7.9 Гц), 7.16 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.52 д (1H, H^6 _{пиримидин}, J 7.9 Гц), 7.73 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.84 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 9.85 с (1H, CHO), 11.07 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 46.1 (CH_2), 55.6 (CH_3), 100.8 (C^5), 110.6 (C^3 , C_6H_3), 124.7, 129.2, 130.5 (CH), 131.6 (CH), 144.7 (C_6), 150.5, 161.5, 163.0, 189.5 (CHO). Найдено, %: C 60.17; H 4.83; N 10.55. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.00; H 4.65; N 10.76. **Пиримидин 10a**. Выход 1.0 г (24.5%), т.пл. 190–192°C, R_f 0.69 (этилацетат–бензол, 1:5), ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3102 (сл., NH), 1682 (CO), 1604 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.977 с (3H, CH_3), 3.981 с (3H, CH_3), 4.97 с (2H, $\text{N}^1\text{–CH}_2$), 5.01 уш.с (2H, $\text{N}^3\text{–CH}_2$), 5.72 д (1H, H^5 _{пиримидин}, J 7.9 Гц), 7.11 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.16 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.22 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.71 д (1H, H^6 _{пиримидин}, J 7.9 Гц), 7.74 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.75 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.1 Гц), 7.85 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.1 Гц), 9.75 с (1H, CHO), 9.84 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 38.5 (CH_2), 47.5 (CH_2), 55.5 (CH_3), 55.6 (CH_3), 100.0, 110.0 (CH), 110.6 (CH), 124.3, 125.4, 125.9 (CH), 128.9, 129.1, 130.7 (CH), 130.8 (CH), 131.5 (CH), 143.9 (CH), 150.6, 161.1 (CO), 161.6 (CO), 189.4 (CHO), 189.5 (CHO). Найдено, %: C 64.83; H 4.68; N 6.70. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 64.70; H 4.94; N 6.86.

3-[[5-Фтор-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил]метил]-4-метоксибензальдегид (9b) и 3,3'-[[5-фтор-2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил]бис(метилен)]бис(4-метоксибензальдегид) (10b) получены взаимодействием

ем 1.30 г (0.01 моль) 5-фторурацила **7b** с 2.2 г (0.012 моль) 4-метокси-3-хлорметилбензальдегидом (**8**). **Пиримидин 9b**. Выход 0.9 г (32.4%), т.пл. 220–222°C, R_f 0.70 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3160 (сл., NH), 1708, 1678, 1666 (CO), 1599 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.00 с (3H, CH_3), 4.83 с (2H, CH_2), 7.16 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.76 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.82 д (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$, $J_{\text{H,F}}$ 6.5 Гц), 7.85 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 9.86 с (1H, CHO), 11.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 46.3 (CH_2), 55.6 (CH_3), 100.6 (CH), 124.3, 129.1 д ($\text{CH}=\text{CF}$, $J_{\text{C,F}}$ 33.3 Гц), 129.2, 130.7 (CH), 131.5 (CH), 139.4 д (CF, $J_{\text{C,F}}$ 231.8 Гц), 149.1, 156.8 д ($\text{CO}-\text{CF}$, $J_{\text{C,F}}$ 25.8 Гц), 161.5 (CO), 189.5 (CHO). Найдено, %: C 56.32; H 4.14; N 9.83. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 56.12; H 3.98; N 10.07. **Пиримидин 10b**. Выход 0.8 г (31.3%), т.пл. 180–182°C, R_f 0.71 (этилацетат–бензол, 1:5), ИК спектр, ν , см^{-1} : 3081 (сл., NH), 1710, 1682, 1659 (CO), 1603, 1585 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.97 с (3H, CH_3), 3.98 с (3H, CH_3), 4.96 с (2H, CH_2), 5.05 с (2H, CH_2), 7.12 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.17 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.30 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.77 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.77 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.1 Гц), 7.86 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.1 Гц), 8.05 д (1H, $\text{CH}=\text{CF}$, $J_{\text{H,F}}$ 6.2 Гц), 9.77 с (1H, CHO), 9.85 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 39.4 (CH_2), 47.7 (CH_2), 55.5 (CH_3), 55.6 (CH_3), 110.2 (CH), 110.7 (CH), 124.0, 124.7, 126.5 (CH), 128.6 д ($\text{CH}=\text{CF}$, $J_{\text{C,F}}$ 33.6 Гц), 129.0, 129.2, 130.7 (CH), 130.8 (CH), 131.5 (CH), 138.8 д (CF, $J_{\text{C,F}}$ 231.0 Гц), 149.1, 156.2 д ($\text{CO}-\text{CF}$, $J_{\text{C,F}}$ 26.0 Гц), 161.1 (CO), 161.6 (CO), 189.56 (CHO), 189.60 (CHO). Найдено, %: C 62.17; H 4.38; N 10.27. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 61.97; H 4.49; N 10.07.

3-[[5-Бром-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил]метил]-4-метоксибензальдегид (9c) и 3,3'-[[5-бром-2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил]бис(метилден)]бис(4-метоксибензальдегид) (10c) получены взаимодействием 1.91 г (0.01 моль) 5-бромурцила **7c** с 2.2 г (0.012 моль) 4-метокси-3-хлорметилбензальдегидом (**8**). **Пиримидин 9c**. Выход 0.8 г (23.7%), т.пл. 223–225°C, R_f 0.68 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3150, 3018 (сл., NH), 1694, 1668 (CO), 1622, 1604 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.98 с (3H, CH_3), 4.87 с (2H, CH_2), 7.14 д

(1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.75 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.84 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 7.99 с (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$), 9.84 с (1H, CHO), 11.63 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 46.6 (CH_2), 55.6 (CH_3), 94.8, 100.7 (C^3), 124.2, 129.2, 130.9 (CH), 131.6 (CH), 144.4 (C^6), 149.8, 158.9, 161.5, 189.5 (CHO). Найдено, %: C 46.17; H 3.50; N 8.13. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 46.04; H 3.27; N 8.26. **Пиримидин 10c**. Выход 1.1 г (33.9%), т.пл. 238–238°C, R_f 0.56 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3503, 3410 (сл., NH), 1707, 1691, 1683 (CO), 1607 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.96 с (3H, CH_3), 3.98 с (3H, CH_3), 5.00 с (2H, N^1-CH_2), 5.07 д (2H, N^3-CH_2 , J 0.9 Гц), 7.11 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.16 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.29 д.т (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1, 0.9 Гц), 7.76 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 7.78 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.86 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 8.21 с (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$), 9.76 с (1H, CHO), 9.85 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.1 (CH_2), 48.0 (CH_2), 55.5 (CH_3), 55.6 (CH_3), 93.9 (CBr), 110.2 (CH), 110.7 (CH), 123.9, 124.8, 126.6 (CH), 129.0, 129.2, 130.8 (CH), 131.0 (CH), 131.5 (CH), 143.8 (CH), 149.9, 158.1, 161.1 (CO), 161.6 (CO), 189.5 (CHO), 189.6 (CHO). Найдено, %: C 54.33; H 4.12; N 5.47. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 54.23; H 3.93; N 5.75.

3-[[5-Йод-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил]метил]-4-метоксибензальдегид (9d) и 3,3'-[[5-йод-2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил]бис(метилден)]бис(4-метоксибензальдегид) (10d) получены взаимодействием 5.34 г (0.01 моль) 5-йодурацила **7d** с 2.2 г (0.012 моль) 4-метокси-3-хлорметилбензальдегидом (**8**). **Пиримидин 9d**. Выход 1.0 г (25.9%), т.пл. 233–235°C, R_f 0.77 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3168, 3056 (сл., NH), 1689 (CO), 1603 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.99 с (3H, CH_3), 4.88 с (2H, CH_2), 7.15 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.75 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.85 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 8.06 с (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$), 9.85 с (1H, CHO), 11.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 46.6 (CH_2), 55.6 (CH_3), 67.3 (CI), 110.7 (CH), 124.3, 129.2, 130.9 (CH), 131.6 (CH), 149.3 (NCH), 150.2, 160.1, 161.6, 189.5 (CHO). Найдено, %: C 40.73; H 2.65; N 7.45. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 40.44; H 2.87; N 7.25. **Пиримидин 10d**. Выход 1.1 г (34.4%), т.пл. 185–187°C, R_f 0.60 (этилацетат–

бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3140, 3095 (сл., NH), 1676, 1660 (CO), 1603 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.95 с (3H, CH_3), 3.98 с (3H, CH_3), 4.98 с (2H, $\text{N}^1\text{-CH}_2$), 5.07 с (2H, $\text{N}^3\text{-CH}_2$), 7.09 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.15 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.27 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.75 д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 7.77 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.84 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 8.24 с (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$), 9.75 с (1H, СНО), 9.84 с (1H, СНО). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.2 (CH_2), 48.0 (CH_2), 55.5 (CH_3), 55.6 (CH_3), 66.0 (СI), 110.1 (СH), 110.7 (СH), 124.0, 124.9, 126.6 (СH), 129.0, 129.1, 130.8 (СH), 131.0 (СH), 131.5 (СH), 148.6 (NCH), 150.2, 159.1, 161.1 (CO), 161.6 (CO), 189.49 (СНО), 189.53.

Пиримидины 11а–е (общая методика). Получены совместным нагреванием эквимольных количеств (по 0.005 моль) исходных пиримидинов и 067 г (0.005 моль) ZnCl_2 в условиях синтеза стирилпроизводных **5а–h** и очищены (СНО) перекристаллизацией из ДМФА. Найдено, %: С 49.73; Н 3.41; N 5.18. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 49.46; Н 3.58; N 5.24.

(E)-1-{5-[2-(5-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (11а) получен конденсацией 0.90 г (0.005 моль) пиримидина **3а** и 1.30 г (0.005 моль) производного урацила **9а**, выход 1.55 г (73.5%), т.пл. 306–308°C, R_f 0.65 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3212, 3150, 3055 (сл., NH), 1717, 1695, 1642 (CO), 1614 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , Bu, J 7.0 Гц), 1.26–1.44 м (4H, $\beta,\gamma\text{-CH}_2$, Bu), 2.24 с (3H, CH_3), 2.37–2.43 м (2H, $\alpha\text{-CH}_2$, Bu), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.82 с (2H, NCH_2), 5.59 д.д (1H, H^5 , J 7.9, 2.1 Гц), 6.67 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.0 Гц), 7.11 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.31 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.0 Гц), 7.57 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.0 Гц), 7.66 д (1H, H^6 , J 7.9 Гц), 7.74 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.0 Гц), 11.26 уш.с (1H, NH), 12.15 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.8 (CH_3 , Bu), 21.0 (CH_2), 22.2 (CH_3), 24.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 46.5 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 100.9 (СH), 111.5 (СH), 118.2 (СH), 121.9, 124.8, 127.3 (СH), 127.5 (СH), 128.9 (СH), 137.3 (СH), 146.0, 150.9, 152.3, 158.1, 158.7 уш.с, 162.4 уш.с, 163.7. Найдено, %: С 65.53; Н 6.07; N 13.44. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.39; Н 6.20; N 13.26.

(E)-1-{5-[2-(5-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}-5-фторпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (11b) получен конденсацией 0.90 г (0.005 моль) пиримидина **3а** и 1.39 г (0.005 моль) производного 5-фторурацила **9b**, выход 1.60 г (72.7%), т.пл. 264–266°C, R_f 0.75 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440, 3156 (сл., NH), 1731, 1697, 1660 (CO), 1628 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , Bu), 1.23–1.44 м ($\beta,\gamma\text{-CH}_2$, Bu), 2.24 с (3H, CH_3), 2.36–2.43 м ($\alpha\text{-CH}_2$, Bu), 3.88 с (3H, OCH_3), 4.79 с (2H, NCH_2), 6.69 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.1 Гц), 7.11 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.33 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.58 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.1 Гц), 7.74 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.0 Гц), 8.08 д (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$, $J_{\text{H,F}}$ 6.8 Гц), 11.80 д (1H, NH, $J_{\text{H,F}}$ 5.1 Гц), 12.17 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.8 (CH_3 Bu), 21.1 (CH_2), 22.2 (CH_3), 24.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 46.9 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 111.4 (СH), 118.2 (СH), 121.9, 124.5, 127.33 (СH), 127.37, 128.6 (СH), 130.4 д (C^6 , $J_{\text{H,F}}$ 33.8 Гц), 137.3 (СH), 138.0, 141.1, 149.5, 152.2, 157.5 д (C^4 , $J_{\text{H,F}}$ 26.0 Гц), 158.0, 162.6 д (C^5 , $J_{\text{H,F}}$ 233.0 Гц).

(E)-1-{5-[2-(5-Бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}-5-фторпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (11c) получен конденсацией 1.07 г (0.005 моль) пиримидина **3с** и 1.39 г (0.005 моль) производного 5-фторурацила **9b**. Выход 3.3 г (69.6%), т.пл. 245–247°C, R_f 0.29 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450, 3160 (сл., NH), 1714, 1697, 1660 (CO), 1628, 1608 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH_3), 3.80 с (2H, CH_2), 3.88 с (3H, OCH_3), 4.79 с (2H, NCH_2), 6.73 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.0 Гц), 7.12 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.13–7.28 м (5H, C_6H_5), 7.34 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.0 Гц), 7.59 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.0 Гц), 7.78 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.0 Гц), 8.09 д (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$, $J_{\text{H,F}}$ 6.8 Гц), 11.80 д (1H, NH, $J_{\text{H,F}}$ 5.2 Гц), 12.33 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.6 (CH_3), 30.3 (CH_2), 46.9 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 111.4 (СH), 118.1, 120.7 (СH), 124.6, 125.7 (СH), 127.3, 127.4 (СH), 128.0 (2СH), 128.2 (2СH), 128.7 (СH), 130.4 д (C^6 , $J_{\text{C,F}}$ 33.4 Гц), 137.8 (СH), 138.0, 139.9, 149.5, 152.9, 157.8 д (C^4 , $J_{\text{C,F}}$ 27.4 Гц), 158.0, 158.9 д (C^5 , $J_{\text{C,F}}$ 236.0 Гц), 162.4. Найдено, %: С 65.62; Н 4.25; N 12.07. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.81; Н 4.89; N 11.81.

(E)-5-Фтор-1-(5-{2-[5-(4-фторбензил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]винил}-2-метоксибензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (11d) получен конденсацией пиримидина **3d** и 1.39 г (0.005 моль) производного 5-фторурацила **9b**. Выход 1.90 г (77.2%), т.пл. 241–243°C, R_f 0.60 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3150 (сл., NH), 1721, 1685, 1658 (CO), 1604 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.24 с (3H, CH₃), 3.77 с (2H, CH₂), 3.93 с (3H, OCH₃), 4.18 с (2H, NCH₂), 6.69 д (1H, CH=CH–C₆H₃, J 16.0 Гц), 6.88–6.96 м (2H, H^{3,3'}, C₆H₄F), 7.01 д (1H, H³, C₆H₃, J 8.6 Гц), 7.17–7.24 м (2H, H^{2,2'}, C₆H₄F), 7.44 д (1H, H⁶, C₆H₃, J 2.2 Гц), 7.50 д.д (1H, H⁴, C₆H₃, J 8.6, 2.2 Гц), 7.76 д (1H, CH=CH–C₆H₃, J 16.0 Гц), 7.79 д (1H, H⁶_{пиримидин}, $J_{H,F}$ 6.4 Гц), 11.67 уш.с (1H, NH), 12.20 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.3 (CH₃), 29.6 (CH₂), 46.3 (NCH₂), 55.3 (OCH₃), 110.7 (CH), 114.3 д (C^{3,3'}, C₆H₄F, $J_{C,F}$ 21.0 Гц), 118.3 (CH), 120.4, 124.1, 127.6, 128.5, 128.8, 129.1 д (C⁶, $J_{C,F}$ 32.2 Гц), 129.2 д (C^{2,2'}, C₆H₄F, $J_{C,F}$ 7.9 Гц), 136.5 д (C¹, C₆H₄F, $J_{C,F}$ 3.0 Гц), 137.3 (CH), 139.4 д (C⁵, $J_{C,F}$ 232.5 Гц), 149.2, 152.8, 157.0 д (C⁴, $J_{C,F}$ 26.7 Гц), 157.9, 159.9, 160.5 д (C⁴, C₆H₄F, $J_{C,F}$ 243.3 Гц), 162.2. Найдено, %: С 63.18; Н 4.33; N 11.67. C₂₆H₂₂F₂N₄O₄. Вычислено, %: С 63.41; Н 4.50; N 11.38.

(E)-5-Бром-1-{5-[2-(5-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (11e) получен конденсацией 0.90 г (0.00 моль) пиримидина **3a** с 1.70 г (0.005 моль) производного 5-бромуррацила **9c**. Выход 3.5 г (70.0%), т.пл. 248–250°C, R_f 0.64 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3480, 3155, 3040 (сл., NH), 1720, 1692, 1634 (CO), 1590 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.96 т (3H, CH₃, Bu, J 7.0 Гц), 1.33–1.50 м (4H, β, γ -CH₂, Bu), 2.32 с (3H, CH₃), 2.40–2.46 м (2H, α -CH₂, Bu), 3.95 с (3H, OCH₃), 4.87 с (2H, NCH₂), 6.76 д (1H, CH=CH–C₆H₃, J 16.2 Гц), 7.08 д (1H, H³, C₆H₃, J 8.6 Гц), 7.47 д (1H, H⁶, C₆H₃, J 2.1 Гц), 7.58 д.д (1H, H⁴, C₆H₃, J 8.6, 2.1 Гц), 7.93 д (1H, CH=CH–C₆H₃, J 16.2 Гц), 8.01 с (1H, H⁶_{пиримидин}), 11.67 с (1H, NH) и размытый по спектру сигнал NH группы. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.5 (CH₃, Bu), 18.8 (CH₂, Bu), 22.2 (CH₃), 24.6 (CH₂, Bu), 29.8 (CH₂, Bu), 46.7 (NCH₂), 55.5 (OCH₃), 94.8, 111.1 (CH), 115.0 уш.с, 122.3 (CH), 124.1 (CH), 126.9 (CH), 129.4 (CH),

129.6 (CH), 140.6, 144.6, 149.9, 153.1, 158.7, 159.0, 161.6. Найдено, %: С 55.41; Н 4.82; N 11.35. C₂₃H₂₅BrN₄O₄. Вычислено, %: С 55.10; Н 5.03; N 11.17.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые 5-замещенные (Z)-2-(2-арил)-1-этилпиримидин-6-оны, 5-(4-фторбензил)-2,6-бис[(E)-2-(4-фторфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он. Алкилирование урацила и 5-галогенурацилов 4-метокси-2-хлорметилбензальдегидом привело к получению ряда N¹-моно- и N¹,N³-биспроизводных, после чего монопроизводные конденсированы с 5-замещенными 2,4-диметил-1,6-дигидропиримидин-6-онами с образованием 1-5[(E)-2-(5-бутил-, арилметил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}урацила, 5-фторурацила и 5-бромуррацила. Проведено докинг-исследование соединений в отношении 3 типов рецепторов. В ряду синтезированных соединений выявлены производные с антибактериальной, антимоноаминоксидазной и противоопухолевой активностью.

Для одного гибридного производного 5-фторурацила с очень высокой энергией взаимодействия с киназным доменом EGFR человека (ΔG_o –11.0 кКал/моль) установлена положительная корреляция между прогнозируемой по методу молекулярного моделирования (докинга) и экспериментально подтвержденной противоопухолевой активностью.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арутюнян Артур Арменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0641-5453>

Сумбатян Анаит Сумбатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-5130>

Амбарцумян Артур Альбертович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9526-7768>

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

Григорян Анаит Суменовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-3338>

Степанян Грачья Мовсесович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7236-5947>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tylińska B., Wiatrak B., Czyżnikowska Z., Ciesla-Niechwiadowicz A., Gebarowska E., Janickaklos A. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 3825–3842. doi 10.3390/ijms22083825
2. Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Гукасян Г.Т., Данагулян Г.Г. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 612–619. [Harutyunyan A.A., Gukasyan G.T., Danagulyan G.G., Panosyan H.A., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 771–775.] doi 10.1134/S1070428018040164
3. Sanduja M., Gupta G., Virmani T. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2020**, *10*, 129–146. doi 10.7324/JAPS.2020.102019
4. Арутюнян А.А., Гукасян Г.Т., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Данагулян Г.Г. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 766–770. [Harutyunyan A.A., Gukasyan G.T., Danagulyan G.G., Panosyan H.A., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 771–775.] doi 10.1134/S1070428018050160
5. Li P., Maier J.M., Vik E.C., Yehl C.J., Dial B.E., Rickher A.E., Smith M.D., Pellechia P.J., Shimizu K.D. *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 1. doi 10.1002/anie.201702950
6. Hambardzumyan A.A., Hovsepian A.S., Hayrapetyan H.L., Chailyan S.G. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2021**, *27*, 1597–1604. doi 10.1007/s10989-021-10194-z
7. Gao Y., Yan L., Huang Y., Liu F., Zhao Y., Cao L., Wang T., Sun Q., Ming Z., Zhang L., Ge J., Zheng L., Zhang Y., Wang H., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Hua T., Zhang B., Yang X., Li J., Yang H., Liu Z., Xu W., Guddat L.W., Wang Q., Lou Zh., Rao Z. *Science.* **2020**, *368*, 779–782. doi 10.1126/science.abb7498
8. Kirsch K., Zeke A., Toke O., Sok P., Sethi A., Sebo A., Kumar G.S., Egri P., Poti A.L., Gooley P., Peti W., Bento I., Alexa A., Remeny A. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5769. doi 10.1038/s41467-020-19582-3

Synthesis, Docking and Biological Activity of Antimetabolites Based on Uraciles and 5-Substituted 2,6-Dimethylpyrimidin-4(3H)-ones

A. A. Harutyunyan^{a, *}, A. S. Sumbatyan^a, A. A. Hambardzumyan^{b, **}, H. A. Panosyan^a,
A. S. Grigoryan^a, H. M. Stepanyan^a, and R. E. Muradyan^a

^a Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry, NAS RA,
pr. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia

^b Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA, ul. Gyurjyan, 14, Yerevan, 0056 Armenia

*e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

**e-mail: arthambardzumyan@gmail.com

Received July 22, 2022; revised August 22, 2022; accepted August 23, 2022

5-Substituted 2,4-dimethyl-1,6-dihydropyrimidin-6-ones reacted with aromatic aldehydes to form 5-substituted (Z)-2-(2-aryl)-1-ethenylpyrimidin-6-ones, and in the reaction of 5-(4-fluorobenzyl)-2,6-dimethylpyrimidin-4(3H)-one with 4-fluorobenzaldehyde, 5-(4-fluorobenzyl)-2,6-bis[(E)-4-fluorostyryl]pyrimidin-4(3H)-one. Uracil and 5-fluorouracil were alkylated with 4-methoxy-2-chloromethylbenzaldehyde to give 2-[2,4-dioxo- and 5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2H)methyl]-4-methoxybenzaldehydes and are condensed with 5-substituted 2,4-dimethyl-1,6-dihydropyrimidin-6-ones to form 1-{5[(E)-2-(5-butyl-, arylmethyl-4-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl)vinyl]-2-methoxybenzyl}uracil, 5-fluorouracil, and 5-bromouracil. The results of docking studies and data on the antibacterial, antitumor, and antimonooxidase activity of the synthesized compounds are presented.

Keywords: 5-substituted 2,6-dimethylpyrimidin-4(3H)-ones, 5-substituted (Z)-2-[(2-aryl)vinyl]-6-methylpyrimidinepyrimidin-4(3H)-ones, 5-(4-fluorobenzyl)-2,6-dimethylpyrimidin-4(3H)-one, 5-(4-fluorobenzyl)-2,6-bis[(E)-4-fluorostyryl]pyrimidin-4(3H)-one, uracil, 5-halogenuracils, 4-methoxy-3-chloromethylbenzaldehyde, N-alkylation, 1-(5{(E)-2-[5-(n-butyl-, -benzyl-, 4-fluorobenzyl)-4-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]vinyl}-2-methoxybenzyl)-5-(pyrimidine-, 5-fluoropyrimidine-, 5-bromopyrimidine-)-2,4(1H,3H)-diones, docking, biological activity

КРУГОВЫЕ МИГРАЦИИ АРИЛАЗОГРУПП В СИСТЕМАХ ПЕНТАМЕТОКСИКАРБОНИЛ- И ПЕНТАМЕТИЛЦИКЛОПЕНТАДИЕНОВ

© 2023 г. Г. А. Душенко*, И. Е. Михайлов, В. И. Минкин

ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», НИИ физической и органической химии,
Россия, 344090, Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/2

*e-mail: gadushenko@sfedu.ru

Поступила в редакцию 05.09.2022 г.

После доработки 17.09.2022 г.

Принята к публикации 18.09.2022 г.

По данным квантовохимических расчетов САМ-В3LYP/6-311++G(d,p) внутримолекулярные миграции арилазогрупп в 5-арилазо-1,2,3,4,5-пентаметоксикарбонилциклопентадиенах происходят по диссоциативному механизму через промежуточное образование тесных ионных пар с низкими энергетическими барьерами ΔE_{ZPE}^\ddagger , бензонитрил, ккал/моль: 14.0 (Ar = C₆H₄NO₂-4) и 16.5 [Ar = C₆H₃(NO₂)₂-2,4]. В 5-арилазо-1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиенах осуществляются 1,5-сигматропные сдвиги арилазогрупп по периметру пятичленного кольца в конформерах с экзо-расположением азогруппы относительно кольца циклопентадиена со значительно более высокими активационными барьерами ΔE_{ZPE}^\ddagger , бензонитрил, ккал/моль: 30.3 (Ar = C₆H₄NO₂-4) и 27.5 [Ar = C₆H₃(NO₂)₂-2,4]. Расчетные и полученные нами ранее методом динамического ЯМР данные для этих соединений хорошо согласуются.

Ключевые слова: арилазопроизводные, соли арилдиазония, пентаметоксикарбонилциклопентадиен, пентаметилциклопентадиен, перегруппировка, миграции, расчеты DFT

DOI: 10.31857/S0514749223090094, **EDN:** ХТТСВУ

ВВЕДЕНИЕ

Азосоединения являются важным классом органических соединений и находят широкое применение в химии красителей, оптоэлектронике, биомедицине, пищевой, косметической промышленности и других областях [1]. Ароматические соли диазония служат структурными блоками в синтезе используемых в промышленности хромофоров, а также при модификации полимеров и наноматериалов [2–5]. Многие из них нестабильны и взрывоопасны, однако использование таких противоионов как тетрафторбораты, гексахлорфосфонаты или дисульфониимиды существенно повышает устойчивость солей диазония [6, 7]. Недавно обнаружено, что соли диазония с тозилатными и сульфонатными анионами являются устойчивыми, растворимыми в воде и полярных растворителях, а также высоко реакционноспособными [8, 9]. Нами пока-

зано, что арилазопроизводные пентаметоксикарбонилциклопентадиена также являются стабильными и удобными реагентами для введения арилазогрупп в соединения с N- и C-нуклеофильными центрами, поскольку легко вступают с ними в реакцию азосочетания в органических средах при комнатной температуре, образуя целевые соединения с высокими выходами [10–14]. С другой стороны, флуктуирующие циклопентадиены, в которых осуществляются миграции элементцентрированных заместителей по периферии пятичленного кольца [15–20], относятся к наиболее важному классу структурно нежестких соединений, исследование которых вносит вклад в понимание механизмов ключевых стадий сложных органических реакций, а некоторые из них можно рассматривать как прототипы молекулярных роторных моторов [21–25]. Поэтому изучение структуры и флуктуирующих

свойств арилазопроизводных пентаметоксикарбонилциклопентадиена и родственных соединений с метильными заместителями в циклопентадиеновом кольце является актуальной задачей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами при помощи методов ЯМР ^1H , ^{13}C были обнаружены и исследованы быстрые внутримолекулярные миграции арилазогрупп по периметру кольца циклопентадиена в 5-арилазо-1,2,3,4,5-пентаметоксикарбонилциклопентадиенах [Ar = $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4 (**1a**), $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ -2,4 (**1b**)], протекающие в растворе бензонитрила с энергетическими барьерами $\Delta G_{25^\circ\text{C}}^\ddagger$, 13.4 и 14.7 ккал/моль соответственно [26, 27]. Методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии установлено, что в растворах указанные соединения существуют в форме ковалентных азосоединений. Однако в кристаллическом состоянии по данным рентгеноструктурного анализа (РСА) и ИК спектроскопии соединение с одной нитрогруппой в арильном кольце представляет собой ионную пару – пентаметоксикарбонилциклопентадиенид арилдиазония **2a**, а соединение с 2 нитрозаместителями в арильном ядре существует как в форме ковалентного азосоединения **1b**, так и в виде соли арилдиазония **2b** [26, 27].

