

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 2
2023



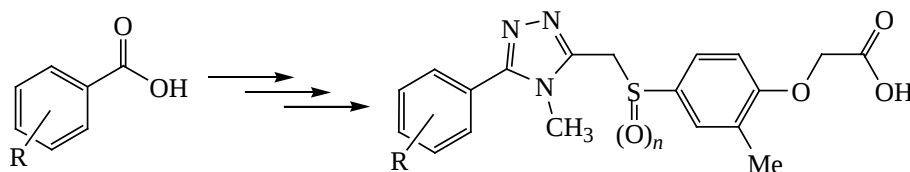
СОДЕРЖАНИЕ

Том 59, номер 2, 2023

Синтез 4-(N^4 -метил-5-арил-1,2,4-триазол-5-илметилтио)крезоксиуксусных кислот и их сульфоновых аналогов – новых потенциальных агонистов PPAR δ/β

Минин Д.В., Попков С.В., Цаплин Г.В.

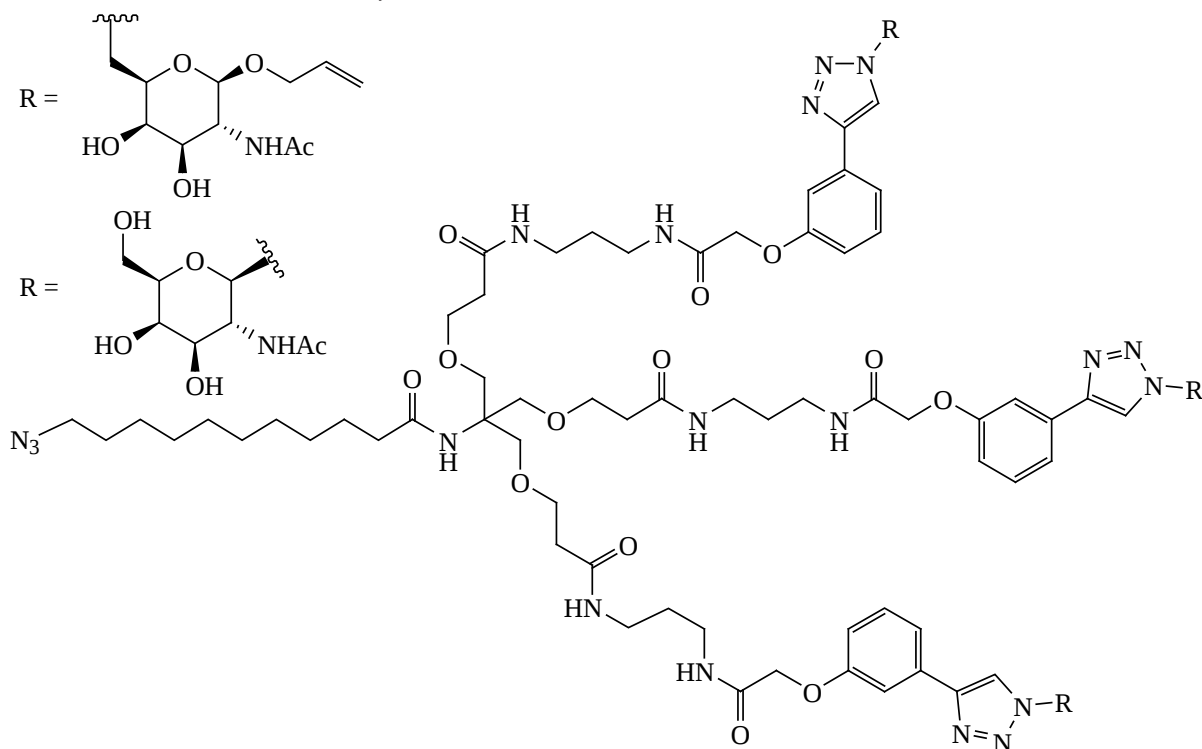
145



Синтез и аффинность новых триантеннарных лигандов асиалогликопротеинового рецептора

Петров Р.А., Петров С.А., Гришин Д.А., Колмаков И.Г., Абрамчук Д.С., Ткаченко В.Т., Власова Е.А., Маклакова С.Ю., Лопухов А.В., Клячко Н.Л., Белоглазкина Е.К.

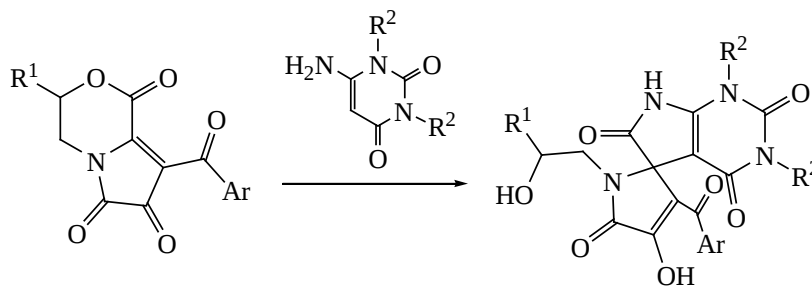
165



Синтез спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3- d]пиримидинов) реакцией пирроло[2,1- c][1,4]оксазинтрионов с 6-аминоурацилом

Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.

180

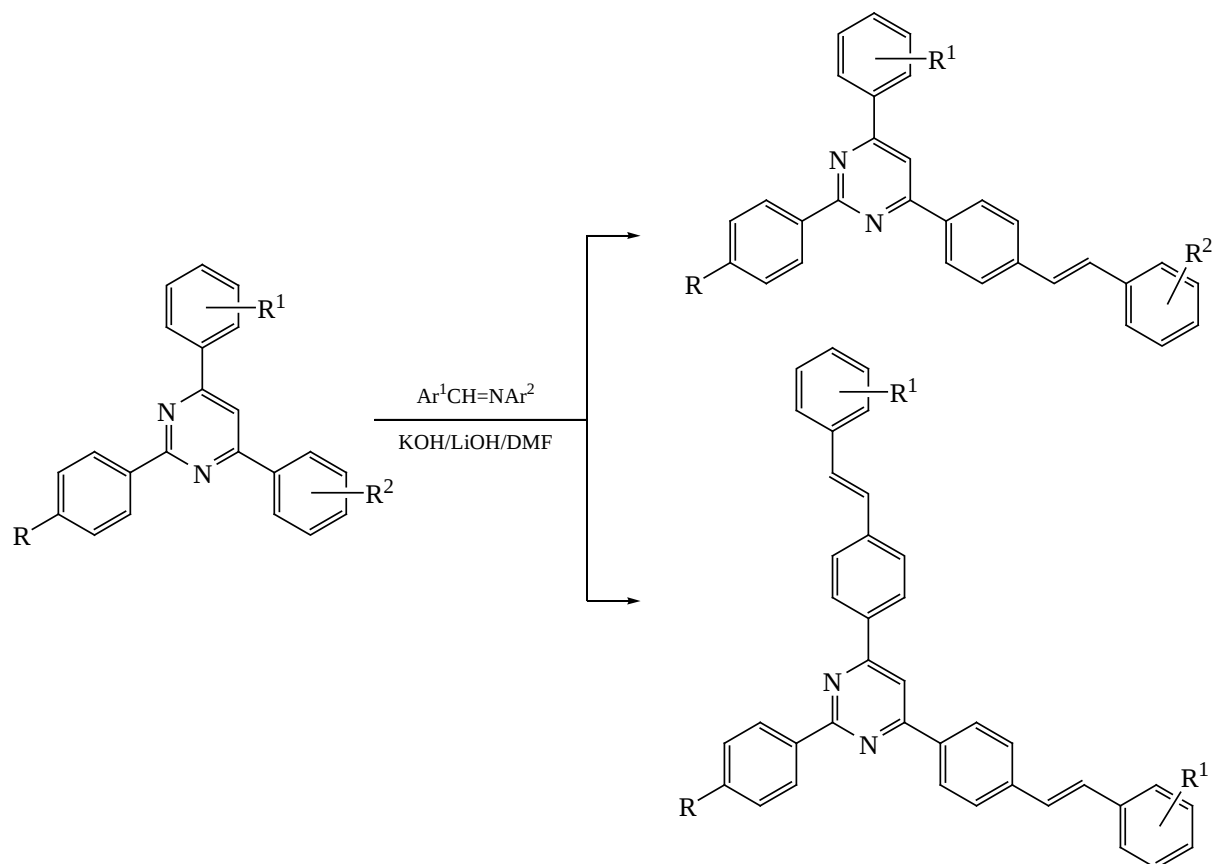


Пуш-пульные системы на основе 2,4,6-триарилпиримидинов.

Синтез 2,4-диарил-6- и 2-арил-4,6-бис{4-[(E)-2-арилвинил]фенил}пиримидинов

Арутюнян А.А., Сафарян М.С., Диланян С.В., Паносян Г.А., Данагулян Г.Г.

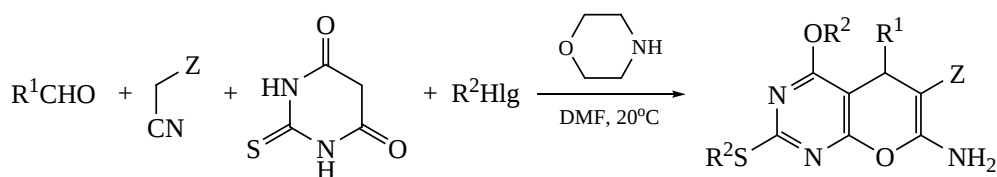
187



Многокомпонентный синтез функционализированных 2-амино-4H-пиранов, инициируемый реакцией Кнёвенагеля

Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталева В.Н., Ненайденко В.Г.

197

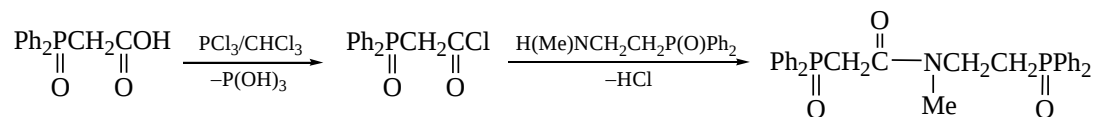


Механизм реакции получения N-метил-N-[2-(дифенилфосфорил)этил]амида дифенилфосфорилуксусной кислоты

Кузнецова А.А., Чачков Д.В., Артюшин О.И., Бондаренко Н.А., Верецагина Я.А.

211

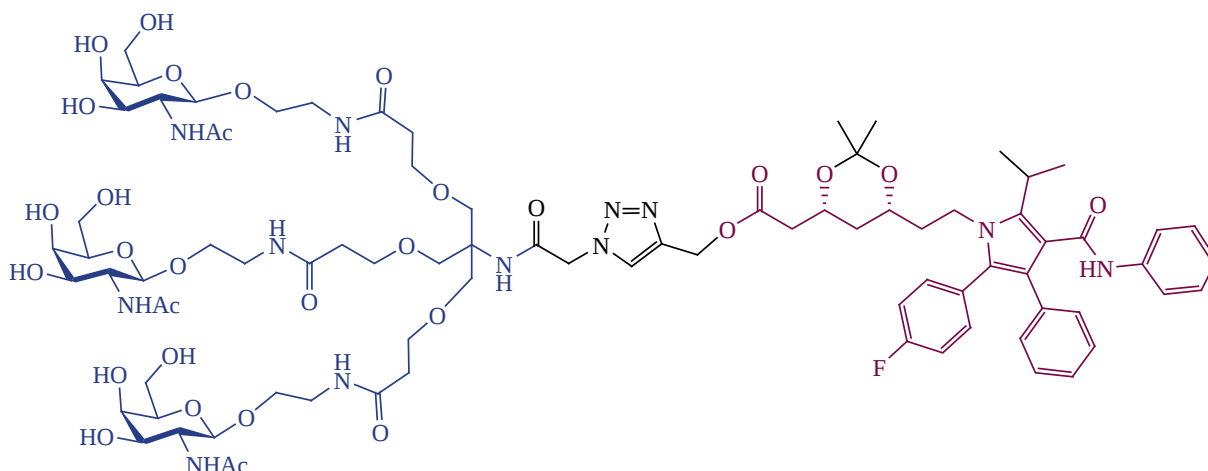
DFT B3PW91/6-311++G(df,p)



Синтез и ингибирующая активность конъюгата аторвастатина с лигандом асиалогликопротеинового рецептора разветвленного строения с 3 остатками *N*-ацетил-D-галактозамина

Маклакова С.Ю., Мажуга М.П., Лопухов А.В., Гибадуллина К.Р.,
Клячко Н.Л., Мажуга А.Г., Белоглазкина Е.К.

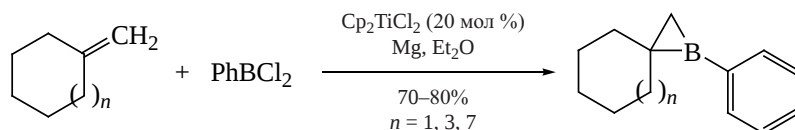
217



Первый пример синтеза нового класса спириборакарбоциклов реакцией циклоборирования метиленициклоалканов с помощью PhBCl_2 , катализируемой Cp_2TiCl_2

Тулябаева Л.И., Салахутдинов Р.Р., Тюмкина Т.В., Тулябаев А.Р., Джемилев У.М.

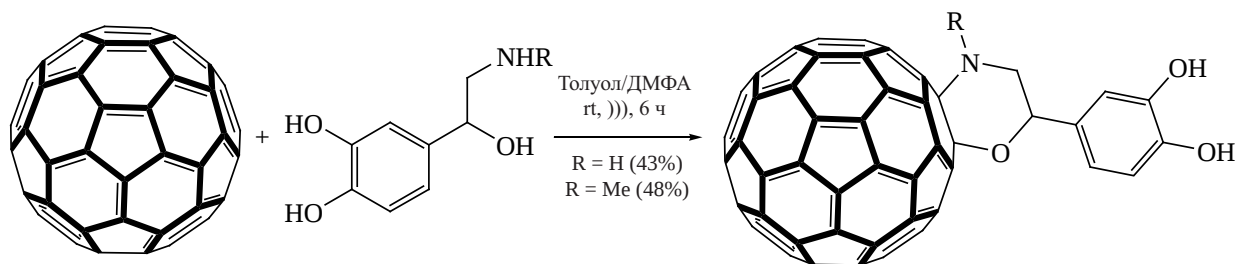
228



Синтез гибридных молекул фуллерена C_{60} с катехоламинами под действием ультразвука

Кинзябаева З.С., Сабиров Д.Ш.

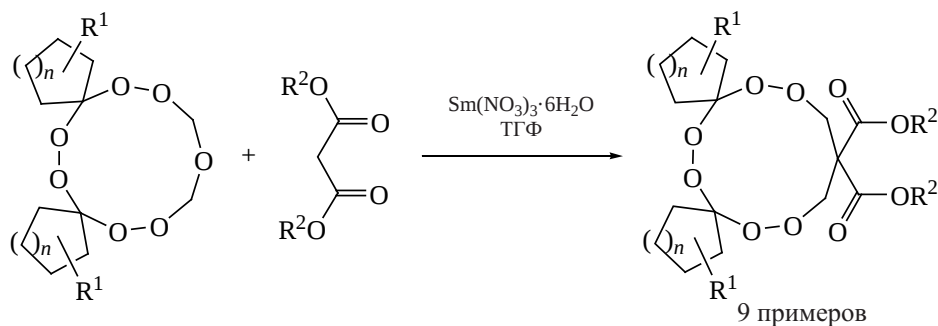
237

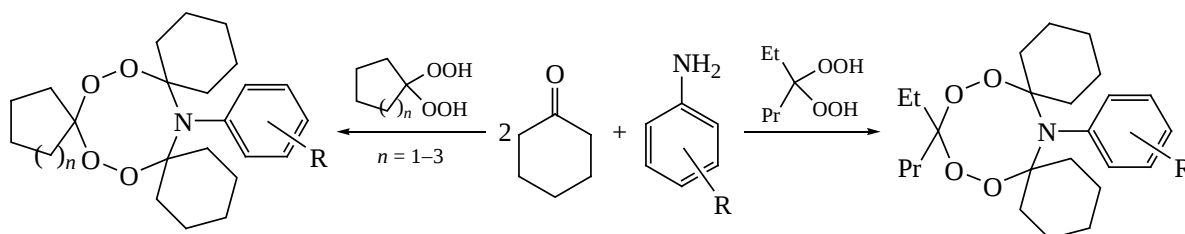
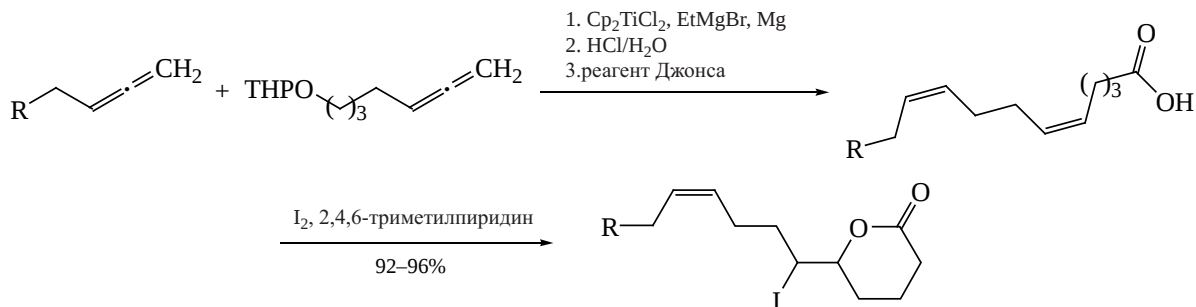


Синтез новых макроциклических трипероксидов

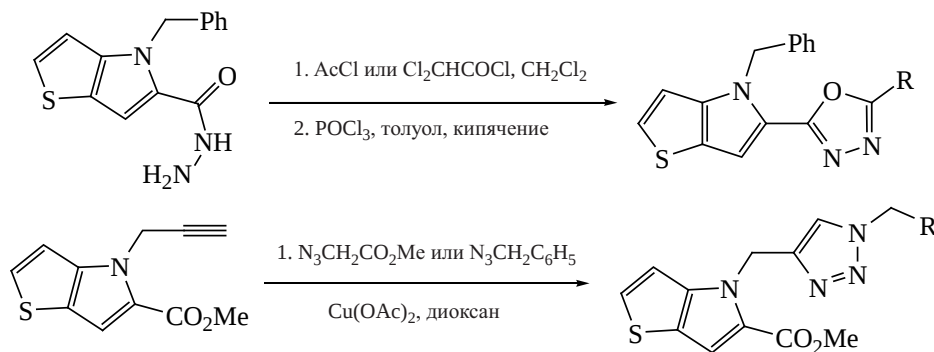
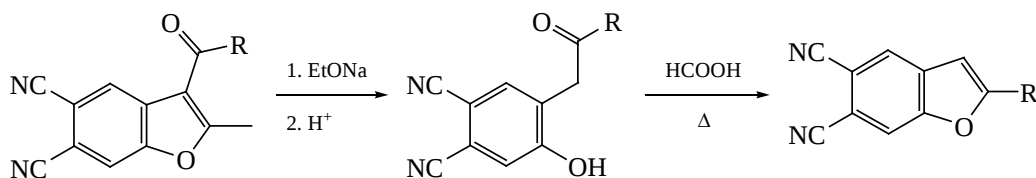
Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р.

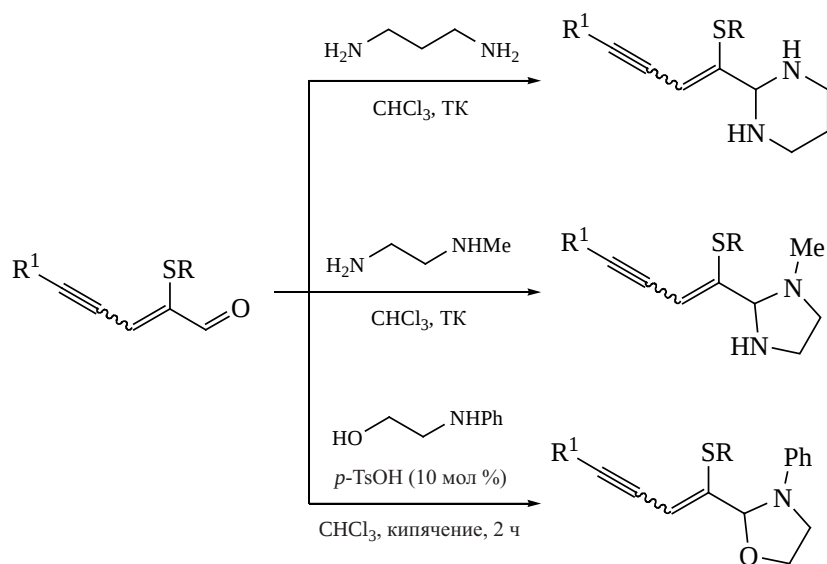
243





КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абрамчук Д.С.	165	Дяченко И.В.	197	Мифтахов М.С.	266
Артюшин О.И.	211	Ишбулатов И.В.	250	Ненайденко В.Г.	197
Арутюнян А.А.	187	Ишмухаметова И.Р.	243	Нуриахметова З.Ф.	266
Бегунов Р.С.	261	Ишмухаметова И.Р.	256	Паносян Г.А.	187
Белоглазкина Е.К.	165	Кинзябаева З.С.	237	Петров Р.А.	165
Белоглазкина Е.К.	217	Клячко Н.Л.	165	Петров С.А.	165
Бондаренко Н.А.	211	Клячко Н.Л.	217	Попков С.В.	145
Верещагина Я.А.	211	Колмаков И.Г.	165	Сабиров Д.Ш.	237
Верочкина Е.А.	271	Кузнецова А.А.	211	Салахутдинов Р.Р.	228
Власова Е.А.	165	Ларина Л.И.	271	Сафарян М.С.	187
Вчисло Н.В.	271	Лопухов А.В.	165	Ткаченко В.Т.	165
Гибадуллина К.Р.	217	Лопухов А.В.	217	Торосян С.А.	266
Гималова Ф.А.	266	Мажуга А.Г.	217	Третьяков Н.А.	180
Гришин Д.А.	165	Мажуга М.П.	217	Тулябаев А.Р.	228
Данагулян Г.Г.	187	Макаров А.А.	250	Тулябаева Л.И.	228
Джемилев У.М.	228	Макарова Э.Х.	250	Тюмкина Т.В.	228
Джемилев У.М.	250	Маклакова С.Ю.	165	Федосеева В.Г.	271
Диланян С.В.	187	Маклакова С.Ю.	217	Филимонов С.И.	261
Дмитриев М.В.	180	Масливец А.Н.	180	Хрусталева В.Н.	197
Дороватовский П.В.	197	Махмудиярова Н.Н.	243	Цаплин Г.В.	145
Дьяконов В.А.	250	Махмудиярова Н.Н.	256	Чачков Д.В.	211
Дяченко В.Д.	197	Минин Д.В.	145	Чиркова Ж.В.	261

СИНТЕЗ 4-(N⁴-МЕТИЛ-5-АРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ИЛМЕТИЛТИО)КРЕЗОКСИУКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ СУЛЬФОНОВЫХ АНАЛОГОВ – НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГОНИСТОВ PPAR δ/β

© 2023 г. Д. В. Минин*, С. В. Попков, Г. В. Цаплин

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,
Россия, 125047 Москва, Миусская пл., 9
*e-mail: minin30@mail.ru

Поступила в редакцию 7.04.2022 г.
После доработки 16.04.2022 г.
Принята к публикации 19.04.2022 г.

Разработана 9-стадийная схема синтеза 4-(N⁴-метил-5-арил-1,2,4-триазол-5-илметилтио)крезоксиуксусных кислот – новых потенциальных агонистов PPAR δ/β на основе замещенных бензойных кислот. Из промежуточных эфиров таких кислот получены их сульфосодержащие аналоги.

Ключевые слова: PPAR δ/β агонисты, 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолтионы, 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолы, арилоксиуксусные кислоты, сульфоны

DOI: 10.31857/S0514749223020015, **EDN:** QIWORF

ВВЕДЕНИЕ

Рецепторы пролиферации пероксисом (PPAR) представляют собой лиганд-активируемые факторы транскрипции, принадлежащие к семейству ядерных рецепторов [1]. Данные рецепторы экспрессируются во всех тканях и контролируют экспрессию генов, участвующих в липидном и углеводном обменах [2]. Многие открытые агонисты PPAR обладают гиполипидемической и противодиабетической активностью. Одним из наиболее известных активных PPAR δ/β агонистов является соединение-лидер эндуробол (2-метил-4-[4-ме-

тил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметилсульфанил]фенокси)уксусная кислота (рис. 1, а) [3]. Данное соединение относится к замещенным гетарилметилтиоарилоксиалкановым кислотам, которые содержат в своей структуре метилтиазольный фрагмент.

Как правило, синтетический агонист PPAR δ/β состоит из кислого остатка (карбоксильной группы, D), ароматического кольца (C), линкера разной длины и строения (B), а также гидрофобного «хвоста» (A) (рис. 2). Связывание агониста с рецептором происходит за счет взаимодействия пептид-

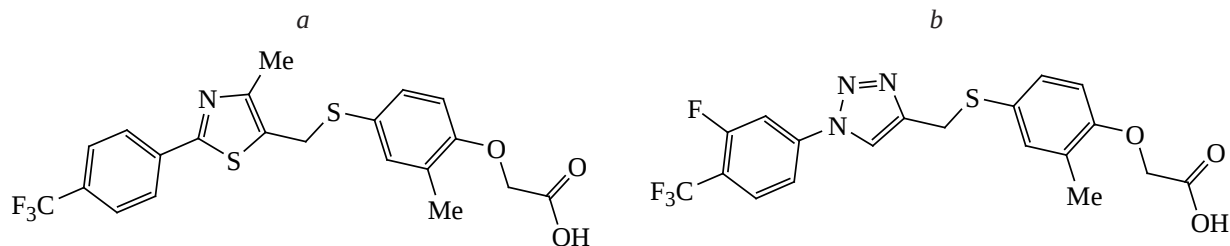


Рис. 1. Структурные формулы PPAR δ/β агонистов: эндуробол (а), 4-[1-(4-трифторметилфенил-3-фтор)-1,2,3-триазол-4-ил-метилтио]феноксиуксусная кислота (b)

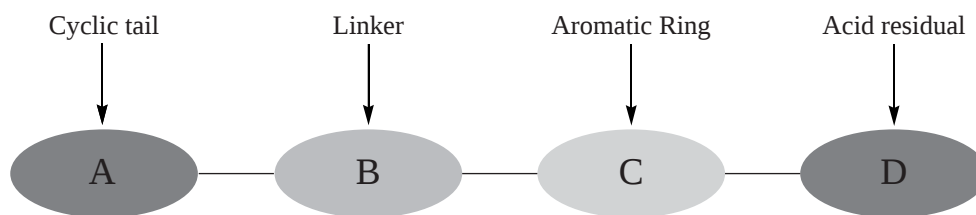


Рис. 2. Общая структура агонистов PPAR [4]

ной цепи рецептора с ароматическим кольцом, полярными группами и гидрофобными остатками, в том числе в результате образования водородных донорно-акцепторных связей.

В настоящее время химия 1,2,4-триазолов и их конденсированных гетероциклических производных является предметом широких исследований ввиду их важного синтетического и биологического значения. Многие соединения, содержащие 1,2,4-триазольный фрагмент, являются лекарственными средствами, в числе которых противовоспалительные [5], седативные, анксиолитические, противомикробные препараты [6], а также стимуляторы ЦНС.

3-Арил-4-метил-1,2,4-триазолы получают через 5-меркапто- или 5-тионо-4-метил-1,2,4-триазолы, которые проявляют себя как эффективные антибактериальные [7], противогрибковые [8], противотуберкулезные [9], противоопухолевые [10], мочегонные [11] и гипогликемические [12] средства. Значение таких соединений не ограничивается лишь их биологической активностью, например, 1,2,4-триазолтиолы выступают субстратами в качестве исходных для синтеза других гетероциклических соединений: тиазолтриазолов,

триазолотиадиазолов, триазолотиазинов, триазолотиазепинов и триазолотиадиазинов [13].

В литературе нами найдено описание только одного ряда триазолсодержащих PPAR-агонистов, относящихся к классу 4-(1-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтио)феноксиуксусных кислот, получаемых на ключевой стадии через циклоконденсацию алкинов и азидов [2]. Наибольшую активность проявляет соединение, содержащее в арильном фрагменте трифторметильный заместитель (рис. 1, b).

Целью работы является синтез новых потенциальных агонистов PPAR δ/β – аналогов эндуробола, содержащих в своей структуре вместо метилтиазольного 4-метил-1,2,4-триазольный фрагмент, с последующим испытанием на предполагаемую активность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез соединений был разделен на несколько этапов. На первом этапе по известным методикам в 3 стадии получали этиловый эфир (4-меркапто-2-метилфенокси)уксусной кислоты **3** (схема 1).

Вначале по 2-стадийной схеме, предложенной ранее [14], алкилировали *o*-крезол с выходом 70%

Схема 1

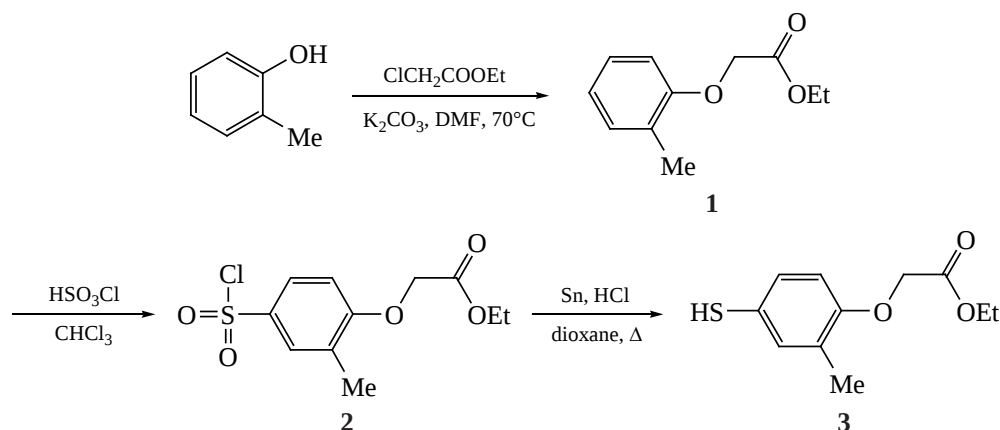
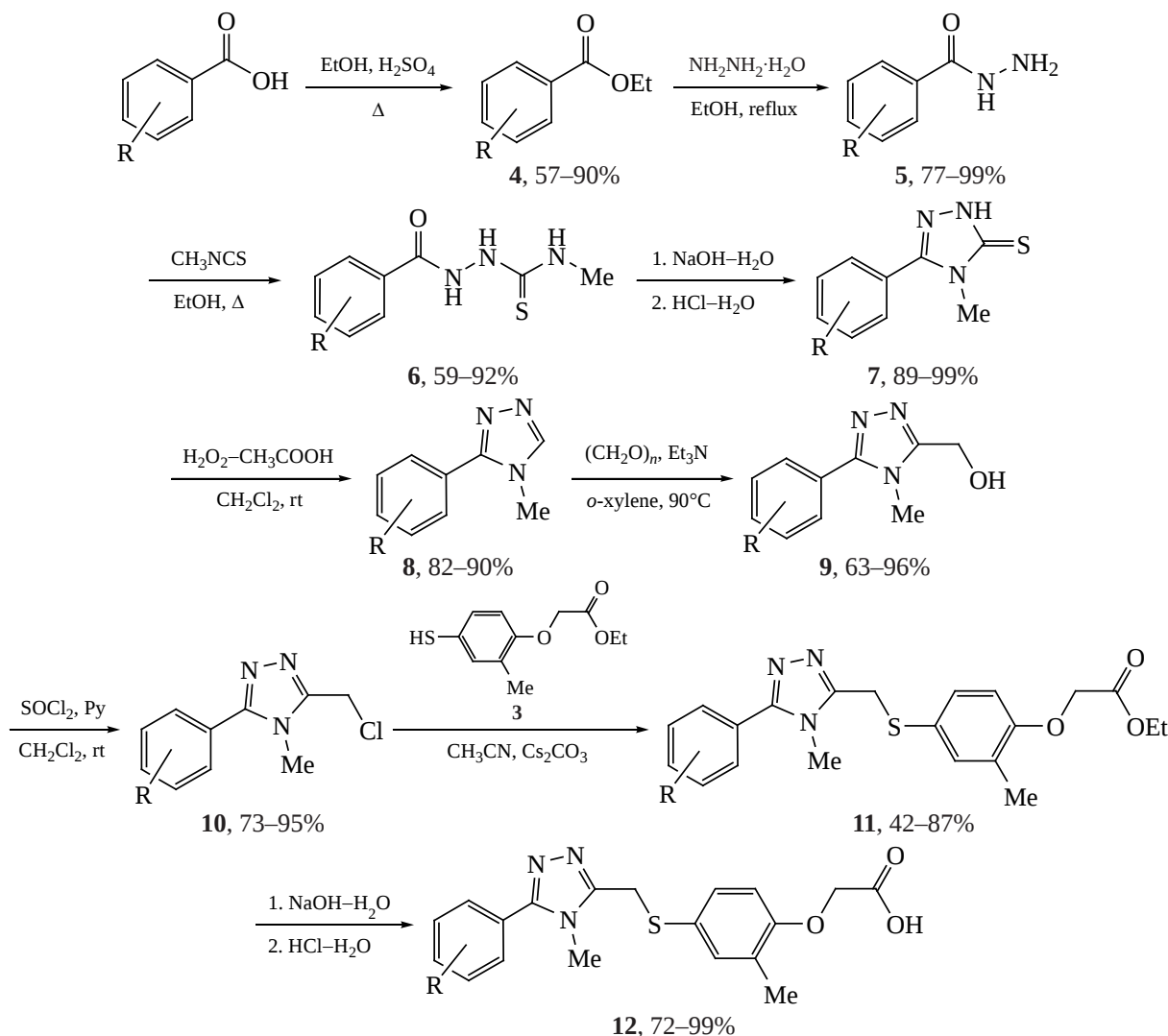


Схема 2



R = 4-Cl (**a**), 4-Br (**b**), 3,4-Cl₂ (**c**), 3-CF₃ (**d**), 4-CF₃ (**e**), 4-CF₃O (**f**).

этилового эфира *o*-крезоксисукусной кислоты **1**, который затем сульфохлорировали избытком хлорсульфоновой кислоты с выходом 68% этилового эфира **2** (4-хлорсульфонил-2-метилфенокси)ацетата. Его восстановление до этилового эфира (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетата **3** с выходом 87% проводили порошкообразным оловом в растворе HCl в диоксане по методике, описанной ранее [15]. Как следует из данных газожидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием (ГЖХ-МС) с электронной ионизацией, полученный этиловый эфир (4-меркапто-2-метилфенокси)-ацетат содержит примесь димерного дисульфида с интенсивным молекулярным ионом 450 (50) [M]⁺.

На следующем этапе по разработанной 9-стадийной схеме получали ряд [2-метил-4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]-уксусных кислот, содержащих в своей структуре в качестве линкера В (рис. 2) фрагмент 4-метил-1,2,4-триазола (схема 2).

В качестве исходных соединений были использованы замещенные бензойные кислоты. В результате их этерификации по стандартной методике в избытке абсолютного этанола при катализе концентрированной серной кислотой получали этиловые эфиры **4a–f** с выходами от 57 до 90% [16]. Далее этиловые эфиры бензойных кислот **4a–f** подвергали гидразинолизу гидразингидратом в

абсолютном этаноле при кипячении с выходом гидразидов **5a–f** от 77 до 99%.

В масс-спектрах соединений **5a–f**, полученных методом ГЖХ-МС, наблюдаются характеристичные ион-фрагменты, образовавшиеся в результате потери гидразидной ($\text{O}=\text{C}-\text{NH}-\text{NH}_2$) [$M - 59$]⁺ и гидразиновой ($\text{NH}-\text{NH}_2$) [$M - 31$]⁺ групп от молекулярного ион-радикала. В спектрах ЯМР ¹H гидразидов наблюдаются сигналы протона NH-группы с химическим сдвигом от 9.8 до 10.1 м.д. и NH₂-группы от 4.5 до 4.7 м.д. в виде уширенного синглета. В спектрах ЯМР ¹³C присутствует слабополюсный сигнал углерода карбонильной группы с химическим сдвигом от 163.5 до 165.0 м.д.

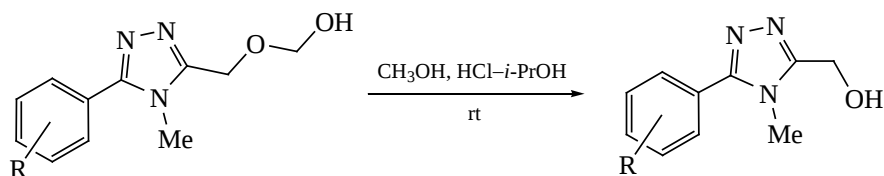
В дальнейшем проводили ацилирование гидразидов **5a–f** метилизотиоцианатом с получением тиосемикарбазидов **6a–f** с выходами от 59 до 92% [17]. При попытке проанализировать тиосемикарбазиды методом ГЖХ-МС установлено, что они подвергаются деструкции до исходных гидразидов в испарителе инжектора. В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются характеристичные сигналы 2 протонов гидразиновой группы с химическим сдвигом 9.3–9.4 и 10.4–10.5 м.д. в виде 2 синглетов. В спектрах ЯМР ¹³C присутствует слабополюсный сигнал от карбонильной группы при 150.6–164.7 м.д.

В результате циклоконденсации тиосемикарбазидов **6a–f** в водном растворе гидроксида натрия при кипячении аналогично [18] получали 5-арил-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионы **7a–f** с высокими выходами от 89 до 99%. Для всех тионов **7a–f** при анализе методом ГЖХ-МС наблюдается наиболее интенсивный молекулярный ион соединения. По данным ЯМР ¹H наблюдали исчезновение сигналов водородов гидразиновой группы и появление пика триазольного протона в виде синглета в области от 8.3 до 14.4 м.д. Значительное влияние на смещение данного сигнала оказывает заместитель в бензольном кольце. Наибольшее смещение в область слабого поля наблюдается в случае 4-трифторметил-, 4-трифторметокси- и 4-бромсодержащих 4-метил-1,2,4-триазол-3-тионов **7b**, **e**, **f** в диапазоне от 13.9 до 14.1 м.д., наименьшее смещение – у хлорсодержащих 4-метил-1,2,4-триазол-3-тионов **7a**, **c** 8.0–8.3 м.д.

Последующие 3 стадии десульфирования, гидроксиметилирования и замещения гидроксигруппы на хлор проводили по методике [19]. Десульфирование 4-метил-1,2,4-триазол-3-тионов **7a–f** проводили действием надуксусной кислоты, получаемой *in situ* взаимодействием смеси 30%-ной перекиси водорода и ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре. По данным ЯМР ¹H наблюдали исчезновение сигнала водорода NH-группы в слабом поле и появление сигнала триазольного протона – 8.55–8.64 м.д.

При гидроксиметилировании 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолов **8a–f**, как описано в методике [19], конденсацией с параформом при 125°C в *o*-ксилоле в колбе с обратным холодильником взаимодействие затруднено, так как происходила постоянная возгонка параформа и его оседание на стенках холодильника, что препятствовало взаимодействию исходного триазола с параформом и приводило к снижению выхода до 45%. В связи с этим методика была модифицирована. Гидроксиметилирование проводили в стальной ампуле в присутствии триэтиламина в качестве катализатора. При снижении температуры нагрева от 125 до 90°C удалось уменьшить образование побочного соединения – продукта конденсации триазола с 2 молекулами формальдегида до 40%. Продукт по данным ГЖХ-МС представляет собой смесь продуктов присоединения к исходным 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолам **8a–f** одной и 2 молекул формальдегида соответственно. Масс-спектр электронной ионизации побочного продукта, полученного в результате конденсации с 2 молекулами формальдегида, содержит радикал-ионы: (50–80) [M]⁺, (10–30) [$M - 32$]⁺, (100) [$M - 90$]⁺, характеристичные для класса триазолилметоксиметанолов. Полученный технический продукт подвергали метанолизу при добавлении метанола при катализе 30%-ным раствором HCl в изопропиловом спирте (схема 3). В результате были получены 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолилметанолы **9a–f**, не требующие дополнительной очистки, а образовавшийся побочный продукт диметоксиметан легко отгонялся на ротаторно-плечном испарителе (РПИ) в вакууме водоструйного насоса. Масс-спектр электронной ионизации целевого соединения, полученного в результате конденсации триазола с 1 молекулой формальдегида, содержит ион-радикалы: (100) [M]⁺, (10–30)

Схема 3



$[M - OH]^+$, характеристичные для класса триазолилметанолов.