5-Арилазо-1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиены **3a**, **b** были получены реакцией солей арилдиазония с пентаметилциклопентадиеном, при этом образовывались дополнительные продукты азосочетания по метильным заместителям: 1-арилазометил-2,3,4,5-тетраметилциклопентадиен **4a**, **b** и 2-арилазометил-1,3,4,5-тетраметилциклопентадиен **5a**, **b**. Соединения **3a**, **b** при нагревании их растворов в бензонитриле при температуре вплоть до 160°C не проявляли флуктуирующих свойств в шкале времени метода ЯМР, в отличие от производных пентаметоксикарбонилциклопентадиена **1a**, **b** [12, 28].

Имеющиеся экспериментальные данные не позволяют оценить относительную устойчивость ковалентных и ионных форм указанных производных пентаметоксикарбонилциклопентадиена, а также выбрать один из альтернативных механизмов миграций арилазогрупп по периметру пятичленного кольца: 1,5- или 1,3-сигматропные сдвиги или рандомизация через образование тес-

ной ионной пары в соединениях **1a**, **b** и **3a**, **b**. Кроме того, структурная жесткость в шкале времени метода ЯМР соединений **3a**, **b** не позволяет определить величину активационного барьера возможных миграций арилазогрупп в кольце пентаметилциклопентадиена.

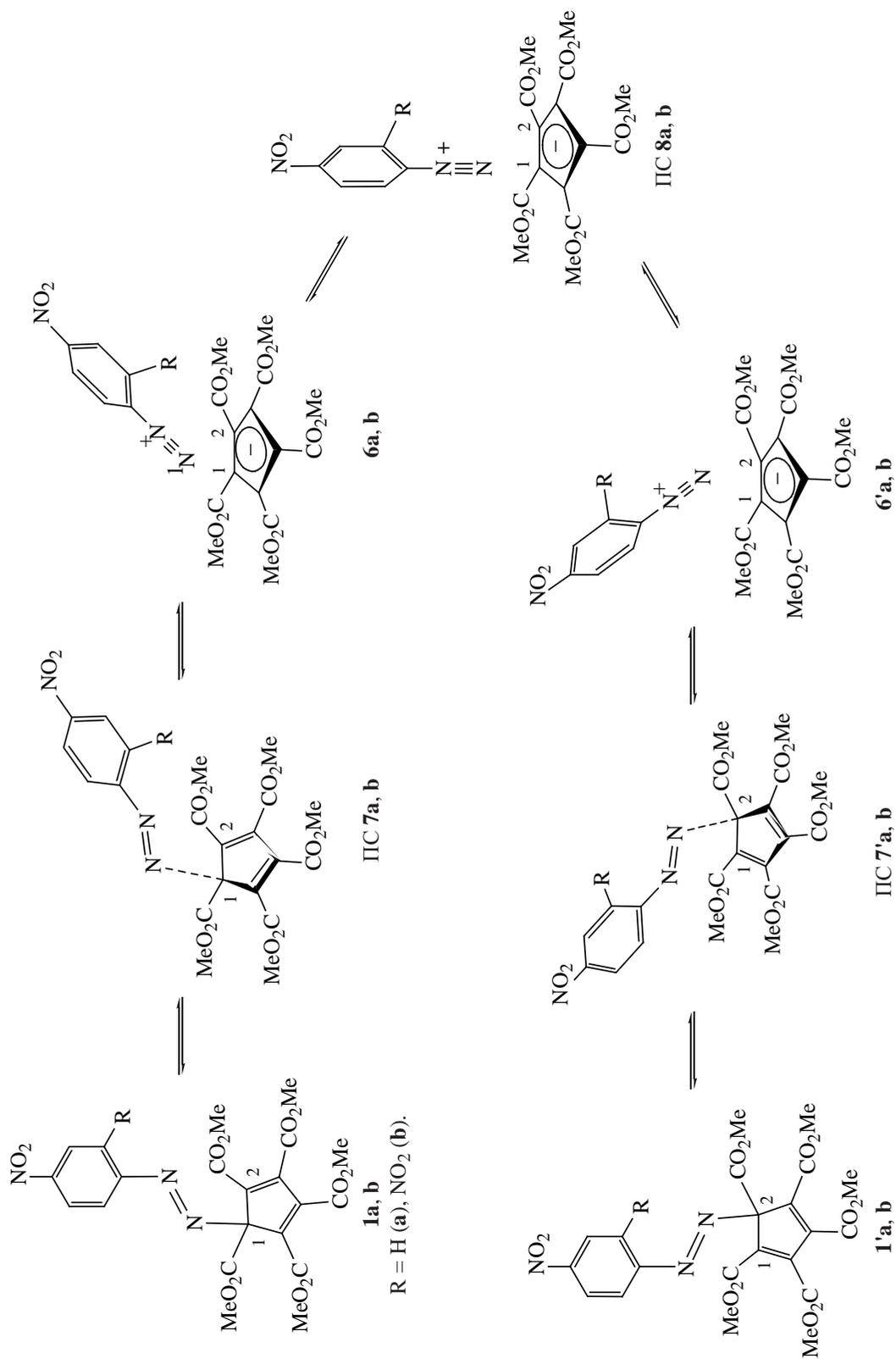
Для решения поставленных вопросов нами в данной работе методом теории функционала плотности САМ-ВЗЛР/6-311++G(d,p) изучены пути миграций арилазогрупп по периметру циклопентадиенового кольца в соответствующих производных пентаметоксикарбонил- и пентаметилциклопентадиена и найдены структуры образующихся в процессе миграций переходных состояний (ПС) и ионно-парных интермедиатов. Определена относительная устойчивость ковалентных арилазопроизводных **1a**, **b** и соответствующих ионных пар $[\text{ArN}_2^+\text{C}_5(\text{CO}_2\text{Me})_5^-]$. Изучено влияние замещения в циклопентадиеновом и арильном кольцах на активационные барьеры круговых миграций арилазогрупп. Рассчитанные значения активационных барьеров указанных процессов сопоставлены с полученными нами ранее методом динамического ЯМР экспериментальными значениями.

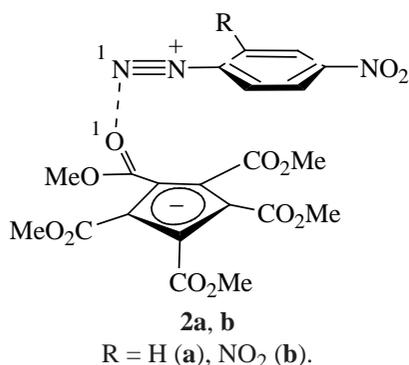
Согласно расчетам, в газовой фазе и с учетом сольватации [бензонитрил, РСМ (Polarizable Continuum Model)] структуры ковалентных арилазосоединений **1a**, **b**, **3a**, **b**–**5a**, **b** и тесных ионных пар **2a**, **b**, **6a**, **b** отвечают минимумам на соответствующих поверхностях потенциальной энергии (ППЭ) (табл. 1–5, схемы 1–4).

Как в газовой фазе, так и в бензонитриле, ковалентные формы **1a**, **b** значительно выше по устойчивости, чем ионные пары **2a**, **b** и **6a**, **b** на $\Delta E_{\text{ЗРЭ}}$ 10.1–14.8 ккал/моль (газ) и 5.1–10.5 ккал/моль (бензонитрил) (табл. 1, 2). При этом ионно-парные структуры **2a**, **b** и **6a**, **b** очень близки по энергии ($\Delta E_{\text{ЗРЭ}}$ 0.5–2.6 ккал/моль).

В структурах **1a**, **b** в газовой фазе sp^3 -гибридизованный атом углерода пятичленного кольца имеет сильно искаженную тетраэдрическую координацию с валентными углами в пределах 105.6 – 115.9° из-за большого объема метоксикарбонильной группы и арилазогруппы. В ионно-парных структурах **2a**, **b** в газовой фазе катион ArN_2^+ и анион $\text{C}_5(\text{CO}_2\text{Me})_5^-$ находятся в почти параллельных пло-

Схема 1





скостях, при этом имеют место укороченные по сравнению с суммой ван-дер-ваальсовых радиусов расстояния между атомом N¹ арилдиазониевого катиона и атомом O¹ метоксикарбонильной группы аниона, вывернутой из плоскости пятичленного кольца: N¹...O¹ 2.616 Å (**2a**), 2.609 Å (**2b**). В альтернативных ионно-парных структурах **6a, b** короткие контакты наблюдаются между атомом N¹ арилдиазониевого катиона и атомом C¹ пятичленного кольца аниона: N¹...C¹ 2.659 Å (**6a**), 2.472 Å (**6b**) (схема 1). В структурах тесных ионных пар **2a, b** и **6a, b** в газовой фазе суммарный положительный заряд на арилазофрагменте равен 0.864 *e* (**2a**), 0.734 *e* (**6a**), 0.848 *e* (**2b**), 0.644 *e* (**6b**), что указывает на перенос заряда от аниона C₅(CO₂Me)₅⁻ к катиону ArN₂⁺. Энергия стабилизации тесных ионных пар **2a, b** и **6a, b**, определяемая как разность энергий структур тесных ионных пар и сумм энергий катиона ArN₂⁺ и аниона C₅(CO₂Me)₅⁻, имеет высокое положительное значение в газовой фазе *E*_{f,ZPE} 95.5–104.5 ккал/моль (табл. 3).

Таблица 1. Относительная энергия структур основных состояний ковалентных арилазопроизводных **1a, b** и тесных ионных пар **2a, b, 6a, b**, рассчитанная методом SAM-B3LYP/6-311++G(d,p) в газовой фазе^{a-c}

Соединение	$\Delta E_{\text{полн}}$, а.е.	ΔE_{ZPE} , ккал/моль	ω_1 , см ⁻¹
1a	0	0	15
6a	14.1	12.7	16
2a	11.2	10.1	22
1b	0	0	14
6b	16.1	14.8	17
2b	14.0	13.1	19

^a $\Delta E_{\text{полн}}$, ΔE_{ZPE} – относительные энергии без учета и с учетом энергии нулевых гармонических колебаний; ω_1 – наименьшая величина гармонической колебательной частоты или величина единственной мнимой гармонической колебательной частоты

^b $E_{\text{полн}}$ = –1878.21072 а.е. (**1a**), –2082.69698 а.е. (**1b**); E_{ZPE} = –1877.80816 а.е. (**1a**), –2082.29202 а.е. (**1b**)

^c 1 а.е. = 627.5095 ккал/моль

Рассчитанные геометрические параметры ковалентной структуры **1b** и ионно-парной структуры **2a** в газовой фазе, приведенные на рис. 1, соответствуют данным РСА для этих соединений [27]. Устойчивость ионной пары **2a** в кристаллическом состоянии по данным РСА [27] можно объяснить стабилизирующими эффектами стопочной упаковки молекул в кристалле, в которой имеют место дополнительные межмолекулярные контакты между атомами азота катиона ArN₂⁺ и атомами кислорода карбонильных групп аниона C₅(CO₂Me)₅⁻ в соседних молекулах.

При переходе к полярному бензонитрилу ионные пары **2a, b** и **6a, b** сохраняют свою геометрическую структуру, однако координационные взаимодействия между катионом и анионом в них значительно слабее. Это проявляется в увеличении межмолекулярных расстояний N¹...O¹ 2.834 Å (**2a**), 2.713 Å (**2b**), N¹...C¹ 2.877 Å (**6a**), 2.753 Å (**6b**), намного более слабом переносе заряда от донора к акцептору [суммарный положительный заряд на фрагменте ArN₂ 0.965 *e* (**2a**), 0.915 *e* (**6a**), 0.946 *e* (**2b**), 0.854 *e* (**6b**)] и значительном понижении энергии комплексообразования до *E*_{стаб. ZPE} 7.8–11.0 ккал/моль (табл. 3).

На ППЭ арилазопроизводных **1a, b** в бензонитриле найдены структуры переходных состояний ПС **7a, b** симметрии C₁, предшествующих образованию интермедиатных тесных ионных пар **6a, b** (схема 1, рис. 2, 3). Для структур ПС **7a, b** характерно то, что разрыв и образование связи C¹–N¹ с

Таблица 2. Относительная энергия структур основных состояний ковалентных арилазопроизводных **1a, b**, тесных ионных пар **2a, b, 6a, b** и переходных состояний миграций арилазогрупп ПС **7a, b, 8a, b**, рассчитанная методом SAM-B3LYP/6-311++G(d,p) в бензонитриле (PCM)^{a,b}

Соединение	$\Delta E_{\text{полн}}$, а.е.	ΔE_{ZPE} , ккал/моль	ω_1 , см ⁻¹
1a	0	0	14
ПС 7a	15.3	14.0	-118
6a	7.2	6.0	16
ПС 8a	8.2	6.7	-11
2a	6.3	5.1	16
1b	0	0	17
ПС 7b	17.9	16.5	-116
6b	11.7	10.5	14
ПС 8b	12.7	11.3	-12
2b	11.1	10.0	12

^a См. обозначения в табл. 1

^b Бензонитрил: $E_{\text{полн}} = -1878.24019$ а.е. (**1a**), -2082.72757 а.е. (**1b**); $E_{\text{ZPE}} = -1877.83855$ а.е. (**1a**), -2082.32339 а.е. (**1b**)

пятичленным кольцом происходит у одного и того же атома углерода (сдвиг σ, π -типа), при этом расстояния $C^1 \cdots N^1$ равны 2.028 Å (ПС **7a**) и 2.086 Å (ПС **7b**). Суммарный положительный заряд на мигранте ArN_2 составляет 0.320 e (ПС **7a**) и 0.336 e (ПС **7b**), а фрагмент $C_5(CO_2Me)_5$ несет соответствующий отрицательный заряд.

Рассчитанные активационные барьеры диссоциации в бензонитриле соединений **1a, b** в интермедиатные ионные пары **6a, b** через ПС **7a, b** составляют $\Delta E_{\text{ZPE}}^\ddagger = 14.0$ и 16.5 ккал/моль соответственно (схема 1, табл. 2), что хорошо согласуется со значением барьера миграций арилазогруппы в **1a, b** по данным динамического ЯМР [26, 27].

Таблица 3. Энергия стабилизации тесных ионных пар **2a, b** и **6a, b**, рассчитанная методом SAM-B3LYP/6-311++G(d,p) в газовой фазе и в бензонитриле (PCM)^{a-d}

Соединение	$E_{\text{стаб.}}$, ккал/моль	$E_{\text{стаб.,ZPE}}$, ккал/моль
2a	99.8	98.0
6a	96.9	95.5
2b	106.5	104.5
6b	104.5	102.7
2a , бензонитрил	9.5	8.6
6a , бензонитрил	8.6	7.8
2b , бензонитрил	12.1	11.0
6b , бензонитрил	11.5	10.5

^a $E_{\text{стаб.}}$ и $E_{\text{стаб.,ZPE}}$ – энергии стабилизации тесных ионных пар без учета и с учетом энергии нулевых гармонических колебаний, определяемые как разность энергий структур тесных ионных пар и сумм энергий катиона ArN_2^+ и аниона $C_5(CO_2Me)_5^-$

^b Газ, $E_{\text{полн}} = -545.21721$ а.е. ($4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{N}_2^+$), -749.68825 а.е. [$2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2^+$], -1332.81659 а.е. [$C_5(CO_2Me)_5^-$]; $E_{\text{ZPE}} = -545.11540$ а.е. ($4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{N}_2^+$), -749.58426 а.е. [$2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2^+$], 1332.52044 а.е. [$C_5(CO_2Me)_5^-$];

^c Бензонитрил: $E_{\text{полн}} = -545.31117$ а.е. ($4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{N}_2^+$), -749.78665 а.е. [$2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2^+$], 1332.90399 а.е. [$C_5(CO_2Me)_5^-$]; $E_{\text{ZPE}} = -545.20883$ а.е. ($4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{N}_2^+$), -749.68212 а.е. [$2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2^+$], -1332.60783 а.е. [$C_5(CO_2Me)_5^-$]

^d 1 а.е. = 627.5095 ккал/моль

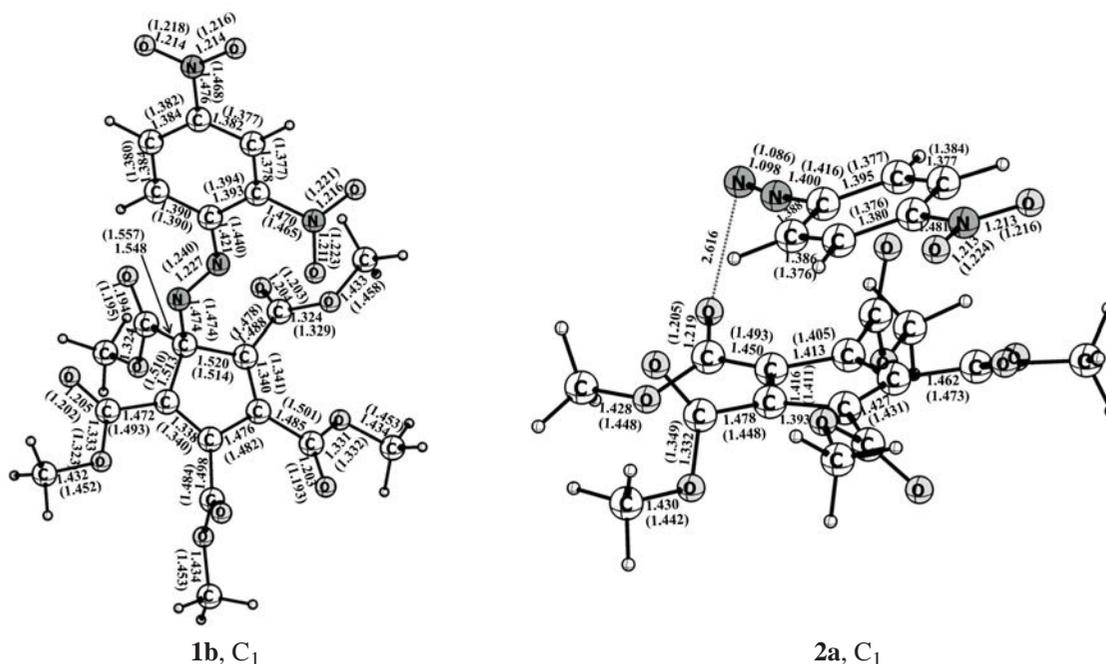


Рис. 1. Рассчитанные методом CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) геометрические параметры структур основных состояний ковалентной формы **1b** и тесной ионной пары **2a** в газовой фазе. Данные PCA [27] показаны в скобках. Здесь и далее на рисунках длины связей приведены в ангстремах

Для соединения **1b** с 2 нитрогруппами в арильном ядре рассчитанная скорость миграций ниже, чем для соединения **1a** с одним нитрозаместителем, вследствие меньшей возможности делокализации положительного заряда на мигранте ArN_2^+ в ПС **7b**.

Интермедиатные ионные пары **6a, b** подвергаются чрезвычайно быстрой топомеризации (рассчитанный энергетический барьер в бензонитриле $\Delta E_{\text{ZPE}}^\ddagger$ 0.7 и 0.8 ккал/моль соответственно) вследствие скольжения арилдиазониевого катиона над плоскостью пятичленного кольца через ПС **8a, b** (сдвиг π, π -типа), в результате чего миграции арилазогрупп по ионно-парному механизму должны носить характер рандомизации, что согласуется с экспериментальными данными (схема 1) [26, 27].

На рис. 4 показаны энергетические профили перегруппировок **1a, b** ПС **7a, b** **6a, b** ПС **8a, b** **6'a, b** ПС **7'a, b** **1'a, b**, когда из изомера **1a** или **1b** образуется пермутационный изомер **1'a** или **1'b**.

В соединениях **1a, b** также возможны 1,3- и 1,5-сигматропные сдвиги группы ArN_2^+ , однако на ППЭ молекул не были обнаружены ПС, соответствующие этим сдвигам, что свидетельствует о

низкой вероятности протекания перегруппировок по механизмам 1,3- или 1,5-миграций.

Поскольку в реакции солей арилдиазония с пентаметилциклопентадиеном были получены продукты азосочетания не только по циклопентадиеновому кольцу **3a, b**, но и по метильным группам **4a, b** и **5a, b** [12, 28], в данной статье рассчитана относительная устойчивость этих структур (схемы 2–4, рис. 5–7, табл. 4). По данным расчетов в газовой фазе изомеры **3a, b** незначительно устойчивее изомеров **4a, b** и **5a, b** на ΔE_{ZPE} 0.7–2.5 ккал/моль, что объясняет присутствие соединений **4a, b** и **5a, b** в продуктах реакции. При этом конформеры *экзо-3a, b* – *экзо-5a, b* с *экзо*-расположением азогруппы относительно кольца циклопентадиена энергетически выгоднее на ΔE_{ZPE} 0.8–1.7 ккал/моль, чем конформеры *эндо-3a, b* – *эндо-5a, b* с *эндо*-конfigurацией азогруппы относительно пятичленного кольца.

На ППЭ арилазопроизводных *экзо-3a, b* в бензонитриле найдены структуры переходных состояний ПС *экзо-9a, b* с *экзо*-расположением азогруппы относительно кольца циклопентадиена симметрии C_1 , соответствующие 1,5-сигматропным сдвигам арилазогруппы по периметру пятичлен-

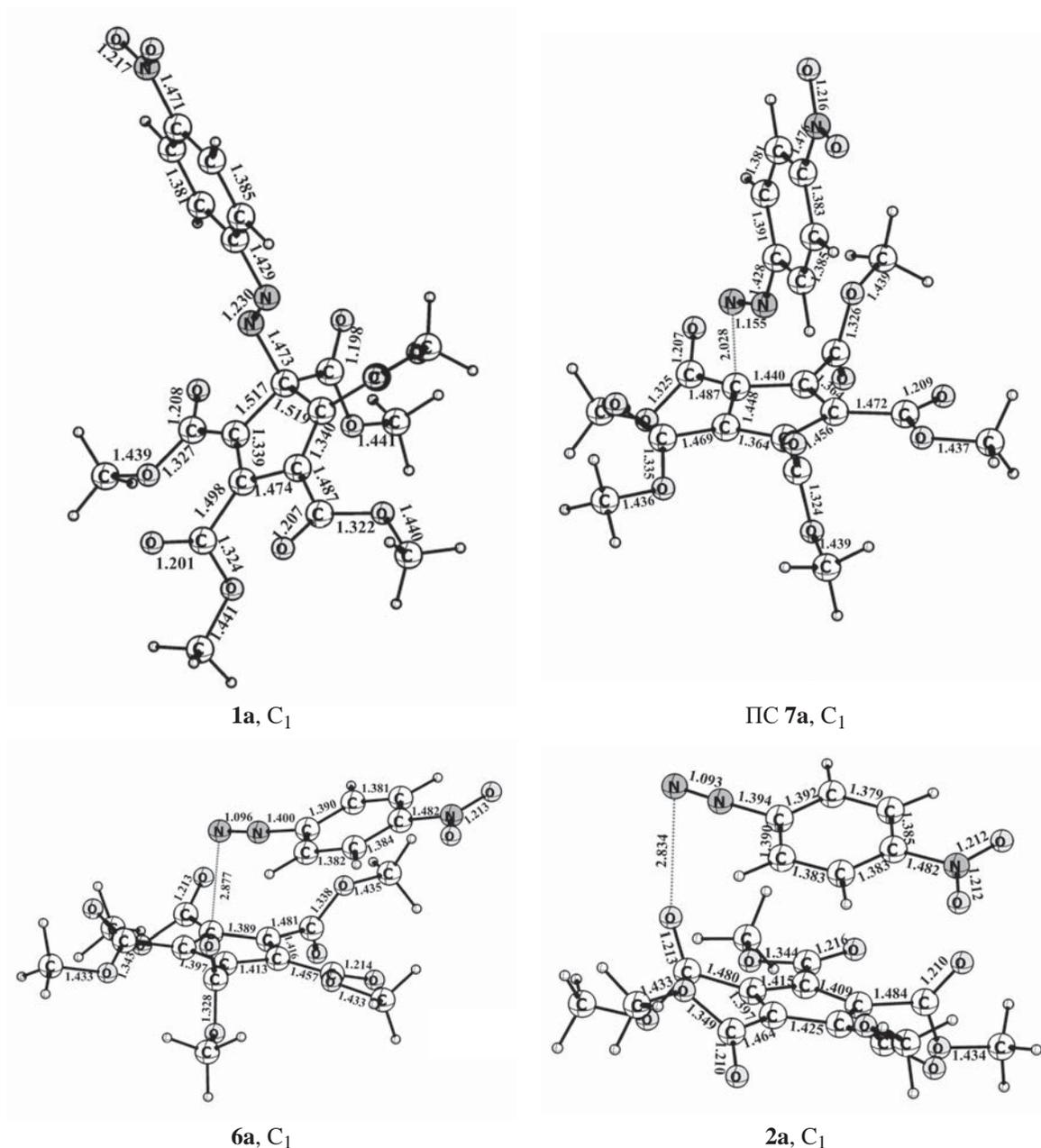


Рис. 2. Рассчитанные методом SAM-B3LYP/6-311++G(d,p) геометрические параметры структур основных состояний ковалентных арилазопроизводных **1a**, тесных ионных пар **2a**, **6a** и переходных состояний миграции арилазогрупп ПС **7a** в бензонитриле

ного кольца (схема 2, рис. 5, 6, табл. 5). В переходных состояниях указанных 1,5-сдвигов расстояния между мигрирующим азотом и ближайшими 2 атомами углерода кольца цикlopentadiена составляют 1.825 и 1.826 Å (ПС *экзо-9a*) 1.629 и 1.631 Å (ПС *экзо-9b*). Суммарный заряд на мигранте AgN₂ имеет высокое отрицательное значение –0.412 *e* (ПС *экзо-9a*) и –0.822 *e* (ПС *экзо-9b*), при этом

фрагмент C₅Me₅ несет соответствующий положительный заряд. Таким образом, в ПС *экзо-9a*, **b** имеет место значительное разделение зарядов между мигрантом и системой с противоположным распределением положительных и отрицательных зарядов по сравнению с ПС **7a**, **b**.