Такая модификация первоначальной методики позволила увеличить выход 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолилметанолов, например, **9e** до 96%, и отказаться от очистки методом колоночной хроматографии. Анализ методом ¹H ЯМР спектроскопии показывает, что гидроксиметилирование 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолов **8a–f** сопровождается появлением в спектрах сигнала дублета метиленовой группы с химическим сдвигом 4.6–4.7 м.д. и триплета водорода гидроксигруппы – 5.6–5.7 м.д.

При взаимодействии триазолилметанолов **9a–f** с тионилхлоридом в присутствии пиридина получены хлорметилтриазолы **10a–f** с выходом от 73 до 95%. При анализе соединений методом ГЖХ-МС обнаружено, что во всех масс-спектрах отчетливо наблюдается молекулярный ион и характеристичный фрагмент-ион, обусловленный отрывом атома хлора от хлорметильной группы. При переходе от триазолилметанолов **9a–f** к хлорметилтриазолам **10a–f** изменяется сигнал метиленовой группы: он наблюдается в виде синглета, а не триплета с химическим сдвигом от 4.8 до 5.1 м.д.

Алкилирование 4-меркапто-*o*-крезоксиацетата **3** хлорметилтриазолами **10a–f** в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле в среде аргона приводит к образованию эфиров **11a–f** с выходом от 44 до 87%.

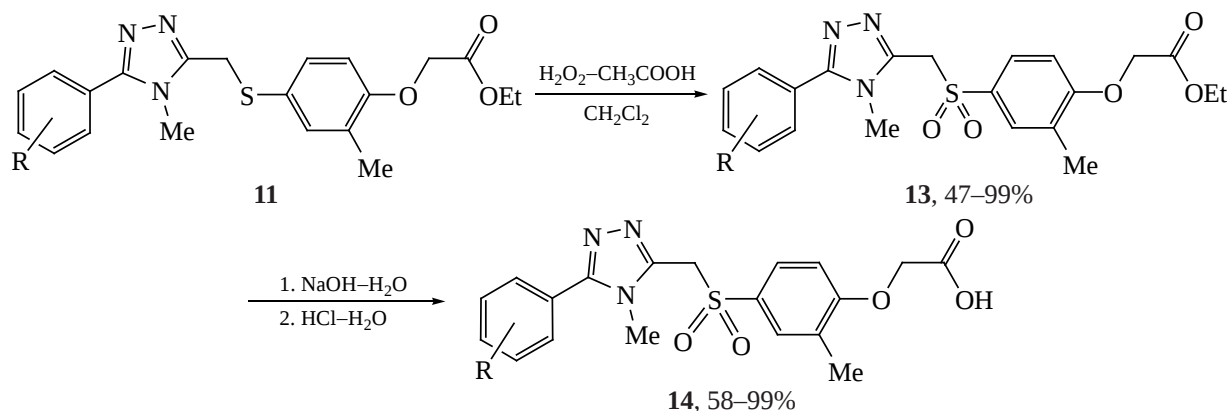
Щелочной гидролиз этилового эфира **11a–f** в водно-спиртовом растворе позволяет получить гетерилметилтиоарилоксиуксусные кислоты **12a–f** с выходами от 72 до 99%. При нейтрализации избытка щелочи эквимольным количеством соляной кислоты арилоксиуксусные кислоты **12**, как правило, выпадают в виде осадка.

Основными метаболитами эндуробола являются продукты его окисления по атому серы: сульфоксиды и сульфоны [20]. Исследована антитромботическая активность эндуробола и его окисленных форм. Установлено, что самой высокой антитромботической активностью обладает сульфоновое производное эндуробола [21].

Нами были синтезированы наиболее стабильные продукты возможной метаболической трансформации кислот **12** – сульфоны **14** – по 2-стадийной схеме из эфиров **11** (схема 4).

Окисление этиловых эфиров **11** проводили надуксусной кислотой, получаемой *in situ* смешени-

Схема 4



R = 4-Cl (**a**), 4-Br (**b**), 3,4-Cl₂ (**c**), 3-CF₃ (**d**), 4-CF₃ (**e**), 4-CF₃O (**f**).

ем ледяной уксусной кислоты и водного раствора перекиси водорода. На завершающей стадии проводили щелочной гидролиз этиловых эфиров сульфонов **13a–f** в водно-спиртовом растворе и получали соответствующие гетерилметилсульфониларилоксиуксусные кислоты **14a–f** с выходами от 58 до 99%.

Активность полученных арилоксиуксусных кислот **12** и **14** будет исследована в дальнейшей работе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на импульсном широкополосном спектрометре магнитного резонанса AVHD 600 МГц (Bruker, США) в $\text{DMSO-}d_6$ (99.9%, Cambridge Isotope Laboratories, Inc., США) внутренний стандарт – TMC (97.0%, Aldrich, США).

Масс-спектры получены на ультравысокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-спектрометром высокого разрешения Q Exactive «Thermo Scientific» (Thermo Scientific, Германия) в режиме электрораспылительной ионизации при атмосферном давлении. Использовали колонку HYPERSIL Gold aQ длиной 150 мм, внутренний диаметр 2.1 мм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода–муравьиная кислота, напряжение на капилляре – 4000 В, в режиме полного ионного тока при регистрации положительных ионов в диапазоне 80–750 Да с разрешением 35000. Использовали коммерчески доступные растворители: ацетонитрил (99.9%, Panreac, США), муравьиная кислота (98.0%, Fluka, Германия), метанол (99.9%, Химмед, Россия).

Масс-спектры электронной ионизации получены на газовом хроматографе с масс-селективным детектором на основе квадрупольного анализатора Agilent 7890A/5975C (Agilent Technologies, США). Использована кварцевая капиллярная колонка HP-5MS длиной 32 м с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной неподвижной жидкой фазы 0.10 мкм.

Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Perkin Elmer 2400-II фирмы «Perkin Elmer» (США). Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе OptiMelt (SRL, США). ТСХ проведена на пластинах TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия).

Этил-2-метилфеноксиацетат (1). К раствору 7.56 г (70 ммоль) 2-метилфенола в 70 мл ДМФА прибавляли 9.66 г (0.07 моль) карбоната калия и выдерживали реакционную массу в течение 1 ч при 70°C. Затем к реакционной смеси прибавляли по каплям 8.20 мл (9.39 г, 0.077 моль) этилхлорацетата и перемешивали при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса, к остатку прибавляли 60 мл этилацетата. Органическую фазу промывали водой (3×30 мл), затем рассолом и сушили над безводным MgSO_4 , после чего этилацетат отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Полученный остаток подвергали фракционной перегонке в вакууме водоструйного насоса. Выход 8.42 г (62%), т.кип. 140–142°C (24 Торр), n_D^{20} 1.5020, R_f 0.61 (AcOEt –петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_3 , 3J 7.2 Гц), 2.19 с (3H, CH_3 –Ph), 4.15 к (2H, CH_2 , 3J 7.2 Гц), 4.74 с (2H, CH_2), 6.81 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4 Гц), 6.84 т.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.4, 4J 1.2 Гц), 7.06–7.15 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

Этил-4-(хлорсульфонил)-2-метилфеноксиацетат (2). В 25 мл CH_3Cl растворяли 7.76 г (0.04 моль) этил-2-метилфеноксиацетата (**1**). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям прибавляли 15.73 мл (27.84 г, 0.24 моль) хлорсульфоновую кислоту. Перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Контроль окончания реакции осуществляли по ТСХ (CH_3Cl – CH_3OH , 15:1). По окончании реакции смесь выливали на лед, нейтрализовали насыщенным раствором соды до pH ~ 7.0 (порядка 600 мл) и экстрагировали хлористым метиленом (3×50 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали насыщенным раствором соды, водой и рассолом, затем сушили над безводным MgSO_4 . Далее хлористый метилен упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Выход 10.51 г (90%), белые кристаллы, т.пл. 93–95°C, R_f 0.69 (CH_3Cl – CH_3OH , 15:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH_3 , 3J 7.1 Гц), 2.38 с (3H, CH_3 –Ph), 4.30 к (2H, CH_2 , 3J 7.1 Гц), 4.75 с (2H, CH_2), 6.82 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.2 Гц), 7.82–7.87 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

Этил(4-меркапто-2-метилфенокси)ацетат (3). К раствору 10.00 г (0.03 моль) этил-4-(хлорсульфонил)-2-метилфеноксиацетата (**2**) в 50 мл аб-

солютного этанола прибавляли 17.70 г (0.15 моль) порошкообразного олова. Затем по каплям прибавляли 57 мл (0.24 моль) 4 М раствора HCl в 1,4-диоксане и кипятили реакционную массу с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу пропускали через фильтр Шотта, осадок промывали хлористым метиленом (2×15 мл). Полученный фильтрат выливали в 75 мл воды, отделяли органический слой, а водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO₄, отгоняли растворитель на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Выход 5.89 г (87%), желтое масло, *R*_f 0.45 (петролейный эфир–AcOEt, 6:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.30 т (3H, CH₃, ³J 7.1 Гц), 2.25 с (3H, CH₃–Ph), 3.33 с (1H, SH), 4.26 к (2H, CH₂, ³J 7.1 Гц), 4.61 с (2H, CH₂), 6.60 д (1H, CH_{аром}, ³J 8.2 Гц), 7.06–7.15 м (2H, CH_{аром}). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 226 (90) [*M*]⁺, 139 (100) [*M* – C₄H₇O₂]⁺.

Замещённые этилбензоаты 4a–f (общая методика). В колбу вносили 120 ммоль замещенной бензойной кислоты, которую растворяли в 40 мл (31.58 г, 686 ммоль) абсолютированного этанола, затем прибавляли по каплям 1.28 мл (2.36 г, 24 ммоль) концентрированной серной кислоты и 60 мл бензола. К колбе присоединяли насадку Дина–Старка и обратный холодильник, после чего содержимое колбы кипятили в течение 9 ч. О завершении этерификации судили по данным ТСХ. Реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали 10 мл этанола, сушили на воздухе. К фильтрату прибавляли 6.52 г (48 ммоль) тригидрата ацетата натрия, отгоняли растворитель на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку прибавляли 20 мл хлороформа, органический слой отделяли в делительной воронке и промывали водой (2×10 мл). Объединённый органический слой промывали рассолом (2×10 мл), сушили над сульфатом магния. Затем раствор фильтровали, органическую фазу упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняли в вакууме водоструйного насоса, собирая фракцию. Получали этилбензоаты 4a–f.

Этил-4-хлорбензоат (4a). Выход 12.59 г (57%), светло-желтое масло, т.кип. 111°C (12 Торр), *n*_D²⁵

1.3509, *R*_f 0.41 (CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.41 т (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 4.40 к (2H, CH₂, *J* 7.3 Гц), 7.42 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.2 Гц), 8.00 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.4 (CH₃), 61.3 (CH₂), 128.8 (2CH_{аром}), 129.1 (C_{аром}), 131.0 (2CH_{аром}), 139.3 (C–Cl), 165.8 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 185.0355 [*M* + H]⁺. C₉H₉ClO₂. [*M* + H]⁺ 185.0364.

Этил-4-бромбензоат (4b). Выход 8.45 г (57%), бесцветная жидкость, т.кип. 131°C (14 Торр), {137°C (5 Торр) [22]}, *n*_D²⁵ 1.5470, *R*_f 0.58 (CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.32 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.32 к (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 7.72 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.87 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.07 (CH₃), 61.01 (CH₂), 127.24 (C_{аром}), 129.06 (C_{аром}), 131.04 (2CH_{аром}), 131.84 (2CH_{аром}), 165.01 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 228.9842 [*M* + H]⁺. C₉H₉BrO₂. [*M* + H]⁺ 228.9859.

Этил-3,4-дихлорбензоат (4c). Выход 4.58 г (70%), бесцветные кристаллы, т.пл. 38–40°C, т.кип. 149–151°C (25 Торр) {137–139°C (10 Торр) [23]}, *R*_f 0.72 (CHCl₃–CH₃OH, 20:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.32 т (3H, CH₃, ³J 7.2 Гц), 4.32 к (2H, CH₂, ³J 7.2 Гц), 7.76 д (1H, CH_{аром}, ³J 8.4 Гц), 7.87 д.д (1H, CH_{аром}, ³J 8.4, ⁴J 2.0 Гц), 8.04 д (1H, CH_{аром}, ⁴J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.51 (CH₃), 61.97 (CH₂), 129.61 (C_{аром}), 130.83 (CH_{аром}), 131.23 (CH_{аром}), 131.69 (C_{аром}), 132.18 (CH_{аром}), 136.69 (C–Cl), 164.36 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 218.9974 [*M* + H]⁺. C₉H₈Cl₂O₂. [*M* + H]⁺ 218.9974.

Этил-3-трифторметилбензоат (4d). Выход 5.16 г (90%), светло-желтое масло, т.кип. 28–29°C (19 Торр) {28–29°C (19 Торр) [24]}, *n*_D¹⁸ 1.2945, *R*_f 0.56 (CHCl₃–CH₃OH–NH₄OH, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.44 т (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 4.45 к (2H, CH₂, *J* 7.3 Гц), 7.61 т (1H, CH_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.83 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.1 Гц), 8.26 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.1 Гц), 8.33 с (1H, CH_{аром}). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 219.0642 [*M* + H]⁺. C₁₀H₉F₃O₂. [*M* + H]⁺ 219.0627.

Этил-4-трифторметилбензоат (4e). Выход 8.83 г (81%), жидкость светло-желтого цвета, т.кип. 100°C (17 Торр) {106–109°C (19 Торр) [25]}, *n*_D¹⁹ 1.4480, *R*_f 0.67 (CHCl₃–MeOH, 20:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.36 т (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 4.38 к (2H, CH₂, *J* 7.3 Гц), 7.92 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.1 Гц), 8.17 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C,

δ , м.д.: 14.2 (CH_3), 61.5 (CH_2), 122.6 (CF_3), 125.3 (CF_3), 129.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 165.3 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 219.0640 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$. [$M + \text{H}$] $^+$ 219.0627.

Этил-4-трифторметоксибензоат (4f). Выход 3.32 г (71%), жидкость светло-желтого цвета, n_D^{20} 1.4400, R_f 0.72 (CHCl_3 – MeOH , 10:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 4.33 к (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 7.49 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 8.06 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.06 (CH_3), 61.09 (CH_2), 118.90 (CF_3), 120.80 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.90 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.55 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 152.50 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 164.62 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 235.0561 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$. [$M + \text{H}$] $^+$ 235.0577.

Замещенные бензогидразиды 5a–f (общая методика). К раствору 60 ммоль этилбензоата **4** в 10 мл абсолютированного этанола прибавляли 3.72 мл (3.84 г, 120 ммоль) гидразин-гидрата, кипятили в течение 5 ч, затем растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали замещенные бензогидразиды **5a–f**.

4-Хлорбензогидразид (5a). Выход 8.51 г (77%), кристаллы белого цвета, т.пл. 157–159°C, R_f 0.28 (CHCl_3 – $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ – NH_3 , 3:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.50 с (2H, NH_2), 7.52 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 7.83 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 9.83 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 128.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 164.7 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 170 (20) [M] $^+$, 139 (100) [$M - 31$] $^+$, 111 (65) [$M - 59$] $^+$. Масс-спектр (ESI), m/z : 171.0328 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 171.0320.

4-Бромбензогидразид (5b). Выход 7.04 г (94%), кристаллы белого цвета, т.пл. 155–156°C (162–164°C [26]), R_f 0.49 (CHCl_3 – CH_3OH – NH_3 , 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.51 с (2H, NH_2), 7.71 к (4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 9.85 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 124.74 ($\text{C}-\text{Br}$), 129.04 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.33 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.41 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 164.88 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 (20) [M] $^+$, 183 (100) [$M - 31$] $^+$, 155 (65) [$M - 59$] $^+$. Масс-спектр (ESI), m/z : 214.9818 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 214.9814.

3,4-Дихлорбензогидразид (5c). Выход 2.85 г (93%), кристаллы белого цвета, т.пл. 167–169°C (153–168°C [27]), R_f 0.26 (CH_3Cl – CH_3OH , 10:1).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.56 с (2H, NH_2), 7.73 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.79 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.3, 4J 1.4 Гц), 8.03 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 1.4 Гц), 9.95 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 127.18 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.92 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.72 ($\text{C}-\text{Cl}$), 131.28 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.86 ($\text{C}-\text{Cl}$), 163.47 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 204 (7) [M] $^+$, 173 (100) [$M - 31$] $^+$, 145 (36) [$M - 59$] $^+$. Масс-спектр (ESI), m/z : 204.9938 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 204.9930.

3-Трифторметилбензогидразид (5d). Выход 4.63 г (99%), кристаллы белого цвета, т.пл. 108–110°C, R_f 0.22 (CH_3Cl – MeOH , 10:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.63 уш.с (2H, NH_2), 7.70 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.87 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 8.13 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 11.0 Гц), 10.05 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 123.64 (CF_3), 127.68 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.12 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.38 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.71 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.04 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.25 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 164.31 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 204 (14) [M] $^+$, 173 (100) [$M - 31$] $^+$, 145 (90) [$M - 59$] $^+$. Масс-спектр (ESI), m/z : 205.0584 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 205.0583.

4-Трифторметилбензогидразид (5e). Выход 6.78 г (95%), кристаллы белого цвета, т.пл. 120–121°C (121–123°C [25]), R_f 0.39 (CHCl_3 – CH_3OH – NH_3 , 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.85 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 8.03 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 10.03 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 123.52 (CF_3), 125.32 (CF_3), 127.13 (CF_3), 128.35 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.37 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.58 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.61 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 165.00 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 204 (14) [M] $^+$, 173 (100) [$M - 31$] $^+$, 145 (100) [$M - 59$] $^+$. Масс-спектр (ESI), m/z : 205.0583 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 205.0583.

4-Трифторметоксибензогидразид (5f). Выход 2.68 г (89%), кристаллы белого цвета, т.пл. 105–108°C, R_f 0.52 (CHCl_3 – CH_3OH – NH_3 , 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.69 уш.с (2H, NH_2), 7.44 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.96 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 9.90 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 120.61 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 121.02 (CF_3), 129.28 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.44 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 150.20 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 164.70 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 221.0542 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. [$M + \text{H}$] $^+$ 221.0532.

Замещенные тиосемикарбазиды 6a–f (общая методика). В 50 мл абсолютированного этанола

растворяли 45 ммоль замещённого бензогидразида **5**. Далее прикапывали раствор 3.29 г (60 ммоль) метилизотиоцианата в 20 мл абсолютированного этанола, кипятили в течение 4 ч. Затем растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали производные тиосемикарбазидов **6a–f**.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(4-хлорбензоил)тиосемикарбазид (6a).** Выход 9.95 г (91%), кристаллы белого цвета, т.пл. 166–168°C, *R*_f 0.43 (CHCl₃–CH₃CH₂OH–NH₃, 3:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.88 д (3H, CH₃NH, *J* 4.4 Гц), 7.57 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.92 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.7 Гц), 8.07 д (1H, NH, *J* 4.6 Гц), 9.32 с (1H, NH), 10.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 30.8 (CH₃), 128.2 (C_{аром}), 129.6 (2CH_{аром}), 131.2 (2CH_{аром}), 136.5 (C_{аром}), 164.9 (C–Cl), 182.2 (C=S). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 244.0319 [*M* + *H*]⁺. C₉H₁₀ClN₃OS. [*M* + *H*]⁺ 244.0306.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(4-бромбензоил)тиосемикарбазид (6b).** Выход 7.92 г (92%), кристаллы белого цвета, т.пл. 234–235°C, *R*_f 0.2 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.87 д (3H, CH₃NH, *J* 4.4 Гц), 7.72 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.86 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.3 Гц), 8.07 д (1H, NH, *J* 4.2 Гц), 9.33 с (1H, NH), 10.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.58 (CH₃), 124.33 (C–Br), 125.32 (C_{аром}), 130.53 (2CH_{аром}), 131.98 (2CH_{аром}), 150.59 (C=O), 167.67 (C=S). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 287.9802 [*M* + *H*]⁺. C₉H₁₀BrN₃OS. [*M* + *H*]⁺ 287.9801.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(3,4-дихлорбензоил)тиосемикарбазид (6c).** Выход 2.58 г (93%), кристаллы белого цвета, т.пл. 209–211°C, *R*_f 0.52 (CH₃Cl–CH₃OH, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.89 д (3H, CH₃NH, *J* 4.4 Гц), 7.80 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.85 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.3 Гц), 8.10 д (1H, CH_{аром}, *J* 4.2 Гц), 8.15 д (1H, NH, *J* 1.6 Гц), 9.36 с (1H, NH), 10.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 30.89 (CH₃), 128.06 (CH_{аром}), 129.75 (CH_{аром}), 130.66 (C–Cl), 131.13 (CH_{аром}), 132.95 (C_{аром}), 134.56 (C–Cl), 163.95 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 277.9924 [*M* + *H*]⁺. C₉H₉Cl₂N₃OS. [*M* + *H*]⁺ 277.9916.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(3-трифторметилбензоил)тиосемикарбазид (6d).** Выход 5.23 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 195–198°C, *R*_f 0.38 (CHCl₃–MeOH–NH₄OH, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.:

4.63 уш.с (2H, NH₂), 7.70 т (1H, CH_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.87 д (1H, CH_{аром}, *J* 7.2 Гц), 8.13 д (2H, CH_{аром}, *J* 11.0 Гц), 10.05 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 123.64 (CF₃), 127.68 (CH_{аром}), 129.12 (CH_{аром}), 129.38 (CH_{аром}), 129.71 (CH_{аром}), 131.04 (C_{аром}), 134.25 (C_{аром}), 164.31 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 278.0573 [*M* + *H*]⁺. C₁₀H₁₀F₃N₃OS. [*M* + *H*]⁺ 278.0569.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(4-трифторметилбензоил)тиосемикарбазид (6e).** Выход 5.97 г (88%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 227–229°C, *R*_f 0.13 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.90 д (3H, CH₃NH, *J* 4.4 Гц), 7.91–7.96 м (2H, CH_{аром}), 8.11–8.14 м (3H, CH_{аром}, CH₃NHCS), 9.42 уш.с (1H, NHNHCS), 10.59 уш.с (1H, NHNHCS). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.0 (CH₃), 125.3 (CF₃), 128.8 (2CH_{аром}), 131.8 (2CH_{аром}), 133.0 (C_{аром}), 136.4 (C_{аром}), 164.9 (C=O), 172.9 (C=S). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 278.0581 [*M* + *H*]⁺. C₁₀H₁₀F₃N₃OS. [*M* + *H*]⁺ 278.0569.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(4-трифторметоксибензоил)тиосемикарбазид (6f).** Выход 1.96 г (59%), кристаллы белого цвета, т.пл. 185–189°C, *R*_f 0.18 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.88 д (3H, CH₃NH, *J* 4.4 Гц), 7.91 д (2H, CH_{аром}, *J* 4.4 Гц), 8.11–8.14 м (3H, CH_{аром}, CH₃NHCS), 9.34 уш.с (1H, NHNHCS), 10.40 уш.с (1H, NHNHCS). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.41 (CH₃), 119.59 (CF₃), 121.10 (2CH_{аром}), 121.30 (C_{аром}), 130.68 (2CH_{аром}), 132.17 (CF₃), 151.14 (C=O), 165.24 (C=S). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 294.0506 [*M* + *H*]⁺. C₁₀H₁₀F₃N₃O₂S. [*M* + *H*]⁺ 294.0519.

5-Арил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионы 7a–f (общая методика). В 30 мл дистиллированной воды растворяли 1.00 г (25 ммоль) NaOH, вносили 25 ммоль производного тиосемикарбазиды **6**, кипятили в течение 2 ч, подкисляли 1 М водным раствором соляной кислоты до pH ~ 6.0. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 3×15 мл воды, получали 5-арил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионы **7a–f**.

4-Метил-5-(4-хлорфенил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тион (7a). Выход 5.00 г (89%), кристаллы белого цвета, т.пл. 203–205°C, *R*_f 0.75 (CHCl₃–CH₃OH–NH₄OH, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.53 с (3H, CH₃), 7.62 д (2H, CH_{аром},

J 8.3 Гц), 7.75 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 8.30 с (1H, $\text{NHC}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.61 (CH_3), 129.08 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.37 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.58 ($\text{C}-\text{Br}$), 150.53 ($\text{C}=\text{N}$), 167.61 ($\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 226.0211 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{S}$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 226.0200.

5-(4-Бромфенил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (7b). Выход 7.99 г (99%), мелкодисперсные кристаллы белого цвета, т.пл. 237–239°C, R_f 0.49 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.53 с (3H, CH_3), 7.68 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.78 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 13.97 с (1H, $\text{NHC}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.90 (CH_3), 125.57 ($\text{C}-\text{Br}$), 129.88 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.24 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.66 ($\text{C}=\text{N}$), 165.14 ($\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 269.9697 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3\text{S}$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 269.9695.

4-Метил-5-(3,4-дихлорфенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (7c). Выход 1.67 г (92%), кристаллы белого цвета, т.пл. 230–232°C, R_f 0.67 ($\text{CH}_3\text{Cl}-\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.25 с (3H, $\text{NH}-\text{NH}_2$), 7.69 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4 Гц), 7.77 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4, 4J 2.0 Гц), 8.00 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 4J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.5 (CH_3), 126.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.8 ($\text{C}-\text{Cl}$), 133.6 ($\text{C}-\text{Cl}$), 149.5 ($\text{C}=\text{N}$), 167.7 ($\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 259.9824 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 259.9810.

4-Метил-5-(3-трифторметилфенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (7d). Выход 4.20 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 170–172°C, R_f 0.67 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_4\text{OH}$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.53 с (3H, CH_3), 7.68 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.78 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 13.97 с (1H, $\text{NHC}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.82 (CH_3), 125.56 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.51 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.49 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.91 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 150.54 ($\text{C}=\text{N}$), 168.67 ($\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 260.0455 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260.0464.

4-Метил-5-(4-трифторметилфенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (7e). Выход 3.55 г (95%), кристаллы белого цвета, т.пл. 193–196°C, R_f 0.47 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.58 с (3H, CH_3), 7.97–8.18 м (4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 14.08 с (1H, $\text{NHC}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.15 (CH_3), 122.07 (CF_3), 125.88 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.48 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.48 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.90 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 150.34 ($\text{C}=\text{N}$), 167.94 ($\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр (ESI),

m/z : 260.0478 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260.0464.

4-Метил-5-(4-трифторметоксифенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (7f). Выход 1.52 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 148–150°C, R_f 0.45 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.54 с (3H, CH_3), 7.55 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.87 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 13.99 с (1H, $\text{NHC}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.41 (CH_3), 119.59 (CF_3), 121.30 (CF_3), 123.00 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.68 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.17 (CF_3), 151.14 ($\text{C}=\text{N}$), 165.24 ($\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 276.0408 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 276.0413.

Производные 3-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазолов 8a–f (общая методика). Раствор хлористого метилена объемом 40 мл охлаждали до 0°C, вносили 20 ммоль 5-арил-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **7**, прикапывали раствор 4.84 мл (48.80 ммоль) водного пероксида водорода (концентрация 35.5%) в 35.2 мл (36.93 г, 615 ммоль) ледяной уксусной кислоты, снимали охлаждение, перемешивали в течение 2 ч, подщелачивали до pH ~ 10.0. Органический слой отделяли, водную фазу промывали (3×20 мл) хлороформом, органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, который затем отфильтровывали, а растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Полученные осадки объединяли и получали 3-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазолы **8a–f**.

4-Метил-3-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол (8a). Выход 3.17 г (82%), кристаллы белого цвета, т.пл. 113–117°C, R_f 0.32 ($\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$, 10:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.75 с (3H, CH_3), 7.62 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.79 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 8.59 с (1H, CH , Tz). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.02 (CH_3), 125.95 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.54 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.08 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.59 ($\text{C}-\text{Cl}$), 146.37 ($\text{C}=\text{N}$), 152.23 ($\text{C}=\text{N}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 194.0489 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 194.0480.

3-(4-Бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол (8b). Выход 5.28 г (89%), кристаллы белого цвета, т.пл. 195–197°C, R_f 0.57 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.75 с (3H, CH_3), 7.68–7.78 м (4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.59 с (1H, CH , Tz). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.91 (CH_3), 123.28

(C–Br), 128.25 (C_{аром}), 130.24 (2CH_{аром}), 131.81 (2CH_{аром}), 146.34 (C=N). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 237.9979 [M + H]⁺. C₉H₈BrN₃. [M + H]⁺ 237.9974.

4-Метил-3-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол (8с). Выход 1.06 г (94%), кристаллы белого цвета, т.пл. 153–155°C, *R_f* 0.27 (CH₃Cl–CH₃OH, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.75 с (3H, CH₃), 7.72 д.д (1H, CH_{аром}, ³J 8.4, ⁴J 2.0 Гц), 7.78 д (1H, CH_{аром}, ³J 8.4 Гц), 7.97 д (1H, CH_{аром}, ⁴J 2.0 Гц), 8.55 с (1H, CH, Tz). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.53 (CH₃), 128.14 (C_{аром}), 128.97 (CH_{аром}), 130.44 (CH_{аром}), 131.61 (C_{аром}), 132.17 (CH_{аром}), 133.12 (C–Cl), 147.09 (CH_{аром}), 151.76 (C=N). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 228.0101 [M + H]⁺. C₉H₇Cl₂N₃. [M + H]⁺ 228.0090.

4-Метил-3-(3-трифторфенил)-4H-1,2,4-триазол (8d). Выход 3.08 г (85%), кристаллы белого цвета, *R_f* 0.47 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.79 с (3H, CH₃), 7.77–7.82 м (1H, CH_{аром}), 7.89–7.92 м (1H, CH_{аром}), 8.07–8.11 м (1H, CH_{аром}), 8.31 с (2H, CH_{аром}), 8.63 с (1H, CH, Tz). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.223 (CH₃), 122.29 (CF₃), 125.02 (CH_{аром}), 125.07 (CH_{аром}), 126.49 (CH_{аром}), 128.40 (CH_{аром}), 130.30 (C_{аром}), 132.38 (C_{аром}), 146.77 (C=N). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 228.0743 [M + H]⁺. C₁₀H₈F₃N₃. [M + H]⁺ 228.0743.

4-Метил-3-(4-трифторфенил)-4H-1,2,4-триазол (8е). Выход 2.66 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 145–147°C, *R_f* 0.43 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.81 с (3H, CH₃), 7.92–7.93 м (2H, CH_{аром}), 8.01–8.02 м (2H, CH_{аром}), 8.64 с (1H, CH, Tz). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.87 (CH₃), 54.26 (CH₂), 123.59 (CF₃), 125.40 (CF₃), 126.25 (2CH_{аром}), 127.20 (CF₃), 129.75 (CF₃), 130.22 (2CH_{аром}), 130.43 (C_{аром}), 131.82 (C_{аром}), 153.79 (N–C=N), 156.15 (N–C=N). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 228.0738 [M + H]⁺. C₁₀H₈F₃N₃. [M + H]⁺ 228.0743.

4-Метил-3-(4-трифторметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол (8f). Выход 1.10 г (88%), кристаллы белого цвета, т.пл. 118–120°C, *R_f* 0.48 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.77 с (3H, CH₃), 7.54 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.91 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.61 с (1H, CH, Tz). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.52 (CH₃), 121.84 (CF₃), 123.66 (2CH_{аром}), 126.87 (C_{аром}), 130.93 (2CH_{аром}), 146.90

(C=N), 149.66 (C–O), 152.57 (C=N). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 244.0694 [M + H]⁺. C₁₀H₈F₃N₃O. [M + H]⁺ 244.0692.

5-Арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанола 9а–е (общая методика). В стальную ампулу последовательно загружали 18 ммоль 3-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазола **8**, прибавляли 2.70 г (90 ммоль) параформа (пятикратный избыток в пересчете на формальдегид) и 1.24 мл (0.90 г, 9 ммоль) триэтиламина. Оставшийся объем заполняли 1,2-диметилбензолом, нагревали на масляной бане до 90–92°C и выдерживали при перемешивании в течение 15 ч. Реакционную массу охлаждали, отфильтровывали на фильтре Шотта, осадок перемешивали с хлороформом в течение 5 мин и отфильтровывали через слой целита (3 см), промывали хлороформом (5×10 мл). Верхний слой целита толщиной 0.5 см переносили в колбу, прибавляли (5×15 мл) ацетона. Растворитель отфильтровывали на том же фильтре Шотта. Фильтраты объединяли и упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Полученный технический продукт растворяли в 25 мл MeOH и прибавляли 0.5 мл 30%-ного раствора HCl в изопропиловом спирте. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток. Растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса и получали 5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанола **9а–е**.

4-Метил-5-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9а). Выход 3.01 г (90%), кристаллы бежевого цвета, т.пл. 144–146°C, *R_f* 0.20 (CHCl₃–MeOH, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.70 с (3H, CH₃), 4.66 д (2H, CH₂, *J* 5.6 Гц), 5.62 т (1H, OH, *J* 5.8 Гц), 7.62 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.75 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.25 (CH₃), 53.81 (CH₂), 126.21 (C_{аром}), 128.95 (2CH_{аром}), 130.24 (2CH_{аром}), 134.64 (C–Cl), 153.49 (C=N), 155.31 (C=N). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 224.0596 [M + H]⁺. C₁₀H₁₀ClN₃O. [M + H]⁺ 224.0585.

5-(4-Бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9b). Выход 4.91 г (92%), кристаллы светлого цвета, т.пл. 159–160°C, *R_f* 0.42 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.70 с (3H, CH₃), 4.66 д (2H, CH₂, *J* 5.6 Гц), 5.61 т (1H, OH, *J* 5.8 Гц), 7.72 к (4H, CH_{аром}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.22 (CH₃), 53.78 (CH₂), 123.33

(C–Br), 126.55 ($C_{\text{аром}}$), 130.44 ($2CH_{\text{аром}}$), 131.84 ($2CH_{\text{аром}}$), 153.53 (C=N), 155.31 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 268.0085 $[M + H]^+$. $C_{10}H_{10}BrN_3O$. $[M + H]^+$ 268.0080.

4-Метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9с). Выход 0.81 г (85%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 173–175°C, R_f 0.52 (CH_3Cl –MeOH– NH_3 , 6:1:0.1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.25 с (3H, NH–NH₂), 7.69 д (1H, $CH_{\text{аром}}$, 3J 8.4 Гц), 7.77 д.д (1H, $CH_{\text{аром}}$, 3J 8.4, 4J 2.0 Гц), 8.00 д (1H, $CH_{\text{аром}}$, 4J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.93 (CH_3), 63.38 (CH_2 –OH), 127.94 ($C_{\text{аром}}$), 129.23 ($CH_{\text{аром}}$), 130.74 ($CH_{\text{аром}}$), 131.69 ($CH_{\text{аром}}$), 132.26 (C–Cl), 133.43 (C–Cl), 152.97 (CH=N), 156.09 ($C_{\text{аром}}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 258.0199 $[M + H]^+$. $C_{10}H_9Cl_2N_3O$. $[M + H]^+$ 258.0195.

4-Метил-5-(3-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9d). Выход 2.34 г (70%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 113–115°C, R_f 0.47 (CH_3Cl –MeOH– NH_3 , 6:1:0.1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.76 с (3H, CH_3), 4.75 с (2H, CH_2), 7.85 т (1H, $CH_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.97 д (1H, $CH_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.06 д (1H, $CH_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 8.08 с (1H, $CH_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.11 (CH_3), 54.18 (CH_2), 123.39 (CF_3), 125.20 ($C_{\text{аром}}$), 125.85 ($CH_{\text{аром}}$), 127.44 ($CH_{\text{аром}}$), 127.80 ($CH_{\text{аром}}$), 130.35 ($CH_{\text{аром}}$), 130.77 ($CH_{\text{аром}}$), 133.17 ($CH_{\text{аром}}$), 153.68 (CH=N), 156.10 ($C_{\text{аром}}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 258.0857 $[M + H]^+$. $C_{11}H_{10}F_3N_3O$. $[M + H]^+$ 258.0849.

4-Метил-5-(4-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9е). Выход 1.03 г (96%), кристаллы белого цвета, т.пл. 162–164°C, R_f 0.34 ($CHCl_3$ – CH_3OH , 6:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.76 с (3H, NCH_3), 4.70 д (2H, CH_2OH , J 5.1 Гц), 5.65 т (1H, CH_2OH , J 5.1 Гц), 7.95–7.98 м (4H, $CH_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.87 (CH_3), 54.26 (CH_2), 123.59 (CF_3), 125.40 (CF_3), 126.25 ($2CH_{\text{аром}}$), 127.20 (CF_3), 129.75 (CF_3), 130.22 ($2CH_{\text{аром}}$), 130.43 ($C_{\text{аром}}$), 131.82 ($C_{\text{аром}}$), 153.79 (N–C=N), 156.15 (N–C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 258.0840 $[M + H]^+$. $C_{11}H_{10}F_3N_3O$. $[M + H]^+$ 258.0849.

4-Метил-5-(4-трифторметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9f). Выход 0.69 г (63%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 110–115°C, R_f 0.33 ($CHCl_3$ – CH_3OH , 6:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.71 с (3H, CH_3), 4.67 с (2H, CH_2), 5.61 уш.с (1H, OH), 7.53 д (2H, $CH_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц),

7.85 д (2H, $CH_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.76 (CH_3), 54.29 (CH_2), 121.86 (CF_3), 127.01 ($2CH_{\text{аром}}$), 127.13 ($C_{\text{аром}}$), 131.12 ($2CH_{\text{аром}}$), 153.38 (C–O), 153.83 (C=N), 155.85 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 274.0800 $[M + H]^+$. $C_{11}H_{10}F_3N_3O_2$. $[M + H]^+$ 274.0798.

5-Арил-4-метил-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазолы 10a–f (общая методика). В 30 мл CH_2Cl_2 растворяли 10 ммоль 5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанола **9**, вносили 0.98 мл (0.95 г, 12 ммоль) раствора пиридина в 18.50 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу охлаждали до 0°C и затем при перемешивании прибавляли раствор 1.03 мл (1.68 г, 14.08 ммоль) тионилхлорида в 18.50 мл CH_2Cl_2 . Далее смесь оставляли при комнатной температуре на 3 ч. Затем непрореагировавший тионилхлорид нейтрализовали 25 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, органический слой отделяли, водный слой промывали хлористым метилом. Органический раствор промывали дистиллированной водой и рассолом. Объединённые органические фазы сушили над безводным сульфатом магния и упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 4-метил-5-арил-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазолы **10a–f**.

4-Метил-5-(4-хлорфенил)-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазол (10a). Выход 2.14 г (89%), кристаллы темно-желтого цвета, т.пл. 136–140°C, R_f 0.41 ($CHCl_3$ –MeOH, 10:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.73 с (3H, CH_3N), 5.07 с (2H, CH_2Cl), 7.63 д (2H, $CH_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.77 д (2H, $CH_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 131.98 (CH_3), 34.96 (CH_2), 128.23 ($C_{\text{аром}}$), 129.51 ($2CH_{\text{аром}}$), 130.92 ($2CH_{\text{аром}}$), 135.47 (C–Cl), 152.63 (C=N), 154.71 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 242.0258 $[M + H]^+$. $C_{10}H_9Cl_2N_3$. $[M + H]^+$ 242.0246.

5-(4-Бромфенил)-4-метил-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазол (10b). Выход 3.89 г (91%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 135–136°C, R_f 0.60 ($CHCl_3$ – CH_3OH – NH_3 , 6:1:0.1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.73 с (3H, CH_3N), 5.07 с (2H, CH_2Cl), 7.71 д (2H, $CH_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.78 д (2H, $CH_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.46 (CH_3), 34.43 (CH_2), 123.71 (C–Br), 126.07 ($C_{\text{аром}}$), 130.58 ($2CH_{\text{аром}}$), 131.90 ($2CH_{\text{аром}}$), 136.75 (N–C=N), 152.14 (N–C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 285.9735 $[M + H]^+$. $C_{10}H_9BrClN_3$. $[M + H]^+$ 285.9741.

4-Метил-5-(3,4-дихлорфенил)-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазол (10с). Выход 0.69 г (91%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 124–126°C, R_f 0.66 ($\text{CH}_3\text{Cl}-\text{MeOH}-\text{NH}_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.25 с (3H, $\text{NH}-\text{NH}_2$), 7.69 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4 Гц), 7.77 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4, 4J 2.0 Гц), 8.00 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 4J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.01 (CH_3), 34.83 (CH_2-Cl), 127.91 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.32 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.85 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.68 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.27 ($\text{C}-\text{Cl}$), 133.53 ($\text{C}-\text{Cl}$), 152.87 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 153.71 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 257.98651 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3$. [$M + \text{H}$] $^+$ 257.9857.

4-Метил-5-(3-трифторметилфенил)-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазол (10d). Выход 2.22 г (95%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 94–96°C, R_f 0.69 ($\text{CH}_3\text{Cl}-\text{MeOH}-\text{NH}_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.77 с (3H, CH_3N), 5.10 с (2H, CH_2Cl), 7.83 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.97 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 8.09 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.10 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.00 (CH_3), 34.86 (CH_2), 125.24 ($\text{C}-\text{F}_3$), 125.79 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.11 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.43 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.80 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.68 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.07 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 152.84 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 154.47 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 276.0525 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3$. [$M + \text{H}$] $^+$ 276.0510.

4-Метил-5-(4-трифторметилфенил)-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазол (10e). Выход 0.70 г (73%), кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. 120–122°C, R_f 0.56 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}$, 6:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.79 с (3H, CH_3), 5.11 с (2H, CH_2), 7.96 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.1 Гц), 8.02 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.09 (CH_3), 34.86 (CH_2), 125.36 (CF_3), 126.30 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.96 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.72 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.32 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 152.97 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 154.97 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 276.0507 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3$. [$M + \text{H}$] $^+$ 276.0510.

4-Метил-5-(4-трифторметоксифенил)-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазол (10f). Выход 0.42 г (81%), кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. 126–128°C, R_f 0.53 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}$, 6:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.79 с (3H, CH_3), 4.84 с (2H, CH_2), 7.37 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.71 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.00 (CH_2), 34.93 (CH_2), 119.66 (CF_3), 121.88 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.59 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.34 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 149.90 ($\text{C}-\text{O}$), 152.68 ($\text{C}=\text{N}$), 154.53 ($\text{C}=\text{N}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 292.0454 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 292.0459.

Этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]ацетаты 11a–f (общая методика). В 15 мл ацетонитрила последовательно помещали 6 ммоль 4-метил-5-арил-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазола **10**, 1.40 г (6.20 ммоль) этил(4-меркапто-2-метилфенокси)-ацетата (**3**), 2.02 г (6.20 ммоль) карбоната цезия и перемешивали в среде аргона в течение 12 ч. К реакционной массе прибавляли 30 мл этилацетата и 25 мл воды, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток очищали перекристаллизацией из изопропанола. Получали этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]-ацетаты **11a–f**.

Этил[2-метил-4-[4-метил-5-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси]ацетат (11a). Выход 1.58 г (61%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 86–88°C, R_f 0.47 ($\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$, 20:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.16 с (3H, CH_3), 3.62 с (3H, CH_3), 4.16 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.35 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.82 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.22 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5, 0.4 Гц), 7.25 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.3, 0.7 Гц), 7.62 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.6, 4.6 Гц), 7.72 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.7, 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.49 (CH_3), 16.33 (CH_3), 28.98 (CH_3), 31.87 (CH_2), 61.11 (CH_2), 65.41 (CH_2), 112.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.90 ($\text{C}-\text{Cl}$), 126.63 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.53 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.43 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.75 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.03 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.61 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.13 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 152.96 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 153.95 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 156.09 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.13 (CO). Масс-спектр (ESI), m/z : 432.1161 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 432.1143.

Этил[2-метил-4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси]ацетат (11b). Выход 3.80 г (64%), кристаллы белого цвета, т.пл. 78–80°C, R_f 0.53 ($\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$, 10:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.16 с (3H, CH_3), 3.62 с (3H, CH_3), 4.16 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.35 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.81 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.22 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5, 0.4 Гц), 7.25 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.3, 0.7 Гц), 7.65 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.7, 4.6 Гц), 7.76 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$,

J 8.4, 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.49 (CH_3), 16.33 (CH_3), 28.97 (CH_2), 31.87 (CH_3), 61.10 (CH_2), 65.40 (CH_2), 112.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.87 ($\text{C}-\text{Br}$), 124.89 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.98 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.53 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.95 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.04 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.35 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.61 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 152.99 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 154.01 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 156.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.13 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 476.0717 [$M + H$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. [$M + H$] $^+$ 476.0638.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}ацетат (11c). Выход 0.33 г (43%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 108–110°C, R_f 0.47 ($\text{CH}_3\text{Cl}-\text{CH}_3\text{OH}$, 8:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 2.16 с (3H, CH_3-Ph), 3.39 с (3H, CH_3 , Trz), 4.16 к (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 4.35 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.82 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.20–7.27 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.70 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.82 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.96 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.49 (CH_3), 16.32 (CH_3), 28.92 (CH_2), 31.90 (CH_3), 61.11 (CH_2), 65.40 (CH_2), 112.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.84 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.53 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.31 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.12 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.64 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.09 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.60 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.19 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.18 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.63 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 152.97 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 153.25 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 156.10 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.12 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 466.0776 [$M + H$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. [$M + H$] $^+$ 466.0753.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}ацетат (11d). Выход 1.46 г (42%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 123–125°C, R_f 0.5 ($\text{CH}_3\text{Cl}-\text{MeOH}$, 20:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.16 с (3H, CH_3), 3.66 с (3H, CH_3), 4.16 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.37 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.82 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.23 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5, 2.3 Гц), 7.25 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.2 Гц), 7.81 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.93–8.02 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.03 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.48 (CH_3), 16.31 (CH_3), 28.96 (CH_3), 31.88 (CH_2), 61.10 (CH_2), 65.40 (CH_2), 112.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.85 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 125.55 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.90 (CF_3), 127.52 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.86 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.05 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.26 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.61 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.14 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.87 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.68 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.20 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 153.73 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 156.12 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.12 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 466.1407 [$M + H$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. [$M + H$] $^+$ 466.1407.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}ацетат (11e). Выход 0.41 г (44%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 133–135°C, R_f 0.56 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.7 Гц), 2.15 с (3H, CH_3 , Ar), 3.65 с (3H, NCH_3), 4.15 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.7 Гц), 4.36 с (2H, CH_2COOEt), 4.80 с (2H, CH_2S), 6.80–6.83 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.21–7.23 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.91–7.95 м (4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.51 (CH_3), 16.36 (CH_3), 28.97 (CH_3), 32.01 (CH_2), 61.13 (CH_2), 65.43 (CH_2), 112.64 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.59 (CF_3), 124.82 (CF_3), 125.39 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.57 (CF_3), 129.76 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.23 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.44 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.14 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.76 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.70 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.37 ($\text{C}=\text{N}$), 153.77 ($\text{C}=\text{N}$), 156.14 ($\text{C}-\text{O}$), 169.15 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 466.1418 [$M + H$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. [$M + H$] $^+$ 466.1407.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(3-трифторметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}ацетат (11f). Выход 0.59 г (87%), кристаллы белого цвета, т.пл. 108–112°C, R_f 0.31 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}$, 15:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.15 с (3H, CH_3 , Ar), 3.63 с (3H, NCH_3), 4.15 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 4.35 с (2H, CH_2COOEt), 4.80 с (2H, CH_2S), 6.80–6.83 м (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.20–7.25 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.56–7.62 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.82–7.88 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.51 (CH_3), 16.36 (CH_3), 29.01 (CH_3), 31.91 (CH_2), 61.13 (CH_2), 65.43 (CH_2), 112.64 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 119.67 (CF_3), 121.84 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.87 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.06 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.55 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.14 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.22 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.67 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 149.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 153.03 ($\text{C}=\text{N}$), 156.12 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.15 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 482.1343 [$M + H$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. [$M + H$] $^+$ 482.1356.

[2-Метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]уксусные кислоты 12a–f (общая методика). В 10 мл этанола растворяли 1 ммоль этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]ацетата **11**, прибавляли 1 мл (0.04 г, 1 ммоль) 1 н. водного раствора гидроксида натрия, перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем подкисляли 1 н. раствором соляной кислоты до pH 3.0, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку прибавляли 4 мл воды и экстрагировали

этилацетатом (2×8 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток разделяли колоночной хроматографией (элюент – хлороформ–метанол, 10:1). Получали [2-метил-4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-фенокси]уксусные кислоты **12a–f**.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(4-хлорфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12a). Выход 0.32 г (80%), кристаллы кремового цвета, т.пл. 103–105°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15 с (3H, CH_3), 3.61 с (3H, CH_3), 4.34 с (2H, CH_2), 4.71 с (2H, CH_2), 6.80 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.21 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.23 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.63 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.72 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 13.01 с (COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.37 (CH_3), 29.05 (CH_3), 31.88 (CH_2), 65.20 (CH_2), 112.42 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.52 (C–Cl), 126.53 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.45 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.77 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.20 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.72 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.18 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 152.99 (N–C=N), 153.94 (N–C=N), 156.27 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.57 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 404.0844 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: C 56.67; H 4.60, N 10.31. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 56.50; H 4.49, N 10.40. [$M + H$] $^+$ 404.0830.

{2-Метил-4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12b). Выход 0.57 г (86%), кристаллы белого цвета, т.пл. 90–92°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15 с (3H, CH_3), 3.61 с (3H, CH_3), 4.34 с (2H, CH_2), 4.71 с (2H, CH_2), 6.80 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.21 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.23 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.65 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.6, 4.6 Гц), 7.76 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.6, 4.7 Гц), 13.00 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.38 (CH_3), 29.05 (CH_2), 31.87 (CH_3), 65.20 (CH_2), 112.42 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.89 (C–Br), 24.54 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.93 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.96 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.18 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.36 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.71 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.01 (N–C=N), 154.01 (N–C=N), 156.26 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.57 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 448.0333 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: C 50.77; H 4.12, N 9.28. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.90; H 4.05, N 9.37. [$M + H$] $^+$ 448.0325.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12c). Выход 0.14 г (99%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 83–85°C. Спектр ЯМР

^1H , δ , м.д.: 2.15 с (3H, CH_3), 3.66 с (3H, CH_3), 4.36 с (2H, CH_2), 4.71 с (2H, CH_2), 6.80 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.23 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.24 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.70 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.4, 2.0 Гц), 7.84 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.98 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.0 Гц), 12.90 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.37 (CH_3), 28.97 (CH_2), 31.97 (CH_3), 65.20 (CH_2), 112.43 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.43 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.46 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.18 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.71 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.63 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.21 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.31 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.75 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 152.96 (N–C=N), 153.29 (N–C=N), 156.29 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.57 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 438.0438 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: C 52.18; H 4.01; N 9.71. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 52.06; H 3.91; N 9.59. [$M + H$] $^+$ 438.0440.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12d). Выход 0.31 г (72%), кристаллы белого цвета, т.пл. 83–87°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15 с (3H, CH_3), 3.66 с (3H, CH_3), 4.37 с (2H, CH_2), 4.71 с (2H, CH_2), 6.80 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 9.2 Гц), 7.23 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.24 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.81 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.98 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.0, 7.9 Гц), 8.03 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.35 (CH_3), 29.02 (CH_2), 31.92 (CH_3), 65.20 (CH_2), 112.44 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.50 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 125.60 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.71 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.05 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.26 (C–F), 130.63 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.26 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.91 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.74 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.22 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 153.72 (N–C=N), 156.29 (N–C=N), 170.56 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 438.1098 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: C 55.07; H 4.24; N 9.54. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 54.91; H 4.15; N 9.61. [$M + H$] $^+$ 438.1094.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12e). Выход 0.16 г (86%), кристаллы белого цвета, т.пл. 99–101°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15 с (3H, CH_3), 3.65 с (3H, CH_3), 4.36 с (2H, CH_2), 4.70 с (2H, CH_2), 6.80 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.21 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.2 Гц), 7.23 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.5 Гц), 7.91 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.93 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 3.2 Гц), 7.95 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 13.01 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.37 (CH_3), 29.06 (CH_2), 31.97 (CH_3), 65.30 (CH_2), 112.44 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.21 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.23 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.46 (C–F),

129.74 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.20 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.41 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.76 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.77 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.37 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 153.75 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 156.34 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.57 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 438.1083 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 55.10; H 4.27; N 9.50. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 54.91; H 4.15; N 9.61. $[M + H]^+$ 438.1094.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(4-трифторметокси-фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12f). Выход 0.17 г (75%), кристаллы бледно-кремового цвета, т.пл. 82–85°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.14 с (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 3.62 с (3H, NCH_3), 4.34 с (2H, CH_2COOEt), 4.64 с (2H, CH_2S), 6.77 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5, 2.2 Гц), 7.21 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5, 2.2 Гц), 7.55 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.84 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.8, 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.41 (CH_3), 29.13 (CH_2), 31.88 (CH_3), 65.62 (CH_2), 112.43 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 121.84 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.25 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.05 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.39 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.78 (C–F), 131.13 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.26 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.76 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 149.67 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 153.04 (N–C=N), 153.78 (N–C=N), 156.48 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.62 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 454.1059 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 52.83; H 4.12; N 9.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 52.98; H 4.15; N 9.27. $[M + H]^+$ 454.1043.

Этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил)фенокси]ацетаты 13a–f (общая методика). В 20 мл CH_2Cl_2 растворяли 1 ммоль этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]ацетата **11**, прибавляли 1 мл (3 ммоль) раствора надуксусной кислоты, полученной смешением 7 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл 35%-ного водного раствора перекиси водорода. Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч. Затем к реакционной массе прибавляли 13.6 мл 1N раствора NaOH до pH 7.0. Осадок отфильтровывали. Получали этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил-метилсульфонил)фенокси]ацетаты **13a–f**.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}ацетат (13a). Выход 0.44 г (95%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 175–177°C, R_f 0.51 (CHCl_3 –MeOH, 8:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.22 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.25 с (3H, CH_3), 3.61 с (3H, CH_3), 4.18 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.98 с (2H, CH_2), 5.10 с

(2H, CH_2), 7.10 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.59 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.4, 8.6 Гц), 7.64 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5, 2.6 Гц), 7.73 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.48 (CH_3), 16.40 (CH_3), 32.33 (CH_3), 52.09 (CH_2), 61.32 (CH_2), 65.49 (CH_2), 112.09 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.33 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.77 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.49 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.79 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.87 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.38 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 146.66 (N–C=N), 154.64 (N–C=N), 160.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.66 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 172.48 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 464.1050 $[M + H]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$. $[M + H]^+$ 464.1041.

Этил{2-метил-4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}ацетат (13b). Выход 0.74 г (99%), кристаллы белого цвета, т.пл. 193–195°C, R_f 0.59 (CHCl_3 –MeOH, 8:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.23 д.т (3H, CH_3 , J 7.1, 1.5 Гц), 2.25 с (3H, CH_3), 3.61 д (3H, CH_3 , J 1.5 Гц), 4.18 д.к (2H, CH_2 , J 7.1, 1.5 Гц), 4.99 д (2H, CH_2 , J 1.3 Гц), 5.10 д (2H, CH_2 , J 1.1 Гц), 7.10–7.64 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.66 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 10.1, 6.8 Гц), 7.78 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 1.9, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.49 (CH_3), 16.40 (CH_3), 32.33 (CH_3), 52.09 (CH_2), 61.32 (CH_2), 65.49 (CH_2), 112.10 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.13 (C–Br), 126.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.77 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.79 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.07 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.41 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 146.69 (N–C=N), 154.74 (N–C=N), 160.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.66 (CO). Масс-спектр (ESI), m/z : 508.0562 $[M + H]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$. $[M + H]^+$ 508.0536.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}ацетат (13c). Выход 0.08 г (47%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 166–170°C, R_f 0.69 (CH_2Cl – CH_3OH , 8:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.22 т (3H, CH_3 , J 7.9 Гц), 2.25 с (3H, CH_3), 3.65 с (3H, CH_3), 4.17 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.98 с (2H, CH_2), 5.11 с (2H, CH_2), 7.09 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.59 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.7, 2.4 Гц), 7.64 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 1.7 Гц), 7.70 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3, 2.0 Гц), 7.84 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.98 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.48 (CH_3), 16.39 (CH_3), 32.36 (CH_3), 52.02 (CH_2), 61.31 (CH_2), 65.49 (CH_2), 112.08 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.75 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.03 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.66 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.41 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.80 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.64 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.25 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 146.94 (N–C=N),

153.65 (N=C=N), 160.64 (C_{аром}), 168.65 (C_{аром}), 171.92 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 498.0651 [M + H]⁺. C₂₁H₂₁Cl₂N₃O₅S. [M + H]⁺ 498.0652.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}ацетат (13d). Выход 0.72 г (77%), кристаллы белого цвета, т.пл. 166–168°C, *R*_f 0.64 (CH₃Cl–MeOH, 8:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.22 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.25 с (3H, CH₃), 3.65 с (3H, CH₃), 4.17 к (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 4.98 с (2H, CH₂), 5.13 с (2H, CH₂), 7.10 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.61 д.д (1H, CH_{аром}, *J* 8.7, 2.4 Гц), 7.64 д (1H, CH_{аром}, *J* 2.3 Гц), 7.82 т (1H, CH_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.95 д.д (2H, CH_{аром}, *J* 10.2, 7.9 Гц), 8.03 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.47 (CH₃), 16.37 (CH₃), 32.34 (CH₃), 52.07 (CH₂), 61.30 (CH₂), 65.48 (CH₂), 112.09 (CH_{аром}), 123.41 (C_{аром}), 125.69 (CH_{аром}), 127.74 (C_{аром}), 128.57 (CH_{аром}), 128.68 (CH_{аром}), 130.08 (C_{аром}), 130.29 (C–F), 130.41 (CH_{аром}), 130.67 (CH_{аром}), 130.82 (CH_{аром}), 133.00 (C_{аром}), 146.91 (N=C=N), 154.42 (N=C=N), 160.65 (C_{аром}), 168.64 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 498.1313 [M + H]⁺. C₂₂H₂₂F₃N₃O₅S. [M + H]⁺ 498.1305.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}ацетат (13e). Выход 0.17 г (79%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 218–220°C, *R*_f 0.78 (CHCl₃–MeOH, 8:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.22 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 2.26 с (3H, CH₃), 3.66 с (3H, CH₃), 4.18 к (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 4.99 с (2H, CH₂), 5.13 с (2H, CH₂), 7.10 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.60 д.д (1H, CH_{аром}, *J* 8.8, 2.3 Гц), 7.65 д (1H, CH_{аром}, *J* 2.3 Гц), 7.94 д.д (4H, 4CH_{аром}, *J* 8.4, 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.50 (CH₃), 16.43 (CH₃), 32.47 (CH₃), 52.08 (CH₂), 61.34 (CH₂), 65.51 (CH₂), 112.12 (CH_{аром}), 125.36 (CF₃), 126.29 (CF₃), 126.32 (CH_{аром}), 127.81 (CF₃), 128.65 (C_{аром}), 129.92 (2CH_{аром}), 130.43 (C_{аром}), 130.82 (CH_{аром}), 131.48 (C_{аром}), 135.94 (C_{аром}), 147.05 (C=N), 154.46 (C=N), 160.68 (C–O), 168.69 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 498.1294 [M + H]⁺. C₂₂H₂₂F₃N₃O₅S. [M + H]⁺ 498.1305.

[2-Метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил-метилсульфонил)фенокси]уксусные кислоты 14a–f (общая методика). В 4 мл этанола растворяли (0.4 ммоль) этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил-метилсульфонил)-

фенокси]ацетат **13**, прибавляли 0.4 мл (0.016 г, 0.4 ммоль) 1 н. водного раствора гидроксида натрия, перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем подкисляли 1 н. раствором соляной кислоты до pH 3.0, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку прибавляли 4 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2×8 мл), органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток разделяли колоночной хроматографией (элюент – хлороформ–метанол, 10:1). Получали [2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил-метилсульфонил)фенокси]уксусные кислоты **14a–f**.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}-уксусная кислота (14a). Выход 0.10 г (58%), кристаллы белого цвета, т.пл. 144–146°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.24 с (3H, CH₃), 3.59 с (3H, CH₃), 4.89 с (2H, CH₂), 5.09 с (2H, CH₂), 7.08 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.59 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.62 с (1H, CH_{аром}), 7.68 д (4H, CH_{аром}, *J* 8.5 Гц), 13.19 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.44 (CH₃), 32.30 (CH₃), 52.12 (CH₂), 65.34 (CH₂), 111.95 (CH_{аром}), 126.32 (C–Cl), 127.69 (C_{аром}), 128.61 (CH_{аром}), 129.50 (2CH_{аром}), 130.20 (C_{аром}), 130.74 (CH_{аром}), 130.87 (2CH_{аром}), 135.37 (C_{аром}), 146.67 (N=C=N), 154.65 (N=C=N), 160.82 (C_{аром}), 170.09 (COOH). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 436.0740 [M + H]⁺. Найдено, %: C 52.43; H 4.22; N 9.53. C₁₉H₁₈ClN₃O₅S. Вычислено, %: C 52.35; H 4.16; N 9.64. [M + H]⁺ 436.0728.

{2-Метил-4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}-уксусная кислота (14b). Выход 0.37 г (78%), кристаллы белого цвета, т.пл. 234–236°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.24 с (3H, CH₃), 3.59 с (3H, CH₃), 4.89 с (2H, CH₂), 5.09 с (2H, CH₂), 7.07 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.58 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.62 с (1H, CH_{аром}), 7.64 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.78 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.3 Гц), 13.17 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.44 (CH₃), 32.31 (CH₃), 52.12 (CH₂), 65.35 (CH₂), 111.95 (CH_{аром}), 124.13 (C–Br), 126.68 (C_{аром}), 127.70 (CH_{аром}), 128.61 (CH_{аром}), 130.19 (C_{аром}), 130.74 (C_{аром}), 131.06 (2CH_{аром}), 132.42 (2CH_{аром}), 146.70 (N=C=N), 154.72 (N=C=N), 160.83 (C_{аром}), 170.09 (COOH). Масс-спектр

(ESI), m/z : 480.0254 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 47.39; H 3.85; N 8.58. $C_{19}H_{18}BrN_3O_5S$. Вычислено, %: C 47.51; H 3.78; N 8.75. $[M + H]^+$ 480.0223.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}уксусная кислота (14c). Выход 0.05 г (84%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 223–227°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.24 с (3H, CH_3), 3.65 с (3H, CH_3), 4.88 с (2H, CH_2), 5.11 с (2H, CH_2), 7.08 д (1H, $CH_{аром}$, J 8.6 Гц), 7.61 д.д (2H, $CH_{аром}$, J 11.0, 2.3 Гц), 7.69 д.д (1H, $CH_{аром}$, J 8.3, 2.0 Гц), 7.84 д (1H, $CH_{аром}$, J 8.3 Гц), 7.98 д (1H, $CH_{аром}$, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.43 (CH_3), 32.38 (CH_3), 52.03 (CH_2), 65.34 (CH_2), 111.94 ($CH_{аром}$), 127.67 ($C_{аром}$), 127.96 ($C_{аром}$), 128.66 ($CH_{аром}$), 129.25 ($CH_{аром}$), 130.17 ($C_{аром}$), 130.76 ($CH_{аром}$), 130.83 ($CH_{аром}$), 131.66 ($CH_{аром}$), 132.26 ($C_{аром}$), 133.47 ($C_{аром}$), 146.95 (N=C=N), 153.66 (N=C=N), 160.83 ($C_{аром}$), 170.07 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 470.0338 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 48.37; H 3.74; N 8.85. $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$. Вычислено, %: C 48.52; H 3.64; N 8.93. $[M + H]^+$ 470.0339.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}уксусная кислота (14d). Выход 0.06 г (99%), кристаллы белого цвета, т.пл. 114–118°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.24 с (3H, CH_3), 3.66 с (3H, CH_3), 4.88 с (2H, CH_2), 5.12 с (2H, CH_2), 7.08 д (1H, $CH_{аром}$, J 9.4 Гц), 7.62 с (1H, $CH_{аром}$), 7.63 д (1H, $CH_{аром}$, J 4.0 Гц), 7.83 т (1H, $CH_{аром}$, J 7.8 Гц), 7.95 д (1H, $CH_{аром}$, J 7.9 Гц), 8.01 д (1H, $CH_{аром}$, J 8.0 Гц), 8.04 с (1H, $CH_{аром}$), 13.20 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.41 (CH_3), 32.36 (CH_3), 52.07 (CH_2), 65.34 (CH_2), 111.95 ($CH_{аром}$), 123.41 ($C_{аром}$), 125.22 ($C_{аром}$), 125.72 ($CH_{аром}$), 127.12 ($CH_{аром}$), 127.67 ($C_{аром}$), 128.54 ($C_{аром}$), 128.69 ($CH_{аром}$), 130.19 (C–F), 130.69 ($CH_{аром}$), 130.76 ($CH_{аром}$), 133.00 ($CH_{аром}$), 146.92 (N=C=N), 154.43 (N=C=N), 160.83 ($C_{аром}$), 170.07 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 470.1009 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 50.95; H 3.99; N 8.75. $C_{20}H_{18}F_3N_3O_5S$. Вычислено, %: C 51.17; H 3.86; N 8.95. $[M + H]^+$ 470.0992.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}уксусная кислота (14e). Выход 0.05 г (58%), кристаллы белого цвета, т.пл.

246–248°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.25 с (3H, CH_3), 3.65 с (3H, CH_3), 4.89 с (2H, CH_2), 5.13 с (2H, CH_2), 7.08 д (1H, CH , J 8.7 Гц), 7.6 д.д (1H, $CH_{аром}$, J 8.6, 2.3 Гц), 7.62 д (1H, $CH_{аром}$, J 1.7 Гц), 7.94 с (1H, $CH_{аром}$), 13.18 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.45 (CH_3), 32.43 (CH_3), 52.08 (CH_2), 65.35 (CH_2), 111.96 ($CH_{аром}$), 123.55 (2 $CH_{аром}$), 125.35 ($C_{аром}$), 126.29 (2 $CH_{аром}$), 127.71 ($C_{аром}$), 129.90 ($C_{аром}$), 130.18 ($CH_{аром}$), 130.76 ($CH_{аром}$), 131.47 ($CH_{аром}$), 147.05 (N=C=N), 154.45 (N=C=N), 160.85 ($C_{аром}$), 170.10 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 470.1040 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 50.99; H 4.01; N 8.79. $C_{20}H_{18}F_3N_3O_5S$. Вычислено, %: C 51.17; H 3.86; N 8.95. $[M + H]^+$ 470.0992.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен новый подход к получению нового подкласса PPAR δ /в агонистов, содержащих в своей структуре 4-метил-1,2,4-триазольный фрагмент. Впервые синтезированы как 4-(4-метил-5-арил-1,2,4-триазол-5-илметилтио)крезоксиуксусные кислоты, так и их сульфосодержащие аналоги, перспективные при дизайне новых мультитаргетных лекарственных препаратов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Минаеву А.К. за помощь в экспериментальной работе.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Минин Дмитрий Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0072-8451>

Попков Сергей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699-9637>

Цаплин Григорий Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9469-2682>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Evans R.M., Mangelsdorf D.J. *Cell*. **2014**, 157, 255–266. doi 10.1016/j.cell.2014.03.012
2. Ciocoiu C.C., Nikoli N., Nguyen H.H., Thoresen G.H., Aasen A.J., Hansen T.V. *Eur. J. Med. Chim.* **2010**, 45, 3047–3055. doi 10.1016/j.ejmech.2010.03.035
3. Pereira R., Claudine Gaudon C., Iglesias B., Germain P., Gronemeyer H., de Lera A.R. *Bioorg.*

- Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 49–54. doi 10.1016/j.bmc.2005.09.060
4. Batista F.A.H., Trivella D.B.B., Bernardes A., Gratieri J., Oliveira P.S.L., Figueira A.C.M., Webb P., Polikarpov I. *PLoS ONE*. **2012**, 7, 1–7. doi 10.1371/journal.pone.0033643
5. Holla B., Kalluraya B., Sridhar K., Drake E., Thomas L., Bhandary K., Levine M. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, 29, 301–308. doi 10.1016/0223-5234(94)90100-7
6. Haber J. *Cas. Lek. Cesk.* **2001**, 140, 596–604.
7. Ergenc N., Ilhan E., Ötük G. *Pharmazie*. **1992**, 47, 59–60.
8. Rollas S., Kalyoncuoğlu N., Sür-Altiner D., Yegenoglu Y. *Pharmazie*. **1993**, 48, 308–309.
9. Mir I., Siddiqui M., Comrie A. *Tetrahedron*. **1970**, 26, 5235–5238. doi 10.1016/S0040-4020(01)98732-0
10. Holla B., Veerendra B., Shivananda M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 759–767. doi 10.1016/S0223-5234(03)00128-4
11. Yale H., Pila J. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 42–46. doi 10.1021/jm00319a010
12. Mhasalkar M., Shah M., Nikam S., Anantanarayanan K., Deliwala C. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 672–674.
13. Shaker R. *Arkivoc*. **2006**, 9, 59–112. doi 10.3998/ark.5550190.0007.904
14. Dittrich-Wengenroth E., Otteneder M., Bischoff H., Woltering M., Heckroth H. Пат. 2512502 (**2004**). Канада. *C.A.* **2005**, 143, 153366.
15. Connor S., Mantlo N., Zhu G., Herr R. Пат. 7544707 (**2009**). США. *C.A.* **2010**, 41, 106371.
16. Jaiswal R., Pamar S., Singh S., Bartwal J. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 561–565. doi 10.1002/jhet.5570160331
17. Чурилов И.С. Дис. ... канд. хим. наук. М., **2008**.
18. Sung K., Lee A. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1101–1109. doi 10.1002/jhet.5570290512
19. Ivanova N.V., Sviridov S.I., Shorshnev S.V., Stepanov A.E. *Synthesis*. **2006**, 2006, 156–160. doi 10.1055/s-2005-921754
20. Thevis M., Moller I., Thomas A., Beuck S., Rodchenkov G., Bornatsch W., Geyer H., Schanzer W. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, 396, 2479–2491. doi 10.1007/s00216-009-3283-x
21. Thevis M., Moller I., Thomas A., Beuck S., Rodchenkov G., Bornatsch W., Geyer H., Schanzer W. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, 396, 2479–2491. doi 10.1007/s00216-009-3283-x
22. Минин Д.В., Попков С.В., Бурдейный М.Л., Гончаров В.М., Василевский С.В. *Fine Chem. Technol.* **2019**, 14, 60–69. doi 10.32362/2410-6593-2019-14-3-60-69
23. Banerjee A., Banerjee G.C., Dutt S., Banerjee S., Samaddar H. *J. Indian Chem. Soc.* **1980**, 57, 640.
24. Houlihan W.J., Gogerty J.H., Parrino V.A., Ryan E. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 765.
25. Al-Aseer M.A., Allisson B.D., Smith S.G. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2715.
26. Yagupol'skii L.M. *Ukr. Khim. Zh.* **1957**, 23, 634.
27. Horwitz J.P. *J. Org. Chem.* **1954**, 19, 194.

Synthesis of 4-(*N*⁴-Methyl-5-aryl-1,2,4-triazole-5-ylmethylthio) Cresoxyacetic Acids and Their Sulfonic Analogues of New Potential PPAR δ / β Agonists

D. V. Minin*, S. V. Popkov, and G. V. Tsaplin

Mendeleev University of Chemical Technology, Miusskaya pl., 9, Moscow, 125047 Russia

**e-mail: minin30@mail.ru*

Received April 7, 2022; revised April 16, 2022; accepted April 19, 2022

A nine-stage scheme for the synthesis of 4-(*N*⁴-methyl-5-aryl-1,2,4-triazole-5-ylmethylthio) cresoxyacetic acids of new potential PPAR δ / β agonists based on substituted benzoic acids has been developed. Their sulfon-containing analogues were obtained from the intermediate esters of such acids.

Keywords: PPAR δ / β agonists, 3-aryl-4-methyl-1,2,4-triazolones, 3-aryl-4-methyl-1,2,4-triazoles, aryloxyacetic acids, sulfones

СИНТЕЗ И АФФИННОСТЬ НОВЫХ ТРИАНТЕННАРНЫХ ЛИГАНДОВ АСИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

© 2023 г. Р. А. Петров*, С. А. Петров, Д. А. Гришин, И. Г. Колмаков, Д. С. Абрамчук, В. Т. Ткаченко, Е. А. Власова, С. Ю. Маклакова, А. В. Лопухов, Н. Л. Клячко, Е. К. Белоглазкина

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

*e-mail: petrovrostaleks@gmail.com

Поступила в редакцию 22.03.2022 г.

После доработки 11.04.2022 г.

Принята к публикации 13.04.2022 г.

Синтезированы новые триантеннарные производные *N*-ацетилгалактозамина на основе трис(гидроксиметил)аминометана для связывания с асиалогликопротеиновым рецептором, экспрессируемым гепатоцитами. Значения измеренных методом спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса равновесных констант диссоциации комплексов асиалогликопротеинового рецептора и полученных соединений находятся в субнанолярном диапазоне, что на 6 порядков ниже равновесных констант диссоциации комплекса рецептора и природного лиганда *N*-ацетилгалактозамина. Полученные соединения характеризуются образованием гораздо более прочных комплексов с рецептором, чем природный лиганд, что позволяет рассматривать их как перспективные средства для адресной доставки различных лекарственных соединений в гепатоциты.

Ключевые слова: адресная доставка, лиганды асиалогликопротеинового рецептора, гепатоцеллюлярная карцинома, производные *N*-ацетилгалактозамина

DOI: 10.31857/S0514749223020027, **EDN:** QIWWQA

ВВЕДЕНИЕ

Асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), располагающийся на поверхности гепатоцитов, представляет собой удобную мишень для направленной доставки лекарственных средств в печень, поскольку его структура подробно изучена, известна его селективность в отношении производных галактозы и галактозамина, а также возможность реализации с его участием процесса рецептор-опосредованного эндоцитоза [1–3]. Успешный подбор лигандов к ASGPR может иметь значение для разработки новых эффективных целевых систем для терапии и диагностики различных заболеваний печени.

В литературе широко представлены примеры наноразмерных систем, использующих ASGPR в качестве мишени (полимеры, наночастицы, липосомы и мицеллы [4–7]), несмотря на то, что использование наноразмерных средств адресной доставки имеет ряд недостатков: затрудненную проницаемость мембран клеток и стенок сосудов, возможность иммунного ответа, неустойчивость в плазме крови, недостаточную растворимость [8–13]. В то же время низкомолекулярные ковалентные конъюгаты с лигандами ASGPR, не обладающие подобными недостатками, исследованы существенно меньше [14–18]. При этом фармацевтические компании активно ведут разработки низкомолекулярных гликоконъюгатов олигону-

клеотидов и моносахаридов с лигандами ASGPR в области генной терапии заболеваний печени, которые находятся на разных стадиях доклинических и клинических исследований [7, 19–26]; в настоящее время управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, USA) одобрило уже 3 подобных лекарственных препарата [22, 27–29].

ASGPR представляет собой трансмембранный белок, отвечающий за распознавание и поглощение клеточного фибронектина, протромбических компонентов, печеночных липопротеинов и иммуноглобулина А. Поэтому природные, а также синтетические гликопротеины и углеводы, содержащие десилированные галактозу или галактозамин в качестве конечного фрагмента, могут выступать лигандами асиалоггликопротеинового рецептора. Внеклеточный домен ASGPR имеет 3 сайта связывания, каждый из которых способен одновременно связываться с углеводом [30], что делает перспективной разработку так называемых триантеннарных лигандов ASGPR с 3 углеводными (галактоза, *N*-ацетилгалактозамин) фрагментами, находящимися на определенном расстоянии от точки ветвления. Исходя из исследований кристаллической структуры углевод-распознающего домена белка [31] и результатов докинга [32–34], было высказано предположение о том, что ключевую роль в связывании играют гидроксильные группы в положениях 3 и 4 моносахарида. Поиски оптимальной для связывания структуры моносахарида указывают на важность ацетамидного фрагмента в положении 2 (который увеличивает сродство к рецептору примерно в 50 раз относительно галактозы) [35, 36], а также возможность модификаций первого и шестого положения моносахарида, которые могут как положительно, так и отрицательно сказываться на аффинности к рецептору [33, 37]. Значительно увеличивает связывание аллилоксильный заместитель в первом положении моносахарида; при одновременном присутствии триазольного фрагмента в шестом положении моносахарида равновесная константа диссоциации комплекса лиганд–рецептор (K_D) уменьшается еще в 5 раз [37].

Параллельно с варьированием заместителей в моносахаридном фрагменте проводилось исследование влияния пространственной структуры

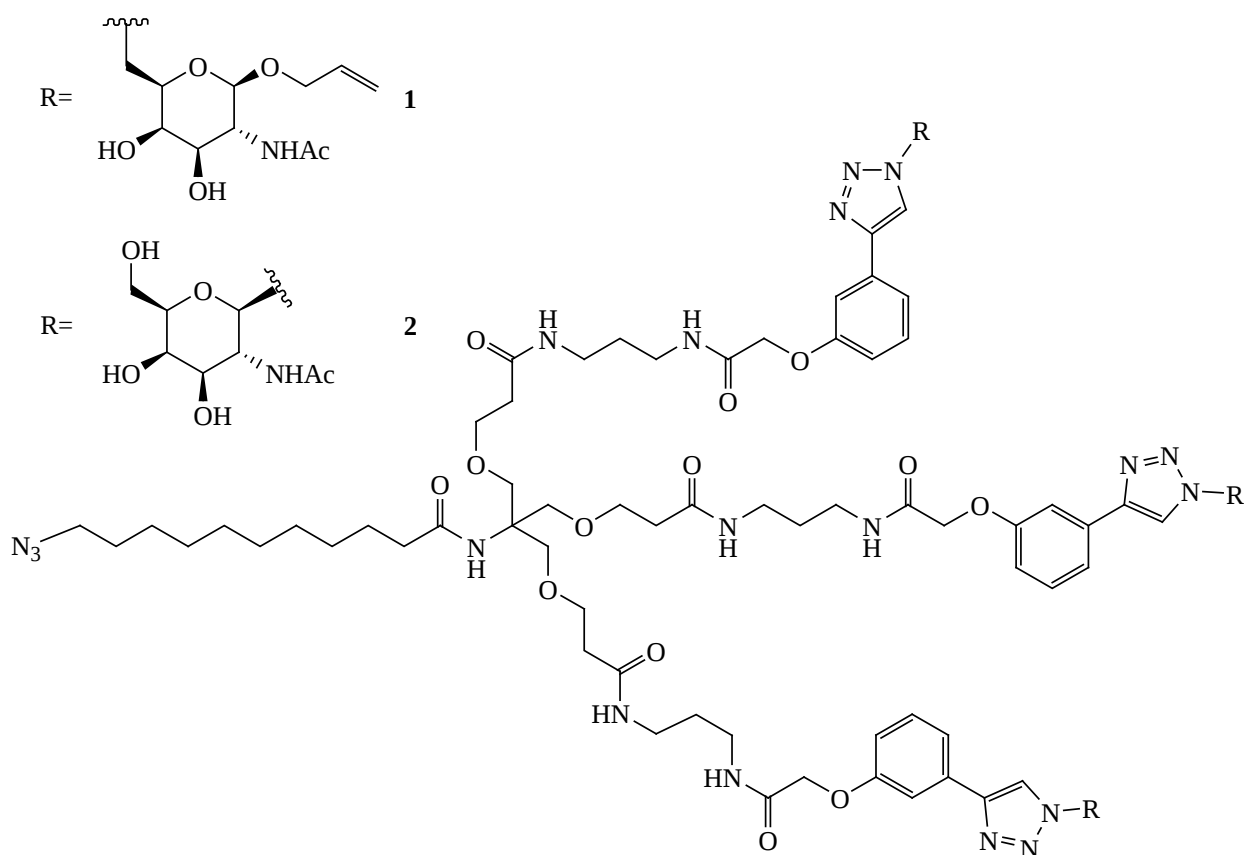
триантеннарных лигандов на связывание с ASGPR [38–43]. В качестве фрагмента ветвления использовали различные молекулярные платформы: три-с(гидроксиметил)аминометан (TRIS) [38, 40–43], лизин и содержащий его дипептид [39], а также последовательность монономерных звеньев на основе 1-гидроксиметил-3-гидрокси-пирролидина, связанных фосфодиэфирной связью [42]. При варьировании длины спейсера было установлено, что наибольшим сродством к ASGPR обладают лиганды с линейным расстоянием от моносахарида до точки ветвления ~ 20 Å [38]. Исследования влияния количества углеводных фрагментов в структуре лиганда показывают нелинейное увеличение сродства при переходе от моно- к тривалентным лигандам, так называемый «кумулятивный эффект», в то же время дальнейшее увеличение количества углеводных фрагментов сказывается на аффинности незначительно [44, 45]. Важно, что удалось показать влияние увеличения сродства к ASGPR у лигандов на поглощение конъюгатов *in vitro* и *in vivo* [43].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе нами предложены новые триантеннарные лиганды ASGPR **1** и **2** общей структуры, показанной на рисунке. Лиганд **1**, содержащий галактозный фрагмент с аллилоксильным заместителем в первом положении шестичленного углеводного цикла и ароматическим заместителем в шестом, синтезирован на основе TRIS. Мы выбрали соединение **1** в качестве целевой структуры на основании данных о высоком сродстве к ASGPR подобного моносахарида [37] и незначительном различии в аффинности при выборе фрагментов ветвления. Лиганд **2** имеет сходную структуру, однако синтез его углеводного фрагмента включает меньшее количество стадий (3 вместо 6; см. рисунок), имеет больший суммарный выход и не включает стадий выделения при помощи колонной хроматографии.