Рассчитанные активационные барьеры 1,5-сдвигов арилазогруппы по периметру коль-

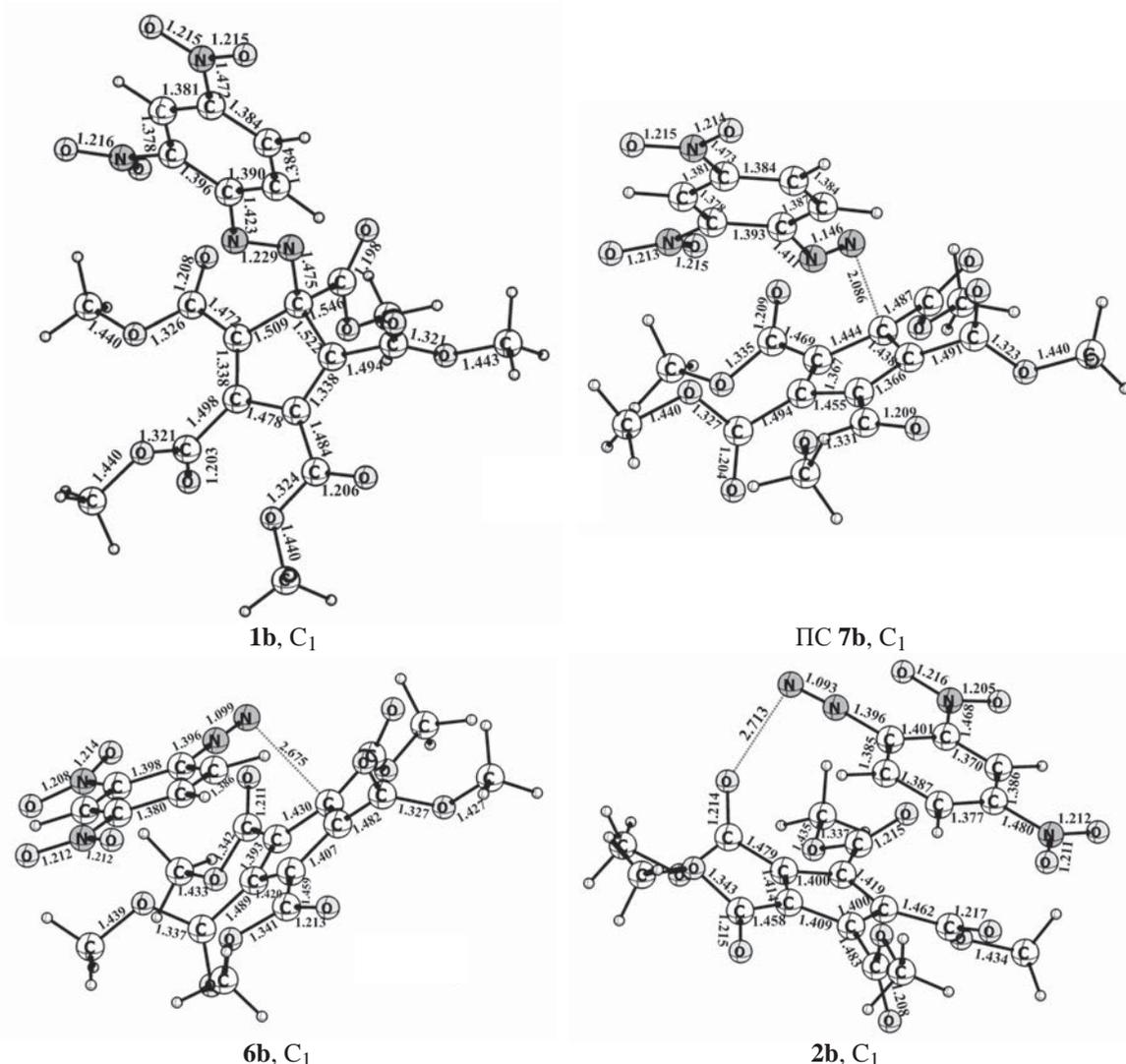


Рис. 3. Рассчитанные методом CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) геометрические параметры структур основных состояний ковалентных арилазопроизводных **1b**, тесных ионных пар **2b**, **6b** и переходных состояний миграции арилазогрупп ПС **7b** в бензонитриле

ца пентаметилциклопентадиена в бензонитриле *экзо-3a*, **b** ПС *экзо-9a*, **b** *экзо-3'a*, **b** составляют $\Delta E_{\text{ЗРЕ}}^{\ddagger}$ 30.3 ккал/моль (*экзо-3a*) и 27.5 ккал/моль (*экзо-3b*). Для соединения *экзо-3b* скорость миграций, согласно расчетам, выше, чем для соединения *экзо-3a*, благодаря лучшей делокализации отрицательного заряда в мигранте ArN_2 двумя нитрогруппами.

По данным расчетов для конформеров *эндо-3a*, **b** 1,5-сигматропные сдвиги арилазогруппы по периметру кольца пентаметилциклопентадиена должны осуществляться через переходное состояние ПС *эндо-9a*, **b** с *эндо*-расположением азогруппы

относительно кольца циклопентадиена симметрии C_1 . В ПС *эндо-9a*, **b** расстояния между мигрирующим азотом и ближайшими 2 атомами углерода кольца циклопентадиена существенно больше, чем в ПС *экзо-9a*, **b**: 2.310, 2.312 и 2.153, 2.170 Å соответственно (схема 3, рис. 5, 6, табл. 5), а разделение зарядов между мигрантом и системой незначительно. Суммарный заряд на мигранте ArN_2 составляет 0.028 e (ПС *эндо-9a*) и $-0.120 e$ (ПС *эндо-9b*), что типично для сигматропных сдвигов.

Рассчитанные активационные барьеры 1,5-сдвигов арилазогруппы по периметру кольца пентаметилциклопентадиена для структур *эндо-*
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 9 2023

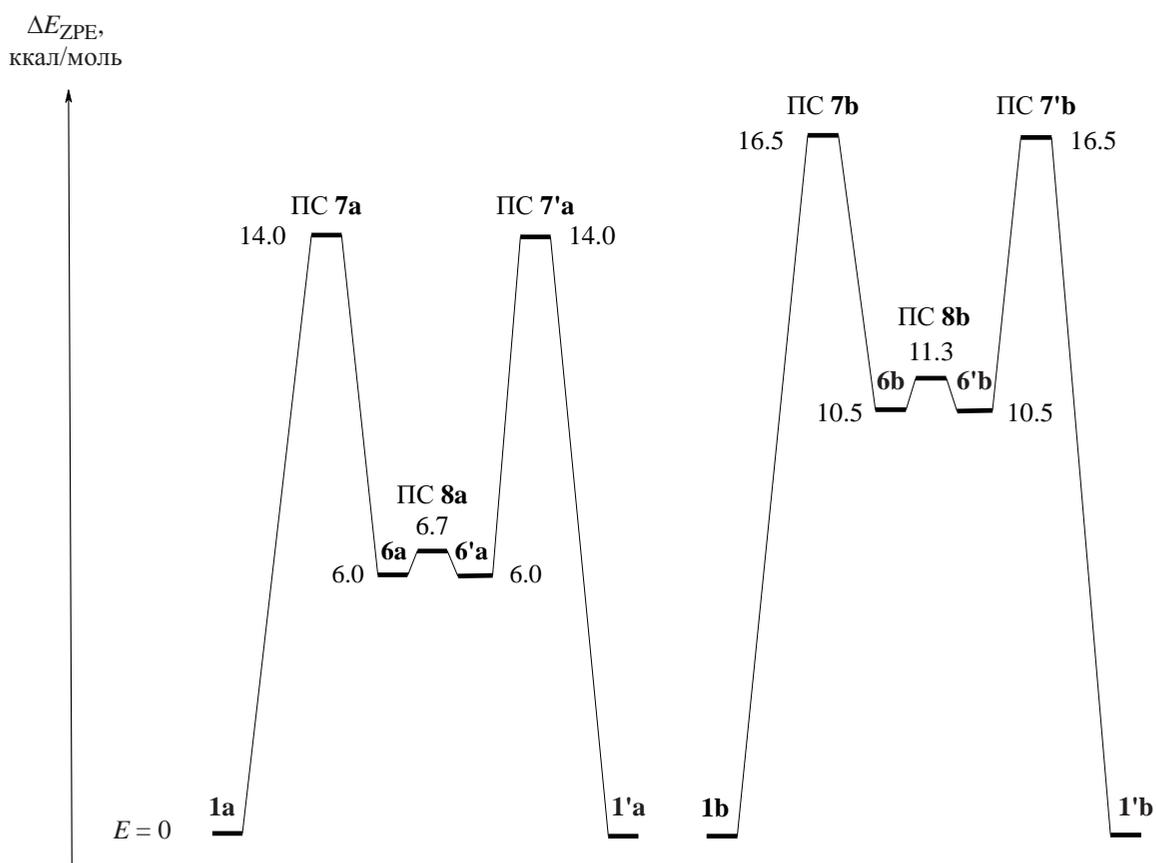


Рис. 4. Энергетические профили перегруппировок **1a, b** ⇌ **ПС 7a, b** ⇌ **6a, b** ⇌ **ПС 8a, b** ⇌ **6'a, b** ⇌ **ПС 7'a, b** ⇌ **1'a, b**

Таблица 4. Относительная энергия структур основных состояний арилазопентаметилциклопентадиенов **3a, b** и их изомеров **4a, b, 5a, b**, рассчитанная методом SAM-B3LYP/6-311++G(d,p) в газовой фазе^{a,b}

Соединение	$E_{\text{полн}}$, а.е.	ΔE_{ZPE} , ккал/моль	ω_1 , см^{-1}
экзо-3a	0	0	11
экзо-4a	0.8	1.7	12
экзо-5a	1.3	2.1	14
эндо-3a-	1.6	1.7	18
эндо-4a	2.2	2.9	12
эндо-5a	2.8	3.4	12
экзо-3b	0	0	18
экзо-4b	1.4	2.3	11
экзо-5b	1.6	2.5	14
эндо-3b	1.9	1.9	15
эндо-4b	1.8	2.6	14
эндо-5b	2.8	3.4	14

^a См. обозначения в табл. 1

^b $E_{\text{полн}} = -935.46277$ а.е. (экзо-3a), -1139.94912 а.е. (экзо-3b); $E_{\text{ZPE}} = -935.13590$ а.е. (экзо-3a), -1139.61982 а.е. (экзо-3b)

Схема 2

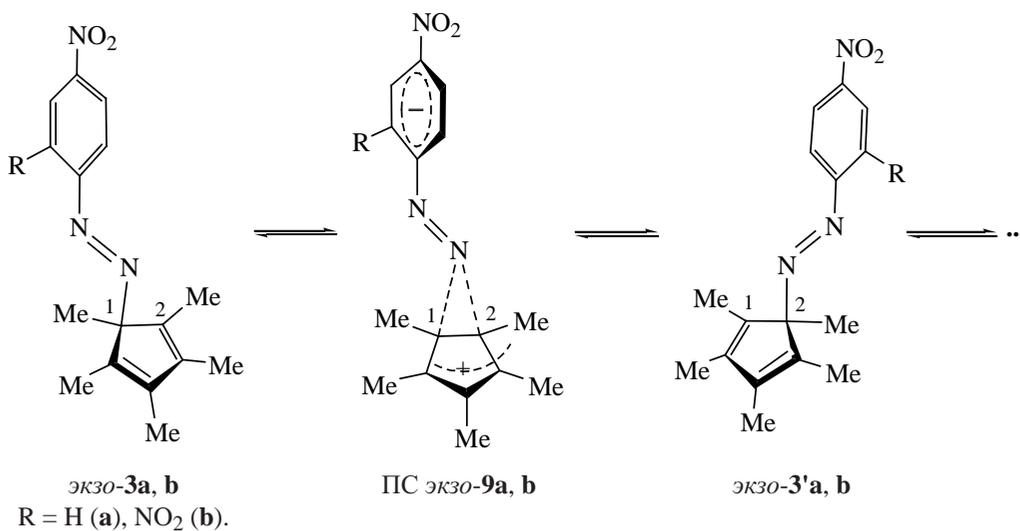


Схема 3

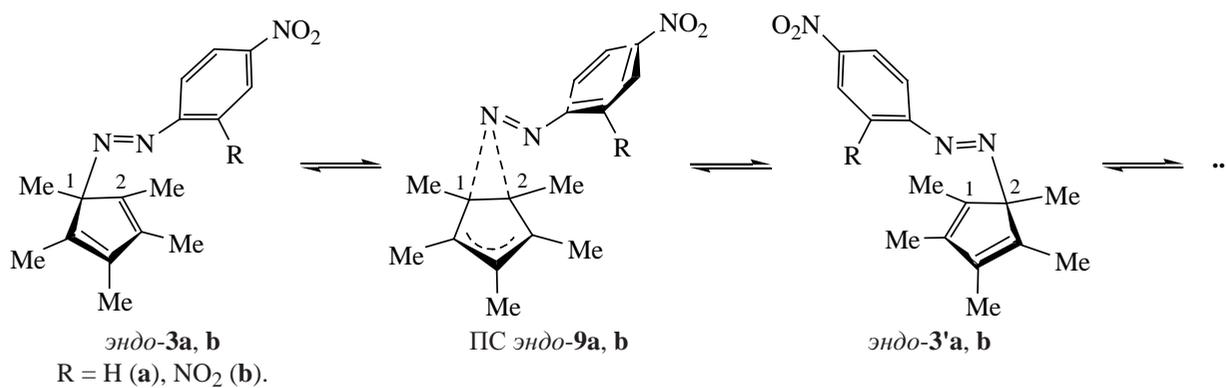
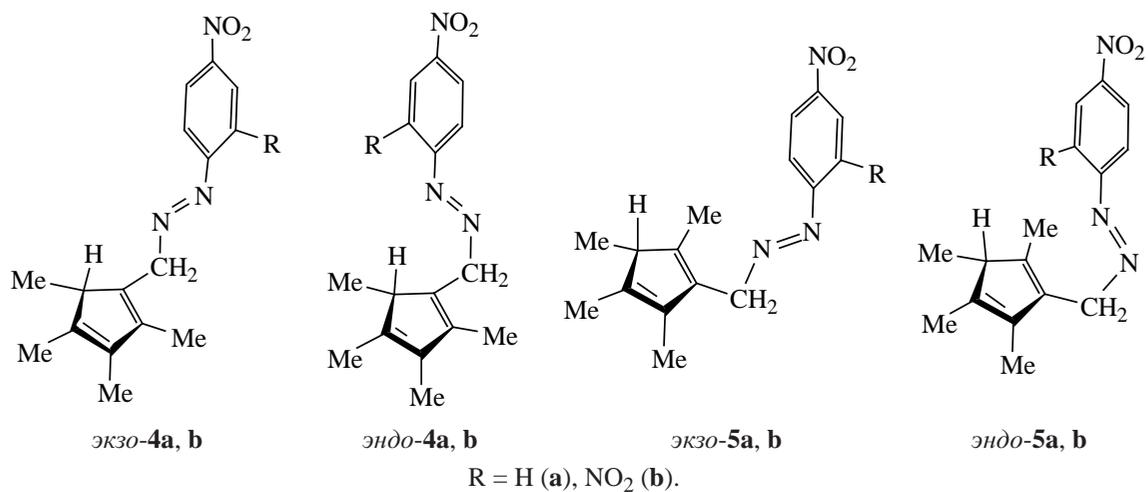


Схема 4



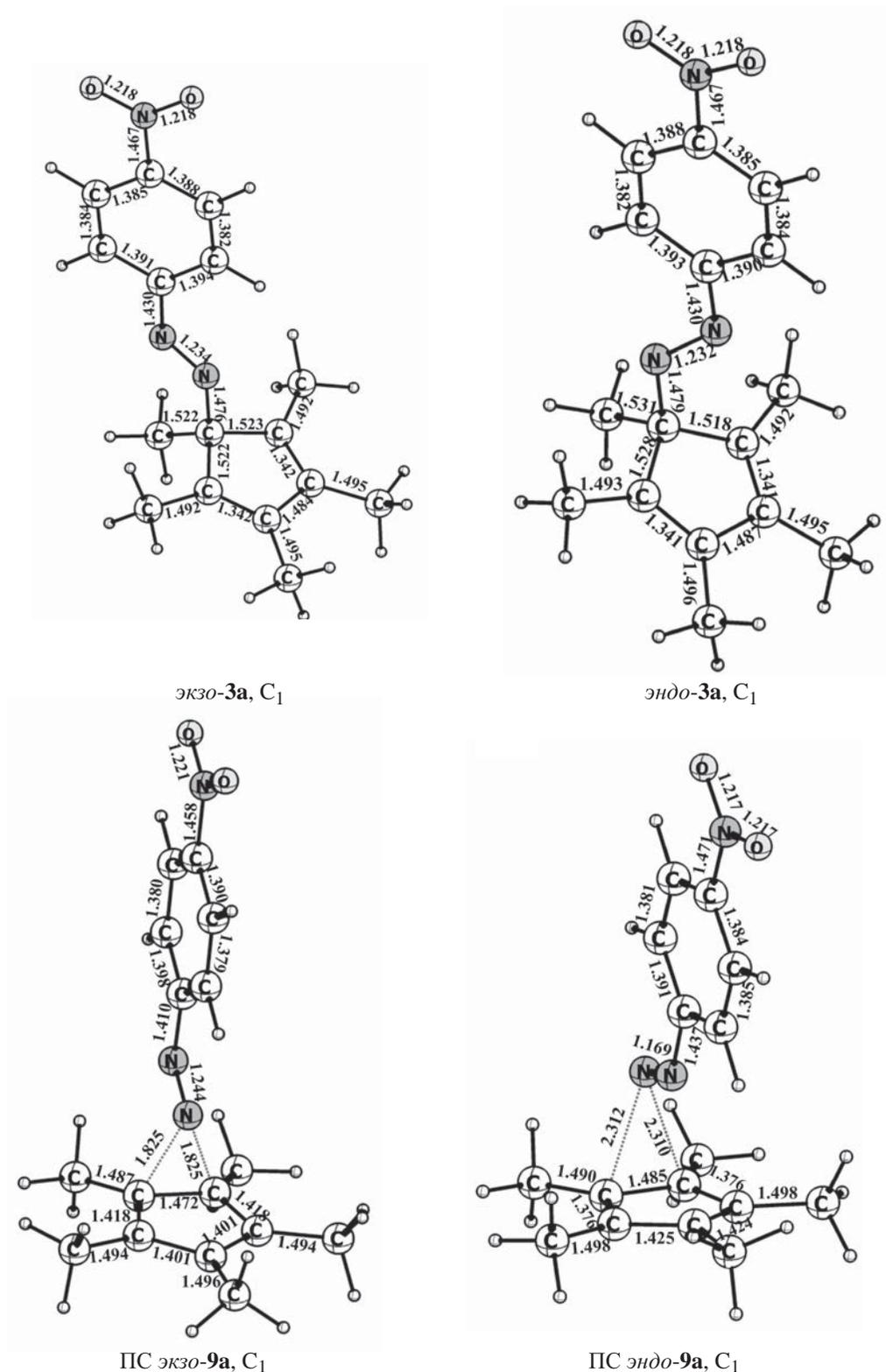


Рис. 5. Рассчитанные методом SAM-V3LYP/6-311++G(d,p) геометрические параметры структур основных состояний арилазопентаметилциклопентадиенов *экзо-3a* и *эндо-3a*, а также переходных состояний 1,5-сигматропных сдвигов арилазо-групп в них ПС *экзо-9a* и ПС *эндо-9a* в бензонитриле

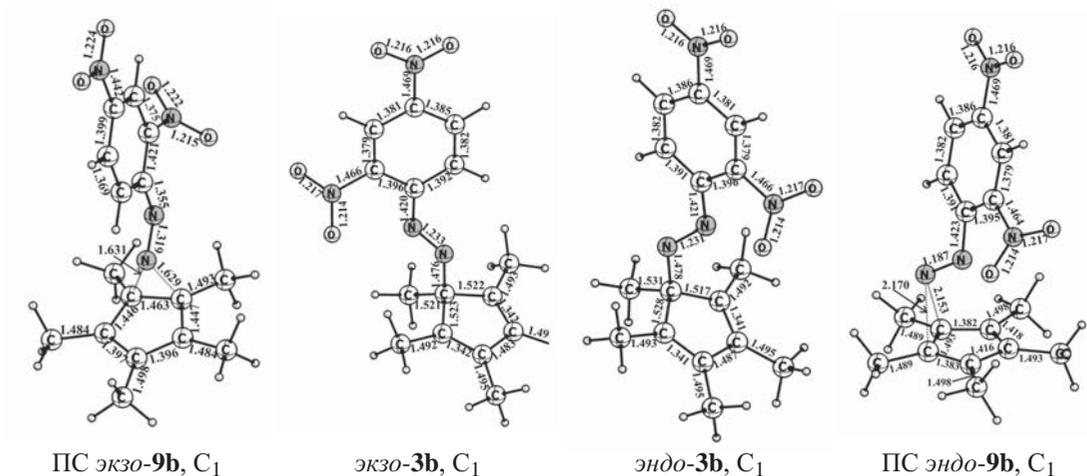


Рис. 6. Рассчитанные методом CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) геометрические параметры структур основных состояний арилазопентаметилциклопентадиенов *экзо-3b* и *эндо-3b*, а также переходных состояний 1,5-сигматропных сдвигов арилазо- групп в них ПС *экзо-9b* и ПС *эндо-9b* в бензонитриле

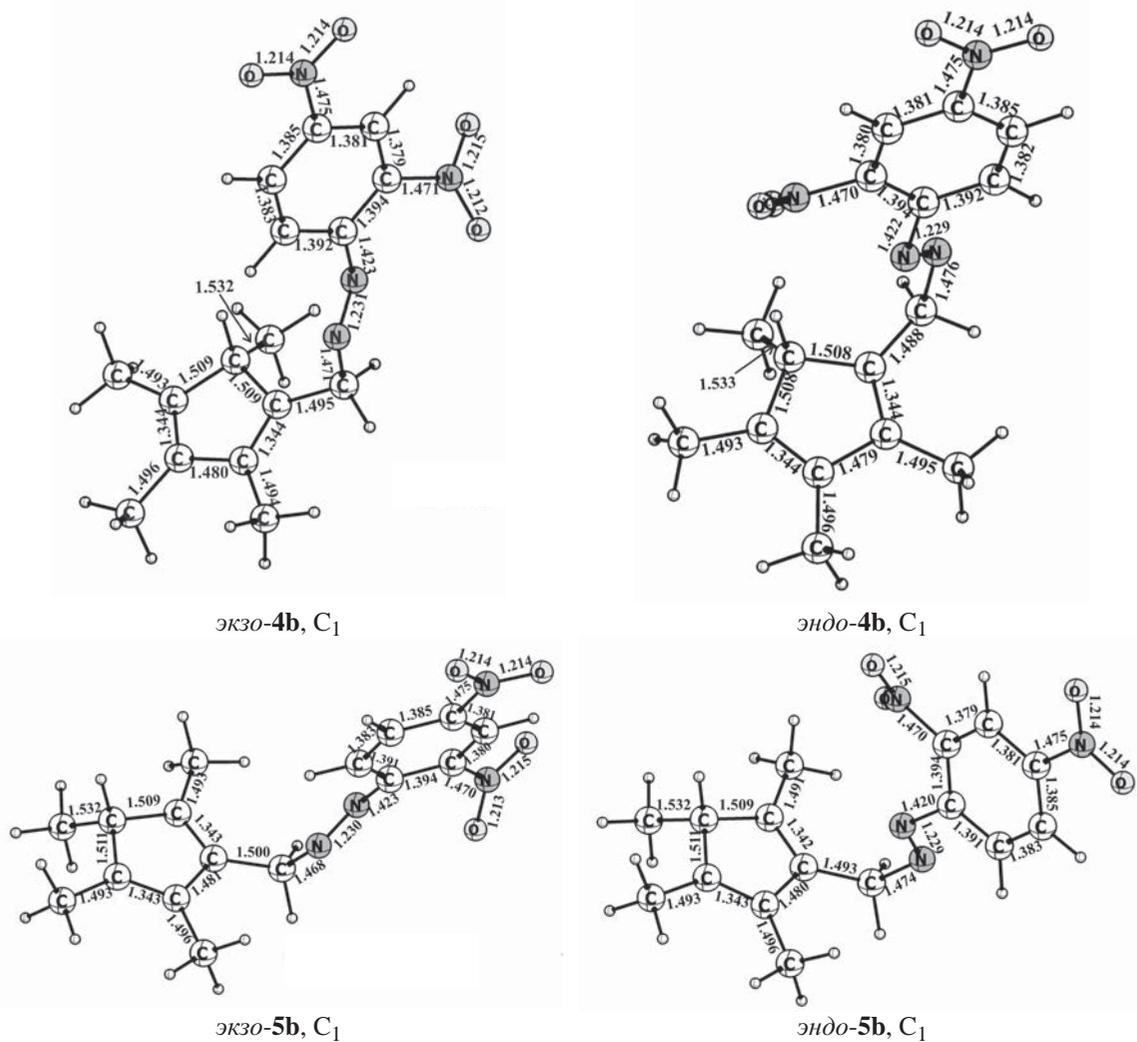


Рис. 7. Рассчитанные методом CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) геометрические параметры структур основных состояний арилазометилтетрамethylциклопентадиенов *экзо-4b*, *эндо-4b*, *экзо-5b* и *эндо-5b* в газовой фазе

Таблица 5. Относительная энергия структур основных состояний арилазопентаметилциклопентадиенов **3a, b** и переходных состояний 1,5-сигматропных сдвигов арилазогрупп в них ПС **9a, b**, рассчитанная методом SAM-B3LYP/6-311++G(d,p) в бензонитриле (PCM)^{a,b}

Соединение	$E_{\text{полн}}$, а.е.	ΔE_{ZPE} , ккал/моль	ω_1 , см ⁻¹
экзо- 3a	0	0	29
ПС экзо- 9a	32.3	30.3	-551
эндо- 3a	1.8	1.9	20
ПС эндо- 9a	38.0	35.6	-249
экзо- 3b	0	0	19
ПС экзо- 9b	29.7	27.5	-361
эндо- 3b	1.8	1.7	11
ПС эндо- 9b	39.4	36.8	-433

^a См. обозначения в табл. 1;

^b Бензонитрил: $E_{\text{полн}} = -935.47247$ а.е. (экзо-**3a**), -1139.96304 а.е. (экзо-**3b**); $E_{\text{ZPE}} = -935.14629$ а.е. (экзо-**3a**), -1139.63418 а.е. (экзо-**3b**)

3a, b в бензонитриле эндо-**3a, b** ПС эндо-**9a, b** эндо-**3'a, b** выше, чем для соответствующих структур экзо-**3a, b** и составляют $\Delta E_{\text{ZPE}}^{\ddagger}$ 33.7 ккал/моль (эндо-**3a**) и 35.2 ккал/моль (эндо-**3b**).

Структуры, отвечающие 1,3-сигматропным сдвигам и механизму рандомизации через образование тесных ионных пар, для миграций арилазогрупп в соединениях **3a, b**, не были найдены на их ППЭ, что свидетельствует о нереализуемости данных механизмов перегруппировок.