Углеводные фрагменты целевых соединений **5**, **10** были синтезированы по схеме 1 [15, 17, 18].

Финальной стадией синтеза (схема 2) фрагментов молекулы, отвечающих за связывание с рецептором, являлась реакция медь-катализируемого [3+2]-азид-алкинового циклоприсоединения меж-



Структура целевых триантеннарных лигандов

ду полученными азидами **5**, **10** и (*мета*-этинилфенокси)уксусной кислотой **11**, которую синтезировали из этил-2-бромацетата и *мета*-этинилфенола. Увеличение нуклеофильности фенольной группы происходило за счет ее депротонирования в основной среде, полученный таким образом фенолят вступал в реакцию S_N2 замещения с этил-2-бромацетатом и в дальнейшем подвергался гидролизу по сложноэфирной связи. Реакцию [3+2]-азид-алкинового циклоприсоединения проводили для азидов **5**, **10** и алкина **11** в присутствии сульфата меди и аскорбата натрия. Получение целевого продукта реакции подтверждается наличием сигнала триазольного цикла в спектрах ЯМР ^1H полученных соединений (8.53 м.д. – соединение **12**, 8.60 м.д. – соединение **13**).

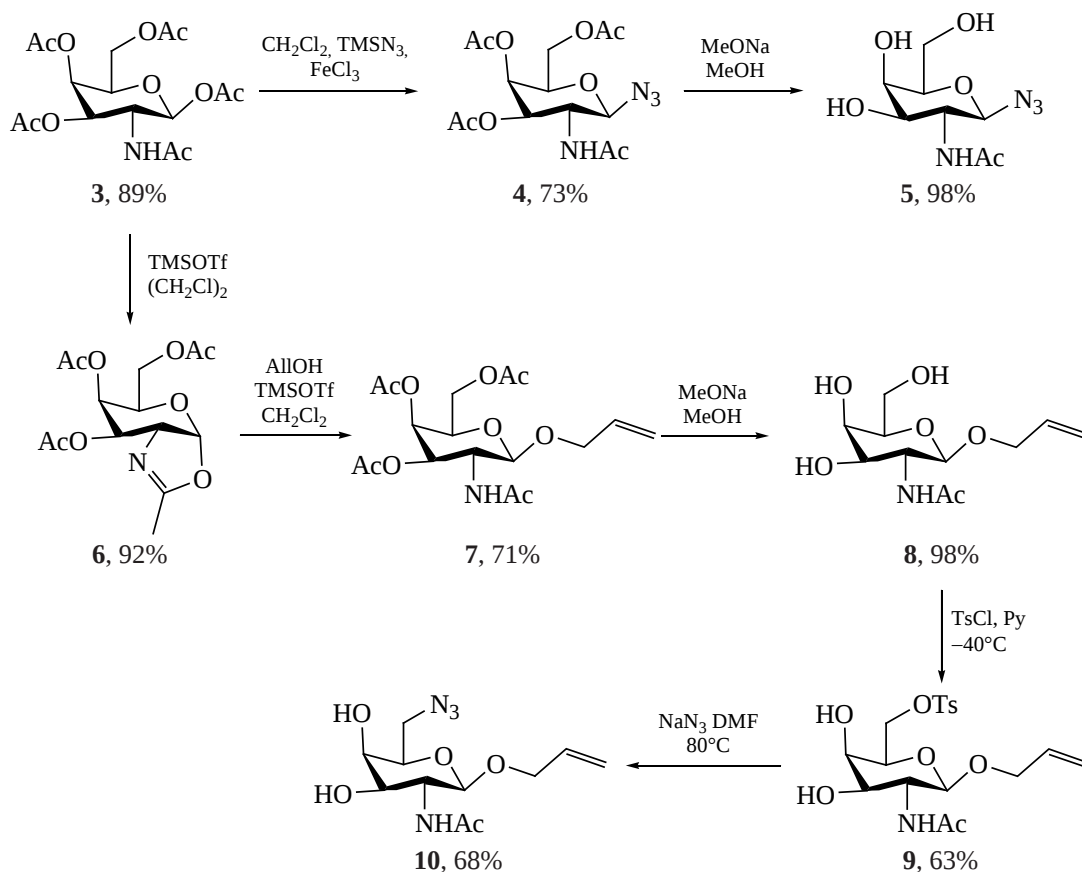
Синтез фрагмента ветвления начали с реакции 1,4-присоединения по Михаэлю трис(гидроксиметил)аминометана (TRIS) к *трет*-бутилакрилату. Чтобы увеличить нуклеофильность гидроксильных групп по сравнению с аминогруппой, реак-

цию проводили в щелочной среде. После разделения реакционной смеси методом колоночной хроматографии среди продуктов не было обнаружено продуктов присоединения аминогруппы к α,β -ненасыщенному эфиру, однако были выделены побочные продукты моно- и диалкилирования TRIS по гидроксильным группам.

Введение фрагмента 11-азидоундекановой кислоты **14** позволяет создать в векторной молекуле необходимое расстояние между лигандом и доставляемым лекарственным веществом для нивелирования возможных негативных пространственных эффектов; азидогруппа дает в дальнейшем возможность соединять получаемые лиганды с лекарственными препаратами реакцией [3+2]-азид-алкинового циклоприсоединения, не затрагивая другие функциональные группы.

Соединение **16** синтезировали методом карбодиимидного синтеза. В качестве систем для активации карбоксильной группы в реакции образования амидной связи применяли 3-[бис(ди-

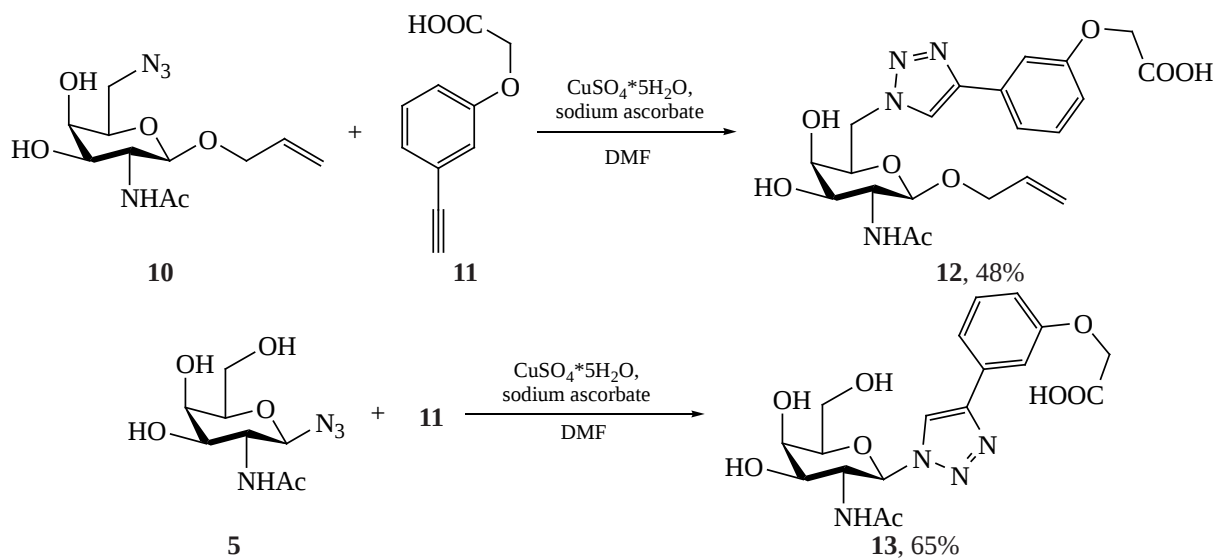
Схема 1. Синтез углеводных фрагментов



метиламино)метил]-3*H*-бензотриазол-1-оксида гексафторфосфат (HBTU) и 3-(этилиминометиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-амин (EDC), при использовании последнего выходы реакции были

выше. О полноте протекания реакции свидетельствует отсутствие в спектрах ЯМР ^1H выделенного продукта характерного сигнала исходного амина в области 2.59 м.д. (уширенный синглет $-\text{NH}_2$),

Схема 2. Финальная стадия синтеза углеводных фрагментов



а также наличие характерного сигнала амидной группы при 6.47 м.д.

Отщепление *трет*-бутильных групп с получением трикарбоновой кислоты **17** проводили обработкой продукта **16** муравьиной кислотой.

Далее соединения **17** и **18** вводили в реакцию карбодиимидного синтеза, используя систему EDC/NHS. Для последующего удаления защитных Вос-групп использовали трифторуксусную кислоту. Сигналы *трет*-бутильных групп в спектре ЯМР ^1H (1.40–1.50 м.д.) продукта **20** отсутствуют, однако присутствует сигнал аммонийной группы (NH_3^+) (7.78 м.д.), что подтверждает протекание реакции.

Конечная стадия синтеза целевых триантеннарных лигандов (схема 3) заключалась в образовании амидных связей между полученными галактозными производными **12**, **13** и фрагментом ветвления **20**. Амид получали в присутствии EDC/NHS. Дополнительно для активации протонированной аминогруппы соединения **20** прибавляли третичный амин (DIPEA). Продукты реакции выделяли с использованием колоночной хроматографии. Образование целевого продукта подтверждали методами масс-спектрометрии высокого разрешения и спектроскопии ЯМР ^1H .

Аффинность полученных лигандов **1** и **2** к ASGPR была исследована методом спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса. Данный метод позволяет изучать межмолекулярное взаимодействие без необходимости дополнительной модификации исследуемых соединений и его применимость также не зависит от спектральных характеристик исследуемых соединений; чувствительность метода позволяет работать с малыми количествами веществ. В процессе анализа определяли корреляцию между изменением аналитического сигнала и изменением массы иммобилизованного на подложке рецептора в ходе обратимого образования лиганд-рецепторного комплекса в контролируемом проточном режиме.

В проведенных тестах для полученных производных **1** и **2** определена равновесная константа диссоциации комплекса с рецептором, на 6 порядков меньшая [$K_D(\mathbf{1}) = 0.8 \pm 0.3$ нМ, $K_D(\mathbf{2}) = 1.1 \pm 0.3$ нМ], чем константа природного лиганда

N-ацетилгалактозамина (448 ± 43 мкМ), что является проявлением кооперативного эффекта, описанного для мультивалентных лигандов [42]. Это свидетельствует о существенном улучшении параметров связывания полученных в данной работе соединений по сравнению с природным лигандом. Измеренные K_D комплексов для соединений **1** и **2** всего на порядок уступают значениям таковой для триантеннарных лигандов на основе бициклических углеводных фрагментов ($K_D = 0.03 \pm 0.01$ нМ) [43]. Важно также отметить, что 2 полученных триантеннарных лиганда ASGPR **1** и **2** показали сходные значения равновесных констант диссоциации лиганд-рецепторных комплексов, существенно не зависящих от расстояния между углеводным и триазольным циклами и места присоединения триазольного цикла к пиранозному, то есть данные параметры не оказывают заметного влияния на сродство к сайту связывания. Это предполагает возможность использовать для получения галактозаминных лигандов более простые методы синтеза, сократить количество стадий и увеличить конечные выходы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные соединения представляют собой коммерчески доступные реагенты.

Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на закрепленном слое силикагеля (Merck).

Спектры ЯМР ^1H были зарегистрированы на приборе Bruker Avance с рабочей частотой 400 МГц (Германия). В качестве растворителей использовали CDCl_3 , $\text{DMCO}-d_6$, CD_3OD . Химические сдвиги приведены в миллионных долях по шкале δ относительно гексаметилдисилоксана как внутреннего стандарта. Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance с рабочей частотой 100 МГц (Германия).

Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite (США). Растворы образцов в ацетонитриле с 1%-ной муравьиной кислотой вводили в источник ионизации методом электрораспыления.

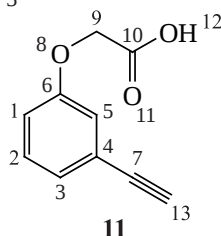
Для очистки и анализа образцов методом ВЭЖХ использовали систему Shimadzu Prominence LC-20

(Япония) с конвекционной колонкой и коллектором фракций, соединенным с одиночным квадрупольным масс-спектрометром Shimadzu LCMS-2020 с двойным источником ионизации DUIS-ESI-APCI (Япония). Аналитическая и препаративная колонка – Phenomenex Luna 3u C18 100A.

Препаративное хроматографическое разделение веществ проводили при помощи хроматографа INTERCHIM puriFlash 430 на обращенно-фазовой колонке PURIFLASH C18-HP 15UM F0012 (Франция).

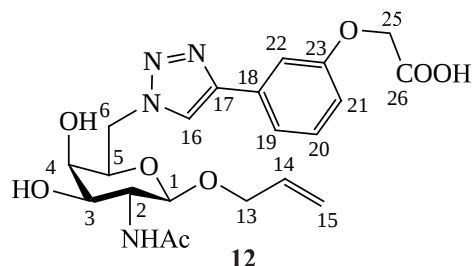
(3-Этинилфенокси)уксусная кислота (11).

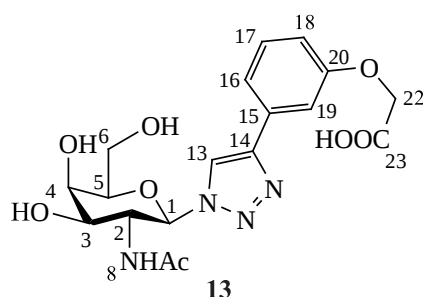
Смесь 3-этинилфенола (1.02 г, 0.01 моль), этил-2-бромацетата (1.67 г, 0.01 моль) и K_2CO_3 (3.036 г, 0.022 моль, 2.2 экв) в 12.5 мл ДМФА перемешивали при температуре 60°C в течение 8 ч. Затем смесь разбавляли водой и перемешивали ещё 16 ч при 60°C. Полноту протекания реакции контролировали с помощью метода ТСХ. После полного протекания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и в реакционную смесь осторожно прибавляли воду (50 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл), органическую фазу сушили над безводным $MgSO_4$, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан–этилацетат (4:1). Далее выделенный промежуточный продукт добавляли в раствор (50 мл) 1 М NaOH в смеси ТГФ– H_2O (1:1). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, затем добавляли ионообменную смолу Dowex 50W до получения нейтрального значения pH, дополнительно смесь перемешивали 10 мин, после чего ионообменную смолу отфильтровывали. Растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход 1.34 г (76%), светло-коричневое кристаллическое вещество [46]. Спектр ЯМР 1H , $CDCl_3$, δ , м.д.: 3.01 с (1H, H^{13}), 4.51 с (2H, $O-CH_2$), 6.86 д (1H, H^3 , J 8.3 Гц), 6.94 с (1H, H^5), 7.03 д (1H, H^1 , J 7.6 Гц), 7.15 т (1H, H^2 , J 7.9 Гц). $C_{10}H_8O_3$.



2-[3-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-Ацетамидо-6-(аллилокси)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]фенокси]уксусная кислота (12). Соединение 10 (0.155 г, 0.00054 моль) и соединение 11 (0.0955 г, 0.00054 моль) растворяли в 10 мл смеси тетрагидрофуран–вода. В инертной атмосфере прибавляли пентагидрат сульфата меди (0.135 г, 0.00054 моль) и аскорбат натрия (0.107 г, 0.00054 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение суток. После прохождения реакции растворители удаляли при пониженном давлении, смесь растворяли в метаноле и отфильтровывали через тонкий слой цеолита. Из фильтрата удаляли избыток растворителя на роторном испарителе и полученную смесь очищали методом колоночной хроматографии в системе с градиентом концентраций метанол–дихлорметан (1:20) → метанол–дихлорметан (1:2). Выход 0.120 г (48%), темно-коричневое твердое вещество. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.80 с (3H, $NHAc$), 3.54–3.72 м (4H, $H^{2,3,5,6}$), 3.77–3.81 м (1H, H^4), 4.02–4.13 м (2H, $H^{1,6}$), 4.25 с (2H, H^{25}), 4.54 д (2H, H^{13} , J 6.5 Гц), 4.98 д.д (1H, H^{15} , J 1.8, 10.5 Гц), 5.06 д.д (1H, H^{15} , J 1.8, 17.4 Гц), 5.55–5.68 м (1H, H^{14}), 6.77 д (1H, NH , 8.0 Гц), 7.26 т (1H, H^{20} , 8.0 Гц), 7.29–7.36 м (2H, $H^{21,22}$), 7.79 д (1H, H^{19} , J 8.2 Гц), 8.53 с (1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 22.1, 48.8, 50.8, 52.1, 66.7, 67.8, 70.4, 70.9, 73.2, 100.0 ($CH=$), 111.4 ($CH=$), 114.7 ($CH=$), 118.5 ($CH=$), 123.3 ($CH=$), 130.5 ($CH=$), 130.6 ($CH=$), 147.0 ($CH=$), 158.2 ($CH=$), 174.8 [$C(O)NH$], 197.0 ($COOH$). Масс-спектр (MCBP), m/z : 463.1832 [$M + H$] $^+$, 485.16492 [$M + Na$] $^+$. $C_{21}H_{26}N_4O_8$. [$M + H$] 463.1829, [$M + Na$] $^+$ 485.1648.

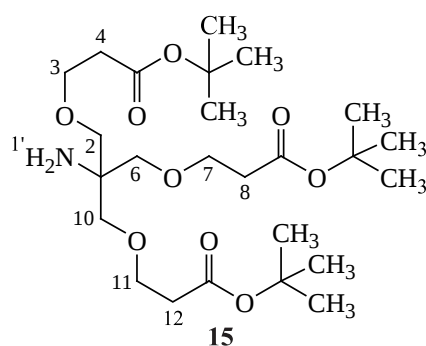
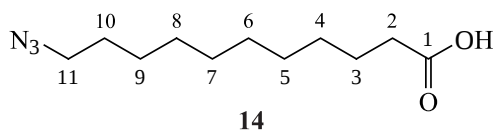
2-(3-{1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3-Ацетамидо-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}фенокси)-уксусная кислота (13). Соединение 5 (0.420 г, 0.0017 моль) и соединение 11 (0.299 г, 0.0017 моль)





растворяли в 10 мл смеси тетрагидрофуран–вода (в соотношении 1:1). В инертной атмосфере добавляли пентагидрат сульфата меди (0.425 г, 0.0017 моль) и аскорбат натрия (0.333 г, 0.0017 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение суток. После прохождения реакции растворители удаляли при пониженном давлении, смесь растворяли в метаноле и отфильтровывали через тонкий слой цеолита. Фильтрат удаляли при пониженном давлении и полученную смесь очищали методом колоночной хроматографии в системе с градиентом концентраций метанол–дихлорметан (1:20) → метанол–дихлорметан (1:2). Выход 0.468 г (65%), темно-коричневое твердое вещество. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.60 с (3H, NHAc), 3.43 к (1H, H⁶, J 7.0 Гц), 3.48–3.60 м (2H, H^{2,6}), 3.66–3.73 м (1H, H⁵), 3.75 д.д (1H, H³, J 2.4, 10.4 Гц), 3.81 д (1H, H⁴, J 2.4 Гц), 4.52 с (2H, H²²), 5.66 д (1H, H¹, J 9.9 Гц), 6.83 д (1H, NH, J 8.1 Гц), 7.31 т (1H, H¹⁷, J 8.0 Гц), 7.36 с (1H, H¹⁹), 7.39 д (1H, H¹⁶, J 7.6 Гц), 7.85 д (1H, H¹⁸, J 9.1 Гц), 8.61 с (1H, H¹³). Спектр ЯМР ^{13}C (CD $_3$ OD), δ , м.д.: 21.6, 48.8, 52.1, 60.9, 67.7, 70.6, 78.3, 87.0, 111.5 (CH=), 114.7 (CH=), 118.7 (CH=), 120.9 (CH=), 130.4 (CH=), 147.1 (CH=), 157.9 [NHC(O)], 174.2 (COOH). Масс-спектр (МСВР), m/z : 423.1510 [$M + \text{H}$]⁺, 445.1330 [$M + \text{Na}$]⁺. C $_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_8$. [$M + \text{H}$] 423.1510, [$M + \text{Na}$]⁺ 445.1330.

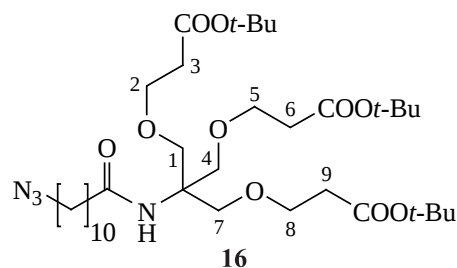
11-Азидоундекановая кислота (14). 11-Бромундекановую кислоту (3 г, 0.0113 моль) и азид натрия (3.68 г, 0.0566 моль) растворяли в ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся реакцию смесь растворяли в CHCl $_3$, промывали насыщен-

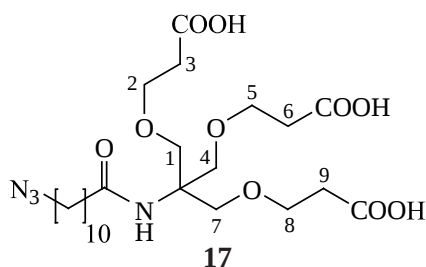


ным раствором NaCl и сушили над Na $_2\text{SO}_4$, затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Выход 2.162 г (84%), прозрачная жидкость [49]. Спектр ЯМР ^1H , CDCl $_3$, δ , м.д.: 1.23–1.42 м (12H, H^{4–9}), 1.54–1.69 м (4H, H^{3,10}), 2.35 т (2H, H², J 7.5 Гц), 3.25 т (2H, H¹¹, J 7.0 Гц). C $_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$.

Трис{[2-(*трет*-бутоксикарбонил)этокси]метил}метиламин (15). Трисгидроксиметиламинометан (2.4 г, 0.0198 моль) растворяли в 10 мл 1 М раствора NaOH в ДМСО. Смесь охлаждали до температуры ~ 17–18°C, после чего по каплям в течение 1 ч прибавляли *трет*-бутилакрилат (8 мл), после прикапывания охлаждение прекращали. Реакционную смесь перемешивали в течение суток. Смесь разбавляли водой (75 мл), проводили экстракцию с этилацетатом (2×75 мл) и промывали органическую фазу насыщенным раствором NaCl (75 мл). Растворители и остатки *трет*-бутилакрилата удаляли при пониженном давлении. Дальнейшую очистку проводили методом препаративной колоночной хроматографии в системе этилацетат–гексан (1:2 → 2:1). Выход 5.516 г (56%), вязкая прозрачная маслянистая жидкость [47]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$), δ , м.д.: 1.40 с (27H, *t*-Bu), 1.99 уш.с (2H, NH $_2$), 2.41 т (6H, H^{4,8,12}, J 6.4 Гц), 3.28 с (6H, H^{2,6,10}), 3.60 т (6H, H^{3,7,11}, J 6.4 Гц). C $_{25}\text{H}_{47}\text{NO}_9$.

N-Трис{[2-(*трет*-бутоксикарбонил)этокси]метил}метиламид 11-азидоундекановой кис-

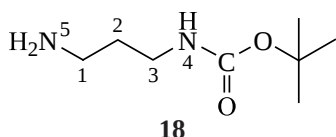




лоты (16). 11-Азидоундекановую кислоту (**14**) (0.4945 г, 0.00218 моль) растворяли в дихлорметане (25 мл), к раствору прибавляли *N*-гидроксисукцинимид (0.276 г, 0.0024 моль, 1.1 экв) и EDC·HCl (0.373 г, 0.0024 моль, 1.1 экв). Реакционную смесь перемешивали 15 мин, после чего прибавляли амин **15** (1.1 г, 0.00218 моль), перемешивание продолжали в течение суток. Растворитель удаляли на ротормном испарителе, реакционную смесь разделяли методом препаративной колоночной хроматографии в системе хлористый метилен–метанол (50:1). Выход 0.960 г (62%), прозрачная маслянистая жидкость [50]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.21–1.38 м (12H, $\text{H}^{4'-9}$), 1.44 с (27H, *t*-Bu), 1.53–1.65 м (4H, $\text{H}^{10',3'}$, J 6.9 Гц), 2.20 т (2H, $\text{H}^{2'}$, J 7.7 Гц), 2.44 т (6H, $\text{H}^{3,6,9}$, J 6.2 Гц), 3.24 т (2H, $\text{H}^{11'}$, J 7.0 Гц), 3.63 т (6H, $\text{H}^{2,5,8}$, J 6.4 Гц), 3.69 с (6H, $\text{H}^{1,4,7}$), 6.22 уш.с [1H, C(O)NH]. $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{10}$.

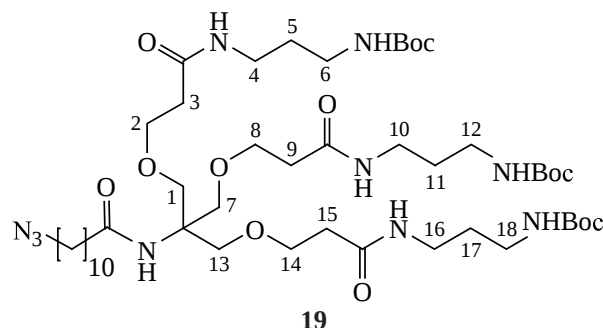
***N*-Трис[(2-карбоксиэтокси)метил]метиламид 11-азидоундекановой кислоты (17).** Соединение **16** (0.960 г, 0.00134 моль) растворяли в 100%-ной муравьиной кислоте (20 мл) и перемешивали в течение 12 ч. Муравьиную кислоту удаляли на ротормном испарителе. Выход 0.732 г (100%), прозрачная жидкость [50]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.18–1.42 с (12H, $\text{H}^{4'-9}$), 1.49–1.67 м (4H, $\text{H}^{10',3'}$), 2.15 т (2H, $\text{H}^{2'}$, J 7.3 Гц), 2.59 т (6H, $\text{H}^{3,6,9}$, J 6.1 Гц), 3.26 т (2H, $\text{H}^{11'}$, J 6.9 Гц), 3.58–3.85 м (12H, $\text{H}^{1,2,4,5,7,8}$), 6.04 уш.с [1H, C(O)NH]. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_{10}$.

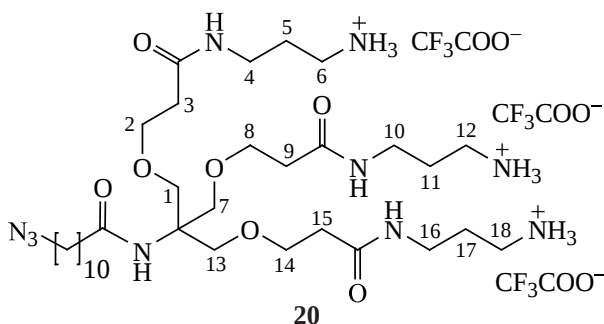
***N*-(*трет*-Бутилоксикарбонил)-1,3-диаминопропан (18).** 1,3-Диаминопропан (2.04 г, 0.0274 моль) растворяли в сухом диоксане



(20 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Ди-*трет*-бутилдикарбонат (2.98 г, 0.0137 моль), растворенный в 30 мл диоксана, прибавляли по каплям в течение 2 ч. Затем реакционную смесь оставляли при перемешивании на ночь при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой. Ди-Вос-производное, выпавшее в осадок, отделяли фильтрованием на стеклянном фильтре. Моно-Вос-производное экстрагировали из водной фазы хлороформом (5×50 мл). Остатки воды из органической фазы удаляли Na_2SO_4 , после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход 1.43 г (60%), прозрачная маслянистая жидкость [48]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.43 с (9H, *t*-Bu), 1.60–1.70 м (2H, $\text{H}^{2'}$), 2.59 уш.с (2H, NH_2), 2.79 т (2H, $\text{H}^{1'}$, J 6.5 Гц), 3.17–3.27 м (2H, $\text{H}^{3'}$), 5.00 уш.с [1H, C(O)NH]. $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$.

***N*-(11-Азидоундеканонил)амино-трис-(1-{3-[*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)аминопропил]-амино}-3-оксопропокси)метил)-метан (19).** Соединение **17** (0.350 г, 0.00064 моль) растворяли в хлористом метиле, прибавляли *N*-гидроксисукцинимид (0.243 г, 0.00212 моль, 3.3 экв) и EDC·HCl (0.329 г, 0.00212 моль, 3.3 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, после чего прибавляли соединение **18** (0.368 г, 0.00212 моль, 3.3 экв). Перемешивали 12 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении, а реакционную смесь разделяли методом препаративной колоночной хроматографии в системе метанол–хлористый метилен (1:50→1:20→1:10). Выход 0.429 г (66%), вязкая прозрачная жидкость [50]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20–1.37 м (12H, $\text{H}^{4'-9}$), 1.42 с (27H, *t*-Bu), 1.51–1.69 м (10H, $\text{H}^{3',10',5,11,17}$), 2.18 т (2H, $\text{H}^{2'}$, 7.6 Гц), 2.44 т (6H, $\text{H}^{3,9,15}$, J 5.4 Гц), 3.14 т





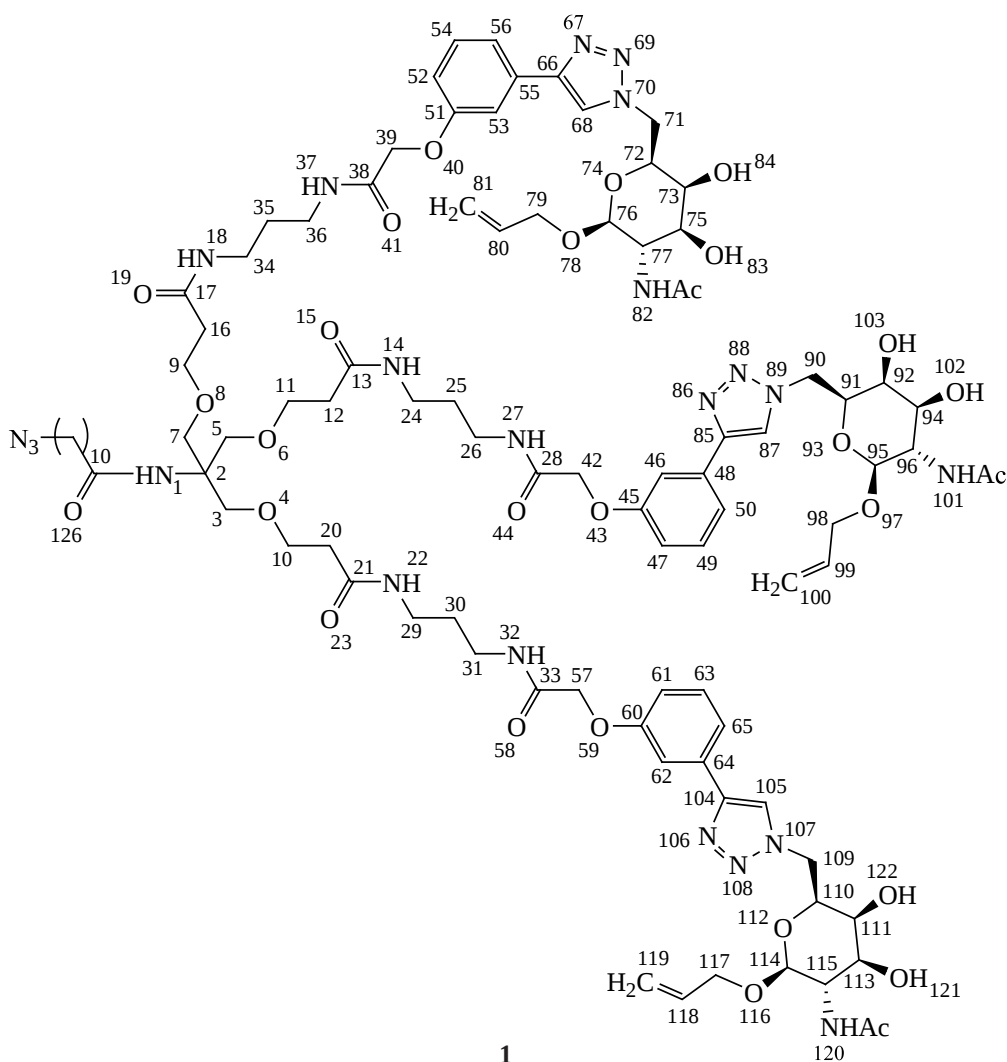
(6H, $H^{6,12,18}$, J 5.4 Гц), 3.21–3.33 м (8H, $H^{11',4,10,16}$), 3.61–3.74 м (12H, $H^{1,7,13,2,8,14}$), 5.29 уш.с [3H, C(O)NH-(Вос)], 6.47 уш.с [1H, C(O)NH], 7.19 уш.с [3H, C(O)NH]. $C_{39}H_{72}N_{10}O_{13}$.

2,2,2-Трифторацетат N-(11-азидоундеканойл)амино-трис-(1-{3-[(3-аммониопропил)амино]-3-оксопропокси}метил)-метана (20). Соединение **19** (0.4286 г, 0.000423 моль) растворяли в 60 мл смеси трифторуксусная кислота–хлористый метилен (1:4), реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, после чего растворители удаляли при пониженном давлении. Вещество в дальнейших реакциях использовали без дополнительной отчистки. Выход 0.4469 г (100%), белое аморфное вещество [50]. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.19–1.27 м (12H, $H^{4'-9'}$), 1.34–1.45 м (2H, $H^{3'}$, J 5.3 Гц), 1.45–1.55 м (2H, $H^{10'}$, J 6.9 Гц), 1.59–1.71 м (6H, $H^{5,11,17}$), 2.03 т (2H, $H^{2'}$, J 6.2 Гц), 2.29 т (6H, $H^{3,9,15}$, J 6.2 Гц), 2.68–2.81 м (6H, $H^{4,10,16}$), 3.04–3.13 м (6H, $H^{6,12,18}$), 3.28 т (2H, $H^{11'}$, J 6.9 Гц), 7.01 уш.с [1H, C(O)NH], 7.76 уш.с (9H, NH_3^+), 8.01–8.07 м [3H, C(O)NH]. $C_{33}H_{66}N_{10}O_7 \cdot 3CF_3COOH$.

N-(11-азидоундеканойл)амино-трис-({3-[(3-{2-[3-(1-{[5-ацетамидо-6-(аллилокси)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил}фенокси)ацетамидо]пропил)амино]-3-оксопропокси}метил)-метан (1). Соединение **12** (0.065 г, 0.00014 моль, 3.3 экв) растворяли в 10 мл ДМФА, прибавляли NHS (16 мг, 0.00014 моль, 3.3 экв) и EDC (22 мг, 0.00014 моль, 3.3 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, после чего прибавляли раствор соединения **20** (0.050 г, 43 мкмоль) и 25 мкл DIPEA (3.3 экв) в 5 мл ДМФА. Оставляли перемешиваться в течение 12 ч после чего растворитель удаляли при пониженном давлении, а реакционную смесь разделяли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ в системе вода–ацетонитрил в гради-

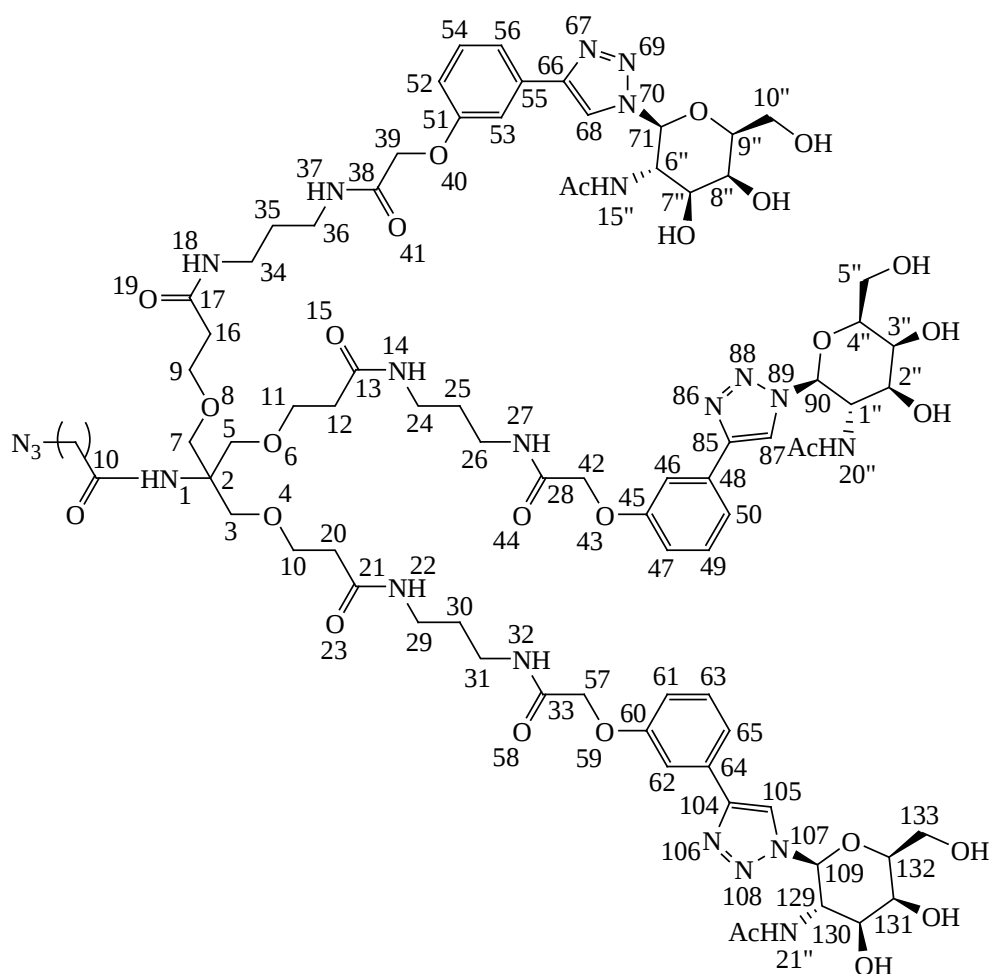
енте концентраций. Выход 0.025 г (22%). Спектр ЯМР 1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.17–1.34 м (12H, $H^{4'-9'}$), 1.46–1.58 м (4H, $H^{3',10'}$), 1.66–1.75 м (6H, $H^{25,30,35}$), 1.98 с (9H, $NHAc$), 2.14 т (2H, $H^{2'}$, J 6.5 Гц), 2.41 т (6H, $H^{12,16,20}$, J 6.1 Гц), 3.21 т (6H, $H^{26,31,36}$, J 6.7 Гц), 3.60–3.75 м (18H, $H^{9,10,11,72,77,91,96,110,115,-11',3,5,7}$), 3.84 д.д (3H, $H^{75,94,113}$, J 3.2, 11.1 Гц), 3.96 д (3H, $H^{73,92,111}$, J 3.2 Гц), 4.26 д.д (3H, $H^{71,90,109}$, J 4.2, 8.7 Гц), 4.32 д.д (3H, $H^{71,90,109}$, J 3.7, 11.1 Гц), 4.56 с (6H, $H^{39,42,57}$), 4.57–4.63 м (6H, $H^{79,98,117}$), 4.69 д.д (3H, $H^{75,96,114}$, J 6.0 Гц), 5.04 д.д (3H, $H^{81,100,119}$, J 1.5, 17.2 Гц), 5.59–5.72 м (3H, $H^{80,99,118}$), 6.98 д.д (3H, $H^{50,56,65}$, J 1.9, 8.1 Гц), 7.19 с (1H, C(O)NH), 7.37 т (3H, $H^{47,54,63}$, J 8.1 Гц), 7.43–7.50 м (6H, $H^{61,62,46,47,52,53}$), 8.35 с (3H, $H^{68,87,105}$). Масс-спектр (МСВР), m/z : 2048.0059 [$M + H$] $^+$, 2069.9876 [$M + Na$] $^+$. $C_{96}H_{138}N_{22}O_{28}$. [$M + H$] 2048.0129, [$M + Na$] $^+$ 2069.9949.

N-(11-азидоундеканойл)амино-трис-3-[(3-{2-[3-(1-{[3-ацетамидо-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}фенокси)ацетамидо]пропил)амино]-3-оксопропокси}метил)-метан (2). Соединение **13** (0.0591 г, 0.00014 моль, 3.3 экв) растворяли в 10 мл ДМФА, добавляли NHS (16 мг, 0.00014 моль, 3.3 экв) и EDC (22 мг, 0.00014 моль, 3.3 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, после чего прибавляли раствор соединения **20** (0.050 г, 43 мкмоль) и 25 мкл DIPEA (3.3 экв) в 5 мл ДМФА. Оставляли перемешиваться в течение ночи, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении, а реакционную смесь разделяли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ в системе вода–ацетонитрил в градиенте концентраций. Выход 0.008 г (7%). Спектр ЯМР 1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.15–1.33 м (12H, $H^{4'-9'}$), 1.43–1.57 м (4H, $H^{3',10'}$), 1.62–1.72 м (6H, $H^{25,30,35}$), 1.77 с (9H, $NHAc$), 2.12 т (2H, $H^{2'}$, J 7.3 Гц), 2.31–2.43 м (6H, $H^{12,16,20}$), 3.11–3.23 м (6H, $H^{24,29,34}$), 3.41 т (2H, $H^{11'}$, J 5.3 Гц), 3.55–3.70 м (18H, $H^{9,10,11,3,5,7,5'',10'',133}$), 3.75–3.89 м (9H, $H^{4'',9'',-132,2'',7'',130,1'',6'',129}$), 4.06 д (3H, $H^{3'',8'',131}$), 4.40–4.61 с (6H, $H^{39,42,57}$), 5.77 д (3H, $H^{71,90,109}$, J 9.5 Гц), 6.86 д (3H, $H^{50,56,65}$, J 8.0 Гц), 7.29 т (3H, $H^{49,54,63}$, J 8.0 Гц), 7.32–7.38 м (3H, $H^{46,53,62}$), 8.04 с (3H, $H^{68,87,105}$). Масс-спектр (МСВР), m/z : 1927.9127 [$M + H$] $^+$, 1949.8998 [$M + Na$] $^+$. $C_{87}H_{126}N_{22}O_{28}$. [$M + H$] 1927.9190, [$M + Na$] $^+$ 1949.9010.



Анализ аффинности к рецептору методом спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса. Определение K_D *in vitro* методом спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса проводили на приборе Biacore X100 (Biacore AB, Швеция) с использованием чипа-носителя CM5, состоящего из золотой пластины, покрытой слоем карбоксиметилированного декстрана. Поверхность чипа включает в себя 2 проточных ячейки. На поверхности одной из ячеек был иммобилизован фермент ASGPR из печени кролика [Generic Assays GmbH, Германия, чистота > 95% (SDS-PAGE)]. Для иммобилизации рецептора использовали буферную смесь 10 mM HEPES pH 7.0. Для экспериментов по определению аффинности лигандов использовали рабочую буферную смесь, содержащую 150 mM NaCl, 50 mM CaCl₂, 50 mM

TRIS, pH 7.4. Исследуемые соединения растворяли в ДМСО и полученные растворы разбавляли рабочим буферным раствором так, чтобы концентрация органического растворителя была < 1% (v/v). Концентрация исследуемых лигандов была представлена в широком диапазоне от 10^{-2} М до 5×10^{-11} М. Раствор исследуемого соединения подавали в течение 180 с (время связывания) при скорости потока 20 мкл/мин и далее в течение 60 с изучали диссоциацию комплекса. Термодинамическую константу диссоциации K_D определяли, используя модель изотермы адсорбции Ленгмюра (1:1 Langmuir association). Для восстановления чип-носитель обрабатывали 20 мкл 20 mM раствора ЭДТА. Полученные данные обрабатывали при помощи программного обеспечения BIAevaluation 3 (BiaCore AB, GE Healthcare, Швеция).



2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны и синтезированы новые высокоэффективные триантеннарные лиганды, которые могут служить векторами для адресной доставки лекарственных средств в клетки печени. Полученные лиганды содержат концевую азидную группу, позволяющую вводить их в реакцию [3+2]-азид-алкинового циклоприсоединения, которая является ортогональной для большинства функциональных групп, присутствующих как в лиганде, так и в потенциальных препаратах для адресной доставки. Оба лиганда **1** и **2** демонстрируют высокую аффинность к асиалогликопротеиновому рецептору; значения равновесных констант диссоциации комплекса «лиганд–рецептор» находятся в субнаномолярном диапазоне, что на 6 порядков ниже равновесных констант диссоциации комплекса рецептора и природного лиганда *N*-ацетилгалактозамина, и лишь на порядок больше значений K_D , получен-

ных с использованием триантеннарных лигандов более сложного строения. Неожиданно лиганд **1** упрощенного строения продемонстрировал равновесную константу диссоциации, близкую к таковой лиганда **2**, предложенного на основании литературных данных. Преимуществами лиганда **1** является более простая и короткая схема синтеза, а также возможность выделения углеводного фрагмента без использования колоночной хроматографии. Данные результаты в будущем можно использовать для оптимизации получения триантеннарных лигандов асиалогликопротеинового рецептора за счет упрощения и удешевления их синтеза.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории физико-химических методов анализа строения вещества химического факультета МГУ

имени М.В. Ломоносова доктору химических наук, профессору Лебедеву Альберту Тарасовичу, кандидату химических наук Ковалеву Сергею Васильевичу, а также Белоглазкину Андрею Александровичу за помощь в исследовании.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, гранты РНФ № 21-73-00106 (синтез поливалентных лигандов асиалогликопротеинового рецептора) и РНФ № 20-63-46029 (исследование аффинности методом спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса), а также Программы развития МГУ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петров Ростислав Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8384-4572>

Петров Станислав Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6000-6100>

Маклакова Светлана Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5290-9353>

Лопухов Антон Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3517-505X>

Клячко Наталья Львовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-8236>

Белоглазкина Елена Кимовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6796-8241>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schwartz A.L., Ashwell G. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1984**, 16, 207–233. doi 10.3109/10409238409108716
- Spiess M. *Biochemistry*. **1990**, 29, 10009–10018. doi 10.1021/bi00495a001
- Stockert R.J. *Physiol. Rev.* **1995**, 75, 591–609. doi 10.1152/physrev.1995.75.3.591
- Kunjiappan S., Pavada P., Vellaichamy S., Ram Kumar Pandian S., Ravishankar V., Palanisamy P., Govindaraj S., Srinivasan G., Premanand A., Sankaranarayanan M., Theivendren P. *Drug Devel. Res.* **2021**, 82, 309–340. doi 10.1002/ddr.21758
- D'souza A.A., Devarajan P.V. *J. Control. Rel.* **2015**, 203, 126–139. doi 10.1016/j.jconrel.2015.02.022
- Иваненков Я.А., Маклакова С.Ю., Белоглазкина Е.К., Зык Н.В., Назаренко А.Г., Тоневицкий А.Г., Котелянский В.Э., Мажуга А.Г. *Усп. хим.* **2017**, 86, 750–776. [Ivanenkov Y.A., Maklakova S.Yu., Beloglazkina E.K., Zyk N.V., Nazarenko A.G., Tonevitsky A.G., Kotelianski V.E., Majouga A.G. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, 86, 750–776.] doi 10.1070/rcr4707
- Щегравина Е.С., Сачкова А.А., Усова С.Д., Нючев А.В., Грачева Ю.А., Федоров А.Ю. *Биоорг. хим.* **2021**, 47, 71–98. [Shchegravina E.S., Sachkova A.A., Usova S.D., Nyuchev A.V., Gracheva Y.A., Fedorov A.Y. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2021**, 47, 71–98.] doi 10.1134/S1068162021010222
- Brennan F.R., Shaw L., Wing M.G., Robinson C. *Mol. Biotechnol.* **2004**, 27, 59–74. doi 10.1385/MB:27:1:59
- Kang B.K., Chon S.K., Kim S.H., Jeong S.Y., Kim M.S., Cho S.H., Lee H.B., Khang G. *Int. J. Pharm.* **2004**, 286, 147–156. doi 10.1016/j.ijpharm.2004.08.008
- Sinha R., Kim G.J., Nie S., Shin D.M. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, 5, 1909–1917. doi 10.1158/1535-7163.mct-06-0141
- Stern S.T., McNeil S.E. *Toxicol. Sci.* **2007**, 101, 4–21. doi 10.1093/toxsci/kfm169
- Akbarzadeh A., Rezaei-Sadabady R., Davaran S., Joo S.W., Zarghami N., Hanifehpour Y., Samiei M., Kouhi M., Nejati-Koshki K. *Nanoscale Res. Lett.* **2013**, 8, 102. doi 10.1186/1556-276X-8-102
- Bildstein L., Dubernet C., Couvreur P. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2011**, 63, 3–23. doi 10.1016/j.addr.2010.12.005
- Wang M., Li Z., Liu F., Yi Q., Pu C., Li Y., Luo T., Liang J., Wang J. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 14793–14808. doi 10.1021/acs.jmedchem.1c01365
- Petrov R.A., Mefedova S.R., Yamansarov E.Y., Maklakova S.Y., Grishin D.A., Lopatukhina E.V., Burenina O.Y., Lopukhov A.V., Kovalev S.V., Timchenko Y.V., Ondar E.E., Ivanenkov Y.A., Evteev S.A., Vaneev A.N., Timoshenko R.V., Klyachko N.L., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Beloglazkina E.K., Majouga A.G. *Mol. Pharm.* **2020**, 18, 461–468. doi 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00980
- Rico L., Østergaard M.E., Bell M., Seth P.P., Hanesian S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 2652–2654. doi 10.1016/j.bmcl.2018.06.002
- Petrov R.A., Maklakova S.Y., Ivanenkov Y.A., Petrov S.A., Sergeeva O.V., Yamansarov E.Y., Saltykova I.V., Kireev I.I., Alieva I.B., Deyneka E.V., Sofronova A.A., Aladinskaia A.V., Trofimenko A.V., Yamidanov R.S., Kovalev S.V., Kotelianski V.E., Zatsepin T.S., Beloglazkina E.K., Majouga A.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 382–387. doi 10.1016/j.bmcl.2017.12.032

18. Ivanenkov Y.A., Majouga A.G., Petrov R.A., Petrov S.A., Kovalev S.V., Maklakova S.Y., Yamansarov E.Y., Saltykova I.V., Deyneka E.V., Filkov G.I., Kotelianski V.E., Zatsepin T.S., Beloglazkina E.K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 503–508. doi 10.1016/j.bmcl.2017.12.004
19. Prakash T.P., Graham M.J., Yu J., Carty R., Low A., Chappell A., Schmidt K., Zhao C., Aghajan M., Murray H.F., Riney S., Booten S.L., Murray S.F., Gaus H., Crosby J., Lima W.F., Guo S., Monia B.P., Swayze E.E., Seth P.P. *Nucleic Acids Res.* **2014**, 42, 8796–8807. doi 10.1093/nar/gku531
20. Springer A.D., Dowdy S.F. *Nucleic Acid Ther.* **2018**, 28, 109–118. doi 10.1089/nat.2018.0736
21. Weng Y., Xiao H., Zhang J., Liang X.-J., Huang Y. *Biotechnol. Adv.* **2019**, 37, 801–825. doi 10.1016/j.biotechadv.2019.04.012
22. Hu B., Zhong L., Weng Y., Peng L., Huang Y., Zhao Y., Liang X.-J. *Sig Transduct. Target Ther.* **2020**, 5, 1–25. doi 10.1038/s41392-020-0207-x
23. Craig K., Abrams M., Amiji M. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2018**, 15, 629–640. doi 10.1080/17425247.2018.1473375
24. Zimmermann T.S., Karsten V., Chan A., Chiesa J., Boyce M., Bettencourt B.R., Hutabarat R., Nochur S., Vaishnav A., Gollob J. *Mol. Ther.* **2017**, 25, 71–78. doi 10.1016/j.ymthe.2016.10.019
25. Cedillo I., Chreng D., Engle E., Chen L., McPherson A., Rodriguez A. *Molecules.* **2017**, 22, 1356. doi 10.3390/molecules22081356
26. Setten R.L., Rossi J.J., Han S. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2019**, 18, 421–446. doi 10.1038/s41573-019-0017-4
27. Al Shaer D., Al Musaimi O., Albericio F., de la Torre B.G. *Pharmaceuticals.* **2020**, 13, 40. doi 10.3390/ph13030040
28. de Paula Brandão P.R., Titze-de-Almeida S.S., Titze-de-Almeida R. *Mol. Diagn. Ther.* **2020**, 24, 61–68. doi 10.1007/s40291-019-00438-6
29. Chong S., Agarwal S., Agarwal S., Aluri K.C., Arciprete M., Brown C., Charisse K., Cichocki J., Fitzgerald K., Goel V., Gu Y., Guenther D., Habtemariam B., Jadhav V., Janas M., Jayaraman M., Kurz J., Li J., Liou S., Liu J., Liu X., Maclauchlin C., Maier M., Manoharan M., McDougall R., Nair J., Ramsden D., Robbie G., Schmidt K., Smith P., Theile C., Vaishnav A., Waldron S., Wu J.T., Xu Y., Zhang X., Zlatev I., Castellanos-Rizaldos E. *Drug Metab. Dispos.* **2021**. doi 10.1124/dmd.121.000428
30. Onizuka T., Shimizu H., Moriwaki Y., Nakano T., Kanai S., Shimada I., Takahashi H. *The FEBS J.* **2012**, 279, 2645–2656. doi 10.1111/j.1742-4658.2012.08643.x
31. Meier M., Bider M.D., Malashkevich V.N., Spiess M., Burkhard P. *J. Mol. Biol.* **2000**, 300, 857–865. doi 10.1006/jmbi.2000.3853
32. Kolatkar A.R., Leung A.K., Isecke R., Brossmer R., Drickamer K., Weis W.I. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 19502–19508. doi 10.1074/jbc.273.31.19502
33. Feinberg H., Torgersen D., Drickamer K., Weis W.I. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 35176–35184. doi 10.1074/jbc.M005557200
34. D’Souza A.A., Jain P., Galdhar C.N., Samad A., Degani M.S., Devarajan P.V. *AAPS J.* **2013**, 15, 696–706. doi 10.1208/s12248-013-9474-6
35. Baenziger J.U., Maynard Y. *J. Biol. Chem.* **1980**, 255, 4607–4613. doi 10.1016/s0021-9258(19)85538-2
36. Iobst S.T., Drickamer K. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 6686–6693. doi 10.1074/jbc.271.12.6686
37. Mamidyala S.K., Dutta S., Chrnyk B.A., Preville C., Wang H., Withka J.M., McColl A., Subashi T.A., Hawrylik S.J., Griffor M.C., Kim S., Pfefferkorn J.A., Price D.A., Menhaji-Klotz E., Mascitti V., Finn M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1978–1981. doi 10.1021/ja2104679
38. Biessen E.A., Beuting D.M., Roelen H.C., van de Marel G.A., Van Boom J.H., Van Berkel T.J. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1538–1546. doi 10.1021/jm00009a014
39. Valentijn A.R.P., van der Marel G.A., Slidregt L.A., van Berkel T.J., Biessen E.A., van Boom J.H. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 759–770. doi 10.1016/S0040-4020(96)01018-6
40. Khorev O., Stokmaier D., Schwardt O., Cutting B., Ernst B. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5216–5231. doi 10.1016/j.bmc.2008.03.017
41. Slidregt L.A., Rensen P.C., Rump E.T., van Santbrink P.J., Bijsterbosch M.K., Valentijn A.R.P., van der Marel G.A., van Boom J.H., van Berkel T.J., Biessen E.A. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 609–618. doi 10.1021/jm981078h
42. Rajeev K.G., Nair J.K., Jayaraman M., Charisse K., Taneja N., O’Shea J., Willoughby J.L., Yucius K., Nguyen T., Shulga-orskaya S., Milstein S. *Chembiochem.* **2015**, 16, 903–908. doi 10.1002/cbic.201500023
43. Sanhueza C.A., Baksh M.M., Thuma B., Roy M.D., Dutta S., Preville C., Chrnyk B.A., Beaumont K., Dullea R., Ammirati M., Liu S., Gebhard D., Finley J.E., Salatto C.T., King-Ahmad A., Stock I., Atkinson K., Reidich B., Lin W., Rajesh K., Tu M., Menhaji-Klotz E., Price D.A., Liras S., Finn M.G., Mascitti V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3528–3536. doi 10.1021/jacs.6b12964

44. Lee Y.C., Townsend R.R., Hardy M.R., Lönngren J., Arnarp J., Haraldsson M., Lönn H. *J. Biol. Chem.* **1983**, 258, 199–202. doi 10.1016/S0021-9258(18)33240-X
45. Connolly D.T., Townsend R.R., Kawaguchi K., Bell W.R., Lee Y.C. *J. Biol. Chem.* **1982**, 257, 939–945. doi 10.1016/S0021-9258(19)68290-6
46. Tae H.S., Sundberg T.B., Neklesa T.K., Noblin D.J., Gustafson J.L., Roth A.G., Raina K., Crews C.M. *ChemBioChem.* **2012**, 13, 538–541. doi 10.1002/cbic.201100793
47. Cardona C.M., Gawley R.E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1411–1413. doi 10.1021/jo0161678
48. Chadwick J., Jones M., Mercer A.E., Stocks P.A., Ward S.A., Park B.K., O'Neill P.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 2586–2597. doi 10.1016/j.bmc.2010.02.035
49. Chen Y., Zhang Q., Flach C., Mendelsohn R., Galoppini E., Reyes P.I., Yang K., Li R., Li G., Lu Y. *Anal. Bioanal. Chem.* **2017**, 409, 6379–6386. doi 10.1007/s00216-017-0577-2
50. Маклакова С.Ю., Кучеров Ф.А., Петров Р.А., Гопко В.В., Шипулин Г.А., Зацепин Т.С., Белоглазкина Е.К., Зык Н.В., Мажуга А.Г., Котелянский В.Э. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, 64, 1655–1655. [Maklakova S.Y., Kucherov F.A., Petrov R.A., Gopko V.V., Zatsepin T.S., Beloglazkina E.K., Zyk N.V., Majouga A.G., Koteliensky V.E., Shipulin G.A. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, 64, 1655–1662.] doi 10.1007/s11172-015-1056-6

Synthesis and Affinity of Novel Asialoglycoprotein Receptor Triantennary Ligands

**R. A. Petrov*, S. A. Petrov, D. A. Grishin, I. G. Kolmakov, D. S. Abramchuk,
V. T. Tkachenko, E. A. Vlasova, S. Yu. Maklakova, A. V. Lopukhov,
N. L. Klyachko, and E. K. Beloglazkina**

*Chemistry Department, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia
e-mail: petrovrostaleks@gmail.com

Received May 22, 2022; revised April 11, 2022; accepted April 13, 2022

New triantennary *N*-acetylgalactosamine derivatives of tris(hydroxymethyl)aminomethane were synthesized and used to form complexes with asialoglycoprotein receptor, originally found on hepatocytes. Equilibrium dissociation constants (K_D) of asialoglycoprotein receptor and obtained compounds were measured using surface plasmon resonance spectroscopy technique. The K_D values were in the subnanomolar range, being 6 orders of magnitude lower than the K_D of the complex of the receptor and *N*-acetylgalactosamine, its native ligand. The synthesized ligands exhibit much stronger binding to receptor in comparison to the natural ligand. These results suggest that synthesized ligands are promising agents for the targeted delivery of various therapeutic agents in hepatocytes.

Keywords: targeted delivery, asialoglycoprotein receptor ligands, hepatocellular carcinoma, *N*-acetylgalactosamine derivatives

СИНТЕЗ СПИРО(ПИРРОЛ-2,5'-ПИРРОЛО[2,3-*d*]-ПИРИМИДИНОВ) РЕАКЦИЕЙ ПИРРОЛО[2,1-*c*][1,4]-ОКСАЗИНТРИОНОВ С 6-АМИНОУРАЦИЛОМ

© 2023 г. Н. А. Третьяков, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15

*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 22.03.2022 г.

После доработки 13.09.2022 г.

Принята к публикации 14.09.2022 г.

8-Ароил-3,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионы реагируют с 6-аминоурацилами с образованием 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиалкил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраонов, структура которых подтверждена методом РСА.

Ключевые слова: пирролдион, пирролооксазин, 6-аминоурацил, спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]-пиримидин), рециклизация, РСА

DOI: 10.31857/S0514749223020039, **EDN:** QIZBLZ

ВВЕДЕНИЕ

Моноциклические 1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с 6-амино-1,3-диметилаурацилом с последовательной атакой группами β-СН и NH енаминофрагмента аминаурацила атомов углерода C⁵ и карбонильных групп C³=O или C⁵–C=O пирролдионов с образованием соответствующих мостиковых [1, 2] или спирогетероциклических [2, 3] систем. Бензо[*b*]пиррол-2,3-дионы (изатины) реагируют с 6-аминоурацилами в соотношении 1:1 или 1:2 с первоначальным присоединением групп β-СН или NH енаминофрагмента аминаурацила к атому углерода в положении 3 пирролдионов с образованием соответствующих конденсированных [4] или спирогетероциклических [5–8] систем. Реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных гетероциклическим фрагментом, с 6-аминоурацилом и его замещенными не изучены.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

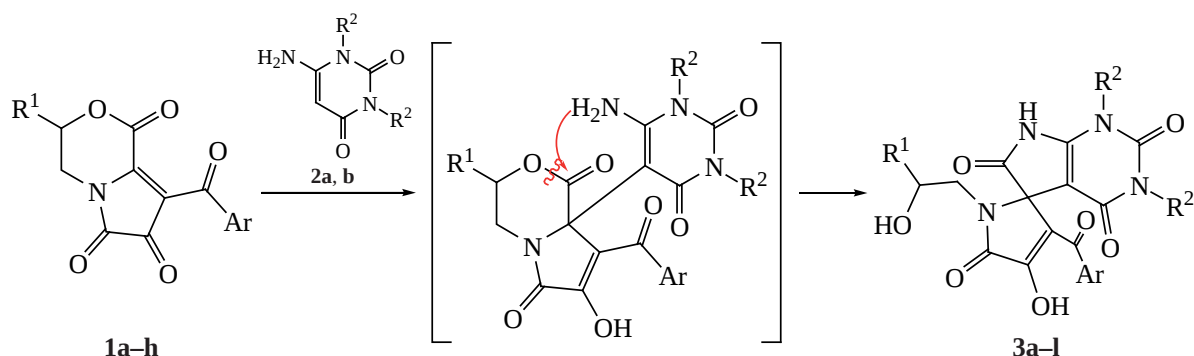
При взаимодействии 8-ароилпирроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазин-1,6,7-трионов **1a–h** с 6-аминоурацилами **2a, b** в безводном ацетонитриле при темпе-

ратуре 80–82°C в течение 0.5–2 ч (до исчезновения ярко-красной окраски исходных пирролооксазинтрионов) получены 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиалкил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраоны **3a–l** (схема 1), структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединений **3c, f** (рис. 1, 2).

Соединения **3a–l** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМСО и ДМФА, трудно растворимые в ацетонитриле, ацетоне, хлороформе и этилацетате, нерастворимые в воде и алканах, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl₃.

В спектрах ИК соединений **3a–l** наблюдаются полосы валентных колебаний спиртовой и енольной групп ОН (3397–3618 и 3065–3236 см^{–1}), аминогрупп N⁷H, N¹H и N³H (для соединений **3a–d**, соответственно, 3345–3473, 3356–3388 и 3165–3173 см^{–1}), лактамных карбонильных групп C²'=O, C⁴'=O, C⁵'=O и C⁶'=O (1717–1758, 1697–1716, 1680–

Схема 1



1, R¹ = H, Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), R¹ = Me, Ar = Ph (**e**), 4-ClC₆H₄ (**f**), 4-BrC₆H₄ (**g**), 4-MeC₆H₄ (**h**); 2, R² = H (**a**), Me (**b**); 3, R¹ = R² = H, Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), R¹ = H, R¹ = Me, Ar = Ph (**e**), 4-ClC₆H₄ (**f**), 4-BrC₆H₄ (**g**), 4-MeC₆H₄ (**h**), R¹ = R² = Me, Ar = Ph (**i**), 4-ClC₆H₄ (**j**), 4-BrC₆H₄ (**k**), 4-MeC₆H₄ (**l**).

1699 и 1645–1675 см⁻¹), ароматической карбонильной группы (1615–1644 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H растворов соединений **3a–l** в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов 2 метиленовых групп, протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствует уширенный синглет протона спиртовой группы OH в области 3.60–6.15 м.д., синглеты протонов групп N¹H в области 10.65–10.68 м.д. и N³H (для соединений **3a–d**) в области 11.55–11.59 м.д., синглет протона группы N⁷H в области 12.00–12.24 м.д. и уширенный синглет протона енольной группы OH в области 12.18–12.56 м.д.

Соединения **3c** (рис. 1) и **3f** (рис. 2) кристаллизуются в centrosymmetric пространственной

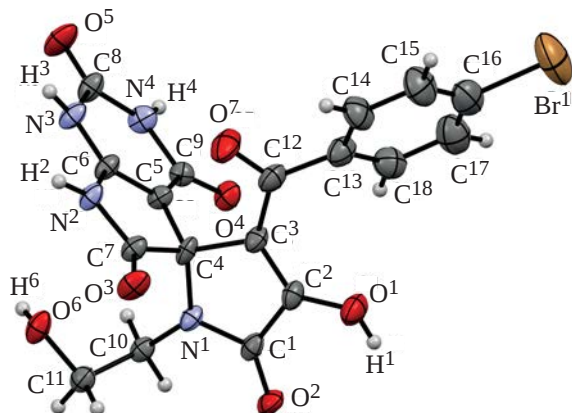


Рис. 1. Структура 3-(4-бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пириимидин)-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраона (**3c**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности

группе триклинной сингонии *P*–1 в виде сольватов с ацетонитрилом. В кристалле соединения **3c** молекула ацетонитрила разупорядочена и при уточнении структуры удалена с использованием процедуры SQUEEZE в программе PLATON [9]. Молекулы обоих соединений в целом имеют близкую геометрию. Пиррольные циклы, содержащие ароматические заместители, плоские (RMSD 0.014 и 0.008 Å для соединений **3c** и **3f** соответственно). Пирролопириимидиновый фрагмент в соединении **3f** (RMSD 0.046 Å) несколько деформирован по сравнению с более плоским фрагментом в соединении **3c** (RMSD 0.025 Å). В кристаллах обоих соединений присутствуют развитые системы ме-

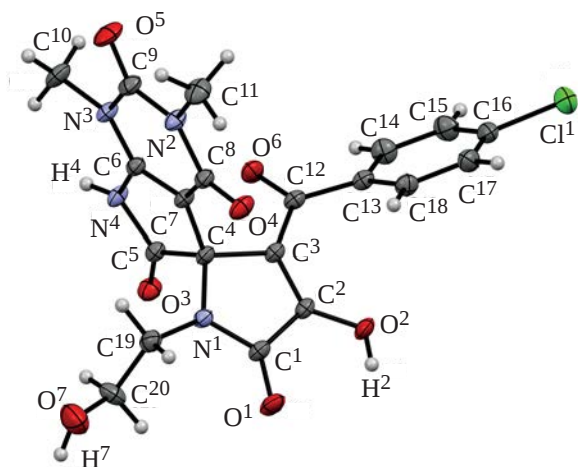


Рис. 2. Структура 3-(4-хлорбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1',3'-диметилспиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пириимидин)-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраона (**3f**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности (молекула сольватного ацетонитрила не изображена)

жмолекулярных водородных связей (МВС) вида $N-H\cdots O$ и $O-H\cdots O$, за счет которых молекулы связаны в бесконечные двумерные сети.

По-видимому, соединения **3** образуются вследствие последовательной атаки группами β -СН и NH енаминофрагмента аминоксантирионов атомов C^{8a} и C^1 пирролооксантирионов **1** и расщепления оксантиринового цикла по связи C^1-O^2 . Схема реакции близка к схеме реакции моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов и 6-аминоксантириона, описанной ранее [2, 3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР 1H – на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (Швейцария), внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Полноту протекания реакций определяли методом ультра ВЭЖХ-МС, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, детектор ESI MS Xevo TQD. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ (пластины Merck Silica gel 60 F₂₅₄ (Германия), элюенты – толуол–этилацетат, 5:1, этилацетат, проявитель – пары йода и УФ излучение 254 нм).

Набор экспериментальных отражений образцов соединений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies (Великобритания)) с CCD-детектором по стандартной методике [МоK $_{\alpha}$ -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [10]. Структуры расшифрованы с помощью программ SHELXS [11] и SHELXT [12] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [13] с графическим интерфейсом OLEX2 [14]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп OH и NH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Исходные пирролооксантирионы **1a–h** синтезированы взаимодействием соответствующих

гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанной методике [15]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Merck Life Science LLC).

3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (3a). К раствору 325 мг (1.20 ммоль) пирролооксантириона **1a** в 5 мл ацетонитрила прибавляли раствор 152 мг (1.20 ммоль) 6-аминоксантириона **2a** в 5 мл ацетонитрила, кипятили 2 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали. Выход 453 мг (95%), т.пл. 258–260°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3478 (ОН), 3414 (N^7H), 3388 (N^1H), 3165 (N^3H), 3114 (C^4OH), 1707 уш, 1672 уш ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^5=O$, $C^6=O$), 1632 (COPh). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.10–3.17 м (1*H*, CH₂), 3.21–3.28 м (1*H*, CH₂), 3.36–3.41 м (2*H*, CH₂), 3.60 уш.с (1*H*, OH), 7.46 т (2*H*_{аром}, J 7.7 Гц), 7.57 т (1*H*_{аром}, J 7.3 Гц), 7.63 д (2*H*_{аром}, J 7.0 Гц), 10.67 с (1*H*, N^1H), 11.57 уш.с (1*H*, N^3H), 12.24 уш.с (1*H*, N^7H). Найдено, %: С 54.46; Н 3.39; N 14.00. C₁₈H₁₄N₄O₇. Вычислено, %: С 54.28; Н 3.54; N 14.07.

Соединения **3b–l** синтезировали аналогично.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-хлорбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (3b). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 306 мг (1 ммоль) пирролооксантириона **1b**. Выход 299 мг (75%), т.пл. 275–277°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3384 (N^1H), 3177 (C^4OH), 1720, 1705, 1697, 1675 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^5=O$, $C^6=O$), 1644 (COAr). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.10–3.17 м (1*H*, CH₂), 3.21–3.28 м (1*H*, CH₂), 3.36–3.40 м (2*H*, CH₂), 3.94 уш.с (1*H*, OH), 7.54 д (2*H*_{аром}, J 8.6 Гц), 7.63 д (2*H*_{аром}, J 8.3 Гц), 10.67 с (1*H*, N^1H), 11.59 уш.с (1*H*, N^3H), 12.24 уш.с (1*H*, N^7H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.8, 56.0, 58.1, 68.0, 82.4, 116.1, 128.3, 130.4, 136.2, 137.4, 150.8, 153.2 (C^4OH), 156.0 ($C^6=O$), 158.4 ($C^4=O$), 165.7 ($C^2=O$), 175.1 ($C^5=O$), 187.8 (COAr). Найдено, %: С 50.32; Н 2.69; N 12.57. C₁₈H₁₃ClN₄O₇. Вычислено, %: С 49.96; Н 3.03; N 12.95.

3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон

(3с). Синтезировали аналогично соединению **3а** из 350 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1с**. Выход 391 мг (82%), т.пл. 290–292°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3548 (ОН), 3473 (N⁷H), 3356 (N¹H), 3173 (N³H), 3065 (C⁴ОН), 1717, 1701, 1695, 1672 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1643 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.10–3.18 м (1H, CH₂), 3.21–3.28 м (1H, CH₂), 3.36–3.40 м (2H, CH₂), 3.83 уш.с (1H, OH), 7.54 д (2H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.69 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 10.68 с (1H, N¹H), 11.59 уш.с (1H, N³H), 12.24 уш.с (1H, N⁷H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 42.8, 58.0, 68.0, 82.4, 116.0, 126.5, 130.5, 131.2, 136.6, 150.8, 153.2 (C⁴ОН), 156.0 (C⁶=O), 158.4 (C⁴=O), 165.7 (C²=O), 175.1 (C⁵=O), 188.0 (COAr). Найдено, %: С 45.67; Н 2.39; N 11.41. C₁₈H₁₃BrN₄O₇. Вычислено, %: С 45.30; Н 2.75; N 11.74.

РСА соединения **3с**: триклинная сингония, пространственная группа *P*–1, C₁₈H₁₃BrN₄O₇, *M* 477.23, *a* 8.6212(18) Å, *b* 9.2167(18) Å, *c* 16.063(3) Å, α 80.169(16)°, β 84.573(16)°, γ 78.695(17)°, *V* 1230.7(4) Å³, *Z* 2, *d*_{выч} 1.288 г/см³, μ 1.710 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0794 [для 2123 отражений с *I* > 2σ(*I*)], *wR*₂ 0.2595 (для всех 5715 независимых отражений), *S* 0.949.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-метилбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (3d). Синтезировали аналогично соединению **3а** из 285 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1d**. Выход 383 мг (93%), т.пл. 288–290°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3516 (ОН), 3414 (N⁷H), 3366 (N¹H), 3169 (N³H), 3072 (C⁴ОН), 1740, 1716, 1698, 1659 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1615 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.36 с (3H, CH₃), 3.13 д (1H, CH₂, *J* 7.8 Гц), 3.20–3.28 м (1H, CH₂), 3.34–3.42 м (2H, CH₂), 6.15 уш.с (1H, OH), 7.26 д (2H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.55 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 10.65 с (1H, N¹H), 11.55 уш.с (1H, N³H), 12.23 уш.с (1H, N⁷H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 42.8, 58.1, 64.8, 68.1, 74.1, 82.5, 86.6, 116.7, 128.6, 128.8, 134.9, 143.0, 150.9, 155.1 (C⁴ОН), 156.0 (C⁶=O), 158.4 (C⁴=O), 166.0 (C²=O), 175.2 (C⁵=O), 188.6 (COAr), 196.4. Найдено, %: С 55.34; Н 3.91; N 13.59. C₁₉H₁₆N₄O₇. Вычислено, %: С 55.34; Н 3.91; N 13.59.

3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1',3'-диметилспиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон

(3е). Синтезировали аналогично соединению **3а** из 271 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1а** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 307 мг (72%), т.пл. 204–206°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3618 (ОН), 3396 (N⁷H), 3114 (C⁴ОН), 1758, 1706, 1699, 1658 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1626 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.07 с (3H, CH₃), 3.20–3.25 м (2H, CH₂), 3.40 с (3H, CH₃), 3.38–3.42 м (2H, CH₂), 4.42 уш.с (1H, OH), 7.46 т (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.57 т (1H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.64 д (2H_{аром}, *J* 7.1 Гц), 12.07 с (1H, N⁷H), 12.48 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1, 31.4, 42.8, 58.2, 68.9, 82.6, 116.4, 128.1, 128.6, 132.6, 137.5, 150.9, 152.8 (C⁴ОН), 155.7 (C⁶=O), 156.7 (C⁴=O), 165.9 (C²=O), 175.1 (C⁵=O), 188.9 (COAr). Найдено, %: С 56.70; Н 3.89; N 12.79. C₂₀H₁₈N₄O₇. Вычислено, %: С 56.34; Н 4.26; N 13.14.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1',3'-диметил-3-(4-хлорбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (3f). Синтезировали аналогично соединению **3а** из 306 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1b** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 350 мг (76%), т.пл. 206–208°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3526 (ОН), 3464 (N⁷H), 3189 (C⁴ОН), 1728, 1711, 1690, 1661 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1643 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.07 с (3H, CH₃), 3.19–3.25 м (2H, CH₂), 3.40 с (3H, CH₃), 3.38–3.41 м (2H, CH₂), 4.59 уш.с (1H, OH), 7.54 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.63 д (2H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 12.07 с (1H, N⁷H), 12.56 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.0 (Me), 31.4 (Me), 42.8, 58.1, 68.8, 82.5, 116.0, 128.3, 130.4, 136.1, 137.4, 150.9, 153.3 (C⁴ОН), 155.7 (C⁶=O), 156.7 (C⁴=O), 165.7 (C²=O), 175.0 (C⁵=O), 187.6 (COAr). Найдено, %: С 52.51; Н 3.37; N 11.79. C₂₀H₁₇ClN₄O₇. Вычислено, %: С 52.13; Н 3.72; N 12.16.

РСА соединения **3f**: триклинная сингония, пространственная группа *P*–1, C₂₀H₁₇ClN₄O₇·C₂H₃N, *M* 962.70, *a* 8.5007(12) Å, *b* 10.5312(15) Å, *c* 13.1221(16) Å, α 112.931(13)°, β 94.152(11)°, γ 96.228(12)°, *V* 1067.0(3) Å³, *Z* 1, *d*_{выч} 1.498 г/см³, μ 0.234 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0588 [для 3600 отражений с *I* > 2σ(*I*)], *wR*₂ 0.1687 (для всех 4944 независимых отражений), *S* 1.032.