Величины рассчитанных активационных барьеров энергетически наиболее благоприятных 1,5-сигматропных сдвигов арилазогруппы в системе пентаметилциклопентадиена в бензонитриле экзо-**3a, b** ПС экзо-**9a, b** экзо-**3'a, b** с экзо-расположением азогруппы относительно пятичленного кольца в основном и переходном состояниях согласуются с экспериментальными данными о структурной жесткости соединений **3a, b** в шкале метода ЯМР [12, 28].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Квантовохимические расчеты выполняли с использованием функционала SAM-B3LYP и базиса 6-311++G(d,p) в газовой фазе и с учетом сольватации (модель поляризуемого континуума PCM) с использованием программного пакета Gaussian-09

[29]. Для идентификации всех стационарных точек рассчитывали матрицу Гессе. Заряды на атомах вычисляли по схеме NBO (Natural Bond Orbital).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расчетами SAM-B3LYP/6-311++G(d,p) показано, что быстрые внутримолекулярные миграции арилазогрупп в 5-арилазо-1,2,3,4,5-пентаметоксикарбонилциклопентадиенах происходят по диссоциативному механизму через промежуточное образование тесных ионных пар с энергетическими барьерами в бензонитриле $\Delta E_{\text{ZPE}}^{\ddagger}$ 14.0 ккал/моль ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$) и 16.5 ккал/моль [$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2-2,4$], при этом ковалентные азоструктуры на ΔE_{ZPE} 6.0 и 10.5 ккал/моль соответственно устойчивее ионных пар. Напротив, в 5-арилазо-1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиенах по данным расчетов происходят 1,5-сигматропные сдвиги арилазогрупп по периметру пятичленного кольца в конформерах с экзо-расположением азогруппы относительно кольца циклопентадиена существенно более высокими активационными барьерами $\Delta E_{\text{ZPE}}^{\ddagger}$ 30.3 ккал/моль ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$) и 27.5 ккал/моль [$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2-2,4$]. В переходных состояниях указанных миграций имеет место значительное разделение зарядов между мигрантом и системой. Причем в ПС диссоциативного процесса на арилазомигранте локализован положительный заряд, а в пятичленном кольце с 5 меток-

сикарбонильными заместителями – отрицательный, тогда как в ПС 1,5-сдвигов арилазогруппы в кольце пентаметилциклопентадиена, напротив, отрицательный заряд сосредоточен на мигранте, а положительный – в системе. Разница в механизмах и величинах барьеров миграций арилазогрупп в 2 указанных системах объясняется лучшей возможностью делокализации отрицательного заряда в кольце циклопентадиена, несущего 5 электроотрицательных пентаметоксикарбонильных заместителей в переходном состоянии миграций. Расчеты хорошо согласуются с данными для этих соединений, полученными нами ранее с помощью метода динамического ЯМР.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание в сфере научной деятельности, проект № FENW-2023-0017).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Душенко Галина Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5455-8419>

Михайлов Игорь Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1820-4012>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shah H.U.R., Ahmad K., Naseem H.A., Parveen S., Ashfaq M., Aziz T., Shaheen S., Babras A., Shahzad A. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1244*, 131181. doi 10.1016/j.molstruc.2021.131181
- Mahouche-Chergui S., Gam-Derouich S., Mangeney C., Chehimi M.M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4143–4166. doi 10.1039/C0CS00179A
- Lindeman S.V., Jay K., Kochi J.K. *Crystal Growth Design.* **2004**, *4*, 563–571. doi 10.1021/cg034218j
- Xia Z., Leonardi F., Gobbi M., Liu Y., Bellani V., Liscio A., Kovtun A., Li R., Feng X., Orgiu E., Samorì P., Treossi E., Palermo V. *ACS Nano.* **2016**, *10*, 7125–7134. doi 10.1021/acsnano.6b03278
- Platonov D.N., Okonnishnikova G.P., Salikov R.F., Tomilov Yu.V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4311–4313. doi 10.1016/j.tetlet.2016.08.043
- Roglans A., Pla-Quintana A., Moreno-Manas M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643. doi 10.1021/cr0509861
- Qiu J., Tang B., Ju B., Xu Y., Zhang S. *Dyes Pigm.* **2017**, *136*, 63–69. doi 10.1016/j.dyepig.2016.08.026
- Mihelac M., Siljanovska A., Kosmrlj J. *Dyes Pigm.* **2021**, *184*, 108726. doi 10.1016/j.dyepig.2020.108726
- Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Kassanova A.Z., Fedorova V.A., Stankevich K.S., Naumov N.G., Bondarev A.A., Kataeva V.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 665–674. doi 10.1002/ejoc.201800887
- Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Минкин В.И. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 1505–1559. [Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Minkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1757–1808.] doi 10.1134/S1070428021110014
- Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Жунке А., Минкин В.И. *ЖОрХ.* **1998**, *34*, 1176–1180. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Zhunke A., Minkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 1122–1126.]
- Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Скачков Р.В., Жунке А., Минкин В.И. *ЖОрХ.* **1996**, *32*, 1003–1006. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Skachkov R.V., Zschunke A., Minkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **1996**, *32*, 962–965.]
- Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Скачков Р.В., Кленкин А.А., Диваева Л.Н., Минкин В.И. *ЖОрХ.* **1994**, *30*, 790–791. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Skachkov R.V., Klenkin A.A., Divaeva L.N., Minkin V.I. *Zh. Org. Khim.* **1994**, *30*, 790–791.]
- Душенко Г.А., Скачков Р.В., Михайлов И.Е., Диваева Л.Н., Минкин В.И. *ЖОрХ.* **1994**, *30*, 1076–1077. [Dushenko G.A., Skachkov R.V., Mikhailov I.E., Divaeva L.N., Minkin V.I. *Zh. Org. Khim.* **1994**, *30*, 1076–1077.]
- Минкин В.И., Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Жунке А. *Усп. хим.* **2003**, *72*, 978–1010. [Minkin V.I., Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Zschunke A. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 867–897.] doi 10.1070/RC2003v072n10ABEH000848
- Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Минкин В.И. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1572–1582. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Minkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1744–1752.] doi 10.1134/S1070428020100127
- Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Михайлова О.И., Миняев Р.М., Минкин В.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 2043–2049. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Mikhailova O.I., Minyaev R.M., Minkin V.I. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 2043–2049.] doi 10.1007/s11172-015-1115-z

18. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Михайлова О.И., Миняев Р.М., Минкин В.И. *ЖОХ*. **2020**, *90*, 167–172. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Mikhailova O.I., Minyaev R.M., Minkin V.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 161–165.] doi 10.1134/S1070363220020012
19. Shephard A.C.G., Delon A., Kelly R.P., Guo Z., Chevreux S., Lemercier G., Deacon G.B., Dushenko G.A., Jaroschik F., Junk P.C. *Aust. J. Chem.* **2022**, *75*, 746–753. doi 10.1071/CH21324
20. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Михайлова О.И., Миняев Р.М., Минкин В.И. *Докл. АН*. **2018**, *479*, 634–638. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Mikhailova O.I., Minyaev R.M., Minkin V.I. *Dokl. Chem.* **2018**, *479*, 53–57.] doi 10.1134/S0012500818040067
21. Gridnev I.D., Rosario M.K.C. *Organometallics*. **2005**, *24*, 4519–4527. doi 10.1021/om050039i
22. Buló R.E., Allaart F., Ehlers A.W., de Kanter F.J.J., Schakel M., Lutz M., Spek A.L., Lammertsma K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12169–12173. doi 10.1021/ja0627895
23. Brydges S., Harrington L.E., McGlinchey M.J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233–234*, 75–105. doi 10.1016/S0010-8545(02)00098-X
24. Stefak R., Sirven A.M., Fukumoto S., Nakagawa H., Rapenne G. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *287*, 79–88. doi 10.1016/j.ccr.2014.11.014
25. Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Mikhailova O.I., Minyaev R.M., Minkin V.I. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 21–23. doi 10.1016/j.mencom.2015.01.007
26. Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Олехнович Л.П., Минкин В.И. *ЖОрХ*. **1984**, *20*, 2306–2311. [Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Minkin V.I., Olekhnovich L.P. *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 2306–2311.]
27. Компан О.Е., Антипин М.Ю., Стручков Ю.Т., Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Минкин В.И., Олехнович Л.П. *ЖОрХ*. **1985**, *21*, 2032–2041. [Компан О.Е., Антипин М.Ю., Стручков Ю.Т., Михайлов И.Е., Dushenko G.A., Minkin V.I., Olekhnovich L.P. *Zh. Org. Khim.* **1985**, *21*, 2032–2041.]
28. Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Минкин В.И., Устынюк Ю.А., Олехнович Л.П. *ЖОрХ*. **1984**, *20*, 207. [Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Minkin V.I., Ustynuk Yu.A., Olekhnovich L.P. *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 207.]
29. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09*, Revision E.01, Wallingford CT, **2013**.

Circumambulatory Migrations of Arylazo Groups in the Systems of Pentamethoxycarbonyl- and Pentamethylcyclopentadiene

G. A. Dushenko*, I. E. Mikhailov, and V. I. Minkin

*Institute of Physical and Organic Chemistry of Southern Federal University,
prosp. Stachki, 194/2, Rostov-on-Don, 344090 Russia
e-mail: gadushenko@sfedu.ru

Received September 5, 2022; revised September 17, 2022; accepted September 18, 2022

According to quantum chemical calculations CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) intramolecular migrations of arylazo groups in 5-arylazo-1,2,3,4,5-pentamethoxycarbonylcyclopentadienes occur by a dissociative mechanism through the intermediate formation of tight ionic pairs with low energy barriers: ΔE_{ZPE}^\ddagger , benzonitrile, 14.0 (Ar = C₆H₄NO₂-4) and 16.5 [Ar = C₆H₃(NO₂)₂-2,4] kcal/mol. In 5-arylazo-1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadienes, 1,5-sigmatropic shifts of arylazo groups occur along the perimeter of the five-membered ring in conformers with the exo position of the azo group relative to the cyclopentadiene ring with significantly higher activation barriers: ΔE_{ZPE}^\ddagger , benzonitrile, 30.3 (Ar = C₆H₄NO₂-4) and 27.5 [Ar = C₆H₃(NO₂)₂-2,4] kcal/mol. The calculations are in good agreement with the data for these compounds obtained by us earlier by dynamic NMR.

Keywords: arylazo derivatives, aryldiazonium salts, pentamethoxycarbonylcyclopentadiene, pentamethylcyclopentadiene, rearrangements, migrations, DFT calculations

МИКРОВОЛНОВАЯ АКТИВАЦИЯ В [FeCl₃·6H₂O–TfOH] – КАТАЛИЗИРУЕМОЙ РЕАКЦИИ БИНОРА-S С ОРГАНИЧЕСКИМИ НИТРИЛАМИ

© 2023 г. К. С. Фролова*, Т. П. Зосим, А. В. Ахмерова, И. Р. Рамазанов

Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 141
*e-mail: ksfrolova2022@gmail.com

Поступила в редакцию 23.11.2022 г.

После доработки 10.12.2022 г.

Принята к публикации 12.12.2022 г.

Разработана эффективная каталитическая система, состоящая из 20 мол % FeCl₃·6H₂O и 20 мол % трифторметансульфоновой кислоты, для амидирования бинора-S в растворе толуола с помощью органических нитрилов в условиях микроволнового синтеза. Типично реакция проходит при температуре 100°C за 15 мин.

Ключевые слова: амидирование, Риттера реакция, бинор-S, катализ, нитрилы

DOI: 10.31857/S0514749223090100, **EDN:** XUMPWQ

ВВЕДЕНИЕ

Одним из классических методов синтеза *N*-замещенных амидов является реакция Риттера – взаимодействие спиртов, галогеналканов или олефинов с нитрилами и водой, катализируемое минеральными кислотами, такими как серная [1, 2] или плавиковая [3, 4]. Также катализаторами данной реакции могут быть комплексы и соли переходных металлов: Co [5], Cu [6], Nb [7] или Fe [8].

Особый интерес представляет реакция Риттера с участием циклопропановых соединений, поскольку представляет интересный пример катализируемого раскрытия циклопропанового кольца под действием органических нитрилов. Известно лишь несколько примеров такого рода взаимодействия с циклопропилкетонами [9], циклопропанолами [10] и арилциклопропанами [11]. Ранее было осуществлено катализируемое с помощью FeCl₃·6H₂O амидирование бинора-S [12], дельта-циклена [13] и циклопропансодержащих норборнановых углеводородов [14] рядом органических нитрилов в автоклаве при температуре 140–150°C

в течение 6–12 ч. Недостатком этих реакций является необходимость использования 10–16-кратного избытка органического нитрила и проведение реакции при повышенном давлении в автоклаве. Несмотря на попытки квантово-химического моделирования отдельных стадий присоединения нитрилов к бинору-S [12], а также кинетические исследования с использованием различных концентраций нитрилов и FeCl₃ в реакции с циклопропансодержащими норборнановыми углеводородами [14], механизм катализа реакции солями железа остаётся неопределённым. Важный вывод, который следует из вышеперечисленных исследований заключается в том, что хотя FeCl₃ и может гидролизироваться в условиях реакции с выделением HCl, однако результаты экспериментов невозможно объяснить воздействием единственно только образующейся *in situ* кислоты. Было сделано предположение, что сложный комплекс железа, вероятно, содержащий HCl, ацетонитрил и воду, отвечает за весь процесс [14]. На основе данной гипотезы мы предположили, что использование бинарной каталитической системы, состоящей из

кристаллогидрата соли железа и кислоты позволит ускорить изучаемую реакцию, и, возможно, снизить температуру проведения реакции, что позволило бы исключить использование повышенного давления и автоклавов. Поскольку для прохождения реакции амидирования необходимо использования как минимум 1 экв воды, то в качестве катализатора использовали 20 мол % $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, который бы выступал не только как катализатор, но и как источник молекул воды. Одновременно нам было интересно изучить дополнительное влияние микроволновой активации на исследуемую реакцию. Известно, что методы микроволновой активации зачастую позволяют значительно сократить время реакции [15]. Таким образом, с целью поиска более эффективных каталитических систем для амидирования циклопропансодержащих полициклических углеводородов, нами была изучена реакция бинора-S с органическими нитрилами в присутствии бинарной каталитической системы, состоящей из $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и ряда кислот в условиях микроволновой активации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительными экспериментами установили, что реакция бинора-S с 16 эквивалентами пропионитрила в присутствии 20 мол % $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при атмосферном давлении и температуре 100°C в условиях микроволнового облучения приводила за 30 мин к 50% конверсии исходного полициклического углеводорода с селективным образованием амида **1a** (схема 1). Увеличение времени микроволнового облучения до 1 ч способствовало увеличению конверсии лишь до 65%. Таким образом, несмотря на то, что в условиях микроволнового облучения нам удалось существенно снизить

температуру реакции, степень конверсии бинора-S была неудовлетворительной. С целью повышения конверсии бинора-S нами были в качестве катализаторов были испытаны соли других металлов: CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , CuSO_4 , TaCl_5 , NbCl_5 , InCl_3 , AlCl_3 в количестве 20 мол % с одновременной добавкой 1 эквивалента воды. Однако замена соли железа на упомянутые соли металлов привела к резкому снижению конверсии бинора-S до 5–10%, что свидетельствует о ключевой роли железного катализатора в изучаемой реакции. Для проверки нашего предположения о том, что использование бинарной каталитической системы, состоящей из кристаллогидрата соли железа и кислоты позволит ускорить изучаемую реакцию и увеличить выход продукта амидирования, мы изучили реакцию бинора-S с органическими нитрилами в присутствии бинарной каталитической системы, состоящей из $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и ряда кислот (H_2SO_4 , CF_3COOH , $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, TfOH) в условиях микроволновой активации. Одновременно с целью уменьшения количества используемого в реакции органического нитрила в качестве растворителя был использован толуол. Дело в том, что необходимость применения 16-кратного избытка органического нитрила в оригинальной методике [12] было обосновано тем, что он играл роль, как реагента, так и растворителя. Мы установили, что каталитическая система, состоящая из 20 мол % $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 20 мол % трифторметансульфоновой кислоты, позволяет в условиях микроволнового облучения сократить время реакции амидирования бинора-S с помощью органических нитрилов (пропионитрил, циклопропилнитрил, адамантилкарбонитрил, 1,4-дицианобутан, бензонитрил, *o*-толуонитрил) в растворе толуола до 15 мин. Выход соответствующих ами-

Схема 1

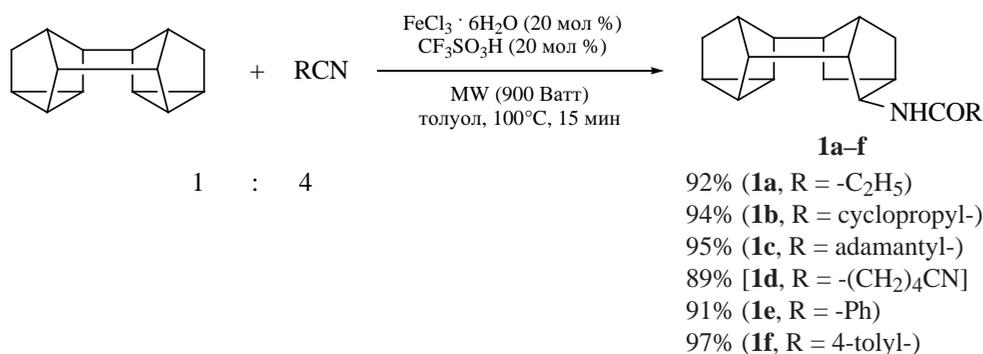


Таблица 1. Влияние каталитической системы на выход **1a**^a

№.	Каталитическая система	Выход 1a , %
1	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{TfOH}$	92
2	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	81
3	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{SO}_4$	70
4	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{CF}_3\text{COOH}$	35

^a Условия реакции: $[\text{Binor-S}] - [\text{EtCN}] - [\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}] - [\text{Кислота}] = 1:4:0.2:0.2$, толуол, 100°C, 15 мин

дов **1a–f** составил 89–97% (схема 1). Конверсия бинора-S за 5 мин в условиях микроволнового облучения составляла 80%. В отсутствие микроволнового облучения при 100°C аналогичной конверсии исходного бинора-S удавалось достичь за время не менее чем через 1 ч. Катализ изучаемого превращения с помощью 20 мол % трифторметансульфоновой кислоты без использования $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ приводит лишь к 15% конверсии исходного бинора-S при температуре 100°C за 30 мин в условиях микроволнового облучения.

Из испытанных каталитических систем наибольшей каталитической активностью и селективностью обладала бинарная система $[\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{TfOH}]$ (табл. 1, п. 1). Наименьшей каталитической активностью обладала бинарная система на основе CF_3COOH (табл. 1, п. 4). Стоит указать на удобство практического использования бинарной каталитической системы на основе $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Несмотря на небольшое снижение выхода продукта амидирования, $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ гораздо менее гигроскопичен по сравнению с другими использованными сульфокислотами.

Использование толуола в качестве растворителя позволило нам уменьшить количество используемого избыточного органического нитрила в четыре раза относительно оригинальной методики [12] в случае катализа с помощью $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Однако снижение количества используемого органического нитрила с 4 до 2 ммоль приводит к уменьшению конверсии бинора-S до 45%. Использование дру-

гих растворителей, таких как гексан, циклогексан, ТГФ, ДМФА привело к противоречивым результатам (табл. 2). При проведении реакции в гексане и циклогексане конверсия бинора-S составила 68 и 59% соответственно за 30 мин. Температура проведения реакции соответствовала температурам кипения этих растворителей (69 и 81°C, соответственно). Реакция в ДМФА при 100°C за то же время проходит с конверсией 80%, но основной продукт реакции в этом случае составляет гидроксипроизводное бинора-S **2**, который образуется с выходом 55%. Выход амида **1a** составляет 25%. С меньшей конверсией (55%) проходит реакция в ТГФ, что согласуется с меньшей температурой кипения растворителя. Соотношение соединений **1a** и **2** составляет примерно 1:1. Таким образом, проведение реакции в полярных растворителях приводит к образованию значительных количеств гидроксипроизводного **2**, который является продуктом взаимодействия карбокатионного интермедиата с водой.

Для объяснения наблюдаемых фактов мы выдвинули следующую гипотезу. Хотя феррат-анионы обычно не встречаются в водных растворах FeCl_3 , они образуются при добавлении соляной кислоты, и некоторые из них были охарактеризованы [16]. Так, мы предположили, что при добавлении TfOH к комплексу **A** ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) происходит вытеснение молекул воды и формирование протонированного комплекса **B** (схема 3). Последующее добавление органического нитрила приводит к

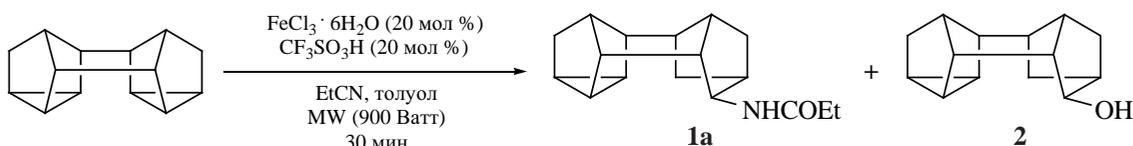
Схема 2

Таблица 2. Влияние природы растворителя на выход **1a**

Растворитель	T, °C	Конверсия бинора-S, %	Выход 1a , %	Выход 2 , %
Толуол	100	100	100	0
Гексан	69	68	68	0
Циклогексан	81	59	59	0
ДМФА	100	80	25	55
ТГФ	66	55	25	20

образованию комплекса **C**, сопровождающегося вытеснением ещё двух молекул воды. При дальнейшем вытеснении молекулами растворителя молекул нитрила и воды последовательно формируются комплексы **D** и **E**.

По нашему мнению, именно комплекс **C** ответственен за селективное прохождение реакции амидирования бинора-S (схема 4). При атаке молекулы бинора-S комплексом **C** происходит раскрытие циклопропанового кольца полициклического углеводорода с образованием карбокатионного интермедиата **F**, стабилизированного феррат-анионом. К последующему образованию амида приводит нуклеофильная атака молекулы нитрила, находящегося в координационной сфере железосодержащего аниона, по электрофильному карбокатионному центру с формированием комплекса **G**. Не исключено, что весь процесс проходит в одну стадию через переходное состояние **H**. Для уточ-

нения деталей механизма в последующей работе нами планируется проведение квантово-химического моделирования этих стадий.

Как следует из схемы 3, проведение реакции в среде полярных растворителей, таких как ДМФА и ТГФ должно повлечь вытеснение молекул нитрила и воды и образование комплексов **D** и **E**, в координационной сфере которых не имеется молекул нитрила. Последующее взаимодействие этих комплексов с молекулой бинора-S должно приводить, согласно нашей гипотезе, к образованию главным образом гидроксипроизводных. Образование амидов тоже может иметь место, но вероятность их образования меньше, чем в случае взаимодействия бинора-S с комплексом **C**. Таким образом, наша гипотеза объясняет экспериментальный факт увеличения доли образующихся гидроксипроизводных при проведении реакции в среде полярных растворителей.

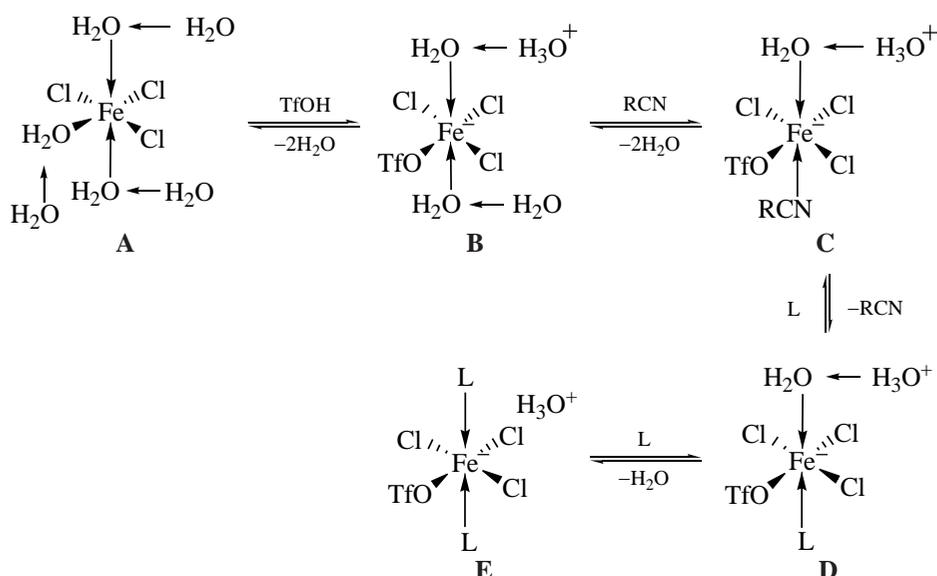
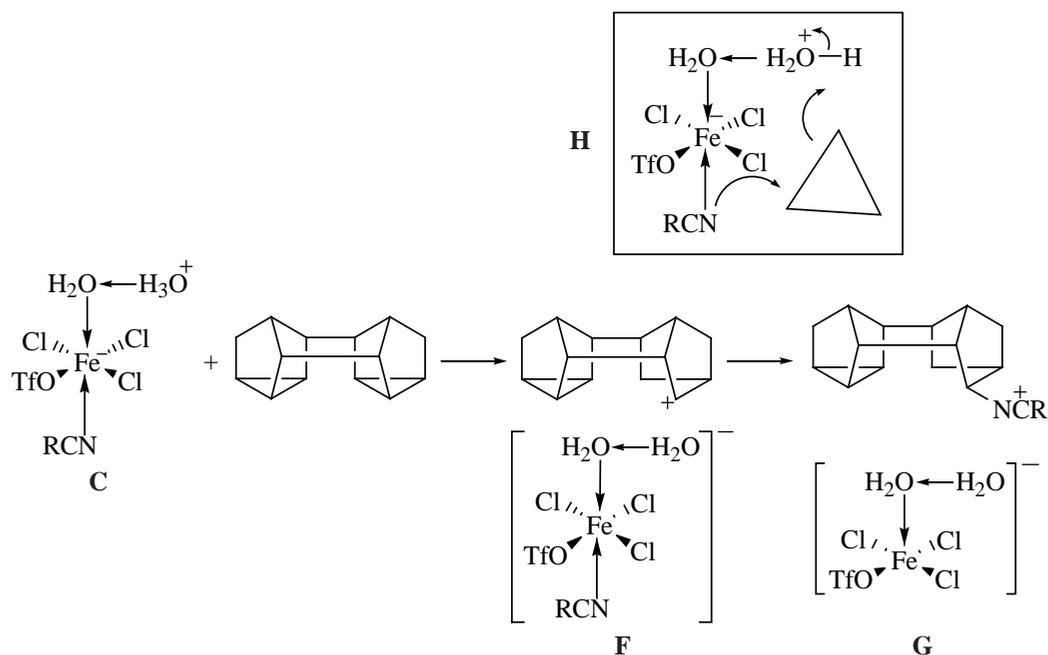
Схема 3

Схема 4



Итак, использование бинарной системы катализаторов 20 мол % $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 20 мол % трифторметансульфоновой кислоты в условиях микроволнового облучения позволило добиться четырехкратного уменьшения количества используемого органического нитрила, сокращения времени протекания реакции и снижения температуры проведения реакции до 100°C по сравнению с ранее разработанной методикой амидирования. Последнее обстоятельство позволило проводить реакцию амидирования без использования повышенного давления и автоклавов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные пропионитрил (99%, CAS 107-12-0), циклопропилианид (98%, CAS 5500-21-0), 1,4-дицианобутан (99%, CAS 111-69-3), *o*-толунитрил (98%, CAS 529-19-1) производства фирмы «Acros Organics», 1-адамantanкарбонитрил (97%, CAS 23074-42-2), бензонитрил (99%, CAS 100-47-0) производства фирмы «Sigma-Aldrich» использовали без очистки. Бинор-S был синтезирован по методике [17]. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-III 500 MHz (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.27 м.д. для ядер ^1H , 77.1 м.д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры

зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010Plus (капиллярная колонка SPB-5, 30 м×0.25 мм, газ-носитель – гелий, рабочая температура $40\text{--}300^\circ\text{C}$ $8^\circ\text{C}/\text{мин}$, температура испарения 280°C , энергия ионизации 79 эВ). ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Vertex-70v в тонком слое и вазелине. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Carlo Erba 1106. Контроль протекания реакции и чистоту продуктов проводили газожидкостной хроматографией на хроматографе Shimadzu GC-9A, GC-2014 (колонка 2 м×3 мм, SE-30 Silicone).