3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1',3'-диметилспиро(пиррол-2,5'-

пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (3g). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 350 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1c** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 374 мг (74%), т.пл. 213–215°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3526 (ОН), 3464 (N⁷H), 3228 (C⁴ОН), 1727, 1710, 1686, 1659 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1642 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.07 с (3H, CH₃), 3.21–3.25 м (2H, CH₂), 3.40 с (3H, CH₃), 3.38–3.42 м (2H, CH₂), 4.58 уш.с (1H, OH), 7.55 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.69 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 12.08 с (1H, N⁷H), 12.50 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.0, 31.4, 42.8, 58.1, 68.8, 82.5, 116.0, 126.5, 130.5, 131.2, 136.5, 150.9, 153.3 (C⁴ОН), 155.7 (C⁶=O), 156.7 (C⁴=O), 165.7 (C²=O), 175.0 (C⁵=O), 187.8 (COAr). Найдено, %: C 47.90; H 3.02; N 10.72. C₂₀H₁₇BrN₄O₇. Вычислено, %: C 47.54; H 3.39; N 11.09.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1',3'-диметил-3-(4-метилбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (3h). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 285 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1d** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 326 мг (74%), т.пл. 201–203°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3532 (ОН), 3463 (N⁷H), 3177 (C⁴ОН), 1727, 1709, 1686, 1661 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1637 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.35 с (3H, CH₃), 3.07 с (3H, CH₃), 3.21–3.25 м (2H, CH₂), 3.40 с (3H, CH₃), 3.38–3.42 м (2H, CH₂), 4.54 уш.с (1H, OH), 7.26 д (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.56 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 12.05 с (1H, N⁷H), 12.21 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.0, 27.0, 31.3, 42.8, 58.2, 69.0, 82.6, 116.6, 128.6, 128.9, 134.8, 143.0, 150.9, 152.2 (C⁴ОН), 155.7 (C⁶=O), 156.6 (C⁴=O), 166.0 (C²=O), 175.1 (C⁵=O), 188.5 (COAr). Найдено, %: C 57.64; H 4.22; N 12.33. C₂₁H₂₀N₄O₇. Вычислено, %: C 57.27; H 4.58; N 12.72.

3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-1',3'-диметилспиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (3i). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 285 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1e** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 348 мг (79%), т.пл. 261–263°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3475 (ОН), 3432 (N⁷H), 3236 (C⁴ОН), 1723, 1697, 1680, 1645 (C²=O,

C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1620 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.00 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 2.99 д.д (1H, CH₂, *J* 13.7, 6.0 Гц), 3.07 с (3H, CH₃), 3.22 д.д (1H, CH₂, *J* 13.6, 7.0 Гц), 3.40 с (3H, CH₃), 3.68–3.78 м (1H, CH), 4.53 уш.с (1H, OH), 7.46 т (2H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.57 т (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.64 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 12.01 с (1H, N⁷H), 12.24 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.9 (CH₃), 27.1, 31.4, 48.1, 64.3, 69.1, 82.6, 116.6, 128.0, 128.6, 132.5, 137.5, 150.9, 152.7 (C⁴ОН), 155.7 (C²=O), 156.8 (C⁴=O), 166.4 (C⁵=O), 175.2 (C⁶=O), 189.0 (COAr). Найдено, %: C 57.64; H 4.21; N 12.36. C₂₁H₂₀N₄O₇. Вычислено, %: C 57.27; H 4.58; N 12.72.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-1',3'-диметил-3-(4-хлорбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (3j). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 320 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1f** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 304 мг (64%), т.пл. 234–236°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3477 (ОН), 3403 (N⁷H), 3200 (C⁴ОН), 1724, 1695 уш, 1658 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1636 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 2.99 д.д (1H, CH₂, *J* 13.8, 6.1 Гц), 3.07 с (3H, CH₃), 3.22 д.д (1H, CH₂, *J* 13.3 Гц, 6.8 Гц), 3.40 с (3H, CH₃), 3.66–3.76 м (1H, CH), 4.37 уш.с (1H, OH), 7.54 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.63 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 12.04 с (1H, N⁷H), 12.56 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.9 (CH₃), 27.1, 31.4, 48.1, 64.3, 69.0, 82.5, 116.3, 128.3, 130.4, 136.2, 137.4, 150.9, 153.2 (C⁴ОН), 155.7 (C²=O), 156.8 (C⁴=O), 166.2 (C⁵=O), 175.1 (C⁶=O), 187.7 (COAr). Найдено, %: C 53.50; H 3.67; N 11.44. C₂₁H₁₉ClN₄O₇. Вычислено, %: C 53.12; H 4.03; N 11.80.

3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-1',3'-диметилспиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (3k). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 364 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1g** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 426 мг (82%), т.пл. 211–213°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3476 (ОН), 3402 (N⁷H), 3160 (C⁴ОН), 1722, 1703, 1694, 1657 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1635 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 д (3H, CH₃, *J* 5.9 Гц), 2.99 д.д (1H, CH₂, *J* 13.8, 6.0 Гц), 3.07 с (3H, CH₃), 3.22 д.д (1H,

CH₂, *J* 13.9, 7.3 Гц), 3.40 с (3H, CH₃), 3.66–3.74 м (1H, CH), 4.42 уш.с (1H, OH), 7.55 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.69 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 12.04 с (1H, N⁷H), 12.34 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.9 (CH₃), 27.1, 31.4, 48.1, 64.3, 69.0, 82.5, 116.2, 128.5, 130.54, 131.2, 136.5, 150.9, 153.2 (C^{4'}OH), 155.7 (C^{2'}=O), 156.8 (C^{4'}=O), 166.2 (C^{5'}=O), 175.1 (C^{6'}=O), 187.9 (COAr). Найдено, %: C 48.95; H 3.32; N 10.41. C₂₁H₁₉BrN₄O₇. Вычислено, %: C 48.57; H 3.69; N 10.79.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-1',3'-диметил-3-(4-метилбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'-(1H,1'H,-3'H,7'H)-тетраон (3l). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 299 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1h** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 391 мг (86%), т.пл. 207–209°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3397 (OH), 3345 (N⁷H), 3184 (C^{4'}OH), 1724, 1703, 1697, 1659 (C^{2'}=O, C^{4'}=O, C^{5'}=O, C^{6'}=O), 1640 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.99 д (3H, CH₃, *J* 6.1 Гц), 2.36 с (3H, CH₃), 2.99 д.д (1H, CH₂, *J* 13.7, 5.9 Гц), 3.07 с (3H, CH₃), 3.21 д.д (1H, CH₂, *J* 13.7, 7.1 Гц), 3.40 с (3H, CH₃), 3.67–3.75 м (1H, CH), 4.52 уш.с (1H, OH), 7.26 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 7.55 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 12.00 с (1H, N⁷H), 12.18 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.9 (CH₃), 27.0, 31.4, 48.1, 64.3, 69.0, 82.5, 116.8, 128.1, 128.6, 128.8, 134.9, 143.0, 150.9, 154.8 (C^{4'}OH), 155.7 (C^{2'}=O), 156.7 (C^{4'}=O), 166.4 (C^{5'}=O), 175.2 (C^{6'}=O), 188.6 (COAr). Найдено, %: C 58.51; H 4.52; N 11.97. C₂₂H₂₂N₄O₇. Вычислено, %: C 58.15; H 4.88; N 12.33.

Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 2160603 (**3c**) и 2160602 (**3f**), и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенная реакция представляет собой новый удобный препаративный метод синтеза труднодоступных функционально замещенных спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидинов).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

РСА выполнены при поддержке Минобрнауки РФ (проект FSNF-2023-0004).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Третьяков Никита Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6375-9407>

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

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-4450>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Денисламова Е.С., Банникова Ю.Н., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2009**, 45, 1272–1273. [Denislamova E.S., Bannikova Yu.N., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 1264–1265.] doi 10.1134/S1070428009080302
- Денисламова Е.С., Бубнов Н.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2011**, 47, 915–918. [Denislamova E.S., Bubnov N.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 933–936.] doi 10.1134/S1070428011060170
- Силайчев П.С., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2013**, 49, 958–959. [Silaichev P.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 945–946.] doi 10.1134/S1070428013060298
- ElKalyoubi S., Fayed E. *J. Chem. Res.* **2016**, 40, 771–776. doi 10.3184/174751916X14798125870610
- Mohammadizadeh M.R., Azizian J., Teimouri F., Mohammadi A.A., Karimi A.R., Tamari E. *Can. J. Chem.* **2008**, 86, 925–929. doi 10.1139/V08-117
- Dabiri M., Azimi S.C., Khavasi H.R., Bazgir A. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 7307–7311. doi 10.1016/j.tet.2008.05.063
- Ghahremanzadeh R., Azimi S.C., Gholami N., Bazgir A. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 1617–1620. doi 10.1248/cpb.56.1617
- Baradarani M.M., Farshi H., Khodaie M., Fazlalahi H.Z., Rashidi A., Joulec J.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 55, 91–96. doi 10.1002/jhet.3008
- Spek A.L. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, 71, 9–18. doi 10.1107/S2053229614024929
- CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, 64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370

13. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
14. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339. doi 10.1107/S0021889808042726
15. Третьяков Н.А., Шаврина Т.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 791–793. [Tretyakov N.A., Shavrina T.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 719–720.] doi 10.1134/S1070428019050221

Synthesis of Spiro(pyrrol-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine)-2',4',5,6'-tetraones by the Reaction of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]-oxazinetriones with 6-Aminopyrimidine-2,4-diones

N. A. Tretyakov, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

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

**e-mail: koh2@psu.ru*

Received May 22, 2022; revised September 13, 2022; accepted September 14, 2022

8-Aroyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,6,7-triones react with 6-aminopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-diones to form 3-aroyle-4-hydroxy-1-(2-hydroxyalkyl)spiro(pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-tetraones, the structure of which was confirmed by X-ray diffraction analysis.

Keywords: pyrroldione, pyrrolooxazine, 6-aminopyrimidine, spiro(pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine), recycling, X-ray structural analysis

ПУШ-ПУЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ 2,4,6-ТРИАРИЛПИРИМИДИНОВ. СИНТЕЗ 2,4-ДИАРИЛ-6- И 2-АРИЛ-4,6-БИС{4-[(E)- 2-АРИЛВИНИЛ]ФЕНИЛ}ПИРИМИДИНОВ

© 2023 г. А. А. Арутюнян^{a, b, *}, М. С. Сафарян^b, С. В. Диланян^b,
Г. А. Паносян^b, Г. Г. Данагулян^{a, b}

^a Российско-Армянский (Славянский) университет, Армения, 0051 Ереван, ул. Овсена Эмина, 123

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

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

Поступила в редакцию 23.03.2022 г.

После доработки 10.04.2022 г.

Принята к публикации 11.04.2022 г.

Конденсацией гидрохлоридов бензамидина и 4-(метил-, 4-бутоксид)бензамидина с (E)-1,3-диарил-2-пропен-1-онами в спирте в присутствии КОН синтезированы ранее неописанные 2,4,6-триарилпириимидины. Последние введены во взаимодействие с (E)-N-(2-хлорфенил)-1-арилметаниминами в системе КОН/LiH/ДМФА с получением 2,4-диарил-6- и 2-арил-4,6-бис{4-[(E)-2-арилвинил]фенил}пириимидинов.

Ключевые слова: ариламидины, (E)-1,3-диарил-2-пропен-1-оны, 2,4,6-триарилзамещенные пириимидины, (E)-N-(2-хлорфенил)-1-арилметанимины, 2,4-диарил-6-{4-[(E)-2-арилвинил]фенил}пириимидины, 2-арил-4,6-бис{4-[(E)-2-арилвинил]фенил}пириимидины

DOI: 10.31857/S0514749223020040, **EDN:** QJDNCY

ВВЕДЕНИЕ

Пириимидины с ненасыщенными боковыми цепями представляют значительный интерес для создания новых материалов для оптоэлектроники и химической фотоники, таких как светоизлучающие диоды (OLED), полевые транзисторы (OFET), солнечные батареи, люминесцентные сенсоры, экосенсоры и др. [1–4].

Ранее нами описаны методы синтеза исходных 2,4,6-триарилзамещенных пириимидинов, которые введены в так называемую реакцию «анил-синтеза» с получением различных комбинаций полнотью π -сопряженных 2-, 4- и 6-{4-[(E)-арил]-фенил}пириимидинов [5, 6]. Соединения такого типа, имеющие протяженные цепи π -сопряжения, способны к образованию комплексов с переносом заряда, интенсивно поглощающих излучение ультрафиолетового (УФ), видимого и инфракрасного (ИК) диапазонов спектра [7].

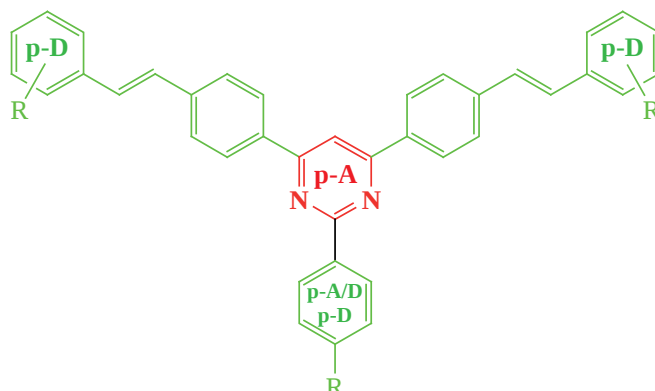
Цель представленной работы – синтез новых пириимидинов указанного типа для последующего изучения их оптико-электронных и биологических свойств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее сообщение является продолжением исследований по получению новых пириимидинов, функционализированных ароматическими и гетероароматическими заместителями с электронодонорными и электроноакцепторными свойствами.

Структурная особенность описываемых пириимидинов заключается в том, что пириимидин служит в качестве электроноакцепторного центрального звена и в положении 2 кольца замещен

Схема 1



фенильной группой с $\pm M$ - или $+M$ -эффектом, а в положениях 4 и 6 кольца симметрично функционализирован бис[(*E*)-4-арилвинил]фенильными заместителями с терминальными электронодонорными фенильными группами, что в конечном счете формирует молекулярный ансамбль по типу донор–акцептор–донор (D–A–D).

Схематично электронное строение синтезированных пириимидинов представлено на схеме 1.

В синтезированных новых пуш-пульных системах цепи π -сопряжения охватывают центральное ядро пириимидина и 5 ароматических колец и обеспечивают внутримолекулярный перенос заряда, что, в свою очередь, обуславливает их интенсивную люминесценцию в растворе ДМФА. Отметим, что (*E*)-1,3-диарил-2-пропен-1-оны (халконы) известны не только в качестве эффективных синтонов для синтеза арилзамещенных пириимидинов, но и проявляют широкий спектр биологической активности [8, 9], а также используются в исследованиях по конструированию фотовольтаических

материалов, в частности, (*E*)-3-[4-(диметиламино)-фенил]-1-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он (DAP) [10]. Таким образом, 2,4,6-триарилзамещенные пириимидины, сочетающие в структуре фрагменты замещенных халконов и ариламидинов (схема 2), ожидаемо могут проявлять сходные биологические и фотофизические свойства.

Синтез целевых соединений проведен по схеме 3.

На начальной стадии синтеза взаимодействием гидрохлоридов бензамидинов **1a–c** с (*E*)-3-арил-1-(арил)проп-2-ен-1-онами **2a–g** в этаноле в присутствии 2 экв КОН получены исходные 2,4,6-триарилзамещенные пириимидины **3a–f**. Используемые в синтезе (*E*)-3-арил-1-(арил)проп-2-ен-1-оны **2b–g** получали по описанным методам. 4,6-Ди(*пара*-толил)-2-фенилпириимидин **3g** – ранее описанное соединение, а пириимидин **3h** получен конденсацией бензамидина с неочищенным продуктом взаимодействия 1-(4-пропокси-3-хлорфенил)-этан-1-она с бензальдегидом.

Схема 2

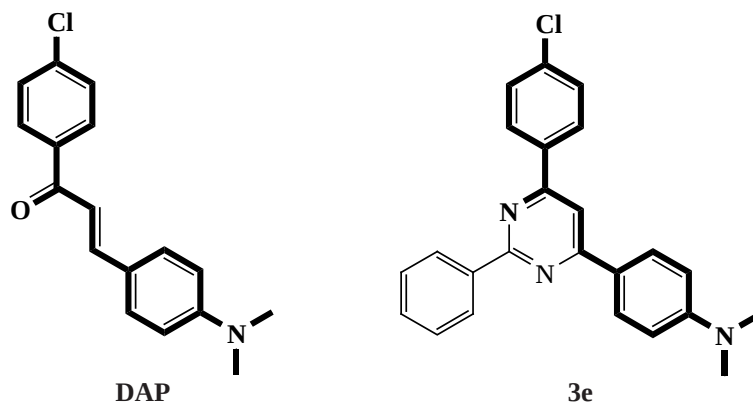
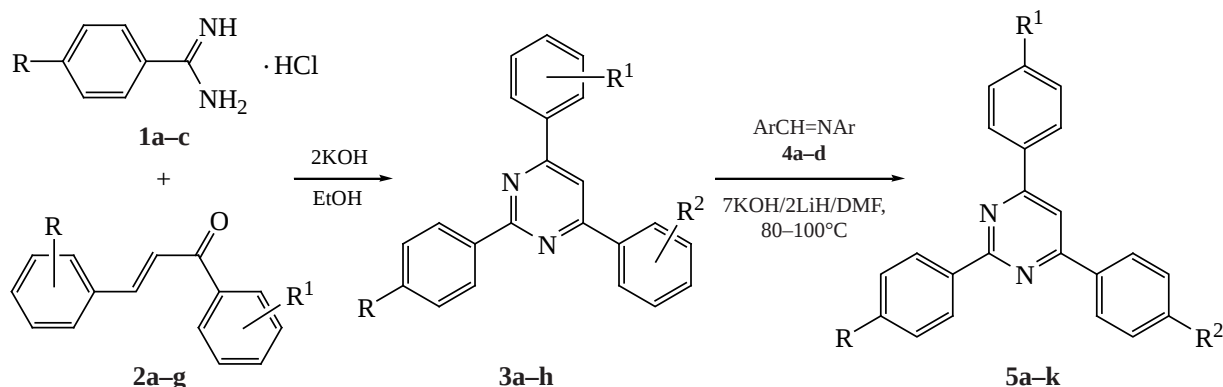


Схема 3



1a-c, R = H (**a**), 4-Me (**b**), 4-BuO (**c**); **2a-e**, R = 4-Me, R¹ = 4-PrO (**a**), R = 4-Me, R¹ = 4-MeO (**b**), R = H, R¹ = 3-Cl-4-MeO (**c**), R = 4-Me, R¹ = 4-Me (**d**), R = 2-F, R¹ = 4-Me (**e**), R = 4-N(Me)₂, R¹ = 4-Cl (**f**), R = H, R¹ = H (**g**); **3a-h**, R = H, R¹ = 4-Me, R² = 4-PrO (**a**), R = H, R¹ = 4-Me, R² = 4-MeO (**b**), R = 4-MeO, R¹ = H, R² = 3-Cl-4-MeO (**c**), R = H, R¹ = 2-F, R² = 4-Me (**d**), R = H, R¹ = 4-Cl, R² = 4-N(Me)₂ (**e**), R = 4-BuO, R¹ = 4-Me, R² = 4-Me (**f**); R = H, R¹ = 4-Me, R² = 4-Me (**g**), R = H, R¹ = 3-Cl-4-PrO, R² = H (**h**); **4a-d**, Ar, Ar¹ = Ph, Ph (**a**), Ar = 4-MeOC₆H₄, Ar¹ = 2-ClC₆H₄ (**b**), Ar = 4-*i*-PrOC₆H₄, Ar¹ = 2-ClC₆H₄ (**c**), Ar = 4-*i*-PrC₆H₄, Ar¹ = 2-ClC₆H₄ (**d**); **5a-k**, R = H, R¹ = 4-MeO, R² = CH=CH-C₆H₅ (**a**), R = H, R¹ = 4-PrO, R² = CH=CH-C₆H₅ (**b**), R = H, R¹ = 4-PrO, R² = CH=CH-(4-MeOC₆H₄) (**c**), R = H, R¹ = 4-PrO, R² = CH=CH-4-*i*-PrOC₆H₄ (**d**), R = H, R¹ = 4-PrO, R² = CH=CH-(2-MeO-3-MeOC₆H₃) (**e**), R = H, R¹ = CH=CH-C₆H₅, R² = CH=CH-C₆H₅ (**f**), R = H, R¹ = CH=CH-(4-MeOC₆H₄), R² = CH=CH-(4-MeOC₆H₄) (**g**), R = H, R¹ = CH=CH-(4-*i*-Pr)C₆H₄, R² = CH=CH-(4-*i*-Pr)C₆H₄ (**h**), R = H, R¹ = CH=CH-(2-MeO-3-MeOC₆H₃), R² = CH=CH-(2-MeO-3-MeOC₆H₃) (**i**), R = 4-BuO, R¹ = CH=CH-C₆H₅, R² = CH=CH-C₆H₅ (**j**), R = 4-BuO, R¹ = CH=CH-(2-MeO-3-MeOC₆H₃), R² = CH=CH-(2-MeO-3-MeOC₆H₃) (**k**).

Отметим, что как и в ранее описанном синтезе [11], реакция конденсации ариламидинов **1a-c** с (*E*)-3-арил-1-(арил)проп-2-ен-1-онами **2a-g** сопровождается протекающими одновременно процессами дегидрирования-ароматизации с формированием ароматического пиримидинового кольца.

Синтезированные таким образом 6-*пара*-толилзамещенные пиримидины **3a, b** и 4,6-ди-*пара*-толилзамещенные пиримидины **3f, g** введены во взаимодействие с (*E*)-*N*-(2-хлорфенил)-1-арилметаниминами **4a-d** в системе KOH/LiH/ДМФА с получением 2-арил-4-(4-арилвинил)фенилпиримидинов и 2-арил-4,6-ди(4-арилвинил)фенилпиримидинов **5a-k**.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопией ¹H и ¹³C; при отнесении сигналов использованы 2D-спектры NOESY и HMQC.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители перед использованием очищали перегонкой и сушили общепринятыми методами,

кристаллические исходные соединения получали перекристаллизацией из соответствующего растворителя. ИК спектры снимали на приборе Nicolet Avatar 330 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на приборе Varian «Mercury-300 VX» с частотой 300.80 и 75.46 МГц, соответственно, в растворах ДМСО-*d*₆, ДМСО-*d*₆-CCl₄ (1:3), внутренний стандарт – ТМС.

Элементный анализ осуществлен на автоматическом элементном анализаторе [Euro EA 3000 (Eurovektor, Италия)]. ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системе этилацетат-бензол (1:10), проявление УФ-светом.

(*E*)-1-(4-Пропоксифенил)-3-(*n*-толил)проп-2-ен-1-он (2a). К раствору 1.78 г (0.01 моль) 1-(4-пропоксифенил)этан-1-она [12] и 1.2 г (0.01 моль) 4-метилбензальдегида в 40 мл 96%-ного этанола прибавляли при охлаждении проточной водой 0.56 г (0.01 моль) КОН, оставляли на сутки при комнатной температуре. Образовавшуюся густую суспензию нейтрализовали 3%-ным раствором АсОН, оставляли на холоду 4 ч, отфильтрованный

и промытый водой осадок сушили при комнатной температуре. Выход 2.35 г (84.0%), порошок кремового цвета, т.пл. 109–111°C (диоксан), R_f 0.52 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1653 (CO), 1594, 1568 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.07 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.4 Гц), 1.77–1.89 м (2H, CH_3CH_2), 2.40 с (3H, CH_3), 4.02 т (2H, OCH_2 , J 6.5 Гц), 6.93–6.99 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 7.18–7.23 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.59–7.64 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.64 с (2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 8.01–8.06 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.0 (CH_3), 20.9 (CH_2), 21.8 (CH_3), 68.9 (OCH_2), 113.7 (2CH), 120.5 (CH), 128.0 (2CH), 129.0 (2CH), 130.2 (2CH), 130.4, 132.0, 139.5, 142.6 (CH), 162.2, 186.4 (CO). Найдено, %: С 81.65; Н 7.07. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 81.40; Н 7.19.

2,4,6-Триарилпиримидины 3a–f (общая методика). Смесь 0.01 моль гидрохлорида бензамидинов **1a–c**, 0.01 моль (*E*)-3-арил-1-(арил)проп-2-ен-1-онов **2a–g** и 1.12 г (0.02 моль) КОН в 40 мл этанола кипятили с обратным холодильником 5 ч, упаривали растворитель, добавляли 40 мл воды, выпавший продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из 80%-ной АсОН.

2-Фенил-4-(4-пропоксифенил)-6-(пара-толил)пиримидин (3a) получен взаимодействием 1.56 г (0.01 моль) гидрохлорида бензамидина (**1a**) и 2.80 г (0.01 моль) (*E*)-1-(4-пропоксифенил)-3-(*n*-толил)проп-2-ен-1-она (**2a**). Выход 3.10 г (80.3%), порошок кремового цвета, т.пл. 93–95°C, R_f 0.56 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1606, 1587 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.10 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.79–1.91 м (2H, CH_2), 2.46 с (3H, CH_3), 4.01 т (2H, OCH_2 , J 6.5 Гц), 6.98–7.03 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 7.30–7.35 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.45–7.55 м (3H, $\text{H}^{3,4,5}$, C_6H_5), 8.09 с (1H, H^5 пиримидин), 8.23–8.28 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 8.29–8.34 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 8.65–8.70 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.1 (CH_3), 20.9 (CH_2), 21.9 (CH_3), 68.9 (OCH_2), 108.3 (CH), 113.9 (2CH), 126.7 (2CH), 127.6 (2CH), 127.8 (2CH), 128.3 (2CH), 128.8 (2CH), 128.9, 129.7 (CH), 134.2, 137.8, 139.8, 160.8, 163.0, 163.2, 163.3. Найдено, %: С 82.28; Н 6.13; N 7.10. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 82.07; Н 6.36; N 7.36.

4-(4-Метоксифенил)-6-(пара-толил)-2-фенилпиримидин (3b) получен взаимодействием

1.56 г (0.01 моль) гидрохлорида бензамидина (**1a**) и 2.52 г (0.01 моль) (*E*)-3-(4-метоксифенил)-1-(пара-толил)проп-2-ен-1-она (**2b**) [11]. Выход 2.80 г (79.5%), порошок кремового цвета, т.пл. 148–150°C, R_f 0.48 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1608, 1588. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.47 с (3H, CH_3), 3.90 с (3H, CH_3O), 7.02–7.07 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{O}$), 7.31–7.36 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.46–7.54 м (2H, $\text{H}^{3,4,5}$, C_6H_5), 8.16 с (1H, H^5 пиримидин), 8.25–8.30 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 8.33–8.38 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{O}$), 8.63–8.68 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.9 (CH_3), 54.7 (CH_3O), 108.5 (CH), 113.6 (2CH), 126.8 (2CH), 127.6 (2CH), 127.8 (2CH), 128.4 (2CH), 128.8 (2CH), 129.1, 129.7 (2CH), 134.1, 137.8, 139.9, 161.3, 163.0, 163.3, 163.4. Найдено, %: С 81.55; Н 5.93; N 7.70. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 81.79; Н 5.72; N 7.95.

4-(4-Метокси-3-хлорфенил)-2-(пара-толил)-4-фенилпиримидин (3c) получен взаимодействием 1.70 г (0.01 моль) гидрохлорида 4-метилбензамидина (**1b**) и 2.72 г (0.01 моль) (*E*)-1-(4-метокси-3-хлорфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она (**2c**) [12]. Выход 2.35 г (84.0%), порошок кремового цвета, т.пл. 187–189°C, R_f 0.27 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1673, 1596 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.47 с (3H, MeC_6H_4), 4.01 с (3H, OCH_3), 7.19 д (1H, H^5 , C_6H_3 , J 8.7 Гц), 7.50–7.58 м (3H, $\text{H}^{3,4,5}$, C_6H_5), 8.24 с (1H, H^5 пиримидин), 8.35 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 8.7, 2.2 Гц), 8.45 д (1H, H^2 , C_6H_3 , J 2.2 Гц), 8.38–8.43 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_5), 8.51–8.55 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_4), 7.27–7.33 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.0 (CH_3), 55.6 (OCH_3), 108.9 (CH), 111.7 (CH), 122.1, 126.8 (CH), 126.9 (2CH), 127.8 (2CH), 128.0 (2CH), 128.4 (2CH), 128.5 (CH), 130.0, 130.02, 134.9, 136.8, 139.6, 156.4, 162.2, 163.3, 163.7. Найдено, %: С 74.28; Н 5.15; Cl 8.86; N 7.48. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 74.51; Н 4.95; Cl 9.16; N 7.24.

6-(пара-Толлил)-2-фенил-4-(2-фторфенил)пиримидин (3d) получен взаимодействием 1.56 г (0.01 моль) гидрохлорида бензамидина (**1a**) и 2.40 г (0.01 моль) (*E*)-3-(*n*-толил)-1-(2-фторфенил)проп-2-ен-1-она (**2d**) [13]. Выход 2.70 г (79.4%), порошок кремового цвета, т.пл. 138–140°C, R_f 0.65 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610, 1589 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.47 с (3H, CH_3), 7.27 д.д (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J 11.7, 8.2, 1.0 Гц),

7.31–7.35 м (2H, H^{3,5}, C₆H₄CH₃), 7.37 д.д.д (1H, C₆H₄F, *J* 7.7, 7.4, 1.2 Гц), 7.47–7.60 м (4H_{аром}), 8.12 д (1H, H⁵_{пиримидин}, *J* 1.5 Гц), 8.16–8.20 м (2H, H^{2,6}, C₆H₄CH₃), 8.36 т.д (1H, C₆H₄F, *J* 7.9, 1.9 Гц), 8.61–8.67 м (2H, H^{2,6}, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.9 (CH₃), 113.3 д (CH, *J*_{C,F} 11.6 Гц), 115.9 д (CH, *J*_{C,F} 23.0 Гц), 124.1 д (*J*_{C,F} 3.4 Гц), 125.0 д (*J*_{C,F} 10.3 Гц), 126.6 (2CH), 127.7 (2CH), 127.8 (2CH), 129.0 (2CH), 130.0 (CH), 130.5 д (CH, *J*_{C,F} 2.6 Гц), 131.5 д (CH, *J*_{C,F} 8.8 Гц), 133.8, 137.4, 140.2, 160.0 д (*J*_{C,F} 2.6 Гц), 160.7 д (*J*_{C,F} 251.5 Гц), 163.4, 163.6. Найдено, %: С 81.33; Н 5.25; F 5.30; N 8.47. C₂₃H₁₇FN₂. Вычислено, %: С 81.16; Н 5.03; F 5.58; N 8.23.

4-[(4-Диметиламино)фенил]-2-фенил-6-(4-хлорфенил)пиримидин (3e) получен взаимодействием 1.56 г (0.01 моль) гидрохлорида бензамидина (**1a**) и 2.85 г (0.01 моль) (*E*)-3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-она (**2e**) [10]. Выход 2.70 г (79.4%), порошок желтого цвета, т.пл. 162–164°C, *R*_f 0.44 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1610, 1589 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.11 с [6H, (CH₃)₂], 6.84–6.93 м [2H, H^{3,5}, C₆H₄N(CH₃)₂], 7.44–7.56 м (5H, H^{3,5}, C₆H₄Cl, H^{3,4,5}, C₆H₅), 8.15 с (1H, H⁵_{пиримидин}), 8.27–8.32 м [2H, H^{2,6}, C₆H₄N(CH₃)₂], 8.37–8.42 м (2H, H^{2,6}, C₆H₄Cl), 8.61–8.66 м (2H, H^{2,6}, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 40.0 (2CH₃), 108.0 (CH), 111.8 (2CH), 127.6 (2CH), 127.7 (2CH), 128.1 (2CH), 128.2 (2CH), 128.3 (2CH), 129.7 (CH), 135.6, 135.8, 137.8, 161.8, 163.0, 163.9. Найдено, %: С 74.55; Н 5.47; Cl 9.30; N 11.08. C₂₄H₂₀ClN₃. Вычислено, %: С 74.70; Н 5.22; Cl 9.19; N 10.89.

2-(4-Бутоксифенил)-4,6-ди(пара-толил)пиримидин (3f) получен взаимодействием 2.28 г (0.01 моль) гидрохлорида 4-бутоксibenзамидина (**1c**) [14] и 2.36 г (0.01 моль) (*E*)-1,3-ди-*n*-толилпроп-2-ен-1-она (**2a**) [11]. Выход 3.60 г (88.2%), порошок кремового цвета, т.пл. 161–163°C, *R*_f 0.61 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1605, 1585 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.03 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.4 Гц), 1.50–1.62 м (2H, CH₂CH₃), 1.77–1.86 м (2H, CH₂C₂H₅), 2.47 с (6H, 2CH₃), 4.06 т (2H, OCH₂, *J* 6.4 Гц), 6.94–6.99 м (2H, H^{3,5}, C₆H₄BuO), 7.30–7.35 м (4H, 2H^{3,5}, 2C₆H₄CH₃), 8.09 с (1H, H⁵_{пиримидин}), 8.22–8.27 м (4H, 2H^{2,6}, C₆H₄CH₃), 8.55–8.60 м (2H, H^{2,6}, C₆H₄BuO).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.4 (CH₃), 18.7 (CH₂), 20.9 (2CH₃), 30.7 (CH₂), 66.8 (OCH₂), 108.2, 113.5 (2C), 126.7 (4C), 128.8 (4C), 129.3 (2C), 130.1, 134.2 (2C), 139.8 (2C), 160.6, 163.1, 163.4 (2C). Найдено, %: С 82.44; Н 7.07; N 6.67. C₂₈H₂₈N₂O. Вычислено, %: С 82.32; Н 6.91; N 6.86.

2,6-Дифенил-4-(4-пропокси-3-хлор)фенилпиримидин (3h). К раствору 2.12 г (0.01 моль) 1-(4-пропокси-3-хлорфенил)этан-1-она [15] и 1.06 г (0.01 моль) бензальдегида в 50 мл 96%-ного этанола прибавляли при охлаждении проточной водой 0.56 г (0.01 моль) КОН, оставляли на сутки при комнатной температуре. Образовавшуюся густую суспензию нейтрализовали 3%-ным раствором АсОН, оставляли на холоду 4 ч, отфильтрованный и промытый водой осадок сушили при комнатной температуре. Смесь полученного в количестве 2.50 г (83.3%) порошка светло-серого цвета, 1.4 г (0.009 моль) гидрохлорида бензамидина и 1.0 г (0.018 моль) КОН в 40 мл этанола кипятили с обратным холодильником 5 ч, упаривали растворитель, прибавляли 40 мл воды, выпавший продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из 80%-ной АсОН. Выход 2.70 г (67.5%, считая на взятый замещенный ацетофенон), порошок кремового цвета, т.пл. 135–137°C, *R*_f 0.47 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1601, 1587 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.13 т (3H, CH₃, *J* 7.4 Гц), 1.85–1.97 м (2H, CH₂), 4.11 т (2H, OCH₂, *J* 6.4 Гц), 7.13 д (1H, H⁵, C₆H₃, *J* 8.7 Гц), 7.46–7.60 м (6H, 2H^{3,4,5}, 2C₆H₅), 8.25 с (1H, H⁵_{пиримидин}), 8.32 д.д (1H, H⁶, C₆H₃, *J* 8.7, 2.2 Гц), 8.37–8.44 м (2H, H^{2,6}, 6-Ph), 8.46 д (1H, H², C₆H₃, *J* 2.2 Гц), 8.63–8.68 м (2H, H^{2,6}, 2-Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.1 (CH₃), 21.9 (CH₂), 69.8 (OCH₂), 109.1 (CH), 112.6 (CH), 122.5, 126.7 (CH), 126.9 (2CH), 127.7 (2CH), 127.8 (2CH), 128.1 (2CH), 128.5 (CH), 129.7, 129.9 (CH), 130.1 (CH), 136.7, 137.5, 156.0, 162.3, 163.2, 163.7. Найдено, %: С 74.73; Н 5.42; Cl 8.65; N 7.18. C₂₅H₂₁ClN₂O. Вычислено, %: С 74.90; Н 5.28; Cl 8.84; N 6.99.

(E)-1-(4-Изопропоксифенил)-N-(2-хлорфенил)метанимин (4c). Смесь 8.20 г (0.05 моль) 4-изопропоксибензальдегида и 6.38 г (0.05 моль) 2-хлоранилина нагревали при 170°C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры маслообразный продукт очищали перегонкой в

вакууме. Выход 10.6 г (78.0%), т.кип. 209–211°C/18 мм рт.ст., R_f 0.64 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1627, 1604 ($\text{C}=\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.37 д (6H, $2\text{C}_6\text{H}_3$, J 6.0 Гц), 4.68 септет (1H, OCH , J 6.0 Гц), 6.91–6.96 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 7.04 д.д (1H, H^6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, J 7.8, 1.5 Гц), 7.07–7.13 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.23–7.29 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.38 уш.д (1H, H^3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, J 7.9 Гц), 7.82–7.87 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 8.31 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.5 (2CH_3), 69.0 (CH), 115.0 (2CH), 119.6 (CH), 125.2 (CH), 127.0 (CH), 127.1, 128.0, 129.1 (CH), 130.3 (2CH), 130.3 (CH), 149.2, 160.3. Найдено, %: C 70.36; H 5.60; Cl 13.08; N 5.30. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}$. Вычислено, %: C 70.20; H 5.89; Cl 12.95; N 5.12.

Замещенные (E)-(4-арилвинил)фенилпиримидины 5a–d, f–h, j (общая методика). Смесь 0.005 моль пиримидина **3a–h**, 0.006 моль (E)-N,1-диарилметанимина **4a–d**, 1.96 г (0.035 моль) сухого КОН и 0.12 г (0.015 моль) LiH в 15 мл высушенного ДМФА нагревали 5 ч при 90–100°C. После охлаждения до комнатной температуры суспензию выливали на лед (50 г), оставляли на 10 мин, отфильтровывали полукристаллический осадок и кристаллизовали из 80%-ной AcOH . Для получения дизамещенных производных **5f–k** на 0.005 моль исходных пиримидинов **5f, g** в реакцию вводили 0.015 моль (E)-N,1-диарилметаниминов **4a, b, d**, 3.92 г (0.07 моль) сухого КОН и 0.24 г (0.03 моль) LiH в 30 мл высушенного ДМФА. При получении пиримидинов **5e, i, k** вместо предварительно полученных (E)-N,1-диарилметаниминов в реакцию вводили свежеплавленную смесь 2,3-диметоксибензальдегида и 2-хлоранилина.

(E)-4-(4-Метоксифенил)-6-(4-стирилфенил)-2-фенилпиримидин (5a) получен взаимодействием 3.52 г (0.01 моль) пиримидина **3b** с 1.81 г (0.01 моль) (E)-N,1-дифенилметанимином (**4a**) [16]. Выход 3.3 г (75.0%), порошок кремового цвета, т.пл. 165–167°C, R_f 0.54 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1609, 1587 ($\text{C}=\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.91 с (3H, OCH_3), 7.02–7.07 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{O}$), 7.19–7.27 м (3H), 7.32–7.38 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, C_6H_5), 7.45–7.54 м (3H), 7.55–7.59 м (2H), 7.69–7.73 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}$), 8.22 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пиримидин}}$), 8.35–8.40 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{O}$), 8.38–8.42 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}$),

8.64–8.69 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 54.7 (CH_3O), 108.7 (CH), 113.6 (2CH), 126.2 (2CH), 126.3 (2CH), 127.2 (2CH), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (2CH), 127.8 (2CH), 128.1 (2CH), 128.4 (2CH), 129.1, 129.5 (CH), 129.8 (CH), 135.9, 136.5, 137.8, 139.1, 161.4, 163.0, 163.1, 163.4. Найдено, %: C 84.37; H 5.68; N 6.13. $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 84.52; H 5.49; N 6.36.

(E)-4-(4-Пропоксифенил)-6-(4-стирилфенил)-2-фенилпиримидин (5b) получен взаимодействием 3.80 г (0.01 моль) пиримидина **3a** с 1.81 г (0.01 моль) (E)-N,1-дифенилметанимином (**4a**). Выход 3.4 г (72.6%), кристаллы желто-зеленого цвета, т.пл. 159–161°C, R_f 0.63 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1609, 1587 ($\text{C}=\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.11 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.4 Гц), 1.81–1.92 м (2H, CH_3CH_2), 4.04 т (2H, OCH_2 , J 6.4 Гц), 7.00–7.05 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{PrO}$), 7.24–7.28 м (3H, C_6H_5), 7.33–7.39 м (2H), 7.47–7.60 м (5H), 7.69–7.73 м (2H, C_6H_4), 8.21 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пиримидин}}$), 8.34–8.39 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{PrO}$), 8.38–8.42 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_4), 8.65–8.70 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.1, 21.9, 68.7, 108.5, 113.96, 126.2, 126.3, 127.1, 127.2, 127.5, 127.6, 127.8, 128.0, 128.4, 128.9, 129.4, 129.7, 135.8, 136.5, 137.8, 139.0, 160.8, 162.9, 163.1, 163.3. Найдено, %: C 84.32; H 6.18; N 6.22. $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 84.58; H 6.02; N 5.98.