Амидирование бинора-S (общая методика).

В круглодонную одногорлую колбу объемом 10 мл помещали раствор 0.188 г (1 ммоль) бинора-S (**1**) в 1 мл толуола, 0.054 г (0.2 ммоль) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0.03 г (0.2 ммоль) трифторметансульфоновой кислоты, нитрил (4 ммоль): 0.23 г пропионитрила, 0.43 г 1,4-дицианобутана, 0.27 г циклопропилианида, 0.47 г *o*-толунитрила, 0.21 г бензонитрила, 0.32 г (2 ммоль) 1-адамantanкарбонитрила. Колбу с реакционной смесью помещали в аппарат для микроволнового синтеза, снабженный обратным холодильником и магнитной мешалкой. Реакцию вели при температуре 100°C (900 Вт) в течение 15 мин. После завершения реакцию смесь промывали водой, экстрагировали этилацетатом

(3×1 мл) и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем или перекристаллизовывали из этилацетата.

10-экзо-Пропиоамидогексацикло[9.2.1-0^{2,7}.0^{3,5}.0^{4,8}.0^{9,13}]тетрадекан (1a). Выход 0.25 г (92%), белые кристаллы, т.пл. 144–145°C (этилацетат). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3478, 3300, 1635, 1553. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 5.50 с (1H, CH), 3.90 д (1H, CH), 2.20–1.95 м (1H, CH), 1.95–2.50 м (1H, CH), 2.50–2.00 м (2H, CH₂), 1.20–1.95 м (1H, CH), 1.90–1.85 (1H, CH), 1.75–1.70 м (2H, CH₂), 1.50–1.45 м (2H, CH₂), 1.35–1.25 м (3H, CH, CH₂), 1.25–1.20 м (2H, CH₂), 1.10–1.05 м (4H, 2CH₂), 0.95–0.90 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 9.95 (C¹⁸), 56.15 (C¹⁰), 46.42 (C⁹), 44.23 (C¹), 41.61 (C²), 40.65 (C⁸), 37.17 (C⁷), 36.08 (C¹³), 34.82 (C¹²), 34.02 (C¹¹), 32.48 (C¹⁴), 31.93 (C⁶), 29.78 (C¹⁷), 15.75 (C⁵), 15.41 (C³), 14.98 (C⁴), 172.79 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 255 (20) [M]⁺, 184 (24), 228 (49), 57 (69), 200 (100). Найдено, %: C 79.40; H 8.97; N 5.50. C₁₇H₂₃NO. Вычислено: C 79.33; H 9.01; N 5.44. *M* 255.37.

10-экзо-Циклопропиламидгексацикло[9.2.1-0^{2,7}.0^{3,5}.0^{4,8}.0^{9,13}]тетрадекан (1b). Выход 0.26 г (94%), белые кристаллы, т.пл. 178–180°C (этилацетат). ИК спектр, (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3319.95 (NH), 1640.73 (CO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.65–0.70 м (2H, CH₂), 0.95–1.00 м (2H, CH₂), 1.10–1.15 м (2H, 2CH), 1.20–1.25 м (2H, CH₂), 1.30–1.35 м (2H, CH₂), 1.35–1.40 м (1H, CH), 1.45–1.50 м (1H, CH), 1.55–1.60 м (1H, CH), 1.75–1.85 м (2H, 2CH), 1.90–1.95 м (1H, CH), 2.00–1.95 м (1H, CH), 2.05–2.10 м (2H, 2CH), 2.10–2.15 м (1H, CH), 3.95–4.10 м (1H, CHNH), 5.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 6.83 (C¹⁸), 6.97 (C¹⁹), 10.53 (C¹⁷), 14.90 (C⁴), 15.35 (C³), 15.67 35 (C⁵), 31.89 (C⁶), 32.43 (C¹⁴), 33.95 (C¹¹), 34.75 (C¹²), 36.06 (C¹³), 37.13 (C⁷), 40.59 (C⁸), 41.54 (C²), 44.19 (C¹), 37.09 (C¹¹), 46.45 (C⁹), 56.36 (C¹⁰), 172.55 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 271.18 (2.1) [M]⁺, 270.18 (19.8), 269.18 (100). Найдено, %: C 80.35; H 8.79; N 5.29. C₁₈H₂₃NO. Вычислено, %: C 80.26; H 8.61; N 5.20. *M* 271.39.

10-экзо-Адамантиламидгексацикло[9.2.1-0^{2,7}.0^{3,5}.0^{4,8}.0^{9,13}]тетрадекан (1c). Выход 0.35 г (95%), белые кристаллы, т.пл. 216–218°C (этил-

ацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320.76 (NH), 1624.83 (CO). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.92 (C⁴), 15.32 (C³), 15.65 (C⁵), 28.20 (C²⁰, C²², C²⁴), 31.91 (C⁶), 32.43 (C¹⁴), 33.93 (C¹¹), 34.74 (C¹²), 36.10 (C¹³), 36.58 (C²¹, C²³, C²⁵), 37.19 (C⁷), 39.33 (C¹⁷, C¹⁹, C²⁶), 39.99 (C²), 40.71 (C⁸), 41.55 (C¹), 44.22 (C⁹), 46.90 (C¹⁸), 53.43 (C¹⁰), 170.10 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 365.26 (3.8), 364.26 (27.5), 363.26 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 82.69, H 9.27, N 3.79. C₂₅H₃₃NO. Вычислено, %: C 82.60, H 9.15, N 3.85. *M* 363.54.

10-экзо-Цианобутанамидгексацикло[9.2.1-0^{2,7}.0^{3,5}.0^{4,8}.0^{9,13}]тетрадекан (1d). Выход 0.28 г (89%), желтое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 1636.49 (CO), 3299.30 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.00–1.05 м (2H, CH₂), 1.15–1.20 м (1H, CH), 1.20–1.25 м (2H, CH₂), 1.30–1.35 м (2H, CH₂), 1.45–1.50 м (1H, CH), 1.50–1.60 м (1H, CH), 1.65–1.70 м (1H, CH), 1.75–1.80 м (4H, 2CH₂), 1.90–1.95 м (1H, CH), 1.95–2.00 м (1H, CH), 2.00–2.05 м (1H, CH), 2.05–2.10 м (1H, CH), 2.15–2.20 т (2H, CH₂), 2.35–2.40 т (2H, CH₂), 2.55–2.60 д.д (1H, CH), 2.85–2.90 д.д (1H, CH), 3.90–3.95 м (1H, CH), 4.10–4.15 м (1H, CHNH), 5.30–5.35 д (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.91 (C⁴), 15.35 (C³), 15.69 (C¹⁹), 17.01 (C⁵), 24.65 (C¹⁷), 24.92 (C¹⁸), 31.85 (C⁶), 32.35 (C¹⁴), 33.93 (C¹¹), 34.74 (C¹⁶), 35.39 (C¹²), 36.00 (C¹³), 37.09 (C⁷), 40.55 (C²), 41.49 (C⁸), 44.11 (C¹), 46.41 (C⁹), 56.24 (C¹⁰), 119.68 (CN), 170.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 312.21 (2.5), 311.21 (22), 310 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 77.45; H 8.39; N 9.11. C₂₀H₂₆N₂O. Вычислено, %: C 77.38; H 8.44, N 9.02. *M* 310.43.

10-экзо-Бензамидогексацикло[9.2.1-0^{2,7}.0^{3,5}.0^{4,8}.0^{9,13}]тетрадекан (1e). Выход 0.28 г (91%), белые кристаллы, т.пл. 180–181°C (этилацетат). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3306, 3058, 2936, 2865, 1630, 1536. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 7.45–7.40 м (2H, CH₂), 7.75–7.70 м (2H, CH₂), 7.40–7.35 м (1H, CH), 6.15–6.10 м (2H, NH), 4.10–4.05 м (1H, CHNH), 2.10–2.00 м (2H, CH₂), 1.95–1.75 м (4H, 2CH₂), 1.65–1.55 м (1H, CH), 1.45–1.35 м (2H, CH₂), 1.30–1.25 м (1H, CH), 1.20–1.15 м (2H, CH₂), 1.05–1.00 м (1H, CH), 0.95–0.90 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.06 (C³), 15.47 (C⁵), 15.83 (C⁴), 31.99 (C⁶), 32.52 (C¹¹), 34.04 (C¹⁴), 34.87 (C¹²), 36.23 (C¹³), 37.27 (C⁷), 40.75 (C⁸), 41.64 (C¹),

44.28 (C^9), 46.54 (C^2), 56.86 (C^{10}), 126.94 (C^{18} , C^{20}), 128.51 (C^{19} , C^{21}), 131.20 (C^{22}), 135.10 (C^{17}), 166.59 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 (7), 117 (10), 185 (22), 305 (300) [M]⁺, 200 (91), 105 (100). Найдено, %: С 82.50, Н 7.67, N 4.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}$. Вычислено, %: С 82.58, Н 7.59, N 4.59. M 305.41.

10-экто-Толуамидгексацикло[9.2.1.0^{2,7}.-0^{3,5}.0^{4,8}.0^{9,13}]тетрадекан (1f). Выход 0.32 г (97%), белые кристаллы, т.пл. 146–148°C (этил-ацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3299.30 (NH), 1636.49 (CO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.05–1.10 м (2H, CH_2), 1.20–1.25 м (1H, CH), 1.30–1.35 м (4H, 2CH_2), 1.35–1.40 м (2H, 2CH), 1.60–1.65 м (1H, CH), 1.65–1.70 м (4H, 2CH_2), 1.80–1.90 м (3H, 3CH), 1.95–2.00 м (1H, CH), 2.00–2.05 м (1H, CH), 2.15–2.20 м (1H, CH), 2.45 с (3H, Ar- CH_3), 4.10–4.15 д.д (1H, CHNH), 5.65–5.70 д (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.01 (C^5), 15.48 (C^3), 15.78 (C^4), 19.79 (Ar- CH_3), 31.88 (C^{14}), 32.40 (C^8), 33.98 (C^1), 34.83 (C^{12}), 36.14 (C^6), 37.19 (C^9), 40.61 (C^2), 47.51 (C^{11}), 44.31 (C^{13}), 46.63 (C^7), 56.53 (C^{10}), 125.67 (Ar- C^{21}), 126.69 (Ar- C^{22}), 129.60 (Ar- C^{19}), 130.91 (Ar- C^{20}), 135.93 (Ar- $\text{CH}-\text{CH}_3$), 137.80 (COCH), 168.45 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319.19 (100), 320.2 (24.1), 321.20 (3) [M]⁺. Найдено, %: С 82.20, Н 8.47, N 4.36. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}$. Вычислено, %: С 82.26, Н 8.41, N 4.25. M 321.46.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана эффективная каталитическая система, состоящая из 20 мол % $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 20 мол % трифторметансульфоновой кислоты, для амидирования бинора-S в растворе толуола с помощью органических нитрилов. Типично реакция проходит в условиях микроволнового облучения при температуре 100°C за 15 мин.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические результаты получены на оборудовании РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-33-60046). Синтез бинора-S был осуществлен в рамках государственного задания Министерства образования и науки (FMRS-2022-0076).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролова Ксения Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-5558>

Зосим Татьяна Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2658-0261>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baum J.C., Milne J.E., Murry J.A., Thiel O.R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2207–2209. doi 10.1080/00397911.2019.1708946
2. Sasaki T., Eguchi S., Ishii T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2257–2263. doi 10.1021/jo00832a034
3. Norell J.R. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1611–1618. doi 10.1021/jo00830a076
4. Reddy K.L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1453–1455. doi 10.1016/s0040-4039(03)00006-6
5. Mukhopadhyay M., Reddy M.M., Maikap G.C., Iqbal J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2670–2676. doi 10.1021/jo00114a013
6. Zhu N., Wang T., Ge L., Li Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4718–4721. doi 10.1021/acs.orglett.7b01969
7. Yasuda K., Obora Y. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *775*, 33–38. doi 10.1016/j.jorganchem.2014.10.017
8. Feng C., Yan G., Yin J. *Synlett.* **2018**, *29*, 2257–2264. doi 10.1055/s-0037-1610658
9. Huang H., Ji X., Xiao F., Deng G.-J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 26335–26338. doi 10.1039/C5RA01541C
10. Vankar Y.D., Kumaravel G.R. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2181–2198. doi 10.1080/00397918908052614
11. Kutateladze T.G., Mironova A.A., Mochalov S.S., Shabarov Yu.S. *Zh. Org. Khim.* **1990**, *26*, 1908–1914; *C.A.* **1991**, *115*, 449007.
12. Khusnutdinov R.I., Egorova T.M., Khalilov L.M., Meshcheriakova E.S., Dzhemilev U.M. *Synthesis.* **2018**, *50*, 1555–1559. doi 10.1055/s-0036-1591881
13. Khusnutdinov R.I., Egorova T.M., Aminov R.I., Mayakova Y.Y., Mescheryakova E.S. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 564–570. doi 10.1080/00397911.2019.1708946

14. Khusnutdinov R.I., Egorova T.M., Aminov R.I., Mescheryakova E.S., Khalilov L.M. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 369–371.
15. Priece P. and Lopez-Sanchez J.A. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *7*, 3–21. doi 10.1021/acssuschemeng.8b03286
16. Gustafsson T. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **1988**, *44*, 229–232. doi 10.1107/S0108270187009922
17. Schrauzer G.N., Bastian B.N., Fosselius G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4890–4894. doi 10.1021/ja00973a024

Microwave Activation in $[\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{TfOH}]$ – Catalysed Reaction of Binor-S with Organic Nitriles

K. S. Frolova*, T. P. Zosim, A. V. Akhmerova, and I. R. Ramazanov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Researcher Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia

**e-mail: ksfrolova2022@gmail.com*

Received November 23, 2022; revised December 10, 2022; accepted December 12, 2022

An efficient catalytic system, consisting of 20 mol % of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and 20 mol % of trifluoromethanesulfonic acid, for amidation of binor-S in a solution of toluene using organic nitriles under microwave synthesis was developed. Typically the reaction proceeds at 100°C in 15 min.

Keywords: amidation, Ritter reaction, binor-S, catalysis, nitriles

КИНЕТИКА РЕАКЦИИ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА 2,5-ДИМЕТИЛФУРАНА С *N*-ФЕНИЛМАЛЕИНИМИДОМ: ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОГО ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ, ТЕМПЕРАТУРЫ И РАСТВОРИТЕЛЯ¹

© 2023 г. Д. А. Корнилов^{a, b, *}

^a ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», химический факультет,
Россия, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32
^b ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
Химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18
*e-mail: Dima_himik2@mail.ru

Поступила в редакцию 21.12.2022 г.

После доработки 26.12.2022 г.

Принята к публикации 27.12.2022 г.

Определены константы скорости реакции Дильса–Альдера 2,5-диметилфурана (**1**) с *N*-фенилмалеинимидом (**2**) в 5 растворителях в интервале температур 25–45°C и давлений 1–1000 бар. Рассчитаны значения энтальпии, энтропии, свободной энергии Гиббса активации и объемных параметров. Определены константы равновесия реакции **1+2** в бензоле в интервале температур 25–55°C, рассчитаны значения энтальпии и энтропии реакции.

Ключевые слова: объем активации, объем реакции, высокое гидростатическое давление, 2,5-диметилфуран, *N*-фенилмалеинимид, реакция Дильса–Альдера

DOI: 10.31857/S0514749223090112, **EDN:** ХТРХАА

ВВЕДЕНИЕ

Фуран играет важную роль в современной синтетической органической химии. Фуран и его производные используются для получения полимеров [1, 2], композиционных [3, 4] и самовосстанавливающихся [5] материалов, пестицидов [6]. Производные фурана занимают важное место в медицинской химии. Эти соединения широко используются в качестве антибактериальных, противовирусных, противовоспалительных, противогрибковых, противоопухолевых, антигипергликемических, обезболивающих, противосудорожных препаратов [7–12]. 2,5-Диметилфуран используется в качестве дезактиватора синглетного кислорода [13] и является перспективным биотопливом

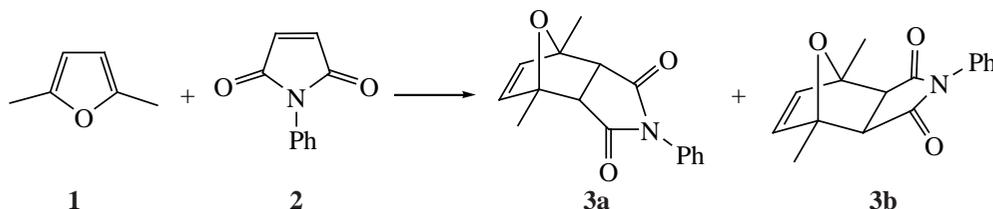
[14]. Производные фурана активно используются в качестве диенов в реакциях Дильса–Альдера [15–19].

Ранее было установлено, что реакция Дильса–Альдера 2,5-диметилфурана **1** с *N*-фенилмалеинимидом **2** протекает с образованием *эндо*- **3a** и *экзо*-аддукта **3b** в соотношении 1.3:1 соответственно (схема 1) [20]. Однако отсутствовали данные по кинетике и объемным параметрам данной реакции.

В данной работе определены константы скорости реакции **1 + 2** → **3a, b** в 5 растворителях при 25, 35 и 45°C, константы равновесия в бензоле в интервале температур 25–55°C, изучено влияние давления на скорость данной реакции, вычислены значения объема активации, объема реакции, энтальпии и энтропии реакции.

¹ Посвящается памяти профессора В.Д. Киселева.

Схема 1



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные кинетические данные и параметры активации реакции $1 + 2 \rightarrow 3a, b$ в 5 растворителях собраны в табл. 1.

Следует отметить, что скорость реакции $1 + 2 \rightarrow 3a, b$ в полярном ацетонитриле ниже, чем в менее полярных 1,2-дихлорэтане и трихлорметане (табл. 1). Как правило, скорость реакций циклоприсоединения и енового синтеза в протонодонорных растворителях на 1–2 порядка выше, чем в апротонных [21–25]. Такое ускорение происходит вследствие активации диенофилов за счет образования водородной связи с протонодонорными растворителями [26]. Однако в реакции $1 + 2 \rightarrow 3a, b$ наблюдается значительно меньший эффект ускорения в протонодонорных средах (табл. 1). Это можно объяснить тем, что в реакции между 2,5-диметилфураном и *N*-фенилмалеинимидом образование водородных связей происходит с обоими реагентами. Это ведет к активации диенофила и дезактивации диена, что компенсирует эффект ускорения. Подобные скромные эффекты ускорения наблюдались и в других реакциях с участием диенов, способных к образованию водородных связей [27, 28].

В реакции с *N*-фенилмалеинимидом 2,5-диметилфуран как более сильный π -донорный диен

(потенциал ионизации **1** ПИ₁ = 8.03 эВ [29], потенциал ионизации фурана ПИ = 8.88 эВ [30]) на порядок активнее фурана. Значения констант скорости фурана с *N*-фенилмалеинимидом представлены в работе [31].

В табл. 2 представлены значения констант равновесия реакции $1 + 2 \rightarrow 3a, b$ в бензоле при 25, 45 и 55°C. Следует отметить, что константы равновесия реакций $1 + 2 \rightarrow 3a, b$ и фурана с *N*-фенилмалеинимидом ($K = 40 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}$ в дейтерохлороформе при 25°C [31, 32]), а также энтальпии данных реакций довольно близки ($\Delta H_{r-n} = -50 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ [31, 32]).

Значения объема активации для реакции $1 + 2 \rightarrow 3a, b$ определены при 25°C в толуоле по данным о скорости при атмосферном давлении (1 бар) и при 1000 бар [уравнения (1) и (2)]. Для реакции $1 + 2 \rightarrow 3a, b$ в толуоле из полученного отношения $k_{P=1000}/k_{P=1}$, равного 2.91, рассчитано наблюдаемое значение объема активации $\Delta V_{\text{exp}}^{\ddagger} = -30.4 \pm 0.8 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$. С учетом изменения концентрации реагентов из-за сжимаемости растворителя исправленное значение объема активации ($\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger}$) равно $-28.1 \pm 0.8 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$.

Для определения объема реакции $1 + 2 \rightarrow 3a, b$ были проведены два цикла измерений по установлению зависимости [уравнения (1) и (2)] плотно-

Таблица 1. Константы скорости (k_2 , л·моль⁻¹·с⁻¹), энтальпии (ΔH^{\ddagger} , кДж·моль⁻¹), энтропии (ΔS^{\ddagger} , Дж·моль⁻¹·К⁻¹) и свободные энергии Гиббса активации (ΔG^{\ddagger} , кДж·моль⁻¹) реакции $1 + 2 \rightarrow 3a, b$ в ряду растворителей

Растворитель	k_2 (25°C)	k_2 (35°C)	k_2 (45°C)	ΔH^{\ddagger}	$-\Delta S^{\ddagger}$	ΔG^{\ddagger} (25°C)
Ацетонитрил	2.55×10^{-4}	5.04×10^{-4}	9.52×10^{-4}	50	148	94
Толуол	1.78×10^{-4}	3.84×10^{-4}	7.72×10^{-4}	55	131	94
Бензол	1.82×10^{-4}	3.74×10^{-4}	7.50×10^{-4}	53	138	94
1,2-Дихлорэтан	3.03×10^{-4}	6.49×10^{-4}	1.33×10^{-3}	56	125	93
Трихлорметан	3.68×10^{-4}	7.60×10^{-4}	1.35×10^{-3}	49	147	93

Таблица 2. Константы равновесия (K , л·моль⁻¹) в интервале температур (T , °С), энтальпия (ΔH_{r-n} , кДж·моль⁻¹) и энтропия (ΔS^\ddagger , Дж·моль⁻¹·К⁻¹) реакции **1** + **2** → **3a, b** в бензоле

T	K	$-\Delta H_{r-n}$	$-\Delta S_{r-n}$
25	32		
45	9	50	140
55	5		

сти раствора реакционной смеси от концентрации аддукта **3a, b** в ходе реакции:

$$d^{-1} = -(0.0264148 \pm 0.0001552) c_{3a,b} + (1.1521082 \pm 0.0000009) \quad (1)$$

$$R^2 = 0.9992; \Delta V_{r-n} = -22.9 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$d^{-1} = -(0.0247135 \pm 0.0001487) c_{3a,b} + (1.1521037 \pm 0.0000008) \quad (2),$$

$$R^2 = 0.9992; \Delta V_{r-n} = -21.5 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$\Delta V_{r-n}(\text{av}) = -22.2 \pm 0.7 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}.$$

Для реакции **1** + **2** → **3a, b** получено отношение объема активации к объему реакции

$$\frac{\Delta V^\ddagger}{\Delta V_{r-n}} = \frac{-28.1}{-22.2} = 1.27$$

, что можно объяснить большей доступностью молекул переходного состояния по сравнению с молекулами аддукта для подхода молекул растворителя. Для реакции фурана с *N*-фенилмалеинимидом ранее было получено

$$\frac{\Delta V^\ddagger}{\Delta V_{r-n}} = \frac{-33.5}{-32.8} = 1.02$$

но [31]. Из сопоставления объемных параметров видно, что введение двух метильных групп делает молекулы переходного состояния менее доступными для подхода молекул растворителя. В молекуле аддукта метильные группы создают еще более сильный барьер для подхода молекул растворителя. Можно предположить, что это связано с более уплощенной по сравнению с аддуктом структурой переходного состояния. Из сопоставления объемных и энтропийных параметров реакций *N*-фенилмалеинимида с фураном и 2,5-диметилфураном можно увидеть, что меньшему по модулю значению объема активации соответствует меньшее по модулю значение энтропии активации. Полученные результаты согласуются с обнаруженными ранее корреляциями между объемными и энтропийными изменениями [33, 34].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2,5-Диметилфуран, **1**, (Sigma-Aldrich, > 99%) и *N*-фенилмалеинимид, **2**, (Sigma-Aldrich, 97%) использовали без дополнительной очистки. Все растворители очищали известными приемами [35]. Синтез аддуктов **3a** и **b**. 64.2 мг (0.371 ммоль) *N*-фенилмалеинимида растворили в 5 мл (46.4 ммоль) 2,5-диметилфурана. Синтез проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем выпаривали избыток 2,5-диметилфурана. Смесь аддуктов **3a, b** была получена с количественным выходом. Спектр ЯМР ¹H полученной смеси аддуктов **3a, b** согласуется с данными, полученными ранее [20].

Кинетические измерения при атмосферном давлении. Кинетику реакции **1** + **2** → **3a, b** во всех растворителях изучали в условиях псевдопервого порядка ($c_{01}/c_{02} = 120$). За скоростью реакции следили по изменению поглощения **2** (375–390 нм) на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония). Температуру рабочего раствора в кварцевой кювете с притертой пробкой поддерживали с погрешностью ±0.1°С. Оптическая плотность реагента **2** во всех изученных растворителях сохраняла постоянное значение в течение 8 часов в интервале температур 25–45°С. Стандартные ошибки для констант скорости составляли ±3%, энтальпии активации ±2 кДж·моль⁻¹, энтропии активации ±6 Дж·моль⁻¹·К⁻¹, энергии Гиббса активации ±1 кДж·моль⁻¹.

Кинетические измерения при повышенном давлении. Влияние давления на скорость реакции **1** + **2** → **3a, b** при повышенном давлении изучали при 25°С в толуоле, используя генератор высокого давления (HP-500, Япония), кварцевую кювету переменного объема (PCI-500, Япония) и спектрофотометр (SCINCO S-3100, Корея). Наблюдаемый объем активации ($\Delta V_{\text{exp}}^\ddagger$) определяли по уравнению (3). Производную $(\partial \ln k / \partial P)_{T,P=1}$ рассчи-

тивали по значениям констант скорости при 1 и 1000 бар, применяя предложенное ранее [36] соотношение (4).

$$\Delta V_{\text{exp}}^{\ddagger} = -RT \left(\frac{\partial \ln k}{\partial P} \right)_T \quad (3)$$

$$\left(\frac{\partial \ln k}{\partial P} \right)_{T, P=1} = (1.15 \pm 0.03) \times 10^{-3} \cdot \ln \left(\frac{k_{P=1000}}{k_{P=1}} \right) \quad (4)$$

Исправленное значение объема активации ($\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger}$) определяли с учетом сжимаемости толуола (уравнение 5):

$$\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger} = \Delta V_{\text{exp}}^{\ddagger} + \beta_T RT \quad (5)$$

где β_T – изотермический коэффициент сжимаемости $\{\beta_T(\text{толуол}) = 92 \times 10^{-6} \text{ бар}^{-1} [37]\}$.

Объем реакции. Значение объема реакции (ΔV_{r-n}) было определено кинетическим методом из зависимости удельного объема реакционной смеси от концентрации образующегося аддукта **3** (уравнение 6):

$$\frac{1}{d_{(t)}} = \frac{1}{d_{(t=0)}} + \frac{C_{t,3a,b} \cdot \Delta V_{r-n}}{1000 \cdot d_{(t=0)}} \quad (6)$$

где $d_{(t=0)}$ и $d_{(t)}$ – плотности раствора в начале и в ходе реакции; $c_{t,3a,b}$ – текущая концентрация аддукта **3a, b**. Текущую концентрацию аддукта **3a, b** рассчитывали по кинетическим данным. Значения плотности реакционной смеси определяли с помощью прецизионного ($\pm 2 \times 10^{-6} \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$) плотномера (Anton Paar DSA 5000M, Австрия) в толуоле при $25 \pm 0.002^\circ\text{C}$. Концентрация **1** составляла $C_{01} = 1.43 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, концентрация **2** составляла $C_{02} = 1.13 \times 10^{-2} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$. Линейные зависимости $1/d_{(t)} = f(C_{t,3a,b})$ наблюдались до конверсии 90%.

Константы равновесия. Константы равновесия реакции **1 + 2** → **3a, b** определяли в бензоле при 25, 45 и 55°C . Концентрация **1** составляла $C_{01} = 1.25 \times 10^{-1} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, концентрация **2** составляла $C_{02} = 1.20 \times 10^{-2} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$. Наступление равновесия реакции **1 + 2** → **3a, b** фиксировали по постоянству во времени значения оптической плотности **2** ($\lambda = 390 \text{ нм}$, спектрофотометр Hitachi U-2900). Температуру рабочего раствора в кварцевой кювете с притертой пробкой поддерживали с погрешностью $\pm 0.1^\circ\text{C}$. Стандартные ошибки для

констант равновесия составляли $\pm 5\%$, энтальпии реакции $\pm 3 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ и энтропии реакции $\pm 8 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружено, что скорость реакции **1 + 2** → **3a, b** не чувствительна к полярности растворителя. Это позволяет исключить разделение зарядов в переходном состоянии и электростриксию растворителя в сольватной оболочке активированного комплекса. В реакции **1 + 2** → **3a, b** наблюдается скромный эффект ускорения в протонодонорных средах, поскольку образование водородных связей происходит и с диеном, и с диенофилом, что ведет к активации диенофила и дезактивации диена и компенсации эффекта ускорения. Полученные объемные параметры свидетельствуют о циклической структуре переходного состояния и согласованном механизме реакции. Определены константы равновесия реакции **1 + 2** → **3a, b** в бензоле в интервале температур $25\text{--}55^\circ\text{C}$, рассчитаны значения энтальпии и энтропии реакции. Полученные данные могут быть полезны для оптимизации процессов получения самовосстанавливающихся материалов, основанных на включении в структуру полимерных цепей производных фурана и *N*-фенилмалеинимида.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (код научной темы FZWU-2023-0002).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brydson J.A. *Plastics Materials*. London: Elsevier, 1999, 7th Edn.
2. Kainulainen T.P., Erkkilä P., Hukka T.I., Sirviö J.A., Heiskanen J.P. *ACS Appl. Polym. Mater.* **2020**, 2, 3215–3225. doi 10.1021/acsapm.0c00367

3. Ma Y., Du Y., Zhao J., Yuan X., Hou X. *Polymers*. **2020**, *12*, 1480. doi 10.3390/polym12071480
4. Wang Z., Cao N., He J., Du R., Liu Y., Zhao G. *J. Appl. Polym. Sci.* **2017**, *134*, 44799. doi 10.1002/app.44799
5. Briou B., Ameduri B., Boutevin B. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 11055–11097. doi 10.1039/D0CS01382J
6. Dong Q.-M., Dong S., Shen C., Cao Q.-H., Song M.-Y., He Q.-R., Wang X.-L., Yang X.-J., Tang J.-J., Gao J.-M. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 8372. doi 10.1038/s41598-018-26747-0
7. Alizadeh M., Jalal M., Hamed K., Saber A., Kheirouri S., Tabrizi F.P.F., Kamari N. *J. Inflamm. Res.* **2020**, *2020*, 451–463. doi 10.2147/JIR.S262132
8. Cui Z., Li Y., Ling Y., Huang J., Cui J., Wang R., Yang X. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5576–5584. doi 10.1016/j.ejmech.2010.09.007
9. Koca M., Servi S., Kirilmis C., Ahmedzade M., Kazaz C., Özbek B., Ötük G. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1351–1358. doi 10.1016/j.ejmech.2005.07.004
10. Kirilmis C., Ahmedzade M., Servi S., Koca M., Kizirgil A., Kazaz C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 300–308. doi 10.1016/j.ejmech.2007.03.023
11. Kirsch G., Abdelwahab A.B., Chaimbault P. *Molecules*. **2016**, *21*, 1322. doi 10.3390/molecules21101322
12. Chand K., Rajeshwari, Hiremathad A., Singh M., Santos M.A., Keri R.S. *Pharmacol. Rep.* **2017**, *69*, 281–295. doi 10.1016/j.pharep.2016.11.007
13. Li B., Ahmed F., Bernstein P.S. *Arch. Biochem. Biophys.* **2010**, *504*, 56–60. doi 10.1016/j.abb.2010.07.024
14. Hoang A.T., Nižetić S., Ölçer A.I. *Fuel*. **2021**, *285*, 119140. doi 10.1016/j.fuel.2020.119140
15. Fringuelli F., Taticchi A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction*. New York: Wiley, 1990.
16. Li Z., Jiang Y., Li Y., Zhang H., Li H., Yang S. *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 1902–1921. doi 10.1039/D1CY02122B
17. Peheré A.D., Xu S., Thompson S.K., Hillmyer M.A., Hoye T.R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2584–2587. doi 10.1021/acs.orglett.6b00929
18. Salavati-fard T., Caratzoulas S., Lobo R.F., Doren D.J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2240–2246. doi 10.1021/acscatal.6b02682
19. Galkin K.I., Sandulenko I.V., Polezhaev A.V. *Processes*. **2022**, *10*, 30. doi 10.3390/pr10010030
20. Gil M.V., Luque-Agudo V., Roman E., Serrano J.A. *Synlett*. **2014**, *25*, 2179–2183. doi 10.1055/s-0034-1378560
21. Киселев В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Племеников В.В., Коновалов А.И. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1073–1077. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Plemenkov V.V., Kononov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1080–1084.] doi 10.1134/S1070428018070187
22. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Shulyatiev A.A., Kolesnikova A.O., Kononov A.I. *Int. J. Chem. Kinet.* **2018**, *50*, 651–658. doi 10.1002/kin.21189
23. Киселев В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Семенов И.А., Коновалов А.И. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1828–1833. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Sedov I.A., Kononov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1864–1869.] doi 10.1134/S1070428017120144
24. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Kononov A.I. *Int. J. Chem. Kinet.* **2017**, *49*, 562–575. doi 10.1002/kin.21094
25. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Lekomtseva I.I., Kononov A.I. *Int. J. Chem. Kinet.* **2015**, *47*, 289–301. doi 10.1002/kin.20908
26. Kiselev V.D., Kononov A.I. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 466–483. doi 10.1002/poc.1503
27. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Sedov I.A., Kononov A.I. *Int. J. Chem. Kinet.* **2017**, *49*, 61–68. doi 10.1002/kin.21057
28. Киселев В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Латыпова Л.И., Коновалов А.И. *ЖФХ*. **2017**, *91*, 446–449. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Latypova L.I., Kononov A.I. *Russ. J. Phys. Chem. A*. **2017**, *91*, 464–467.] doi 10.1134/S0036024417030128
29. Veszpremi T., Nyulaszi L., Nagy J. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *331*, 175–180. doi 10.1016/0022-328X(87)80019-0
30. Derrick P.J., Åsbrink L., Edqvist O., Jonsson B.-Ö., Lindholm E. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1971**, *6*, 161–175. doi 10.1016/0020-7381(71)80001-3
31. Корнилов Д.А., Киселев В.Д., Аникин О.В., Колесникова А.О., Шулятьев А.А. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 17–21. [Kornilov D.A., Kiselev V.D., Anikin O.V., Kolesnikova A.O., Shulyatiev A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 7–10.] doi 10.1134/S1070428019010020
32. Cooley J.H., Williams R.V. *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 582–585. doi 10.1021/ed074p582
33. Hepler L.G. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 965–967. doi 10.1021/j100887a046
34. Kornilov D.A., Kiselev V.D. *J. Chem. Eng. Data*. **2015**, *60*, 3571–3580. doi 10.1021/acs.jced.5b00514
35. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. *Organic Solvents: Physical Properties and Methods*

- of *Purification*. New York: Wiley, **1986**, 4th Edn.
36. Kornilov D.A., Kiselev V.D. *Int. J. Chem. Kinet.* **2015**, *47*, 389–394. doi 10.1002/kin.20916
37. Kiselev V.D., Bolotov A.V., Satonin A.P., Shakirova I.I., Kashaeva H.A., Kononov A.I. *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 6674–6682. doi 10.1021/jp800513d

Kinetics of the Diels-Alder Reaction of 2,5-Dimethylfuran with *N*-Phenylmaleimide: High Hydrostatic Pressure, Temperature, and Solvent Effects

D. A. Kornilov^{a, b, *}

^a Department of Chemistry, Ufa University of Science and Technology, ul. Z. Validy, 32, Ufa, 450076 Russia

^b Kazan Federal University, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

*e-mail: Dima_himik2@mail.ru

Received December 21, 2022; revised December 26, 2022; accepted December 27, 2022

The rate constants of the Diels–Alder reaction of 2,5-dimethylfuran (**1**) with *N*-phenylmaleimide (**2**) in 5 solvents in the range of temperature 25–45°C and pressure 1–1000 bar have been determined. Activation enthalpy, entropy, Gibbs free energy and volume parameters have been calculated. The equilibrium constants of the **1** + **2** reaction in benzene in the temperature range 25–55°C have been determined, and the reaction enthalpy and entropy have been calculated.

Keywords: activation volume, reaction volume, high hydrostatic pressure, 2,5-dimethylfuran, *N*-phenylmaleimide, Diels–Alder reaction

УДК 547.324 + 547.362 + 547.772

ИОДИРОВАНИЕ ПРОПАРГИЛПИРАЗОЛА В ПРИСУТСТВИИ АЦЕТАТА КАДМИЯ (II)

© 2023 г. К. В. Балян*, А. Р. Погосян, Л. А. Мовсисян, А. Б. Саргсян, О. С. Агтарян,
А. Г. Айвазян, Н. Г. Обосян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной Академии наук Армении,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 2
*e-mail: balyan-79@inbox.ru

Поступила в редакцию 03.02.2023 г.

После доработки 14.02.2023 г.

Принята к публикации 15.02.2023 г.

Описан эффективный синтетический метод присоединения иода к тройной связи и замещения СН-кислотного атома водорода пропаргилпиразола при комнатной температуре, оптимизированы роль растворителей и соотношение реагентов при иодировании в присутствии ацетата кадмия (II).

Ключевые слова: пиразолы, иодирование, ацетат кадмия (II)

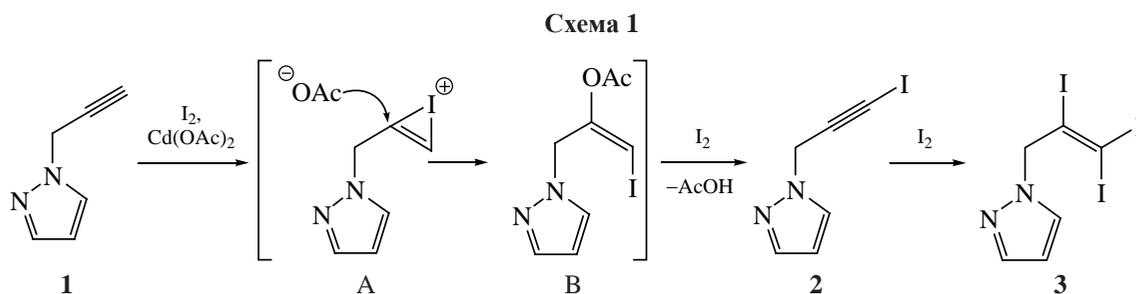
DOI: 10.31857/S0514749223090124, **EDN:** XURCFZ

Известно, что иодалкины являются перспективными реагентами, применяемыми в построении структурных блоков молекул природного происхождения [1, 2]. В литературе описаны примеры использования молекулярного иода или иодид-аниона в сочетании с эффективными окислителями [3, 4]. Используя методы, описанные ранее [1–6], был получен разнообразный массив продуктов иодирования, являющихся ценными промежуточными продуктами для конструирования связей С–С, С–О и С–N [7–10]. Известно также, что при обработке алкенов йодом и ацетатом кадмия (II) в уксусной кислоте образуются продукты присоединения по двойной связи [11]. Ранее нами был разработан простой метод синтеза замещенных иодалкинов с использованием ацетата кадмия (II) [12]. С целью расширения пределов приложимости данной реакции, была поставлена задача исследовать взаимодействие замещенных пиразолов, также являющихся перспективными соединениями [13–15] с ярко выраженной биологической активностью, с иодом в присутствии ацетата кад-

мия (II) в различных растворителях, предложить химизм превращений (схема 1).

Взаимодействием 1-(проп-2-инил)-1*H*-пиразола (1) с иодом в присутствии ацетата кадмия (II) образуется иодониевый циклический катион А, который под воздействием ацетат-иона трансформируется в активный интермедиат В. По всей вероятности, стабилизация последнего осуществляется как отщеплением уксусной кислоты с получением 1-(3-иодопроп-2-инил)-1*H*-пиразола (2), так и элиминированием уксусной кислоты с последующим электрофильным присоединением молекулярного иода с образованием 1-(2,3,3-трииодаллил)-1*H*-пиразола (3). Не исключен путь прямого электрофильного присоединения молекулярного иода по тройной связи 2.

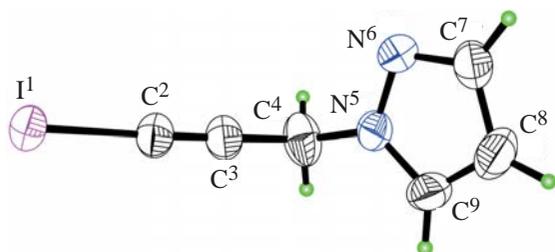
Диагностическим для идентификации соединения 2 является малоинтенсивный сигнал алкинового углерода $\equiv\text{C}-\text{I}$ (11.26) в спектре ЯМР ^{13}C . В случае соединения 3 в относительно сильном поле (30.51 м.д.) проявляется сигнал, соответствующий



sp^2 -гибридизованному атому углерода, связанному с двумя атомами иода. В отличие от этого, в 116.392 м.д. идентифицирован химический сдвиг моноиодзамещенного алкенового атома углерода соединения **3**.

В результате исследований было выявлено, что на хемоселективность моно- и трииодирования 1-(проп-2-инил)-1*H*-пиразола в присутствии ацетата кадмия (II) в достаточной степени влияют: природа растворителя, температура проведения реакции, соотношения количеств пиразола к иоду, а также условия перекристаллизации. Наибольшие выходы **2** были зарегистрированы при использовании в качестве растворителя ДМСО. Использование двухкратного избытка иода в ДМСО можно достичь индивидуального получения **3**.

Проведен РСА кристалла **2**, структура которого расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода были определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: длина связей C–H = 0.93–0.97 Å, $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [16]. Основные кристаллографиче-



Строение молекулы **2** с нашей нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью

ские и экспериментальные данные по РСА приведены в таблице в экспериментальной части. Конформационные расчеты пиразольного кольца показали, что оно имеет плоскую конформацию, отклонение атомов от усредненной плоскости не превышают 0.0018 (2) Å. В трехмерной упаковке межмолекулярные взаимодействия в основном обусловлены вандерваальсовыми силами (см. рисунок).

Получение 1-(3-иодопроп-2-инил)-1*H*-пиразола (2**).** 3.45 г (0.015 моль) ацетата (II) кадмия растворяли в 30 мл ДМСО при 25°C и по каплям добавляли 0.02 моль 1-(проп-2-инил)-1*H*-пиразола. Реакционную смесь перемешивали 30 мин, по порциям прибавляли 3.81 г (0.015 моль) тертого кристаллического иода. При прибавлении первых порций иода наблюдали обесцвечивание. При добавлении последней порции обесцвечивания не было. Продолжали перемешивание в течение 16 ч, наблюдали помутнение. Экстрагировали эфиром, далее последовательно промывали 15 мл 10% раствора тиосульфата натрия, экстракты сушили $MgSO_4$, растворитель удаляли, перекристаллизовали из дихлорметана. Выход 2.44 г (70%) соединения **2**, т.пл 82°C, R_f 0.6 (элюэнт – гексан–ацетон, 1:1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 5.09 с (2H, CH_2), 6.18 д.д (1H, $H^4_{\text{пиразол}}$, J 2.2, 1.4), 7.36 д.д (1H, $H^3_{\text{пиразол}}$, J 2.8, 0.8), 7.55 д.д (1H, $H^5_{\text{пиразол}}$, J 2.2, 0.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.26 ($\equiv C-I$), 42.28 (CH_2), 86.035 ($C\equiv C$), 104.8 ($C^4_{\text{пиразол}}$), 129.7 ($C^3_{\text{пиразол}}$), 138.4 ($C^5_{\text{пиразол}}$). Найдено, %: C 31.06; H 2.13; I 54.70; N 12.07. $C_6H_5IN_2$. Вычислено, %: C 30.06; H 2.17; I 54.55; N 12.19.

Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице.

Получение 1-(2,3,3-трииодаллил)-1*H*-пиразола (3**).** 4.6 г (0.02 моль) ацетата кадмия (II) растворяли в 30 мл ДМСО при 25°C и по каплям до-

Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные для 1-(3-иодопроп-2-инил)-1*H*-пиразола

Кристаллографические характеристики соединения 2	
Брутто-формула	C ₆ H ₅ N ₂ I
Молекулярный вес	232.02
Сингония	орторомбическая
Пространственная группа	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, b, c, Å	4.3701(9), 11.057(2), 15.210(3)
α, β, γ, град	90, 90, 90
V, Å ³	735.0(2)
Z	4
ρ _{выч} , г/см ³	2.097
μ(MoK _α), мм ⁻¹ , T _{min} , T _{max}	4.268, 0.51976, 0.61214
F(000)	432
Размер кристалла, мм	0.40×0.36×0.30
Экспериментальные данные	
Температура, К	288
Излучение, Å	0.71073
θ _{min} , θ _{max} , град	2.3; 30.0
Область сканирования	0 ≤ h ≤ 6, -15 ≤ k ≤ 15, -21 ≤ l ≤ 21
Число измеренных отражений	4752
Число наблюдаемых отражений с [I > 2.0 σ(I)]	2083
Расчетные данные	
N _{ref} , N _{par}	2134, 83
R, wR ² , S	0.0198, 0.0497, 1.12

бавляли 2.12 г (0.02 моль) 1-(проп-2-инил)-1*H*-пиразола. Реакционную смесь перемешивали 30 мин, прибавляли 10.16 г (0.04 моль) тертого кристаллического иода. По порциям как описано выше добавляли иод, наблюдали обесцвечивание. При добавлении последней порции обесцвечивания не было. Продолжали перемешивание в течение 32 ч, наблюдали помутнение. Экстрагировали эфиром, далее последовательно промывали 30 мл 10% раствора тиосульфата натрия, экстракты сушили MgSO₄, растворитель удаляли растворитель удаляли, перекристаллизовали из дихлорметана. Выход 5.54 г (57%) 1-(2,3,3-трииодаллил)-1*H*-пиразола. т.пл 129°C, R_f 0.75 (элюэнт – гексан–ацетон, 1:1).

Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д. (J, Гц): 5.09 с (2H, CH₂), 6.18 д.д (1H, H⁴_{пиразол}, J 2.2, 1.4), 7.36 д.д (1H, H³_{пиразол}, J 2.8, 0.8), 7.55 д.д (1H, H⁵_{пиразол}, J 2.2, 0.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 30.51 (Cl₂), 65.74 (CH₂), 105.116 (C⁴_{пиразол}), 112.137 (I–C=), 129.326 (C³_{пиразол}), 138.903 (C⁵_{пиразол}). Найдено, %: C 14.83; H 1.04; I 78.36; N 5.77. C₆H₅I₃N₂. Вычислено, %: C 14.90; H 1.14; I 78.06; N 5.82.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Varian Mercury-300 VX с резонансной частотой 300.077 и 75.462 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены для раствора DMSO-d₆-CCl₄, 1:3 относительно внутреннего

ТМС при 303 К. Отнесение сигналов сделано на основании данных 2D спектров DEPT и HMQC. За ходом реакции следили по ТСХ на пластинках «Silufol UV-254», проявители – KMnO_4 и пары йода. Температуры плавления определяли на приборе STUART SMP 11. Дифракционные измерения для соединения 2 проведены при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (графитовый монохроматор, MoK_α излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры орторомбической элементарной ячейки определены и уточнены по 25 рефлексам с $13.5 < \theta < 15.7$. Учет поглощения проведен по методу пси-скана [17]. Кристаллографические данные соединения 2 в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 2238357.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлено иодирование 1-(проп-2-инил)-1*H*-пиразола в присутствии ацетата кадмия (II) в различных растворителях, предложен химизм реакции замещения СН-кислотного атома пропаргилпиразола и электрофильного присоединения, обосновано влияние полярности растворителей на ход реакции, определены кристаллографические характеристики.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках тематического финансирования Министерства образования и науки Республики Армения (проект 21Т-1D270).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Баян Кристине Валериковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9003-747X>

Погосян Айкануш Рубеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7981-0388>

Мовсисян Лусине Арамовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2479-264X>

Саргсян Амаяк Бабкенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2721-0273>

Аттарян Оганес Саргисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-2577>

Айвазян Армен Григорьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-00023224-0549>

Обосян Нина Гарниковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6137-4536>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Togo H., Iida S. *Synlett.* **2006**, *14*, 2159–2175. doi 10.1055/S-2006-950405
2. Küpper F.C., Feiters M.C., Olofsson B., Kaiho T., Yanagida S., Zimmermann M.B., Carpenter L.J., Luther G.W. III, Lu Z., Jonsson M., Kloo L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11598–11620. doi 10.1002/anie.201100028
3. Stavber G., Iskra J., Zupan M., Stavber S. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1262–1267. doi 10.1039/B902230A
4. Stavber S., Jereb M., Zupan M. *Synthesis.* **2008**, *10*, 1487–1513. doi 10.1055/s-2008-1067037
5. Vekariya R.H., Balar C.R., Sharma V.S., Prajapati N.P., Vekariya M.K., Sharma A.S. *ChemistrySelect.* **2018**, *3*, 9189–9203. doi 10.1002/slct.201801778
6. Mphahlele M.J. *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 121–126. doi 10.3184/030823410X12668430854084
7. Brand J.P., Waser J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4165–4179. doi 10.1039/c2cs35034c
8. Liu Y., Huang D., Huang J., Maruoka K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11865–11871. doi 10.1021/acs.joc.7b01555
9. Yan J., Li J., Cheng D. *Synlett.* **2007**, *15*, 2442–2444. doi 10.1055/s-2007-985608
10. Liu P., Liu X., Chen G., Li C. *Synlett.* **2018**, *29*, 2051–2055. doi 10.1055/s-0037-1610259
11. Myint Y.Y., Pasha M.A. *J. Chem. Res.* **2004**, *5*, 333–335. doi 10.3184/0308234041639674
12. Обосян Н.Г. *Хим. ж. Армении.* **2019**, *72*, 366–368.
13. Schmidt A., Dreger A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1423–1463. doi 10.2174/138527211795378263
14. Rahimizadeh M., Pordel M., Bakavoli M., Rezaeian S., Sadeghian A. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *26*, 317–321. doi 10.1007/s11274-009-0178-0
15. Обосян Н.Г., Баян К.В., Петросян А.Л., Саргсян А.Б., Чобанян Ж.А., Нерсисян Р.С. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1253–1254. [Hobosyan N. G., Balyan K.V., Petrosyan A.L. Sargsyan A.B., Chobanyan Zh.A., Nersisyan H.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1268–1269.] doi 10.1134/S1070428018080262
16. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
17. North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **1968**, *24*, 351–359. doi 10.1107/S0567739468000707

Iodination of Propargylpyrazole in the Presence of Cadmium (II) Acetate

K. V. Balyan*, H. R. Pogosyan, L. A. Movsisyan, H. B. Sargsyan, H. S. Attaryan,
A. G. Ayvazyan, and N. G. Hobosyan

*Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia,
prosp. Azatutyun, 2, Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: balyan-79@inbox.ru*

Received February 3, 2023; revised February 14, 2023; accepted February 15, 2023

This paper describes an efficient synthetic method of iodine addition to the triple bond and substitution of the CH-acid hydrogen atom of propargylpyrazole in the presence of cadmium (II) acetate at room temperature, the role of solvents and the ratio of reagents during iodination are optimized.

Keywords: pyrazoles, iodination, cadmium (II) acetate

УДК 547.495.6

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОГО УРЕИДА ГАЛОДИФА С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ

© 2023 г. В. Ю. Куксёнок^{a, *}, Я. Цуй^a, В. В. Штрыкова^a,
В. Д. Филимонов^a, Т. В. Шушпанова^b

^a Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 30

^b НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,
Россия, 634014 Томск, ул. Алеутская, 4
*e-mail: kukver89@tpu.ru

Поступила в редакцию 22.05.2023 г.

После доработки 13.06.2023 г.

Принята к публикации 14.06.2023 г.

Впервые получен и исследован новый ацилуреид противосудорожного и антиалкогольного препарата галодиф (3-хлорбензгидрилмочевины) с янтарной кислотой через реакцию ацилирования галодифа янтарным ангидридом в присутствии некоторых кислот. В отличие от галодифа, практически нерастворимого в воде, полученный бензгидрилуреид растворим в водных средах и потенциально может проявлять большую биодоступность и применяться в качестве жидкой лекарственной формы и пролекарства с пролонгированным действием.

Ключевые слова: ацилирование мочевины, галодиф, бензгидрилмочевины, уреиды, янтарная кислота, антиконвульсанты

DOI: 10.31857/S0514749223090136, **EDN:** XUTHHQ

Галодиф **1** (3-хлорбензгидрилмочевина) – оригинальный противосудорожный препарат, разработанный в Научно-образовательном центре Н.М. Кижнера Томского политехнического университета. Данный препарат обладает выраженной противосудорожной активностью, а также антиалкогольным действием, имеет низкую токсичность и не вызывает побочного снотворного эффекта [1]. Известны примеры получения и исследования энантиомеров галодифа [2, 3]. Однако галодиф практически нерастворим в воде (растворимость 0.01 мг/мл), что существенно ограничивает возможности его применения. В настоящее время для галодифа известна только форма таблеток.