(E)-4-[4-(4-Метоксистирил)фенил]-6-(4-пропоксифенил)-2-фенилпиримидин (5c) получен взаимодействием 3.80 г (0.01 моль) пиримидина **3a** с 2.45 г (0.01 моль) (E)-1-(4-метоксифенил)-N-(2-хлорфенил)метанимином (**4b**) [17]. Выход 3.6 г (72.3%), порошок желтого цвета, т.пл. 169–171°C, R_f 0.47 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600, 1588 ($\text{C}=\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.11 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.4 Гц), 1.80–1.93 м (2H, CH_3CH_2), 3.83 с (3H, OCH_3), 4.04 т (2H, OCH_2 , J 6.5 Гц), 6.86–6.92 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{MeO}$), 7.00–7.05 м (2H, $\text{H}^{3,5}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{PrO}$), 7.07 д (1H, $=\text{CH}$, J 16.4 Гц), 7.22 д (1H, $=\text{CH}$, J 16.4 Гц), 7.43–7.56 м (5H), 7.64–7.70 м (2H), 8.19 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пиримидин}}$), 8.33–8.40 м (4H), 8.65–8.70 м (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.1 (CH_3), 21.9 (CH_2), 54.5 (OCH_3), 68.7 (OCH_2), 108.5 (CH), 113.6 (2CH), 114.0 (2CH), 125.2 (CH), 125.9 (2CH), 127.1 (2CH), 127.40 (2CH), 127.42, 127.6 (2CH), 127.8 (2CH),

128.4 (2CH), 128.9, 129.1 (CH), 129.7 (CH), 135.3, 137.8, 139.5, 159.0, 160.8, 162.96, 163.06, 163.3. Найдено, %: С 82.17; Н 6.24; N 5.83. $C_{34}H_{30}N_2O_2$. Вычислено, %: С 81.90; Н 6.06; N 5.62.

(Е)-4-[4-(4-Изопропоксистирил)фенил]-6-(4-пропоксифенил)-2-фенилпиримидин (5d) получен взаимодействием 3.80 г (0.01 моль) пиримидина **3a** с 2.73 г (0.01 моль) (Е)-1-(4-изопропокси-фенил)-N-(2-хлорфенил)метанимином (**4c**) [6]. Выход 4.2 г (79.8%), кристаллы желто-зеленого цвета, т.пл. 141–143°C, R_f 0.49 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1599, 1586 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.11 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.4 Гц), 1.35 д (6H, $2CH_3$, J 6.0 Гц), 1.81–1.93 м (2H, CH_3CH_2), 4.04 т (2H, OCH_2 , J 6.5 Гц), 4.60 септет (1H, CH, J 6.0 Гц), 6.82–6.87 м (2H, $H^{3,5}$, C_6H_4PrO), 7.00–7.05 м (2H, C_6H_4), 7.06 д (1H, $CH=CH$, J 16.3 Гц), 7.21 д (1H, $CH=CH$, J 16.3 Гц), 7.45–7.55 м (5H_{аром}), 7.64–7.69 м (2H, $H^{3,5}$, $C_6H_4CH=CH$), 8.20 с (1H, H^5 _{пиримидин}), 8.34–8.39 м (2H, $H^{2,6}$, C_6H_4PrO), 8.36–8.40 м (2H, $H^{2,6}$, $C_6H_4CH=CH$), 8.64–8.69 м (2H, $H^{2,6}$, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.1 (CH_3), 21.6 ($2CH_3$), 21.9 (CH_2), 68.8 (OCH), 108.5 (CH), 114.0 (2CH), 115.2 (2CH), 125.0 (CH), 125.9 (2CH), 127.1 (2CH), 127.4 (2CH), 127.6 (2CH), 127.8 (2CH), 128.3 (2CH), 128.86 (2CH), 128.90, 129.2, 129.7 (CH), 135.3, 137.8, 139.5, 157.2, 160.8, 163.0, 163.1, 163.3. Найдено, %: С 82.33; Н 6.35; N 5.54. $C_{36}H_{34}N_2O_2$. Вычислено, %: С 82.10; Н 6.51; N 5.32.

(Е)-4-[4-(2,3-Диметоксистирил)фенил]-6-(4-пропоксифенил)-2-фенилпиримидин (5e). Смесь 1.16 г (0.007 моль) 2,3-диметоксибензальдегида и 0.9 г (0.007 моль) 2-хлоранилина нагревали 5 ч при 170°C и после охлаждения до комнатной температуры к затвердевшему остатку прибавляли 1.9 г (0.005 моль) пиримидина **3a**, 1.96 г (0.035 моль) КОН, 0.1 г (0.013 моль) LiH, 7 мл ДМФА и нагревали 2 ч при 80–100°C. Суспензию выливали на лед (50 г), образовавшийся осадок кристаллизовали из 80%-ной АсОН. Выход 3.7 г (70.1%), кристаллы желто-зеленого цвета, т.пл. 128–130°C, R_f 0.54 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1605, 1587 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.11 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.4 Гц), 1.80–1.92 м (2H, CH_3CH_2), 3.87 с (3H, CH_3O), 3.88 с (3H, CH_3O), 4.03 т (2H, OCH_2 , J 6.4 Гц), 6.87 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.1, 1.2 Гц), 7.00–7.05 м (2H, $H^{3,5}$,

C_6H_4PrO), 7.03 д.д (1H, H^5 , C_6H_3 , J 8.1, 8.0 Гц), 7.22 д (1H, $C_6H_4CH=CH$, J 16.5 Гц), 7.27 д.д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 8.0, 1.2 Гц), 7.47–7.57 м (4H, $H^{3,4,5}$, C_6H_4 , $C_6H_4CH=CH$), 7.69–7.73 м (2H, $H^{3,5}$, $C_6H_4CH=CH$), 8.20 с (1H, H^5 _{пиримидин}), 8.33–8.39 м (2H, $H^{2,6}$, C_6H_4PrO), 8.37–8.42 м (2H, $H^{2,6}$, $C_6H_4CH=CH$), 8.65–8.70 м (2H, $H^{2,6}$, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.1 (CH_3), 21.9 (CH_2), 55.1 (CH_3O), 60.0 (CH_3O), 68.7 (CH_2O), 108.6 (CH), 111.6 (CH), 114.0 (2CH), 117.4 (CH), 123.3 (CH), 123.8 (CH), 126.3 (2CH), 127.1 (2CH), 127.6 (2CH), 127.8 (2CH), 128.4 (2CH), 128.5 (CH), 128.9, 129.7 (CH), 130.3, 135.9, 137.8, 139.4, 146.6, 152.5, 160.8, 162.9, 163.1, 163.4. Найдено, %: С 79.75; Н 6.26; N 5.17. $C_{35}H_{32}N_2O_3$. Вычислено, %: С 79.52; Н 6.10; N 5.30.

4,6-Бис[4-(Е)-стирил]фенил-2-фенилпиримидин (5f) получен взаимодействием 3.36 г (0.01 моль) 4,6-ди-*пара*-толил-2-фенилпиримидина **3g** [18] с 5.43 г (0.03 моль) (Е)-N,1-дифенилметанимина (**4a**). Выход 4.2 г (82.0%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 258–260°C, R_f 0.20 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1603, 1587 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 7.21–7.29 м (6H), 7.33–7.40 м (4H), 7.49–7.54 м (3H), 7.56–7.61 м (4H), 7.71–7.75 м (4H, $2H^{3,5}$, C_6H_4), 8.34 с (1H, H^5 _{пиримидин}), 8.42–8.46 м (4H, $2H^{2,6}$, C_6H_4), 8.67–8.72 м (2H, $H^{2,6}$, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 109.5, 126.7, 126.9, 127.70, 127.74, 128.0, 128.66, 128.72, 130.1, 130.8, 135.5, 136.8, 137.6, 139.9, 163.3, 163.6. Найдено, %: С 89.26; Н 5.74; N 5.22. $C_{38}H_{28}N_2$. Вычислено, %: С 89.03; Н 5.51; N 5.46.

4,6-Бис[4-(Е)-метоксистирил]фенил-2-фенилпиримидин (5g) получен взаимодействием 3.36 г (0.01 моль) пиримидина **3g** с 7.77 г (0.03 моль) (Е)-1-(4-метоксифенил)-N-(2-хлорфенил)метанимина (**4b**). Выход 4.8 г (83.9%), кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. 238–240°C, R_f 0.23 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1599, 1587 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.83 с (6H, $2CH_3O$), 6.87–6.92 м (4H, $2H^{3,5}$, $C_6H_4CH_3O$), 7.08 д (2H, J 16.2 Гц) и 7.24 д (2H, $2CH=CH$, J 16.2 Гц), 7.45–7.57 м (7H, $H^{3,4,5}$, C_6H_5 , $2H^{2,6}$, $C_6H_4CH_3O$), 7.65–7.71 м (4H, $2H^{3,5}$, $C_6H_4CH=CH$), 8.30 с (1H, H^5 _{пиримидин}), 8.39–8.44 м (4H, $2H^{2,6}$, $C_6H_4CH=CH$), 8.67–8.71 м (2H, $H^{2,6}$, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 113.7, 125.2, 126.0,

127.2, 127.5, 127.77, 127.82, 129.2, 123.3, 135.2, 137.7, 139.7, 159.0, 163.2, 163.3. Найдено, %: С 83.65; Н 5.47; N 4.70. $C_{40}H_{32}N_2O_2$. Вычислено, %: С 83.89; Н 5.63; N 4.89.

4,6-Бис{4-[(E)-изопропилстирил]фенил}-2-фенилпиримидин (5h) получен взаимодействием 3.36 г (0.01 моль) пиримидина **3g** с 7.59 г (0.03 моль) (E)-1-(4-изопропилфенил)-N-(2-хлорфенил)метанимина (**4d**). Выход 4.8 г (80.5%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 192–194°C, R_f 0.22 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1601, 1586 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.29 д (12H, 4CH₃, J 6.9 Гц), 2.93 септет (2H, 2CH, J 6.9 Гц), 7.14–7.29 м (8H_{аром}), 7.45–7.55 м (7H_{аром}), 7.68–7.73 м (4H, 2H^{3,5}, C₆H₄CH=CH), 8.31 с (1H, H⁵_{пиримидин}), 8.40–8.45 м (4H, 2H^{2,6}, C₆H₄CH=CH), 8.67–8.72 м (2H, H^{2,6}, C₆H₅). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.5 (4CH₃), 33.2 (2CH), 109.2, 126.0, 126.1, 126.17, 126.23, 126.5, 127.2, 127.7, 127.8, 129.5, 129.8, 134.1, 135.5, 137.6, 139.4, 147.8, 163.2. Найдено, %: С 88.31; Н 6.90; N 4.52. $C_{44}H_{40}N_2$. Вычислено, %: С 88.55; Н 6.76; N 4.69.

4,6-Бис{4-[(E)-2,3-диметоксистирил]фенил}-2-фенилпиримидин (5i) получен из 2.32 г (0.014 моль) 2,3-диметоксибензальдегида, 1.8 г (0.014 моль) 2-хлоранилина, 1.68 г (0.005 моль) пиримидина **3g**, 5.5 г (0.098 моль) КОН, 0.2 г (0.025 моль) LiH и 14 мл ДМФА аналогично пиримидину **5e**. Выход 3.8 г (60.1%), порошок кирпичного цвета, т.пл. 201–203°C, R_f 0.68 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1605, 1588 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.87 с (3H, OCH₃), 3.88 с (3H, OCH₃), 6.88 д.д (2H, H⁴, C₆H₃, J 8.1, 1.3 Гц), 6.88 д.д (2H, 2H⁴, C₆H₃, J 8.1, 1.3 Гц), 7.04 т (2H, 2H⁵, C₆H₃, J 8.1 Гц), 7.23 д (2H, CH=CH, J 16.5 Гц), 7.27 д.д (2H, 2H⁶, C₆H₃, J 7.8, 1.3 Гц), 7.49–7.58 м (3H, H^{3,4,5}, C₆H₅), 7.53 д (2H, CH=CH, J 16.5 Гц), 7.71–7.76 м (4H, 2H^{3,5}, C₆H₄), 8.32 с (1H, H⁵_{пиримидин}), 8.41–8.46 м (4H, 2H^{2,6}, C₆H₄), 8.66–8.71 м (3H, H^{2,6}, C₆H₅). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 55.1 (2CH₃O), 60.0 (2CH₃O), 109.3, 111.6, 117.4, 123.4, 123.8, 126.3, 127.2, 127.7, 127.8, 128.4, 129.9, 130.3, 135.7, 137.6, 139.5, 146.6, 152.5, 163.2, 163.3. Найдено, %: С 79.53; Н 5.85; N 4.27. $C_{42}H_{36}N_2O_4$. Вычислено, %: С 79.72; Н 5.73; N 4.43.

2-(Бутоксифенил)-4,6-бис{4-[(E)-стирил]фенил}пиримидин (5j) получен взаимодействием 4.08 г (0.01 моль) пиримидина **3f** с 5.43 г

(0.03 моль) (E)-N,1-дифенилметанимина (**4a**). Выход 4.3 г (73.6%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 212–214°C, R_f 0.29 (этилацетат–гексан, 1:8). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1607, 1585 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.04 т (3H, CH₃, J 7.3 Гц), 1.50–1.63 м (2H, CH₂CH₃), 1.77–1.87 м (2H, CH₂C₂H₅), 1.50–1.63 м (2H, CH₂CH₃), 4.07 т (3H, OCH₂, J 6.4 Гц), 6.97–7.02 м (2H, H^{3,5}, C₆H₄BuO), 7.22–7.28 м (2H, 2H⁴, C₆H₅), 7.24–7.28 м (4H), 7.33–7.39 м (4H, 2H^{3,5}, C₆H₅), 7.56–7.60 м (4H, 2H^{2,6}, C₆H₅), 7.69–7.73 м (4H, 2H^{3,5}, C₆H₄CH=CH), 8.21 с (1H, H⁵_{пиримидин}), 8.37–8.41 м (4H, 2H^{2,6}, C₆H₄CH=CH), 8.58–8.63 м (2H, H^{2,6}, C₆H₄BuO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4 (CH₃), 18.7 (CH₂), 30.7 (CH₂), 66.8 (OCH₂), 108.5, 113.5 (2CH), 126.2 (4CH), 126.3 (4CH), 127.16 (4CH), 127.23 (2CH), 127.5 (2CH), 128.1 (4CH), 129.38 (2CH), 129.46 (2CH), 130.0, 135.9, 136.5, 139.0, 160.7, 163.0, 163.1. Найдено, %: С 86.38; Н 5.94; N 4.90. $C_{42}H_{36}N_2O$. Вычислено, %: С 86.27; Н 6.21; N 4.79.

2-(Бутоксифенил)-4,6-бис{4-[(E)-2,3-диметоксистирил]фенил}пиримидин (5k) получен из 2.32 г (0.014 моль) 2,3-диметоксибензальдегида, 1.8 г (0.014 моль) 2-хлоранилина, 2.04 г (0.005 моль) пиримидина **3f**, 5.5 г (0.098 моль) КОН, 0.2 г (0.025 моль) LiH и 14 мл ДМФА аналогично пиримидину **5e**. Выход 4.5 г (63.9%), порошок светло-коричневого цвета, т.пл. 118–120°C, R_f 0.73 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1605, 1585 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.04 т (3H, CH₃, J 7.3 Гц), 1.51–1.63 м (2H, CH₂CH₃), 1.78–1.87 м (2H, CH₂C₂H₅), 3.86 с (6H, 2OCH₃), 3.88 с (6H, 2OCH₃), 4.08 т (2H, OCH₂, J 6.4 Гц), 6.88 д.д (2H, H⁴, C₆H₃, J 8.1, 1.4 Гц), 6.97–7.02 м (2H, H^{3,5}, C₆H₄BuO), 7.04 т (2H, H⁵, C₆H₃, J 8.1 Гц), 7.22 д (2H, CH=CH, J 16.5 Гц), 7.27 д.д (2H, H⁶, C₆H₃, J 8.1, 1.4 Гц), 7.52 д (2H, CH=CH, J 16.5 Гц), 7.70–7.74 м (4H, 2H^{3,5}, C₆H₄CH=CH), 8.22 с (1H, H⁵_{пиримидин}), 8.38–8.42 м (4H, 2H^{2,6}, C₆H₄CH=CH), 8.58–8.63 м (2H, H^{2,6}, C₆H₄BuO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4 (CH₃), 18.7 (CH₂), 30.7 (CH₂), 55.2 (2CH₃O), 60.0 (2CH₃O), 66.8 (OCH₂), 108.6 (CH), 111.6 (2CH), 113.5 (2CH), 117.4 (2CH), 123.4 (2CH), 123.8 (2CH), 126.3 (4CH), 127.2 (4CH), 128.5 (2CH), 129.4 (2CH), 130.0, 130.3, 135.9, 139.4, 146.6, 152.5, 160.7, 163.09, 163.14. Найдено, %: С 78.62; Н 6.17; N 4.22. $C_{46}H_{44}N_2O_5$. Вычислено, %: С 78.38; Н 6.29; N 3.97.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействием ариламидинов с (*E*)-1,3-диарил-2-пропен-1-онами синтезированы ранее не описанные 2,4,6-триарилзамещенные пириимидины. Конденсацией 2-арил-4-ди-(*пара*-толил)пириимидинов с (*E*)-*N*-(2-хлорфенил)-1-арилметаниминами в системе ДМФА/КОН/LiH синтезированы новые 2-арилпириимидины, симметрично замещенные по положениям 4,6-кольца (*E*)-(4-арилвинил)фенильными заместителями. Целевые пириимидины с протяженными цепями π -сопряжения функционализированы набором электронодонорных и электроноакцепторных заместителей, формирующих молекулярный ансамбль пуш-пульного типа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии Минобрнауки России на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Сафарян Мери Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2973-1088>

Диланян Сирануш Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1786-5548>

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

Данагулян Геворг Грачевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-4529>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Selivanova D.G., Gorbunov A.A., Mayorova O.A., Vasyanin A.N., Lunegov I.V., Shklyayeva E.V., Abashev G.G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1583–1595. doi 10.3762/bjoc.13.158
- Verbitskiy E.V., Dinastiya E.M., Baranova A.A., Khokhlov K.O., Chuvashov R.D., Yakovleva Y.A., Makarova N.I., Vetrova E.V., Metelitsa A.V., Slepukhin P.A., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Dyes Pigm.* **2018**, *159*, 35–44. doi 10.1016/j.dyepig.2018.05.075
- Achelle S., Rodríguez-López J., Robin-le Guen F. *ChemistrySelect.* **2018**, *3*, 1852–1885. doi 10.1002/slct.201702472
- Achelle S., Rodríguez-López J., Larbani M., Plaza-Pedroche R., Robin-le Guen F. *Molecules.* **2019**, *24*, 1742. doi 10.3390/molecules24091742
- Harutyunyan A.A., Panosyan H.A., Ghukasyan G.T., Danagulyan G.G. *Chem. J. Arm.* **2018**, *71*, 634–637.
- Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Сафарян М.С., Арутюнян Г.К., Гукасян Г.Т., Данагулян Г.Г. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 269–276. [Harutyunyan A.A., Panosyan H.A., Safaryan M.S., Harutyunyan G.K., Gukasyan G.T., Danagulyan G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 269–275.] doi 10.1134/S1070428020020153
- Komatsu R., Sasabe H., Kido J. *J. Photon. Energy.* **2018**, *8*, 032108. doi 10.1117/1.JPE.8.032108
- Ouyang Y., Li J., Chen X., Fu X., Sun S., Wu Q. *Biomolecules.* **2021**, *11*, 894. doi 10.3390/biom11060894
- Tekale S., Mashele S., Poole O., Thore S., Kendrekar P., Pawar R. *Biological Role of Chalcones in Medicinal Chemistry. Vector-Borne Diseases – Recent Developments in Epidemiology and Control.* Ed. D. Claborn. London: IntechOpen, **2020**. doi 10.5772/intechopen.91626
- Aldaghri O. *Materials.* **2021**, *14*, 2766. doi 10.3390/ma14112766
- Bhat P., Shridhar G., Ladage S., Ravishankar L. *J. Chem. Sci.* **2017**, *129*, 1441–1448. doi 10.1007/s12039-017-1327-x
- Jin J., Zhao Y., Sze E.M.L., Kothandaraman P., Chan P.W.H. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4744–4753. doi 10.1002/adsc.201801178
- Zhao J., Qiu J., Gou X., Hua C., Chen B. *Chin. J. Catal.* **2016**, *37*, 571–578. doi 10.1016/S1872-2067(15)61043-9
- Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Данагулян Г.Г. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1748–1754. [Harutyunyan A.A., Panosyan G.A., Danagulyan G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1952–1957.] doi 10.1134/S1070428020110093
- Moreau M., Karadavidoff I. Пат. 2.301.160 (**1973**). ФРГ. С.А. **1973**, 79, 126064y.
- Sint Org. Prep.* **1949**, *1*, 75.
- Yoshifuji M., Nagase R., Kawashima T., Inamoto N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 870–872. doi 10.1246/bcsj.55.870
- Bule M.H., Esfandyari R., Tafesse T.B., Amini M., Faramarzi M.A., Abdollahi M. *J. Chem. Pharm. Res.* **2019**, *11*, 27–37.

Push-Pull Systems Based on 2,4,6-Triaryl Pyrimidines. 2,4-Diaryl-6- and 2-Aryl-4,6-bis{4-[(*E*)-2-arylvinyl]phenyl}- pyrimidines

A. A. Harutyunyan^{a, b, *}, M. S. Safaryan^b, S. V. Dilanyan^b,
H. A. Panosyan^b, and G. G. Danagulyan^{a, b}

^a Russian-Armenian (Slavonic) University, ul. Hovsep Emina, 123, Yerevan, 0051 Armenia

^b Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry (STCOPHCH),
prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

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

Received March 23, 2022; revised April 10, 2022; accepted April 11, 2022

Previously undescribed 2,4,6-triarylpyrimidines were synthesized by condensation of benzamidine and 4-(methyl-, 4-butoxy)benzamidine hydrochlorides with (*E*)-1,3-diaryl-2-propen-1-ones in alcohol in the presence of KOH. The latter were reacted with (*E*)-*N*-(2-chlorophenyl)-1-arylmethanimines in the KOH/LiH/DMF system to give 2,4-diaryl-6- and 2-aryl-4,6-bis{4-[(*E*)-2-arylvinyl]phenyl}-pyrimidines.

Keywords: arylamidines, (*E*)-1,3-diaryl-2-propen-1-ones, 2,4,6-triaryl-substituted pyrimidines, (*E*)-*N*-(2-chlorophenyl)-1-arylmethanimines, 2,4-diaryl-6-{4-[(*E*)-2-arylvinyl]phenyl}pyrimidines, 2-aryl-4,6-bis-{4-[(*E*)-arylvinyl]phenyl}pyrimidines

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 2-АМИНО-4Н-ПИРАНОВ, ИНИЦИИРУЕМЫЙ РЕАКЦИЕЙ КНЁВЕНАГЕЛЯ

© 2023 г. И. В. Дяченко^a, В. Д. Дяченко^a, П. В. Дороватовский^b,
В. Н. Хрусталева^{c, d}, В. Г. Ненайденко^{e, *}

^a Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2

^b Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
Россия, 123182 Москва, ул. Академика Курчатова, 1

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

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

^e ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 23.03.2022 г.

После доработки 10.04.2022 г.

Принята к публикации 12.04.2022 г.

Изучена многокомпонентная конденсация альдегидов, производных малонитрила, 1,3-дикарбонильных соединений карбо- и гетероциклического ряда и алкилгалогенидов. Превращение инициируется реакцией Кнёвенагеля и приводит к образованию функционально замещенных конденсированных 2-амино-4Н-пиранов. Строение ряда продуктов изучено методом РСА.

Ключевые слова: многокомпонентная реакция, реакция Кнёвенагеля, СН-кислота, 4Н-пиран, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749223020052, **EDN:** QJMTKO

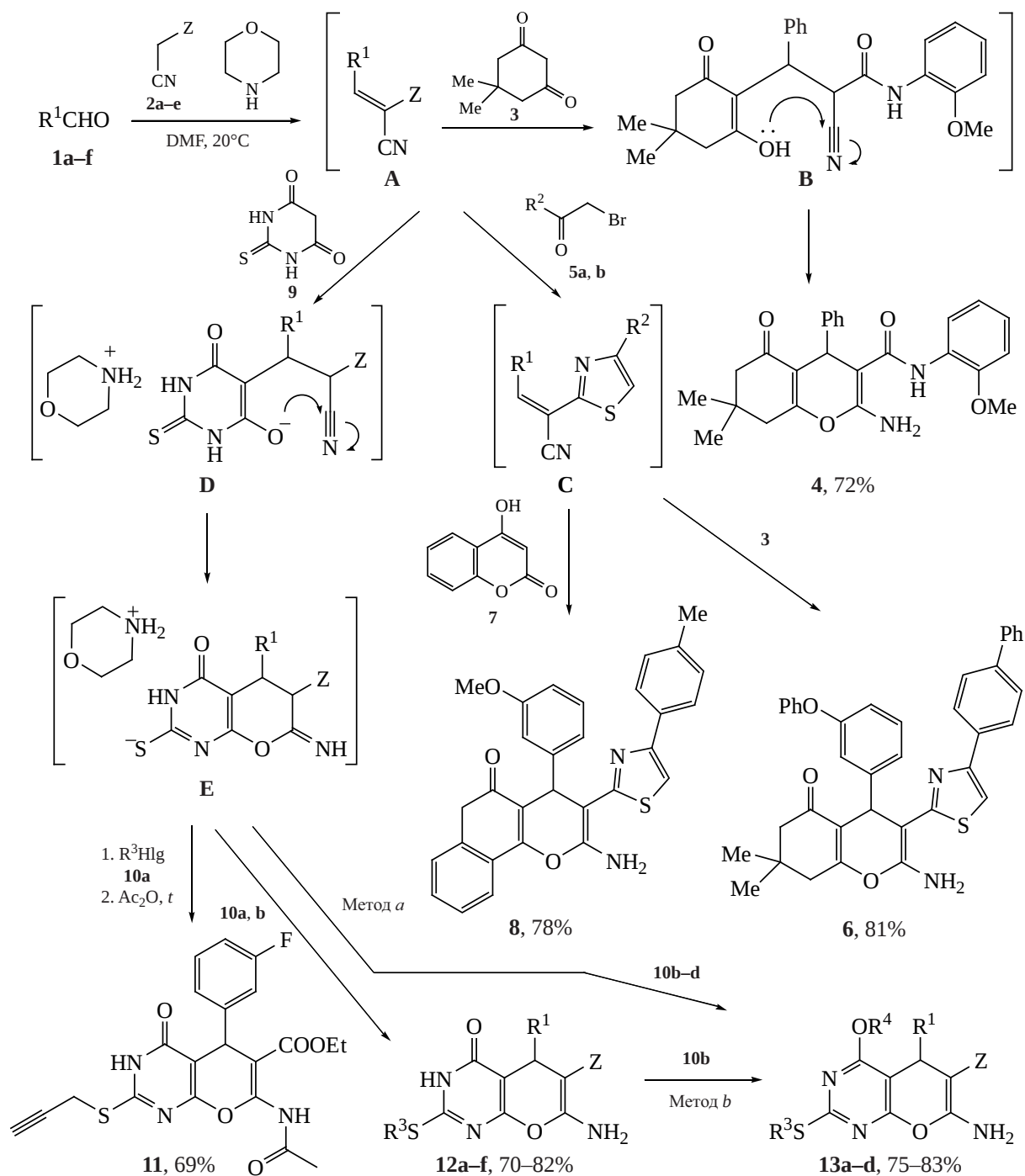
ВВЕДЕНИЕ

Многие производные 2-амино-4Н-пиранов проявляют широкий спектр биологической активности, например, противораковую [1–3], противомикробную [4–6], моллюскоцидную [7], антиоксидантную [8, 9], антибактериальную [10, 11] и ингибирующую ферменты активность [12–14]. С учетом высокой практической значимости гетероциклов данного класса для создания лекарственных препаратов и в продолжение работ в данном направлении [15–19] нами разработаны новые варианты многокомпонентных реакций конденсации, протекающих в мягких условиях с использованием доступных реагентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы обнаружили, что при взаимодействии бензальдегида **1a** с *o*-метоксицианоацетанилидом **2a** и димедоном **3** в ДМФА при 20°C в присутствии морфолина образуется 2-амино-7,7-диметил-*N*-(*o*-метоксифенил)-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбоксамид (**4**). Вероятный маршрут конденсации включает на первой стадии образование соответствующего интермедиата реакции Кнёвенагеля – замещенного акрилонитрила **A**. Затем реализуется реакция Михаэля – присоединение димедона **3** к активированному алкену **A**. Следующая затем внутримолекулярная циклизация аддукта **B** приводит к образованию конечного продукта **4** (схема 1).

Схема 1



Четырехкомпонентная реакция конденсации *m*-феноксibenзальдегида **1b**, цианотиоацетамида **2b**, ω -фенацилбромидом **5b** и димедона **3**, реализующаяся в ДМФА при 20°C в присутствии триэтиламина, завершается синтезом 2-амино-7,7-диметил-4-(3-феноксифенил)-3-{4-([1,1'-бифенил]-4-ил)тиазол-2-ил}-7,8-дигидро-4Н-хромен-5(6Н)-она (**6**). По-видимому, сначала образуется соответствующий алкен Кнёвенагеля **A**, из которого далее по Ганчу образует замещенный тиазол **C**. К последнему по Михаэлю присоединяется СН-кислота **3**. Возникший таким путем соответствующий аддукт типа **B** внутримолекулярно циклизуется в конденсированный 2-амино-4Н-пиран **6** (схема 1). Вовлечение в данную конденсацию *m*-метоксибензальдегида **1c** вместо соединения **1b** и 4-гидроксикумарина **7** вместо димедона **3** при прочих равных условиях принципиально не изменило направление реакции, давая соединение **8** (схема 1) – перспективный полупродукт для создания биологически активных соединений широкого спектра действия [20–25].

Пятикомпонентная конденсация *m*-фторбензальдегида **1d**, цианоуксусного эфира **2c**, тиобарбитуровой кислоты **9**, пропаргилбромидом **10a** и уксусного ангидрида, протекающая в ДМФА при 20°C в присутствии эквимолярного количества морфолина, заканчивается образованием этил-7-ацетамидо-4-оксо-2-(проп-2-ин-1-илтио)-4,5-дигидро-3Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилата (**11**) (схема 1). Вероятный механизм данного взаимодействия включает первоначальное протекание конденсации Кнёвенагеля, затем следует присоединение СН-кислоты **9** по Михаэлю к алкenu **A**, после чего соответствующий солейобразный аддукт **D** региоселективно алкилируется пропаргилбромидом **10a** с последующим замыканием пиранового цикла. Дальнейшее ацилирование иминогруппы в интермедиате **E** при кипячении в As_2O завершает данную домино-реакцию [26, 27]. Использование различных альдегидов **1**, СН-кислот **2** и алкилирующих реагентов **10** позволяет получить по нижеприведенной схеме производные **12a–f**, дальнейшее алкилирование которых алкилгалогенидами **10** в ДМФА при 20°C при использовании эквимолярного водного раствора КОН дает эфиры **13a–d** (метод *a*) (схема 1). Для подтверждения предложенной схемы синтеза со-

единений **13a, d** по методу *a* замещенные пиранопиримидины **13a, d** получены и непосредственно при алкилировании производных **12b** аллилбромидом **10b** и этилйодидом **1c** (метод *b*).

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений. В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний амина-, циано- и карбонильной групп. В спектрах ЯМР ^{13}C проявляются сигналы всех атомов углерода их молекул в соответствующих областях δ . В спектрах ЯМР 1H , помимо сигналов протонов заместителей с характерным расщеплением, присутствуют сигналы протонов аминогруппы в виде уширенного синглета при δ 7.03–7.94 м.д. и сигнал H^4 – протона пиранового ядра при δ 4.32–4.80 м.д., что характерно для вышеприведенных систем [28–31]. Кроме того, магнитная неэквивалентность протонов метильных групп и фрагмента OCH_2 в соединении **13b** является следствием отсутствия свободного вращения этих групп. Для установления направления самосборки молекул в рассмотренных многокомпонентных конденсациях строение соединений **6** и **8** изучено методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Строение соединения **6** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1.

Соединение **6** кристаллизуется в триклинной пространственной группе *P*-1 с двумя кристаллографически независимыми молекулами **A** и **B** в элементарной ячейке. Молекулы **A** и **B** представляют разные конформеры, различающиеся в конформациях бифенильного и фенилфеноксильного фрагментов. Так, углы скручивания бифенильных заместителей в молекулах **A** и **B** составляют 31.8(2)° и 18.6(4)°/17.5(4)°, соответственно, а углы между плоскостями бензольных циклов в фенилфеноксильных заместителях молекул **A** и **B** равны 82.66(13)°/83.4(2)° и 77.63(11)°, соответственно. Центральные 3-(тиазол-2-ил)-7,8-дигидро-4Н-хромен-5(6Н)-оновые фрагменты молекул **A** и **B** имеют подобное строение. γ -Пирановый цикл принимает конформацию уплощенной ванны с углом перегиба по линии $O^1...C^6/O^4...C^{44}$ 15.6(3)°/14.5(3)°, соответственно, а циклогексеноновый цикл – конформацию *софы* с выходом четвертичного атома углерода из плоскости, проведенной через остальные атомы цикла (среднеквадратичные отклоне-

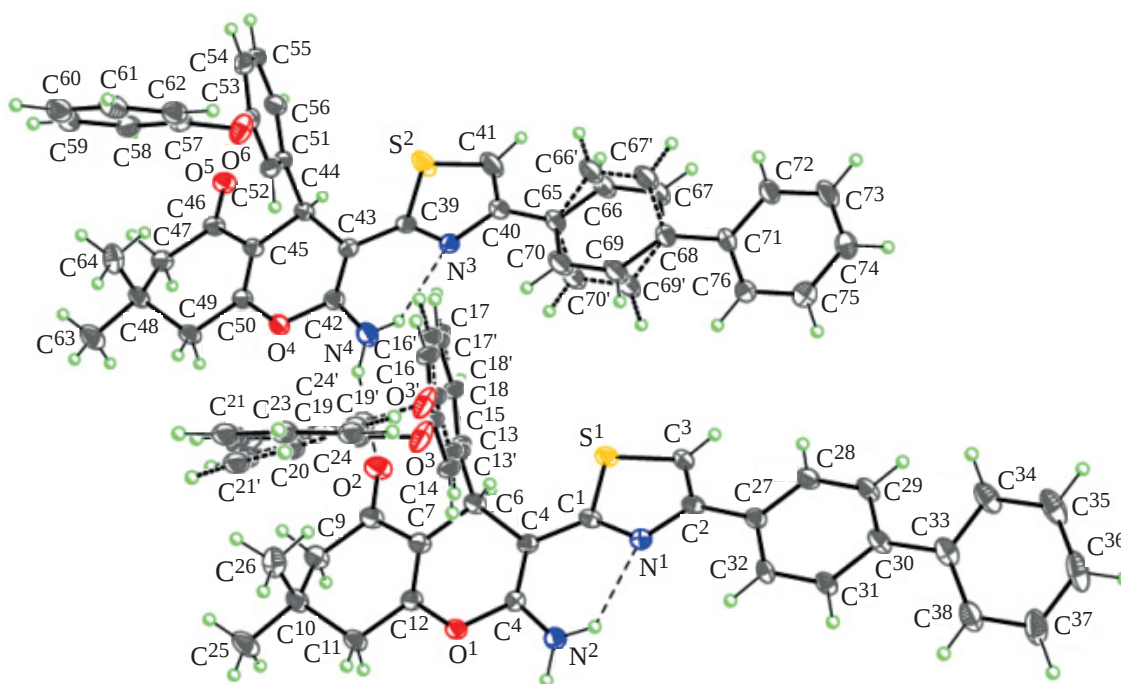


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **6** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 40%-ной вероятностью. Показаны 2 кристаллографически независимые молекулы. Разупорядоченные фрагменты показаны толстыми штриховыми линиями, внутри- и межмолекулярные водородные связи – тонкими штриховыми линиями

ния атомов равны 0.018 и 0.014 Å), на 0.666(6)/0.668(6) Å, соответственно. Вследствие наличия прочной внутримолекулярной водородной связи N–H...N (табл. 1, рис. 1), тиазольный цикл практически компланарен базальной плоскости γ -пиранового цикла (соответствующие межплоскостные углы равны 14.4(3)° и 3.8(4)°. Атомы азота аминогрупп имеют слегка пирамидализованную конфигурацию [суммы валентных углов равны 353(10)°/359(12)°], которая определяется присутствием в кристалле разветвленной системы водородных связей и невалентных взаимодействий. Молекула соединения **6** содержит асимметрический центр при атоме углерода в положении 4 7,8-дигидро-4*H*-хромен-5(6*H*)-онового бицикла. Кристалл соединения **6** представляет рацемат. В кристалле молекулы соединения **6** образуют Н-связанные цепочки в направлении кристаллографической оси *c* за счет прочных межмолекулярных водородных связей N–H...O (табл. 1, рис. 2). Далее цепочки связаны в гофрированные слои, параллельные плоскости (1 $\bar{1}$ 0), посредством слабых межмолекулярных водородных связей C–H...O (табл. 1) и невалентных взаимодействий S...S (рис. 3).

Строение соединения **8** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 4. Так же, как и соединение **6**, соединение **8** кристаллизуется в триклинной пространственной группе *P*-1 с двумя кристаллографически независимыми молекулами **A** и **B** в элементарной ячейке. Молекулы **A** и **B** представляют разные конформеры, различающиеся в основном в конформациях 4-(*n*-толил)тиазол-2-ильного (углы между плоскостями тиазольного и бензольного циклов равны 22.53(4)° и 12.91(10)°, соответственно) и метоксифенильного [торсионные углы C²⁴–C²³–O²³–C²⁷ и C⁵¹–C⁵⁰–O⁵⁰–C⁵⁴ равны –31.8(3)° и 15.2(3)°, соответственно] фрагментов.