Растворимость препарата в водных средах играет огромную роль в достижении скорейшего терапевтического эффекта, а также позволяет применять его в жидких лекарственных формах с повышенной биодоступностью [4]. Поэтому перспективным направлением для исследования является получение и исследование производных галодифа с целью создания препарата, обладающего хорошей растворимостью в воде и, потенциально, с большей биологической активностью.

Так, известным методом модификации биологически активных молекул является введение в структуру ацильных групп. Особый интерес в случае галодифа может представлять его функ-

ционализация янтарной кислотой посредством *N*-ацилирования. Янтарная кислота обладает низкой токсичностью, а также проявляет биологическую активность, которая, возможно, способна усилить противосудорожное действие препарата. Сукцинатсодержащие препараты обладают противосудорожным и ноотропным эффектом, применяются для снижения абстинентного синдрома [5–7]. Ввиду обратимости реакции ацилирования, существует возможность, что ацилуриды также могут выступать в качестве пролекарства и оказывать пролонгированное действие.

Целью настоящей работы являлось получение и исследование водорастворимости уреида галодифа с янтарной кислотой.

Замещенные мочевины являются малоактивными субстратами в реакциях *N*-ацилирования, и их получение требует разработки особых подходов [8–10]. Процессы ацилирования бензгидрилмочевин мало изучены и рассматривались ранее только на примере синтеза ацетильных и трифторацетильных производных [11]. Примеров получения ацильных производных бензгидрилмочевин с янтарной кислотой в литературе обнаружено не было.

В качестве ацилирующего агента в настоящей работе использовался янтарный ангидрид, синтезированный из янтарной кислоты известным способом [12]. Ацилирование галодифа янтарным ангидридом проводилось при нагревании в толуоле в присутствии каталитических количеств ряда кислот (схема 1). Как видно из табл. 1, в отсутствие катализатора образования 4-оксо-4-{3-[фенил(3-хлорфенил)метил]уреидо}бутановой кислоты **2** зафиксировано не было (ВЭЖХ). В случае добавления к реакционной смеси концентрированной серной кислоты (20 мол %) достижение полной конверсии галодифа происходило за 10 ч при использовании 4-х кратного избытка янтарного ангидрида. При этом выход очищенного продукта **2** составлял 45%. Замена катализатора на органические производные серной кислоты позволила снизить избыток ацилирующего агента до 2-х кратного, сократить время реакции, а также повысить выход целевого уреида **2**. В случае использования трифторметансульфокислоты наблюдалось потемнение реакционной смеси, что ухудшало качество выделяемого продукта и усложняло его очистку. Наибольший выход уреида (76%) был достигнут при использовании в качестве катализатора *para*-толуолсульфокислоты

Схема 1

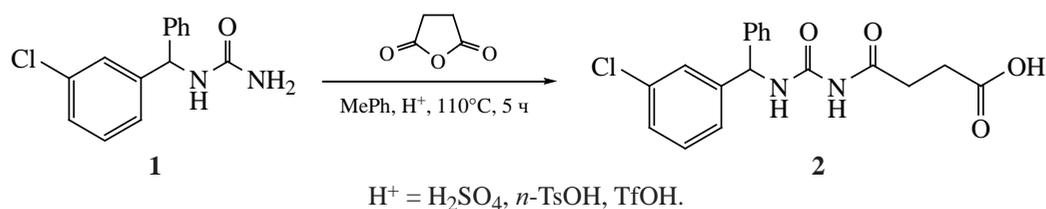


Таблица 1. Подбор условий ацилирования галодифа ангидридом янтарной кислоты

H^+ , мол %	Мольное соотношение янтарный ангидрид–галодиф	Время, ч	Выход, %
–	4:1	24	0
H_2SO_4 (20%)	2:1	24	следы
H_2SO_4 (20%)	3:1	24	26
H_2SO_4 (20%)	4:1	10	45
H_2SO_4 (30%)	4:1	10	42
<i>n</i> -TsOH (20%)	2:1	5	76
<i>n</i> -TsOH (20%)	1.5:1	12	63
TfOH (20%)	2:1	5	53

Таблица 2. Растворимость уреида в водных средах (ВЭЖХ)

Соединение	Условия растворения в воде	Растворимость, мг/мл (ВЭЖХ)
Галодиф	Перемешивание	0.008
	Ультразвук	0.01
	Перемешивание	0.137
	Ультразвук	0.155
Уреид	NH ₄ OH (1 экв), ультразвук	0.147
	NaOH (1 экв), ультразвук	0.223
	KOH (1 экв), ультразвук	0.302

(20 мол %) и 2-х кратного избытка ацилирующего агента.

Таким образом, органические сульфокислоты являются более активными катализаторами в реакции ацилирования галодифа ангидридом янтарной кислоты по сравнению с серной кислотой. Это, вероятно, связано с их хорошей растворимостью в толуоле, позволяющей избежать гетерофазности реакционной смеси. Применение в качестве катализатора *para*-толуолсульфокислоты имеет ряд преимуществ, таких как доступность, а также удобство хранения и дозирования в сравнении с жидкими кислотами. Также стоит отметить, что в найденных условиях не обнаружено образования циклического имида, как показано для ацилирования некоторых мочевины янтарным ангидридом в присутствии сильных кислот [13].

Нами была проведена оценка растворимости полученного ацилурида галодифа **2** в водных средах. Для определения концентрации уреида в растворах методом ВЭЖХ был построен градуировочный график. Для определения растворимости в воду вносилось заведомо избыточное количество уреида, смесь выдерживалась при перемешивании в течение 1 ч, центрифугировалась от не растворившегося осадка и анализировалась методом ВЭЖХ. Максимальная концентрация водного раствора уреида составила 0.137 мг/мл. Известно, что воздействие ультразвука способствует лучшему растворению соединений [14]. Поэтому была проведена обработка водной суспензии уреида ультразвуком при частоте 195 Гц в течение 30 с, в результате концентрация уреида в растворе составила 0.155 мг/мл. Более продолжительная обра-

ботка ультразвуком не давала дальнейшего увеличения растворимости. Таким образом, максимальная растворимость уреида в воде при комнатной температуре превысила растворимость галодифа более чем в 15 раз.

Также была изучена растворимость уреида в присутствии эквимольных количеств некоторых оснований, представленных в табл. 2. Растворы обрабатывались ультразвуком в условиях, описанных выше.

Как видно из табл. 2, наилучшую растворимость показала калиевая соль уреида, в случае которой концентрация уреида в растворе составила 0.302 мг/мл. Аммонийная соль не дала увеличения растворимости.

4-Оксо-4-{3-[фенил(3-хлорфенил)метил]уреидо}бутановая кислота (2). В колбе с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой растворяли 1 г (3.84 ммоль) галодифа в 30 мл сухого толуола при 110°C. Затем к реакционной массе добавляли 0.77 г (7.68 ммоль) янтарного ангидрида и 65 мг (0.38 ммоль) *para*-толуолсульфокислоты. Реакционную массу перемешивали при кипении в течение 6 ч. Конец реакции контролировали методом ВЭЖХ. По окончании реакции смесь охлаждали до 20°C и фильтровали от непрореагировавшего ангидрида. Фильтрат концентрировали на ротаторном испарителе. Полученный осадок растворяли в 20 мл этилацетата и осаждали 30 мл гексана. Полученный белый осадок уреида фильтровали, промывая гексаном, и сушили на воздухе. Выход 76%, т.пл. 160–162°C. ТСХ: R_f 0/7; ВЭЖХ: R_t 6.7. ИК спектр, см⁻¹: 3300 (NH), 2950 (C–H вал), 3000–2500 (COO–H вал.), 1690 (C=O вал.), 1550

(N–H деф. и N–C=O вал.), 1420 (CH₂ деф.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 400 МГц), δ, м.д.: 2.62 с (4H, CH₂), 5.99 с (1H, CH), 7.24 с (9H, CH), 8.34 с (1H, HC–NH), 9.26 с (1H, CO–NH–CO), 10.48 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, 400 МГц), δ, м.д.: 29.19 (CH₂), 58.00 (CH), 126.34 (CH), 127.27 (CH), 127.79 (CH), 129.15 (CH), 129.32 (CH), 130.82 (CH), 130.99 (CH), 133.85 (CH), 140.76 (C–Cl), 152.97 (NH–CO–NH), 174.22 (NH–CO–CH₂), 175.86 (COOH).

ТСХ-анализ проводился в системе элюирования C₆H₆–EtOH (9:1). ВЭЖХ-анализ проводился на хроматографе Agilent 1200 Compact LC с детектором УФ поглощения. Условия хроматографирования: хроматографическая колонка из нержавеющей стали размером 150×4.6 мм, заполненная сорбентом Zorbax Extend, C-18 с размером частиц 5 мкм; подвижная фаза (ПФ): ацетонитрил–вода (градиентное элюирование, соотношение ацетонитрил–вода в начале анализа 0:100%; в конце анализа 100:0%); скорость потока ПФ: 1 мл/мин; время проведения анализа: 10 мин; УФ-детектирование при длине волны 230 нм; объем вводимой пробы – 20 мкл. Температура плавления определялась с помощью микронагревательного прибора РНМК Veb Wagetechnik Rapido. Обработка ультразвуком осуществлялась с помощью ультразвуковой лабораторной установки ИЛ 100-б/2 при частоте 195 Гц. ИК спектры записывались на настольном ИК-спектрометре Agilent Cary 630. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C получены на спектрометре Bruker Avance III HD (400 МГц). Все спектры снимались в ДМСО-*d*₆ относительно ТМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые получен новый уреид антиконвульсанта галодифа с янтарной кислотой реакцией галодифа с янтарным ангидридом в присутствии кислотного катализа. Наибольший выход продукта обеспечивало использование 20 мол % *пара*-толуолсульфокислоты. Полученный уреид обладает существенно лучшей растворимостью в водных средах по сравнению с исходной 3-хлорбензгидрилмочевинной. Растворимость калиевой соли данного уреида в 30 раз превосходит растворимость галодифа. В настоящее время это первый известный пример получения водорастворимого производного галодифа. Дальнейшая работа будет

направлена на получение при помощи разработанного метода ряда ацилуреидов галодифа с различными дикарбоновыми кислотами и исследование растворимости их солей, а также на проверку возможности их использования в качестве пролекарства, либо собственно лекарственного средства нового поколения.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Наука № FSWW-2020-011).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Куксёнок Вера Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1463-6387>

Штрыкова Виктория Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9582-1837>

Филимонов Виктор Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-8871>

Шушпанова Тамара Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9455-0358>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шушпанова Т.В., Бохан Н.А., Станкевич К.С., Новожеева Т.П., Мандель А.И., Счастный Е.Д., Кисель Н.И., Шушпанова О.В., Удут В.В., Сафронов С.М., Боев Р.С., Князева Е.М. *Хим.-фарм. ж.* **2020**, *54*, 9–16. [Shushpanova T.V., Bokhan N.A., Stankevich K.S., Novozheeva T.P., Mandel' A.I., Schastnyi E.D., Shushpanova O.V., Udut V.V., Saffronov S.M., Boev R.S., Knyazeva E.M. *Pharm. Chem. J.* **2021**, *54*, 1093–1100.] doi 10.1007/s11094-021-02327-x
2. Kuksenok V.Yu., Shtrykova V.V., Filimonov V.D., Druganov A.G., Bondarev A.A., Stankevich K.S. *Chirality*. **2018**, *30*, 1135–1143. doi 10.1002/chir.23005
3. Shushpanova T.V., Bokhan N.A., Kuksenok V.Yu., Shtrykova V.V., Shushpanova O.V., Udut V.V. *Mendeleev Commun.* **2023**, *33*, 546–549. doi 10.1016/j.mencom.2023.06.034
4. Silva F.L.O.D., Marques M.B.D.F., Kato K.C., Carneiro G. *Exp. Opin. Drug Disc.* **2020**, *15*, 853–864. doi 10.1080/17460441.2020.1750591

5. Gupta D.S., Parab S.B., Kaur G. *Curr. Res. Pharmacol. Drug Disc.* **2022**, *3*, 100–121. doi 10.1016/j.crphar.2022.100121
6. Volchegorskii I.A., Izarovskii B.V., Shamaeva T.N., Izarovskaia I.V. *Zh. Nevrolog. Psikh. S.S. Korsakova.* **2021**, *121*, 63–71. doi 10.17116/jnevro202112109163
7. Yue W., Liu Y.X., Zang D. L., Zhou M., Zhang F., Wang L. *Acta Pharmacol. Sin.* **2002**, *23*, 847–850. PMID: 12230956
8. Ghosh A.K., Brindisi M. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 2751–2788. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01541
9. Xu M., Jupp A.R., Ong M.S.E., Burton K.I., Chitnis S.S., Stephan D.W. *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 5763–5767. doi 10.1002/anie.201900058
10. Вафина Г.Ф., Ханова М.Д., Лобов А.Н. *XIIC.* **2022**, *58*, 887–892. [Vafina G.F., Khanova M.D., Lobov A.N. *Chem. Nat. Compd.* **2022**, *58*, 1055–1061.] doi 10.1007/s10600-022-03865-w
11. Бакибаев А.А., Горшкова В.К., Тигнибидина Л.Г., Штрыкова В.В., Филимонов В.Д., Саратиков А.С. *Хим.-фарм. ж.* **1994**, *28*, 11–12. [Bakibaev A.A., Gorshkova V.K., Tignibidina L.G., Shtrykova V.V., Filimonov V.D., Saratikov A.S. *Pharm. Chem. J.* **1994**, *28*, 452–454.]
12. Manoni F., Cornaggia C., Murray J., Tallon S., Connon S.J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6502–6504. doi 10.1039/C2CC32147E
13. Palani A., Badea V., Gerasimou E., Nitu S., Csunderlik C., Simon M. *Rev. de Chim.* **2011**, *62*, 614–617.
14. Manda P., Popescu C., Juluri A., Janga K., Kakulamari P.R., Narishetty S., Murthy S.N., Repka M.A. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **2018**, *19*, 1358–1366. doi 10.1208/s12249-017-0924-9

Synthesis and Discovery of a Water-Soluble Ureid of Galodif with Succinic Acid

V. Yu. Kuksenok^{a,*}, Y. Cui^a, V. V. Shtrykova^a, V. D. Filimonov^a, and T. V. Shushpanova^b

^a Kizhner Research Center, National Research Tomsk Polytechnic University,
prosp. Lenina, 30, Tomsk, 634050 Russia

^b Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
ul. Aleutskaya, 4, Tomsk, 634014 Russia

*e-mail: kukver89@tpu.ru

Received May 22, 2023; revised June 13, 2023; accepted June 14, 2023

For the first time, a new acyl ureide of the anticonvulsant and anti-alcohol drug galodif (3-chlorobenzhydryl urea) with succinic acid was obtained and studied. The synthesis was carried out by the acylation of galodif with succinic anhydride in presence of certain acids. Unlike galodif, which is practically insoluble in water, the resulting benzhydryl ureide is soluble in aqueous media and can potentially exhibit greater bioavailability and can be used as a liquid dosage form and prodrug with prolonged action.

Keywords: ureas acylation, galodif, benzhydrylureas, ureides, succinic acid, anticonvulsants

УДК 547.787.1, 547.873, 547.828.1

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-(2-ПИРИДИЛ)-1,2,4-ТРИАЗИН-5-КАРБОНИТРИЛОВ С 2-АМИНО-4-АРИЛОКСАЗОЛАМИ В БЕЗВОДНОЙ СРЕДЕ¹

© 2023 г. Алуру Раммохан^a, А. П. Криночкин^{a, b}, Д. С. Копчук^{a, b}, Я. К. Штайц^a,
Э. Р. Шарафиева^{a, c}, В. С. Гавико^{a, d}, Г. В. Зырянов^{a, b, *}, О. Н. Чупахин^{a, b}

^a ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН),
Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

^c ФГБОУ ВО «Уральский медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

^d ФГБУН «Институт физики металлов им. М.Н. Михеева Уральского отделения РАН» (ИФМ УрО РАН),
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 18
*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 25.07.2022 г.

После доработки 10.08.2022 г.

Принята к публикации 11.08.2022 г.

Ранее нами описано взаимодействие 5-арил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов и 2-амино-4-арилкоксазолов в отсутствие растворителя, приводящее к получению 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов. Оказалось, что при аналогичном взаимодействии в безводной среде имеет место образование 2 продуктов, а именно ранее описанных 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов (выходы до 44%) и 4,5-диарил-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов (выходы до 32%).

Ключевые слова: 5-циано-1,2,4-триазины, 2-аминоксазолы, реакция в отсутствие растворителя, абсолютные условия, аза-реакция Дильса–Альдера, 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридины

DOI: 10.31857/S0514749223090148, **EDN:** XVBGVH

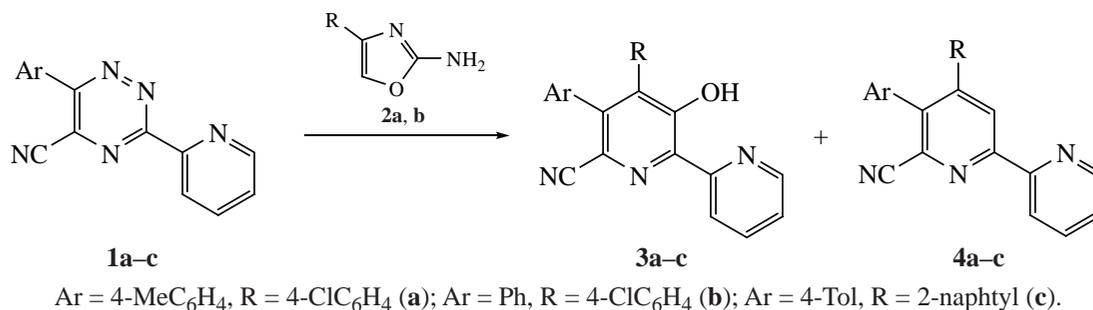
Превращения замещенных 1,2,4-триазинов в реакциях с различными диенофилами [1] являются перспективным методом синтеза соединений различных классов, в частности, пиридина [2, 3], циклоалкенопиридина [4], изохинолина [5], пиридо[1,2-*a*]индола [6] и др. Недавно нами показана возможность использования в данной реакции 2-амино-4-арилкоксазолов в качестве диенофилов в разных условиях (без использования растворителя или в среде различных растворителей) [7, 8] с образованием 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипи-

ридин-6-карбонитрилов. Соединения этого ряда представляют практический интерес, так как проявляют антибиотическую и противоопухолевую активность [9, 10], а также используются в качестве ингибиторов ферментов [11]. В данной работе это взаимодействие изучено в условиях отсутствия следов воды в реакционной массе.

Обезвоживание реагирующих соединений было осуществлено азеотропной сушкой безводным толуолом. Дальнейшее взаимодействие обезвоженных таким образом субстратов **1** и **2** при нагревании в отсутствие растворителя привело к

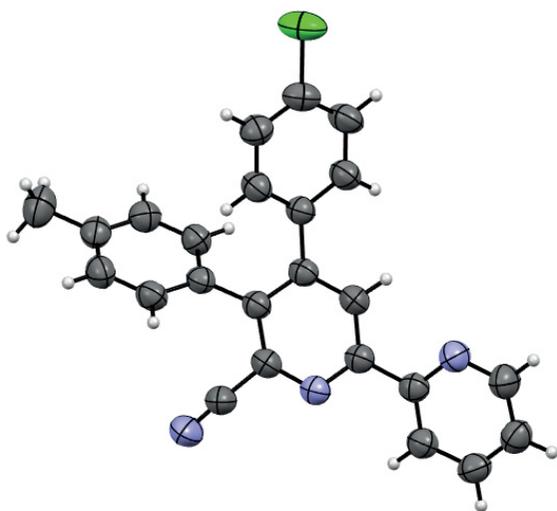
¹ Статья посвящается 125-летию академика И.Я. Постовского.

Схема 1



образованию 2 продуктов (схема 1), легко разделяемых колоночной хроматографией. Одними из продуктов, согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , масс-спектрометрии и элементного анализа, являются ранее описанные 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилы **3a-c**, что подтверждено полным совпадением описанных нами ранее [7] и полученных в данной работе их аналитических характеристик. Другими продуктами являлись 4,5-диарил-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилы **4a-c**, не содержащие гидроксигруппу в положении C^3 пиридинового цикла. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **4a-c** были отмечены сигналы протонов 2 ароматических заместителей, остатка 2-пиридила, а также синглет протона образовавшегося пиридинового кольца в области 8.70–8.83 м.д. Спектры ЯМР ^1H соединений **4a-c** не позволяли однозначно определить положение вновь введенного ароматического заместителя ввиду

значительного электроакцепторного влияния цианогруппы, сопоставимого с таковым для пиридинового атома азота, в результате чего могут наблюдаться близкие величины химических сдвигов протонов в положениях C^3 и C^4 . Для окончательного доказательства структуры соединений **4a-c**, как 4,5-диарил-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов, на примере продукта **4a** был осуществлен рентгеноструктурный анализ (РСА), который позволил однозначно установить структуру этого соединения (см. рисунок). Можно сделать вывод, что 2-амино-4-ариллоксазолы выступают в качестве синтетического аналога арилацетиленов, но реакция протекает с образованием только одного региоизомера, тогда как при использовании ацетиленов обычно имеет место образование 2 изомеров [12, 13]. Аналогично образование 2 изомеров было ранее описано в литературе в результате реакции 1,2,4-триазинов с енолями [14] или енаминами [15], полученными из ацетофенонов *in situ*.



Молекулярная структура соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50%-ной вероятностью

[2,2'-Бипиридин]-6-карбонитрилы 3a-c и 4a-c (общая методика). Соответствующие 2-аминооксазол **2** (0.4 ммоль) и 1,2,4-триазин-5-карбонитрил **1** (0.37 ммоль) предварительно растворяли в сухом толуоле (20 мл), затем растворитель удаляли при пониженном давлении. После этого реагенты нагревали без растворителя при 155°C в атмосфере аргона при перемешивании на магнитной мешалке в течение 8 ч. Продукты разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – дихлорметан, R_f 0.7 (соединения **3a-c**), R_f 0.4 (соединения **4a-c**). Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола.

3-Гидрокси-5-(*n*-толил)-4-(4-хлорфенил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (3a). Выход 64 мг (44%), т.пл. $> 250^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.36 с (3H, CH_3), 7.07–7.09 м (2H,

C_6H_4Me), 7.10–7.12 м (2H, C_6H_4Cl), 7.12–7.14 м (2H, C_6H_4Me), 7.26–7.28 м (2H, C_6H_4Cl), 7.47–7.50 м (1H, H^5), 8.05 д.д.д (1H, H^4 , 3J 7.6, 7.6, 4J 1.6 Гц), 8.52 д (1H, H^6 , 3J 4.8 Гц), 8.75 д (1H, H^3 , 3J 8.0 Гц), 15.77 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.3, 117.6, 121.9, 123.5, 124.2, 128.3, 129.2, 129.9, 131.2, 131.6, 131.7, 133.9, 136.8, 137.2, 138.7, 138.7, 143.1, 144.9, 156.5, 156.9. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 398.11 (100) [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 72.32; Н 4.18; N 10.79. $C_{24}H_{16}ClN_3O$. Вычислено, %: С 72.45; Н 4.05; N 10.56. $M + H$ 398.11.

3-Гидрокси-5-фенил-4-(4-хлорфенил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (3b). Выход 58 мг (41%), т.пл. 235–237°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 7.06–7.10 м (2H, C_6H_4Cl), 7.16–7.20 м (2H, Ph), 7.22–7.26 м (2H, C_6H_4Cl), 7.29–7.34 м (3H, Ph), 7.45–7.49 м (1H, H^5), 8.04 д.д.д (1H, H^4 , 3J 8.0, 8.0, 4J 1.8 Гц), 8.49–8.52 м (1H, H^6), 8.72–8.75 м (1H, H^3), 15.80 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 117.5, 121.7, 123.3, 124.4, 128.2, 128.4, 128.8, 130.0, 131.4, 131.8, 134.0, 134.3, 136.9, 137.4, 138.7, 143.0, 145.0. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 384.09 (100) [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 71.83; Н 3.52; N 11.12. $C_{23}H_{14}ClN_3O$. Вычислено, %: С 71.97; Н 3.68; N 10.95. $M + H$ 384.09.

3-Гидрокси-4-(2-нафтил)-5-(*n*-толил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (3c). Выход 58 мг (38%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.28 с (3H, CH_3), 7.06–7.09 м (2H, C_6H_4Me), 7.11–7.14 м (2H, C_6H_4Me), 7.18 д.д (1H, H^3_{naph} , 3J 8.0, 4J 1.2 Гц), 7.44–7.51 м (2H, $H^{6,7}_{naph}$), 7.65–7.68 м (1H, H^5), 7.70 с (1H, H^1_{naph}), 7.71–7.76 м (2H, $H^{5,8}_{naph}$), 7.82 д (1H, H^4_{naph} , 3J 8.0 Гц), 8.22 д.д.д (1H, H^4 , 3J 8.0, 8.0, 4J 1.6 Гц), 8.67 д (1H, H^6 , 3J 4.8 Гц), 8.70 д (1H, H^3 , 3J 8.0 Гц), 15.76 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.2, 117.6, 122.5, 124.0, 124.7, 126.1, 126.5, 127.6, 127.9, 128.2, 128.6, 128.8, 129.1, 129.9, 130.0, 130.1, 130.9, 131.2, 132.6, 132.8, 136.7, 138.4, 138.5, 140.2, 143.7, 144.3, 154.6, 156.5. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 414.16 (100) [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 81.47; Н 4.51; N 10.31. $C_{28}H_{19}N_3O$. Вычислено, %: С 81.34; Н 4.63; N 10.16. $M + H$ 414.16.

4-(4-Хлорфенил)-5-(*n*-толил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (4a). Выход 45 мг (32%). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.39 с (1H, CH_3), 7.10–7.16 м (4H, $C_6H_4Cl + C_6H_4Me$), 7.17–7.22 м

(2H, C_6H_4Cl), 7.23–7.30 м (2H, C_6H_4Me), 7.38–7.43 м (1H, H^5), 7.90 д.д.д (1H, H^4 , 3J 7.6, 7.6, 4J 1.6 Гц), 8.55–8.59 м (1H, H^3), 8.69–8.73 м (2H, $H^3 + H^6$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.3, 117.2, 121.6, 124.6, 124.7, 128.6, 129.5, 130.0, 130.6, 133.9, 134.7, 135.9, 139.0, 140.3, 149.3, 149.7, 153.9, 156.3. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 382.12 (100) [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 75.51; Н 4.21; N 10.97. $C_{24}H_{16}ClN_3$. Вычислено, %: С 75.49; Н 4.22; N 11.00. $M + H$ 382.12.

Кристаллографические данные РСА соединения **4a** зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC 2190817 и доступны по адресу: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>. Молекулярная масса 381.85. Сингония триклинная. Пространственная группа P-1. T 293(2) К. Длина волны облучения 0.71073 Å. a 9.2854(4) Å, b 10.2006(3) Å, c 11.6576(3) Å, α 72.799(2)°, β 74.884(2)°, γ 71.024(3)°, V 980.48(5) Å³, Z 2, d_c 1.293 г·см⁻³, $F(000)$ 396.0, μ 0.209 мм⁻¹, $3.702 \geq 2\theta \leq 49.482$. Количество измеренных отражений 84277. Количество независимых отражений (R_{int}) 5217 (0.0560). Количество отражений с $I > 2\sigma(I)$ 3103. Количество уточняемых параметров 254. R_1 [$I > 2\sigma(I)$] 0.0482. wR_2 (all data) 0.1636. GOF on F^2 1.006. Пики максимума и минимума остаточной электронной плотности 0.23/–0.31.

5-Фенил-4-(4-хлорфенил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (4b). Выход 41 мг (30%). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 7.08–7.13 м (2H, C_6H_4Cl), 7.20–7.28 м (4H, Ph + C_6H_4Cl), 7.36–7.43 м (4H, Ph + H^5), 7.89 д.д.д (1H, H^4 , 3J 7.6, 7.6, 4J 1.6 Гц), 8.53–8.58 м (1H, H^3), 8.67–8.72 м (2H, $H^3 + H^6$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 117.0, 121.7, 124.7, 124.8, 128.6, 128.7, 129.0, 130.1, 130.6, 133.8, 134.0, 134.8, 135.8, 137.3, 140.2, 149.3, 149.8, 153.9, 156.2. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 368.10 (100) [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 75.11; Н 3.86; N 11.45. $C_{23}H_{14}ClN_3$. Вычислено, %: С 75.10; Н 3.84; N 11.42. $M + H$ 368.10.

4-(Нафталин-2-ил)-5-(*n*-толил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (4c). Выход 40 мг (0.10 ммоль, 27%). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.33 с (1H, CH_3), 7.09–7.13 м (3H, $C_6H_4Me + H^3_{naph}$), 7.16–7.19 м (2H, C_6H_4Me), 7.37–7.40 м (1H, H^5), 7.47–7.52 м (2H, $H^{6,7}_{naph}$), 7.64 д (1H, H^4_{naph} , 3J 8.5 Гц), 7.77–7.80 м (2H, $H^{5,8}_{naph}$), 7.83–7.85

м (1H, H¹_{naph}), 7.89 д.д.д (1H, H⁴, ³J 7.6, 7.6, ⁴J 1.6 Гц), 8.56–8.59 м (1H, H³), 8.69–8.71 м (1H, H⁶), 8.81 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.4, 117.4, 121.7, 124.7, 125.2, 126.5, 126.6, 127.7, 127.8, 128.3, 128.9, 130.1, 131.2, 132.8, 133.1, 133.9, 135.2, 137.3, 138.8, 140.6, 149.3, 150.9, 154.2, 156.2. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 398.15 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: С 84.63; Н 4.81; N 10.56. C₂₈H₁₉N₃. Вычислено, %: С 84.61; Н 4.82; N 10.57. M + H 398.15

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометрах Bruker Avance-400 и Bruker Avance-600 [400 (600) и 100 (150) МГц соответственно], внутренний стандарт – SiMe₄. Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы «Bruker Daltonics» (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на СНН анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. Рентгеноструктурные исследования проводились в Отделе рентгеноструктурного анализа центра коллективного пользования «Испытательный центр нанотехнологий и перспективных материалов» Института физики металлов УрО РАН. Исходные 5-цианотриазины **1** [16] и 2-аминооксазолы **2** [17] получены по описанным методикам. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано взаимодействие 5-арил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов и 2-амино-4-арил-оксазолов в безводной среде. Показано, что в результате реакции образуются 2 продукта: ранее описанные 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилы, а также 4,5-диарил-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилы, не содержащие гидроксигруппу в положении С³ пиридинового цикла, что подтверждено данными РСА.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (грант № МК-320.2021.1.3).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Раммохан Алуру, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8624-6209>

Криночкин Алексей Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6712-1136>

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Штайц Ярослав Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4786-5568>

Шарафиева Эльвира Рашидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1650-4863>

Гавико Василий Семёнович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-9293>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1153–1176. doi 10.1007/s10593-012-1117-9
2. Pabst G.R., Pfüller O.C., Sauer J. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 8045–8064. doi 10.1016/S0040-4020(99)00422-6
3. Shi B., Lewis W., Campbell I.B., Moody Ch.J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3686–3688. doi 10.1021/ol901502u
4. Rykowski A., Branowska D., Kielak J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3657–3659. doi 10.1016/S0040-4039(00)00436-6
5. Gonsalves A.M.d'A.R., Pinho e Melo T.M.V.D., Gilchrist T.L. *Tetrahedron.* **1992**, *48*, 6821–6826. doi 10.1016/S0040-4020(01)89873-2
6. Korchuk D.S., Nikonov I.L., Khasanov A.F., Giri K., Santra S., Kovalev I.S., Nosova E.V., Gundala S., Venkatapuram P., Zyryanov G.V., Majee A., Chupakhin O.N. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5119–5135. doi 10.1039/c8ob00847g
7. Krinochkin A.P., Reddy G.M., Korchuk D.S., Slepukhin P.A., Shtaitz Y.K., Khalymbadza I.A., Kovalev I.S., Kim G.A., Ganebnykh I.N., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 542–544. doi 10.1016/j.mencom.2021.07.035
8. Раммохан А., Криночкин А.П., Копчук Д.С., Штайц Я.К., Ковалев И.С., Савчук М.И., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 127–133. [Rammohan A., Krinochkin A.P., Korchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Kovalev I.S., Savchuk M.I., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., *Journal of Organic Chemistry* **2022**, *58*, 127–133.]

- khin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 175–179. doi 10.1134/S1070428022020026
9. Mongin F., Trécourt F., Gervais B., Mongin O., Quéguiner G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3272–3276. doi 10.1021/jo010913r
10. Zhu W., Mei X., Fu P., Wang Y., Liu P. Пат. US 20190322638A1 (**2019**); *C.A.*, **2018**, *169*, 16904.
11. Murata T., Sakakibara S., Yoshino T., Ikegami Y., Masuda T., Shimada M., Shintani T., Shimazaki M., Lowinger T.B., Ziegelbauer K.B., Fuchikami K., Umeda M., Komura H., Yoshida N. Пат. WO2002044153A1 (**2002**); *C.A.*, **2002**, *137*, 20298.
12. Diring S., Retailleau P., Ziessel R. *Synlett.* **2007**, 3027–3031. doi 10.1055/s-2007-990965
13. Diring S., Retailleau P., Ziessel R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10181–10193. doi 10.1021/jo7019866
14. Sandleben A., Vogt N., Hörner G., Klein A. *Organometallics* **2018**, *37*, 3332–3341. doi 10.1021/acs.organomet.8b00559.
15. Sainz Y.F., Raw S.A., Taylor R.J.K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10086–10095. doi 10.1021/jo0518304.
16. Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Nikitina T.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Zabel M., König B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2882–2888. doi 10.1021/jo0267955
17. Turner W.W., Arnold L.D., Maag H., Zlotnick A. Пат. WO2015138895A1 (**2015**); *C.A.*, **2015**, *163*, 442905.

Interaction of 3-(2-Pyridyl)-1,2,4-triazine-5-carbonitriles with 2-Amino-4-aryloxazoles in the Absence of Water

Aluru Rammohan^a, A.P. Krinochkin^{a, b}, D.S. Kopchuk^{a, b}, Ya.K. Shtaitz^a, E.R. Sharafieva^{a, c}, V.S. Gaviko^{a, d}, G.V. Zyryanov^{a, b, *}, and O.N. Chupakhin^{a, b}

^a Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

^b I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620219 Russia

^c Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, 620028 Russia

^d M.N. Mikheev Institute of Metal Physics of Ural Branch of Russian Academy of Science, Yekaterinburg, 620137, Russia
*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received July 25, 2022; revised August 10, 2022; accepted August 11, 2022

Recently we described the solvent-free interaction of 5-aryl-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine-5-carbonitriles and 2-amino-4-aryloxazoles to form 4,5-diaryl-3-hydroxy-2,2'-bipyridine-6-carbonitriles. It turned out that under absolute (anhydrous) conditions this reaction resulted in the formation of two products, namely, the previously described 4,5-diaryl-3-hydroxy-2,2'-bipyridine-6-carbonitriles (yields up to 44%) and 4,5-diaryl-2,2'-bipyridine-6-carbonitriles (yields up to 32%).

Keywords: 5-cyano-1,2,4-triazines, 2-aminoxazoles, solvent-free reactions, absolute conditions, *aza*-reaction of Diels–Alder, 4,5-diaryl-3-hydroxy-2,2'-bipyridines

УДК 547.57

РЕАКЦИЯ ХАЛКОНОВ 2-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛАЦЕТОФЕНОНА С ГУАНИДИНОМ В ПРИСУТСТВИИ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА

© 2023 г. И. Г. Мамедов^{a, *}, В. Н. Хрусталева^{b, c}

^a Бакинский государственный университет, химический факультет, Азербайджан, 1148 Баку, ул. Х. Халилова, 23

^b ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

^c ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991,

Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

*e-mail: bsu.nmrlab@gmail.com

Поступила в редакцию 15.10.2022 г.

После доработки 28.10.2022 г.

Принята к публикации 29.10.2022 г.

Исследована реакция 2 халконов 2-гидрокси-5-метилацетофенона с гуанидином в присутствии перекиси водорода. В зависимости от строения халконов получали 4,6-диарил-2-аминопиримидин или флаванол. Строение полученных продуктов установлено методами спектроскопии ЯМР и РСА. Представлен вероятный путь реакции.

Ключевые слова: халкон, пиримидин, флаванол, перекись водорода, гуанидин

DOI: 10.31857/S051474922309015X, **EDN:** XVFPLQ

Халконы являются важными исходными материалами в химии гетероциклов и при создании лекарственных средств. Одними из наиболее практичных и важных производных халконов являются пиридиновые или пиримидиновые основания. Фрагменты пиримидина присутствуют в многочисленных биологически активных соединениях, рибонуклеиновой кислоте (РНК), дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) и т.д. [1–14].

В настоящей работе сообщается о синтезе новых производных пиримидина и флаванола в реакции халконов с гуанидином (в присутствии перекиси водорода) и изучении их строения методами ЯМР и РСА.

Одним из методов синтеза пиримидинов является взаимодействие халконов с гуанидином при кипячении в щелочной спиртовой среде. В литературе представлены разные сведения о продуктах

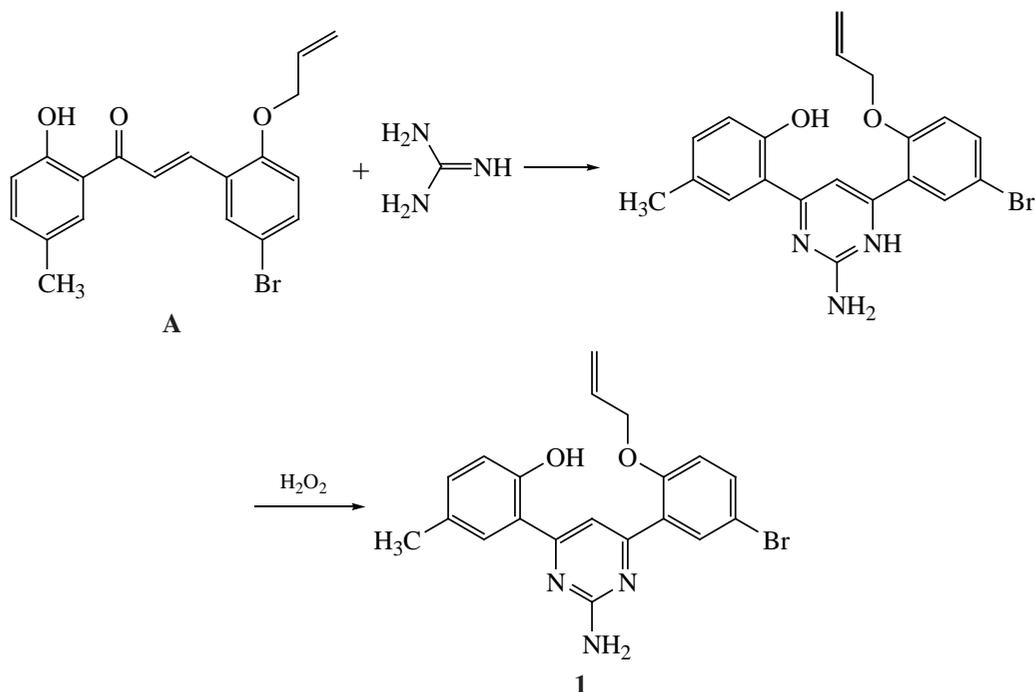
реакции – дигидропиримидинах, пиримидинах или имидазолах [15–18].

Мы также провели реакцию 2 стерически сопряженных халконов (двойные связи в разных положениях **A** и **B**) с гуанидином в присутствии дешевой, наиболее эффективной, экологически чистой и легкодоступной перекиси водорода.

Новый основной продукт **1** получен в результате реакции (2*E*)-3-[5-бром-2-(проп-2-ен-1-илокси)-фенил]-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)проп-2-ен-1-она (**A**) и гидрохлорида гуанидина в присутствии пероксида водорода, как ожидалось по описанным в литературе сведениям (схема 1, рис. 1) [18].

Но при использовании (2*E*,4*E*)-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)-5-фенилпента-2,4-диен-1-она (**B**) в тех же условиях реакции получали новую органическую комплексную соль **2** (рис. 2) в качестве

Схема 1



основного продукта (гуанидиния флаванола), вероятный путь реакции представлен на схеме 2.

Как видно из схемы 2, гидрохлорид гуанидина не участвовал в образовании пириимидина. Сначала в присутствии перекиси водорода происходило образование флаванола, а затем гуанидин формировал органическую соль с кислым гидроксильным протоном.

2-{2-Амино-6-[5-бром-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]пириимидин-4-ил}-4-метилфенол (1). (2*E*)-3-[5-Бром-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)проп-2-ен-1-он (А, 10 ммоль), гуанидин гидрохлорид (15 ммоль), этанол (30 мл), 50%-ный водный раствор КОН (5 мл) перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. В тех же условиях небольшими порциями в течение 1 ч прибавляли 30%-ный водный раствор H₂O₂ (3.5 мл). После окончания реакции смесь охлаждали льдом. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.7 г (65%), т.пл. 175–178°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (*J*_{НН}, Гц): 2.26 с (CH₃), 3.50 с (NH₂), 4.70 д (CH₂, ³*J* 5.7), 5.40 д.д (CH₂, ³*J* 10.7, 16.5), 5.50 с (OH), 6.30 м (CH), 6.80 д (CH, ³*J* 7.8), 7.20 д (CH, ³*J* 7.8), 7.30 д (CH, ³*J* 7.9), 7.50 с

(CH), 7.60 д (CH, ³*J* 7.9), 7.80 с (CH), 7.90 с (CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.3, 69.2, 105.0, 115.1, 115.2, 116.7, 117.5, 118.3, 118.8, 124.2, 127.2, 132.5, 133.5, 133.8, 134.2, 154.4, 156.9, 160.1, 162.1, 163.2. Найдено, %: С 58.25; Н 4.36; Br 19.41; N 10.19. C₂₀H₁₈BrN₃O₂. Вычислено, %: С 58.23; Н 4.37; Br 19.42; N 10.17.

Гуанидиния 3-гидрокси-6-метил-2-[(*E*)-2-фенилэтенил]-4*H*-хромен-4-он (2). Соединение 2 синтезировано в тех же условиях из (2*E*,4*E*)-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)-5-фенилпента-2,4-диен-1-она (10 ммоль, В). Выход 2.3 г (67%), т.пл. 175–178°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (*J*_{НН},

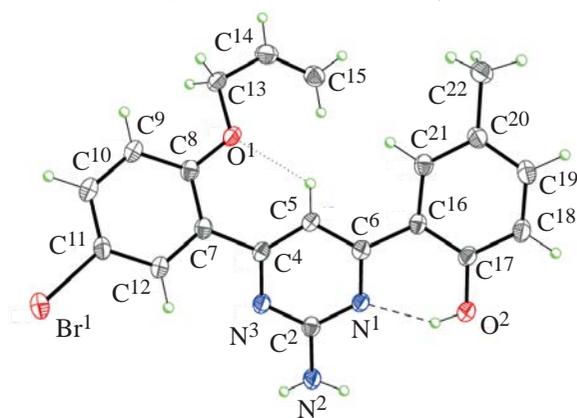
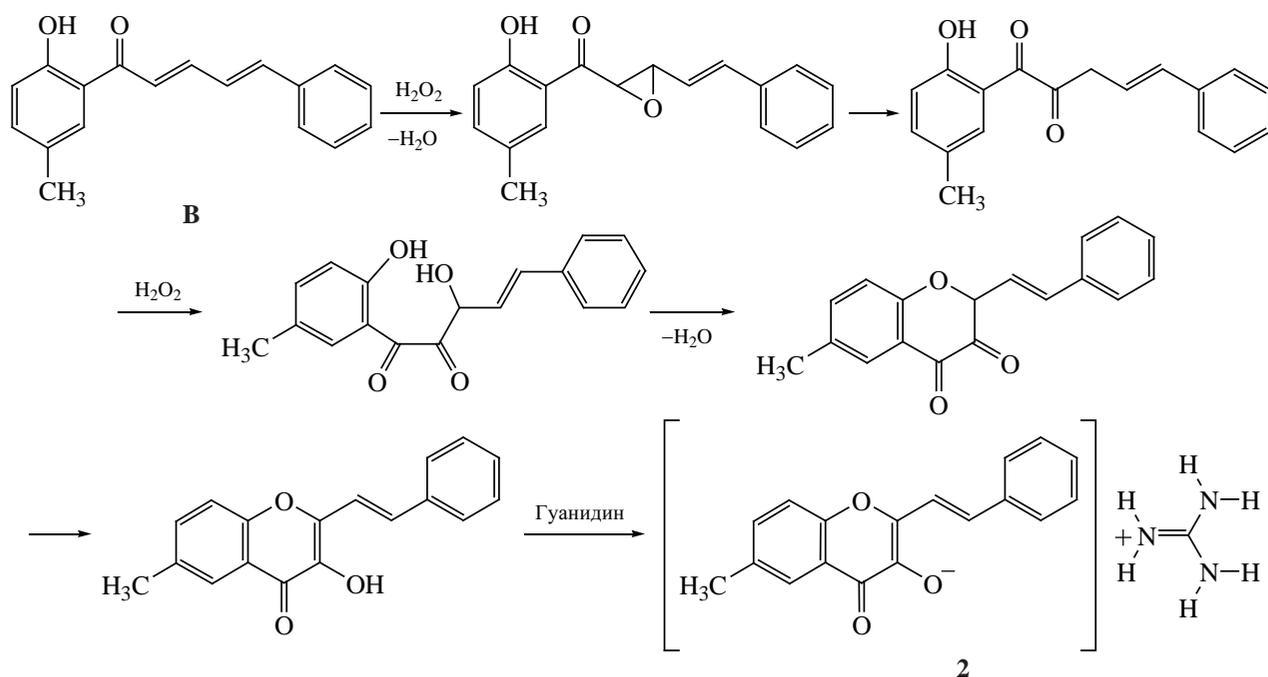


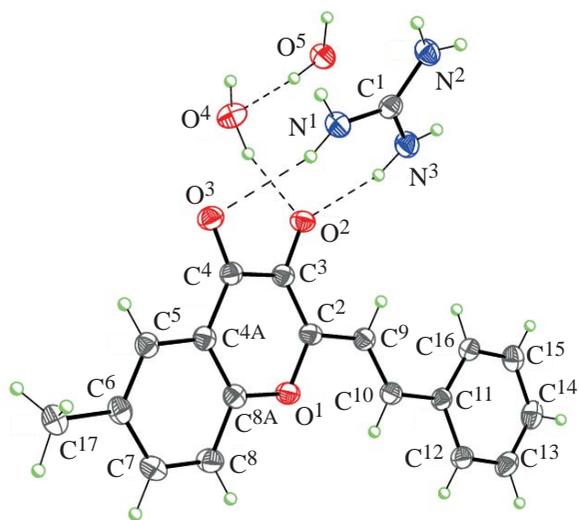
Рис. 1. Структура молекулы соединения 1 по данным РСА

Схема 2



Гц): 2.40 с (CH₃), 3.38 с (3NH₂), 7.10 д (CH, ³J 12.5), 7.2 т (CH), 7.30 д (CH, ³J 7.3), 7.40 м (CH), 7.50 д (CH, ³J 7.3), 7.60 д (CH, ³J 12.5), 7.61 м (CH), 7.63 с (CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.9, 120.2, 123.4, 123.6, 124.5, 128.9, 129.2, 130.8, 131.4, 131.7, 132.7, 132.8, 138.5, 146.6, 152.4, 170.5, 179.5. Найдено, %: С 67.65; Н 5.63; N 12.46. С₁₉Н₁₉Н₃О₃. Вычислено, %: С 67.63; Н 5.64; N 12.45.

Кристаллы **1** и **2** погружали в криомасло и закрепляли в нейлоновой петле, а данные по интенсивности собирали при 150(2) К на дифрактоме-

Рис. 2. Структура молекулы соединения **2** по данным РСА

тре Smart Apex II (Германия) с использованием MoK_α-излучения (λ = 0.71073 Å). Дифракционные эксперименты проводили на дифрактометре Bruker APEX II CCD. Программу SHELXTL использовали для сбора кадров данных, индексации отражений и определения параметров решетки, SAINTP – для интегрирования интенсивности отражений и скейлинга, SADABS – для коррекции поглощения, SHELXTL – для определения пространственной группы и структуры, уточнение проводили методом наименьших квадратов по F². Кристаллическая структура соединений **1** и **2** представлена на рис. 1 и 2. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **1** и **2** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2287570 и 2287571).

Все химические вещества получены из коммерческого источника (Aldrich) и использовались в том виде, в котором были получены.

Чистота синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на коммерческих пластинках силикагеля с алюминиевой подложкой (60 F₂₅₄), пары йода использовали в качестве визуализирующего агента, элюент гексан–этилацетат, 5:2. Температуры плавления измерены на приборе Stuart SMP30 (Великобритания) без коррекции.

ЯМР эксперименты выполнены на спектрометре ЯМР Bruker FT (UltraShield TM Magnet, Германия) Avance 300 (300.130 МГц для ^1H и 75.468 МГц для ^{13}C) с блоком-датчиком регулятора температуры BVT 3200 в пробирках объемом 5 мл с использованием программного обеспечения Bruker Standard TopSpin 3. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C отнесены к внутреннему тетраметилсилану (ТМС). Экспериментальные параметры спектроскопии ЯМР ^1H : цифровое разрешение 0.23 Гц, SWH = 7530 Гц, TD = 32 К, SI = 16 К, длительность импульса $90^\circ = 10$ мкс, PL1 = 3 dB, ns = 1, ds = 0, d1 = 1с; спектроскопии ЯМР ^{13}C : цифровое разрешение 0.27 Гц, SWH = 17985 Гц, TD = 64 К, SI = 32 К, длительность импульса $90^\circ = 9$ мкс, PL1 = 1,5 dB, ns = 100, ds = 2, d1 = 3 с. ДМСО- d_6 (99.7%, содержащий 0.3%-ную H_2O) использовали для раствора пиримидина и флаванола. Данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C соединений **1** и **2** приведены в дополнительных материалах (рис. S1–S4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Простым методом получены 2 разных продукта – 4,6-диарил-2-аминопиримидин **1** и флаванол **2**. Полученный новый флаванол по своей структуре близок к природным флавоноловым гликозидам.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность С.Н. Бабаевой за помощь при проведении экспериментальных работ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мамедов Ибрагим Гариб, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5757-9899>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на <https://www.elibrary.ru>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bassyouni F., Tarek M., Salama A., Ibrahim B., Dine S.S.E., Yassin N., Hassanein A., Moharam M.,

- Abdel-Rehim M. *Molecules*. **2021**, *26*, 2370–2390. doi 10.3390/molecules26082370
2. Khalilov A.N. *Rev. Roum. Chim.* **2021**, *66*, 719–723. doi 10.33224/rrch.2021.66.8-9.04
3. Yang X., Deng M., Zhang X., Wang Y., Song K., Cong R., Meng L., Zhang J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2019**, *94*, 2013–2022. doi 10.1111/cbdd.13425
4. El-Sharkawy K.A., AlBratty M.M., Alhazmi H.A. *Brazil. J. Pharm. Sci.* **2018**, *54*, 1–13. doi 10.1590/s2175-97902018000400153
5. Jain K.S., Arya N., Inamdar N.N., Auti P.B., Unawane S.A., Puranik H.H., Sanap M.S., Inamke A.D., Mahale V.J., Prajapati C.S., Shishoo C.J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 3133–3174. doi 10.2174/1568026616666160609100410
6. Sharma V., Chitranshi N., Agarwal A.K. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, 1–32. doi 10.1155/2014/202784
7. Kumar R., Arora J., Prasad A.K., Islam N., Verma A.K. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 5624–5631. doi 10.1007/s00044-013-0555-y
8. Mamedov I.G., Naghiyev F.N., Maharramov A.M., Uwanguo O., Farewell A., Sunnerhagen P., Erdelyi M. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 498–499. doi 10.1016/j.mencom.2020.07.031
9. Mamedov I.G., Khrustalev V.N., Doravotovskii P.V., Naghiyev F.N., Maharramov A.M. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 232–233. doi 10.1016/j.mencom.2019.03.040
10. Mamedov I.G., Mamedova Y.V. *Indian J. Chem.* **2021**, *60B*, 283–86.
11. Naghiyev F.N., Mamedov I.G., Khrustalyev V.N., Shixaliyev N.G., Maharramov A.M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2019**, *66*, 253–256. doi 10.1002/jccs.201800283
12. Mamedov I.G., Mamedova Y.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 942–949. doi 10.1134/S1070428021060099
13. Mamedova Y.V., Hasanova A.E., Gasimova Sh.Z., Huseynova R.A., Mamedov I.G. *New Materials, Compounds and Applications*. **2020**, *4*, 16–19.
14. Mamedov I.G., Shikhaliyeva I.M., Mamedova Y.V., Abdurahmanli S.G., Maharramov A.M. *Indian J. Chem.* **2019**, *58B*, 930–934.
15. Samshuddin S., Narayana B., Sarojini B.K., Yathirajan H.S., Raghavendra R. *Pharma Chem.* **2012**, *4*, 1445–1457.
16. Marzinzik A.L., Felder E.R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 723–727. doi 10.1021/jo971620u
17. Wendelin W., Kerbl H. *Monatsh. Chem.* **1984**, *115*, 309–325. doi 10.1007/BF00798803
18. Varga L., Nagy T., Kovetsdi I., Buchholz J.B., Dorman G., Urge L., Darvas F. *Tetrahedron*. **2003**, *6*, 655–62. doi 10.1016/S0040-4020(02)01560-0

Reaction of 2-Hydroxy-5-methylacetophenone Chalcones with Guanidine in the Presence of Hydrogen Peroxide

I. G. Mamedov^{a,*} and V. N. Khrustalev^{b,c}

^a Baku State University, ul. Z. Khalilov, 23, Baku, 1148 Azerbaijan

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

^c N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: bsu.nmrlab@gmail.com

Received October 15, 2022; revised October 28, 2022; accepted October 29, 2022

In the presented work, the reaction of two 2-hydroxy-5-methylacetophenone chalcones and guanidine was investigated in the presence of hydrogen peroxide. Depending on the structure of the chalcones a 4,6-diaryl-2-aminopyrimidine or flavanol was obtained. The structures of the obtained products were elucidated by NMR spectroscopy and X-ray crystallography. Reaction route formation of compounds was proposed.

Keywords: chalcone, pyrimidine, flavanol, hydrogen peroxide, guanidine