Центральные трициклические фрагменты молекул **A** и **B** имеют подобное строение. γ -Пирановый цикл принимает конформацию существенно уплощенной *ванны* с углом перегиба по линии O¹...C⁴/O²⁸...C³¹ 15.06(5)°/11.78(16)°, соответственно, а циклогексадиеноновый цикл – плоский (среднеквадратичные отклонения атомов равны 0.009 и 0.019 Å). Вследствие прочной внутримолекулярной водородной связи N–H...N (табл. 1, рис. 1) тиазольный цикл практически компланарен базальной плоскости γ -пиранового цикла, соответ-

Таблица 1. Водородные связи в структурах соединений **6** и **8**

D–H...A	d(D–H), Å	d(H...A), Å	d(D...A), Å	Угол (DHA), град
Соединение 6				
N ² –H ^{2A} ...O ^{5a}	0.88(5)	2.45(5)	3.243(4)	150(4)
N ² –H ^{2B} ...N ¹	0.86(5)	2.17(5)	2.814(5)	132(4)
C ²⁴ –H ^{24A} ...O ^{6b}	0.95	2.46	3.290(4)	146
N ⁴ –H ^{4A} ...O ²	0.87(5)	2.39(5)	3.172(5)	150(5)
N ⁴ –H ^{4B} ...N ³	0.79(5)	2.18(6)	2.801(5)	136(5)
C ⁶² –H ⁶² ...O ^{3b}	0.95	2.35	3.201(5)	148
Соединение 8				
N ² –H ^{2B} ...O ³²	0.90(3)	2.08(3)	2.976(2)	170(2)
N ² –H ^{2A} ...N ¹¹	0.92(3)	2.00(2)	2.726(2)	135(2)
N ²⁹ –H ^{29A} ...N ³⁸	0.94(3)	2.02(2)	2.727(2)	130.5(19)
N ²⁹ –H ^{29B} ...O ^{5c}	0.93(2)	2.08(3)	3.009(2)	174(2)

^a Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x, y, z+1$ ^b Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x, -y+1, -z+1$ ^c Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x, y+1, z$

ствующие межплоскостные углы равны 10.19(3)° и 8.21(10)°. Атомы азота аминогрупп имеют слегка пирамилизованную конфигурацию [суммы валентных углов равны 354(5)°/354(5)°], которая определяется присутствием в кристалле разветвленной системы водородных связей. Молекула соединения **8** содержит асимметрический центр при атоме углерода в положении 4 пирано[3,2-*c*]-хромен-5(4*H*)-онового трицикла. Кристалл соединения **8** представляет собой рацемат. В кристалле молекулы соединения **8** образуют Н-связанные цепочки в направлении кристаллографической оси *b* за счет прочных межмолекулярных водородных связей N–H...O (табл. 1, рис. 5). Цепочки расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

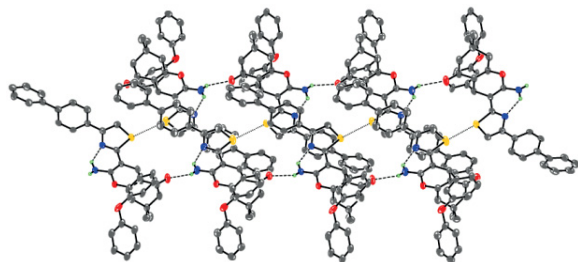


Рис. 2. Н-Связанные цепочки соединения **6**. Штриховыми линиями показаны водородные связи N–H...O и N–H...N, пунктирными линиями – невалентные взаимодействия S...S

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для кристалла соединения **6** измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III CCD [$T = 100$ K, $\lambda(\text{MoK}_\alpha) = 0.71073$ Å,

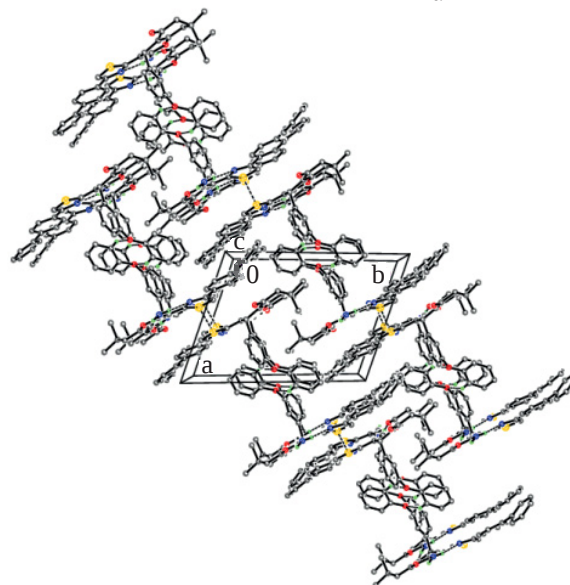


Рис. 3. Кристаллическая структура соединения **6**, демонстрирующая гофрированные слои, параллельные плоскости (1 $\bar{1}$ 0). Штриховыми линиями показаны водородные связи N–H...O, N–H...N и C–H...O и невалентные взаимодействия S...S

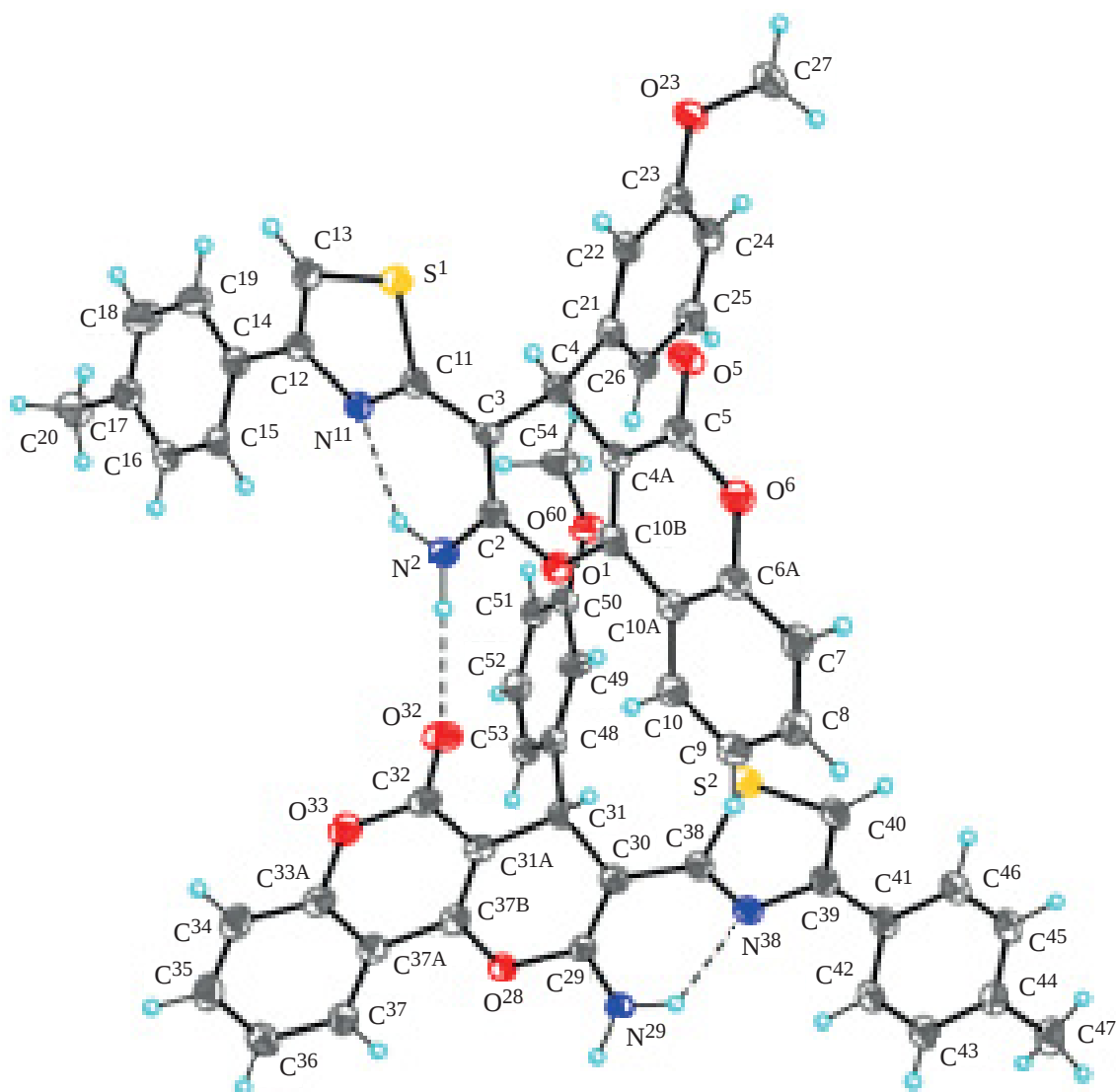


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **8** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 40%-ной вероятностью. Показаны 2 кристаллографически независимые молекулы. Штриховыми линиями показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи

графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирование]. Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [32]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [33]. Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для кристалла соединения **8** измерены на синхротронной станции «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» с использованием двухкоординатного детектора Rayonix SX165 CCD ($T = 100$ К, $\lambda = 0.78790$ Å, φ -сканирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с

помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [34]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [35]. Основные кристаллоструктурные характеристики и параметры уточнения структуры соединений представлены в табл. 2. Структуры определены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Фенильный цикл в одной из 2 кристаллографически независимых молекул соединения **6** и фенилфеноксильный заместитель в другой разупорядочены по 2 положениям с за-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 2 2023

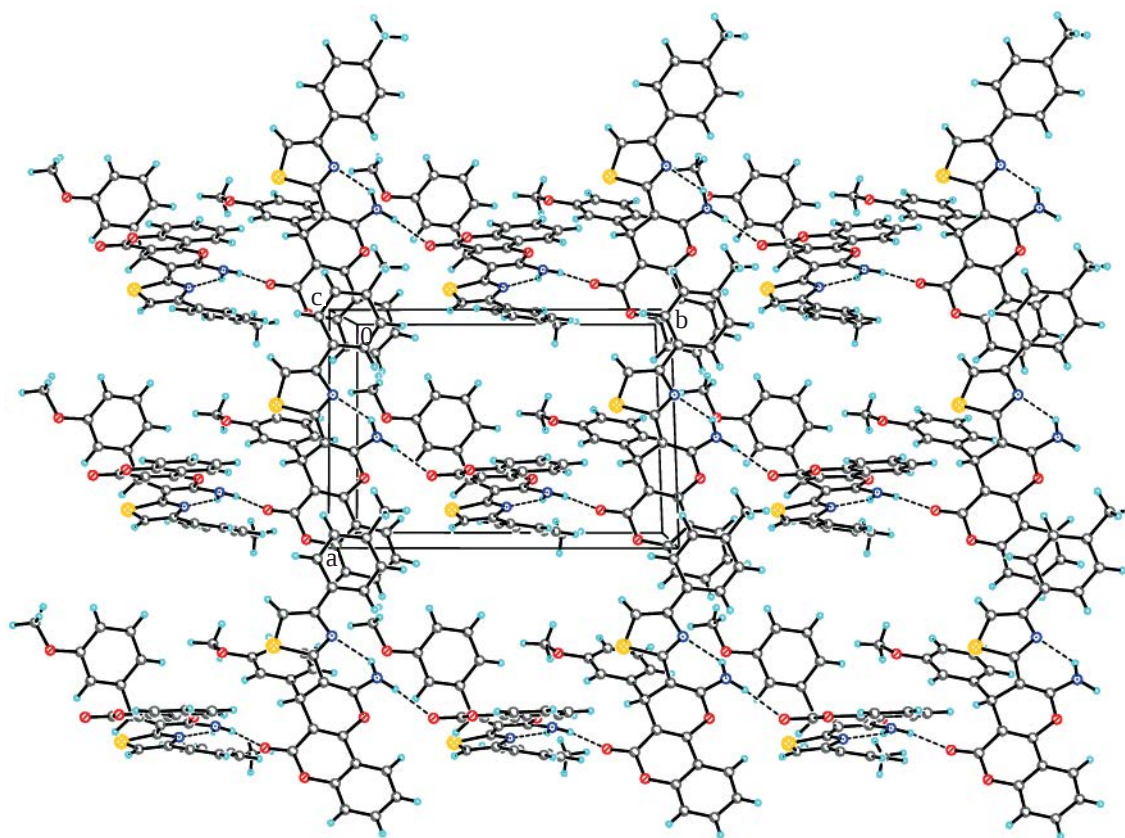


Рис. 5. Кристаллическая структура соединения **8**, демонстрирующая Н-связанные цепочки в направлении кристаллографической оси **b**. Штриховыми линиями показаны водородные связи N–H $\cdots$ O и N–H $\cdots$ N

селенностями 0.65:0.35 и 0.60:0.40, соответственно. Атомы водорода аминогрупп в соединениях **6** и **8** выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{N})$]. Положения остальных атомов водорода в обоих соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель «наездника») и изотропными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и $1.2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [36]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений **6** и **8** депонированы в Кембриджском банке структурных данных, номера депонирования – CCDC 2160323 (**6**) и CCDC 2160324 (**8**).

ИК спектры получали на приборе Varian Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400

(399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС, для соединений **4** и **6** – в растворах CDCl_3 . Масс-спектры соединений **8**, **12c**, **e**, **f**, **13a–d** снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице CH_3COOH , ионизация ЭУ, 70 эВ). Для остальных соединений масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH_3CN , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потoki газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион $2\text{DMSO}+\text{H}^+$ (m/z 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ осуществляли на приборе

Таблица 2. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры соединений **6** и **8**

Характеристика	Соединение	
	6	8
Брутто-формула	C ₃₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ S	C ₂₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S
Молекулярная масса	596.72	494.55
Размеры монокристалла, мм	0.20×0.20×0.24	0.06×0.08×0.12
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	11.3466(7)	10.7065(15)
<i>b</i> , Å	16.3571(10)	14.9768(8)
<i>c</i> , Å	18.1173(11)	15.2109(14)
α , град	110.387(2)	88.730(6)
β , град	94.213(2)	74.210(10)
γ , град	106.243(2)	88.506(14)
<i>V</i> , Å ³	2971.0(3)	2345.9(4)
<i>Z</i>	4	4
<i>d_c</i> , г·см ⁻³	1.334	1.400
<i>F</i> (000)	1256	1032
μ , мм ⁻¹	0.152	0.230
2 $\theta_{\text{макс}}$, град	2.19–27.52	1.51–30.77
Измеренных отражений	36316	46577
Независимых отражений, <i>R_{int}</i>	13493, 0.061	10477, 0.034
Отражений с $I > 2\sigma(I)$	8875	8707
Число уточняемых параметров	782	666
<i>R</i> ₁ [$I > 2\sigma(I)$]	0.103	0.049
wR_2 (все отражения)	0.215	0.145
GOF по <i>F</i> ²	1.034	1.041
<i>T_{мин}</i> ; <i>T_{макс}</i>	0.959; 0.963	0.960; 0.975
Коэффициент экстинкции	—	0.0157(15)
$\Delta\rho_{\text{макс}}$; $\Delta\rho_{\text{мин}}$, еА ⁻³	0.660; –0.613	0.615; –0.395

Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кюфлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

Страна-производитель приборов – США, а реактивов (Aldrich) – США.

2-Амино-7,7-диметил-*N*-(*o*-метоксифенил)-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбоксамид (4). К перемешиваемому раствору 1 мл (10 ммоль) бензальдегида **1a** в 15 мл ДМФА

при 20°C прибавляли 1.9 г (10 ммоль) *о*-метоксицианоацетанилида **2a** и 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч и прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **3**, после чего перемешивали 6 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.0 г (72%), желтый порошок, т.пл. 148–150°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3415, 3342, 3244 (NH, NH₂), 1718 (C=O), 1672 (CONH), 1645 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.80 с (3H, Me), 1.01 с (3H, Me), 2.04 д (1H, H⁸, ²J 16.2 Гц), 2.25 д (1H, H⁸, ²J 16.2 Гц), 2.41 д (1H, H⁶, ²J 17.5 Гц), 2.54 д (1H, H⁶, ²J 17.5 Гц), 3.80 с (3H, MeO), 4.53 с (1H, H⁴), 6.81 т (1H_{аром}, J 6.1 Гц), 6.83–6.99 м (2H_{аром}), 7.15 т (1H_{аром}, J 6.5 Гц), 7.25–7.36 м (4H_{аром}), 7.80 уш.с (1H, CONH), 7.95 уш.с (2H, NH₂), 8.15 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 26.3, 28.6, 31.9 (2C), 34.2, 50.0, 55.6, 79.4, 110.5, 115.2, 118.8, 120.4, 122.6, 126.7, 128.0, 128.2 (4C), 144.7, 147.8, 158.6, 161.5, 166.5, 195.6. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 419.1969 [M + H]⁺. C₂₅H₂₆N₂O₄. M + H 419.1893.

2-Амино-7,7-диметил-4-(3-феноксифенил)-3-{4-[(1,1'-бифенил]-4-ил}тиазол-2-ил}-7,8-дигидро-4Н-хромен-5(6Н)-он (6). К перемешиваемому раствору 2.0 г (10 ммоль) *м*-феноксibenзальдегида **1b** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **2b** и 1 каплю триэтиламина, перемешивали 2 ч и прибавляли 2.75 г (10 ммоль) ω -4-фенилфенацилбромида **5a**, после чего смесь перемешивали 3 ч и оставляли. Через 24 ч к перемешиваемой реакционной смеси последовательно прибавляли 1.4 г (10 ммоль) СН-кислоты **3** и 1.5 мл (10 ммоль) триэтиламина, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 4.8 г (81%), желтые кристаллы, т.пл. 215–217°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцируют. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3466, 3334, 3198 (NH₂), 1715 (C=O), 1642 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.81 с (3H, Me), 1.03 с (3H, Me), 2.08 д (1H, H⁸, ²J 16.2 Гц), 2.33 д (1H, H⁸, ²J 16.8 Гц), 2.43 д (1H, H⁶, ²J 17.4 Гц), 2.58 д (1H, H⁶, ²J 17.6 Гц), 4.51 с (1H, H⁴_{пирана}), 6.76 д (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 6.91 т (3H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.02–7.13 м (2H_{аром}), 7.22 т (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.34 т (3H_{аром},

J 8.4 Гц), 7.44 т (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.64–7.75 м (5H_{аром}), 7.95 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 8.02 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 26.2, 28.8, 31.9 (2C), 37.1, 50.2, 81.5, 108.8, 114.6, 118.4 (2C), 118.8, 119.2, 123.3, 123.4, 126.5 (3C), 126.6 (2C), 127.1, 129.0 (3C), 130.0 (3C), 133.2, 139.5, 139.6, 146.6, 152.2, 152.6, 156.1, 156.6, 162.0, 168.2, 195.8. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 597.2223 [M + H]⁺. C₃₈H₃₂N₂O₃S. M + H: 597.2134.

2-Амино-4-(3-метоксифенил)-3-[4-(*п*-толил)-тиазол-2-ил]пирано[3,2-с]хромен-5(4Н)-он (8) получали аналогично соединению **6** при соответствующем использовании 1.22 мл (10 ммоль) альдегида **1c**, 2.13 г (10 ммоль) α -бромкетона **5b** и 1.62 г (10 ммоль) СН-кислоты **7**. Выход 3.9 г (78%), желтые кристаллы, т.пл. 213–215°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3470, 3325, 3200 (NH₂), 1712 (C=O), 1647 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.27 с (3H, Me), 3.67 с (3H, MeO), 4.68 с (1H, H⁴), 6.73 д (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 6.92 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.13 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.21 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.42 д (1H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.44 т (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.49 с (1H_{аром}), 7.65 т (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.68 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.78 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.14 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.8, 29.5, 56.9, 81.8, 93.2, 93.7, 97.6, 102.0, 103.4, 106.2, 109.6, 113.3, 115.2, 122.6, 126.5, 127.1 (2C), 129.9 (3C), 132.1, 138.0, 144.2, 151.9, 152.1, 153.2, 153.4, 159.8, 161.5. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн}, %): 495.2 (100) [M + 1]⁺. Найдено, %: C 70.35; H 4.38; N 5.59. C₂₉H₂₂N₂O₄S. Вычислено, %: C 70.43; H 4.48; N 5.66. M 494.6.

Этил-7-ацетиламино-4-оксо-2-(проп-2-ин-1-илтио)-5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-3Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат (11). К перемешиваемой смеси 1.1 мл (10 ммоль) *м*-фторбензальдегида **1a** и 1.1 мл (10 ммоль) цианоуксусного эфира **2c** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч и прибавляли 1.44 г (10 ммоль) тиобарбитуровой кислоты **9** и 0.9 мл (10 ммоль) морфолина. Затем реакционную смесь перемешивали 3 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 1 мл (10 ммоль) пропаргилбромида **10a**, перемешивали 3 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. После высушивания осадок кипятили в

25 мл As_2O_3 с обратным холодильником 2 ч. После остывания осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 3.0 г (69%), желтый порошок, т.пл. 128–130°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 1714 (C=O), 1668 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 1.87 с (3H, MeCO), 3.19 с (2H, SCH_2), 3.91 с (1H, $\equiv\text{CH}$), 3.97 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.80 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пиранопиримидина}}$), 6.98 т (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.09 д (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.14 д (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.21–7.23 м (1H_{аром}), 10.42 уш.с (1H, NHCOCH_3), 12.44 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.3, 18.9, 21.5, 23.7, 36.3, 60.6, 74.5, 79.7, 99.4, 100.1, 113.9, 114.7, 124.1, 130.5, 146.6, 146.7, 161.2, 163.6, 165.2, 169.1, 172.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 443.1039 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$. $M + \text{H}$ 443.0951.

2-Алкилтио-7-амино-4- R^1 -6- Z -5H-пирано[2,3- d]пиримидин-4(3H)-оны 12a–f (общая методика). К перемешиваемому раствору 1.1 мл (10 ммоль) бензальдегида **1a**, или соответственно 1.73 мл (10 ммоль) 3-феноксibenзальдегида **1b**, 1.22 мл (10 ммоль) 3-метоксибензальдегида **1c**, 1.1 мл (10 ммоль) 3-фторбензальдегида **1d** и 4-хлорбензальдегида **1e**, и 1.1 мл (10 ммоль) цианоуксусного эфира **2c**, или 0.66 г (10 ммоль) малононитрила **2d** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч и прибавляли 1.44 г (10 ммоль) тиобарбитуровой кислоты **9** и 0.9 мл (10 ммоль) морфолина, после чего перемешивали 1 ч и оставляли. Через сутки к перемешиваемой реакционной смеси прибавляли 1 мл (10 ммоль) пропаргилбромид **10a**, или 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромид **10b**, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, этанолом и гексаном.

2-Аллилтио-7-амино-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3H-пирано[2,3- d]пиримидин-6-карбонитрил (12a). Выход 2.8 г (82%), бесцветный порошок, т.пл. 238–240°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3459, 3300, 3188 (NH, NH_2), 2205 (C $\equiv$ N), 1679 (CONH), 1650 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.75 д (2H, SCH_2 , J 7.0 Гц), 4.32 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пиранопиримидина}}$), 5.13 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 5.3 Гц), 5.28 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 16.3 Гц), 5.83–5.87 м (1H, CH=), 7.16–7.19 м (5H, H_{аром} + NH_2), 7.22 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 12.80 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.7,

36.7, 57.9, 97.7, 119.1, 120.1, 127.2, 127.8 (2C), 128.8 (2C), 131.9, 133.2, 144.6, 150.1, 159.6, 162.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 339.0916 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. $M + \text{H}$ 339.0837.

Этил-2-аллилтио-7-амино-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пирано[2,3- d]пиримидин-6-карбоксилат (12b). Выход 3.0 г (78%), бесцветный порошок, т.пл. 230–232°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3418, 3300, 3212 (NH, NH_2), 1722 (C=O), 1680 (CONH), 1645 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 3.77 д (2H, SCH_2 , J 6.8 Гц), 3.93 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.64 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пиранопиримидина}}$), 5.16 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.0 Гц), 5.33 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.77–5.99 м (1H, CH=), 7.08–7.26 м (5H_{аром}), 7.72 уш.с (2H, NH_2), 12.85 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.2, 32.3, 34.2, 58.9, 77.1, 85.0, 106.2, 112.3, 118.8, 126.1, 127.7 (2C), 127.9 (2C), 133.4, 145.9, 158.4, 159.9, 167.8. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 386.1193 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. $M + \text{H}$ 386.1096.

Гептил-2-аллилтио-7-амино-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3H-пирано[2,3- d]пиримидин-6-карбоксилат (12c). Выход 3.2 г (70%), бесцветные кристаллы, т.пл. 180–182°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3425, 3332, 3150 (NH, NH_2), 1716, 1680 (C=O), 1652 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.84 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 1.02–1.13 м (2H, CH_2), 1.15–1.18 м [4H, (CH_2) $_2$], 1.21–1.28 м (2H, CH_2), 1.30–1.42 м (2H, CH_2), 3.76 д (2H, SCH_2 , J 6.5 Гц), 3.81–3.98 м (2H, OCH_2), 4.61 с (1H, H^4), 5.14 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.0 Гц), 5.30 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.1 Гц), 5.82–6.01 м (1H, CH=), 7.02–7.22 м (5H_{аром}), 7.75 уш.с (2H, NH_2), 12.84 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 456.2 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 63.18; H 6.33; N 9.14. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 63.27; H 6.42; N 9.22. M 455.6.

2-Аллилтио-7-амино-4-оксо-5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-3H-пирано[2,3- d]пиримидин-6-карбонитрил (12d). Выход 2.6 г (70%), бесцветный порошок, т.пл. 231–233°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3476, 3327, 3202 (NH, NH_2), 2201 (C $\equiv$ N), 1670 (CONH), 1646 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.74 д (2H, SCH_2 , J 6.8 Гц), 4.35 с (1H, $\text{H}^5_{\text{пиранопиримидина}}$), 5.11 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.1 Гц), 5.27 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.77–5.86 м (1H, CH=), 7.17 д (2H_{аром}, J 6.6 Гц), 7.19 с (2H, NH_2), 7.31 д (2H_{аром}, J 6.6 Гц), 12.94 уш.с (1H, NH). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.7, 36.3, 57.3, 119.2, 119.9, 128.7 (3C), 129.8 (3C), 131.7, 133.1, 143.5 (2C), 159.5 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 373.0527 $[M + H]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. $M + H$ 373.0448.

Этил-2-аллилтио-7-амино-4-оксо-5-(4-хлор-фенил)-4,5-дигидро-3Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат (12е). Выход 3.2 г (77%), желтый порошок, т.пл. 232–234°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3415, 3330, 3292 (NH, NH_2), 1715 (C=O), 1672 (CONH), 1645 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 т (3H, Me, J 6.7 Гц), 3.68 д (2H, SCH_2 , J 6.8 Гц), 3.92 к (2H, OCH_2 , J 6.7 Гц), 4.65 с (1H, H^5 пиранопиримидина), 5.10 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.0 Гц), 5.26 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.74–5.88 м (1H, CH=), 7.14 к (4H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.56 уш.с (2H, NH_2), 12.68 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 420.0 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 54.28; H 4.26; N 9.95. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 54.35; H 4.32; N 10.01. M 419.9.

7-Амино-4-оксо-2-(проп-2-ин-1-илтио)-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбонитрил (12ф). Выход 2.5 г (74%), бесцветный порошок, т.пл. 225–227°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3444, 3352, 3330, 3246 (NH, NH_2), 2205 (C $\equiv$ N), 1666 (CONH), 1642 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.10 с (1H, $\equiv\text{CH}$), 3.90 с (2H, SCH_2), 4.37 с (1H, H^5), 7.03 уш.с (2H, NH_2), 7.14–7.32 м (5H_{аром}), 12.95 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337.0 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 60.62; H 3.54; N 16.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 60.70; H 3.60; N 16.66. M 336.4.

4-Алкилокси-2-алкилтио-7-амино-5-*R*¹-5Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-оны 13а–д (общая методика). а. К перемешиваемому раствору соответствующих 1.1 мл (10 ммоль) бензальдегида **1а**, или 0.91 мл (10 ммоль) бутираля **1f**, 1.1 мл (10 ммоль) цианоуксусного эфира **2с**, или 0.66 г (10 ммоль) малононитрила **2d** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч и прибавляли 1.44 г (10 ммоль) тиобарбитуровой кислоты **9** и 0.9 мл (10 ммоль) морфолина. Затем реакционную смесь перемешивали 1 ч и прибавляли 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромида **10b**, или 1.2 мл (10 ммоль) бензилхлорида **10d**, перемешивали 1 ч и последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного

раствора КОН и 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромида **10b**, или 0.8 мл (10 ммоль) этилиодида **10с**, или 1.2 мл (10 ммоль) бензилхлорида **10d**, после чего перемешивали 2 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, этанолом и гексаном.

б. К перемешиваемому раствору 3.9 г (10 ммоль) замещенного пиранопиримидина **12b** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и соответствующих 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромида **10b**, или 0.8 мл (10 ммоль) этилиодида **10с**, перемешивали 2 ч и разбавляли равным количеством воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном.

Этил-4-аллилокси-2-аллилтио-7-амино-5-фенил-5Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат (13а). Выход 3.4 г (80%) (метод а) и 3.5 г (83%) (метод б), желтый порошок, т.пл. 155–157°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3445, 3352, 3240 (NH_2), 1712 (C=O), 1644 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.06 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 3.84 д (2H, SCH_2 , J 7.0 Гц), 3.94 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.41 д.д (1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$, 3J 5.5, 2J 17.0 Гц), 4.59 д.д (1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$, 3J 5.5, 2J 17.0 Гц), 4.66 с (1H, H^5), 4.99 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.13 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.5 Гц), 5.18 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.5 Гц), 5.35 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.63–5.81 м (1H, CH=), 5.84–6.02 м (1H, CH=), 7.02–7.23 м (5H_{аром}), 7.74 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.8, 23.2, 23.5, 26.9, 56.1, 102.2, 107.4, 115.2 (3C), 117.5, 125.7, 130.8, 132.4 (4C), 143.6 (2C), 152.0, 159.5, 162.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 426.0 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 61.98; H 5.32; N 9.77. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 62.10; H 5.45; N 9.88. M 425.5.

7-Амино-4-бензилокси-2-бензилтио-5-изопропил-5Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбонитрил (13б). Выход 3.4 г (77%), желтый порошок, т.пл. 203–205°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3419, 3342, 3295 (NH_2), 2202 (C $\equiv$ N), 1648 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.70 д (3H, Me, J 8.5 Гц), 0.97 д (3H, Me, J 8.5 Гц), 1.90–2.03 м (1H, CHMe_2), 3.34 с (2H, SCH_2), 4.40 д (1H, H^5 , J 3.1 Гц), 5.15 д (1H, OCH_2 , 2J 15.6 Гц), 5.23 д (1H, OCH_2 , 2J 15.6 Гц), 7.17 уш.с (2H, NH_2), 7.19–7.33 м (8H_{аром}), 7.37 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.3, 20.6, 33.4, 36.3, 37.4, 47.6, 121.2, 127.2, 128.2,

129.1 (2C), 129.8 (2C), 135.4 (4C), 135.8 (4C), 159.2, 161.6, 161.9, 162.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 443.0 (100) $[M - 1]^+$. Найдено, %: С 67.45; Н 5.39; N 12.48. $C_{25}H_{24}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 67.54; Н 5.44; N 12.60. M 444.6.

4-Аллилокси-7-амино-2-бензилтио-5-изопропил-5H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (13c). Выход 3.0 г (75%), бесцветный ва-тообразный продукт, т.пл. 180–182°C (BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415, 3320, 3198 (NH_2), 2194 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1650 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.67 д (3H, Me, J 6.5 Гц), 0.95 д (3H, Me, J 6.5 Гц), 1.82–2.02 м (1H, CHMe_2), 3.23 д (1H, H^5 , J 4.5 Гц), 4.42 с (2H, SCH_2), 4.57 д (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 5.03 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.16 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.5 Гц), 5.76–5.84 м (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.15 уш.с (2H, NH_2), 7.28 д (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.33 т (2H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.41 д (2H_{аром}, J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.3, 20.6, 33.3, 36.1, 37.3, 46.7, 51.8, 98.4, 118.1, 128.2, 129.1 (2C), 129.8 (2C), 131.1 (2C), 135.9, 159.1, 161.0, 161.5, 162.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 395.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 63.85; Н 5.54; N 14.09. $C_{21}H_{22}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 63.94; Н 5.62; N 14.20. M 394.5.

Этил-2-аллилтио-7-амино-5-фенил-4-этоксипирано[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилат (13d). Выход 3.2 г (77%) (метод а) и 3.4 г (81%) (метод b), бесцветные кубические кристаллы, т.пл. 170–172°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400, 3335, 3288 (NH_2), 1717 ($\text{C}=\text{O}$), 1636 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 т (3H, Me, J 6.5 Гц), 1.12 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 3.83 д (2H, SCH_2 , J 6.5 Гц), 3.86–4.02 м [4H, (OCH_2)₂], 4.68 с (1H, H^5), 5.19 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.0 Гц), 5.37 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.82–6.03 м (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.11 д (1H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.14–7.22 м (4H_{аром}), 7.74 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.9, 14.7, 34.4, 35.3, 59.3, 77.5, 100.6, 100.8, 119.8, 126.6, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 132.7, 146.3, 157.9, 160.3, 160.7, 160.9, 168.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 414.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 60.89; Н 5.55; N 10.02. $C_{21}H_{23}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 61.00; Н 5.61; N 10.16. M 413.5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многокомпонентная конденсация альдегидов, СН-кислоты линейного и циклического строения,

алкилирующих реагентов и морфолина реализуется в ДМФА в мягких условиях с образованием функционально замещенных конденсированных 2-амино-4H-пиранов, которые удается получать с выходами до 83%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации [проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mahmoud N.F.H., El-Bordany E.A., Elsaed G.A. *J. Chem.* **2017**, 5373049. doi 10.1155/2017/5373049
2. El-Shwiniy W.H., Shehab W.S., Zordok W.A. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1199, 126993
3. Drewe J.A., Xiong C.S., Wang Y. Пат. 6906203 (2005). США. *РЖХим.* **2006**. 06.14-190.57П.
4. Шевердов В.П., Андреев А.Ю., Насакин О.Е., Гейн В.Л. *Хим.-фарм. ж.* **2014**, 48, 25–28.
5. Nakhi A., Rahman M.S., Archana S., Kishore R., Seerapu G.P.K., Kumar K.L., Halofar D., Pal M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4195–4205. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.014
6. Kandile N.G., Zaky H.T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30, 44–51. doi 10.3109/14756366.2013.877896
7. Dardari Z., Lemrani M., Sebban A., Bahloul A., Hassar M., Kitane S., Berrada M., Boudouma B. *Arch. Pharm.* **2006**, 339, 291–298. doi 10.1002/ardp.200500266
8. Ali T.E., Bakhotmah D.A., Assiri M.A. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 3314–3325. doi 10.1080/00397911.2020.1800744

9. Saundane A.R., Walmic P., Yarlakatti M., Kutkar V., Verma V.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 303–314. doi 10.1002/jhet.1582
10. Kumar B.S., Lakshmi P.V.A., Veena B.S., Sujatha E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, 87, 829–836. doi 10.1134/S1070363217040260
11. Dorostkar-Ahmadi N., Davoodnia A., Tavakoli-Hoseini N., Behmadi H., Nakhaei-Moghaddam M. *Z. Naturforsch. B Chem. Sci.* **2019**, 74, 175–181. doi 10.1515/znbs-2018-0166
12. Kaur M., Kaur A., Mankotia S., Singh H., Singh A., Virsingh J., Gupta M.K., Sharma S., Depali K., Bedi P.M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 131, 14–28. doi 10.1016/j.ejmech.2017.03.002
13. Shehab W.S., El-Shwiniy W.H. *J. Iranian Chem. Soc.* **2018**, 15, 431–443. doi 10.1007/s13738-017-1244-4
14. Erichsen M.N., Huynh T.H., Abrahamsen B., Bastlund J.F., Bundgaard C., Monrad O., Bekker-Jensen A., Nielsen C.W., Frydenvang K., Jensen A.A., Bunch L. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7180–7191. doi 10.1021/jm1009154
15. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОХ*. **2019**, 55, 266–278. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 215–226.] doi 10.1134/S1070428019020131
16. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОХ*. **2020**, 56, 993–1003. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1123–1131.] doi 10.1134/S1070428020070015
17. Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2005**, 75, 476–482. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 440–446.] doi 10.1007/s11176-005-0247-5
18. Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2006**, 76, 299–308. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76, 282–291.] doi 10.1134/S1070363206020216
19. Клокол Г.В., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. *ХГС*. **1999**, 35, 1363–1366. [Klokol G.V., Krivokolisko S.G., Dyachenko V.D., Litvinov V.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 1183–1186.] doi 10.1007/BF02323376
20. Frijia L.M.T., Pompeiro A.J.L., Kopylovich M.N. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 308, 32–55. doi 10.1016/j.ccr.2015.10.003
21. Rouf A., Tanyeli C. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 911–927. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.058
22. Bender W., Betz U., Kleymann G., Baumeister J., Eckenberg P., Fischer R., Handke-Ergueden G., Hendrix M., Heninger K., Jensen A., Keldenich J., Reefschloger J., Schmidt T., Schneider U., Weber O. Заявка 10210319 (**2003**). Германия. *РЖХим.* **2004**, 04.22-190.114П.
23. Sanner M.A., Helal C.J., Cooper C.B. Пат. 6720427 (**2004**). США. *РЖХим.* **2005**, 05.04-190.172П.
24. Dhanoa D.S., Ryan D.E., Deckman I., Sapienza A. Пат. 6586453 (**2003**). США. *РЖХим.* **2004**, 04.05-190.136П.
25. Rawlins D.B., Kimball D.S., Kim K.S., Misra R.N., Webster K.R. Пат. 6720347 (**2004**). США. *РЖХим.* **2005**, 05.06-190.158П.
26. Титце Л., Браше Г., Герице К. *Домино-реакции в органическом синтезе*. М.: Бином. Лаборатория знаний. **2010**.
27. Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2020**, 89, 1274–1336. [Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, 89, 1274–1336.] doi 10.1070/RCR5010
28. Metwally N.H., Abdelrazek F.M., Sobhy N.A. *Afinidad*. **2005**, 62, 616–621.
29. Shi D.-A., Yu C.-X., Zhuang Q.-Y., Wang X.-S. *J. Chem. Res.* **2006**, 4, 225–227. doi 10.3184/030823406776894184
30. Nagamani M., Jalapathi P., Shankar B., Neelamma M., Krishna T.M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 998–1002. doi 10.1134/S1070363219050207
31. Sun W., Jiang Y., Yan H., Song X. *Austr. J. Chem.* **2015**, 68, 273–281. doi 10.1071/CH14113
32. Bruker, SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2013**.
33. SADABS 2016/2. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
34. Babbitt T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr. Sect. D*. **2011**, 67, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
35. Evans P.R. *Acta Crystallogr., Sect. D*. **2006**, 62, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
36. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Multicomponent Synthesis of Functionalized 2-Amino-4*H*-pyrans Initiated by the Knoevenagel Reaction

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

^a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine

^b National Research Center "Kurchatov Institute", ul. Akademika Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

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

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

^e Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received March 23, 2022; revised April 10, 2022; accepted April 12, 2022

The multicomponent condensation of aldehydes, malononitrile derivatives, 1,3-dicarbonyl compounds of the carbo- and heterocyclic series, and alkyl halides has been studied. The transformation is initiated by the Knoevenagel reaction and leads to the formation of functionally substituted condensed 2-amino-4*H*-pyrans. The structure of a number of products was studied by X-ray diffraction.

Keywords: multicomponent reaction, Knoevenagel reaction, CH-acid, 2-amino-4*H*-pyran, X-ray

МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-N-[2-(ДИФЕНИЛФОСФОРИЛ)ЭТИЛ]АМИДА ДИФЕНИЛФОСФОРИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. А. А. Кузнецова^a, Д. В. Чачков^b, О. И. Артюшин^c,
Н. А. Бондаренко^{d, e}, Я. А. Верещагина^{a, *}

^a ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^b Казанское отделение Межведомственного суперкомпьютерного центра Российской академии наук – филиал
ФГУ «Федеральный научный центр «Научно-исследовательский институт системных исследований РАН»,
Россия, 420111 Казань, ул. Лобачевского, 2/31

^c ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН»,
Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28

^d Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ Национального исследовательского
центра «Курчатовский институт», Россия, 107076 Москва, ул. Богородский вал, 3

^e Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
Россия, 123182 Москва, пл. Академика Курчатова, 1

*e-mail: yavereshchagina@yahoo.com

Поступила в редакцию 7.04.2022 г.

После доработки 18.04.2022 г.

Принята к публикации 20.04.2022 г.

Механизм реакции получения N-метилзамещенного амида дифенилфосфорилуксусной кислоты изучен методом DFT. Первый этап реакции – взаимодействие трихлорфосфина с дифенилфосфорилуксусной кислотой – протекает за 3 элементарные стадии, учет растворителя в виде 2 молекул хлороформа позволяет заметно снизить энергию активации каждой из них. Второй этап реакции – взаимодействие хлорангидрида дифенилфосфорилуксусной кислоты с фосфорилсодержащим амином – протекает в одну элементарную стадию с небольшой энергией активации.

Ключевые слова: механизм реакции, карбамоилметилфосфиноксиды, строение, DFT расчеты

DOI: 10.31857/S0514749223020064, **EDN:** QJMXKQ

ВВЕДЕНИЕ

Триденатные фосфорилированные ацетами-ды выступают перспективными экстрагентами различных ионов металлов [1–4] и лигандами для получения комплексов металлов, обладающих каталитической [5] и биологической активностью [6, 7]. В настоящее время известен обширный круг способов синтеза карбамоилметилфосфиноксидов, к основополагающим методам относятся реакции Арбузова и Михаэлиса–Беккера, прямое амидирование фосфорилуксусных кислот и их эфиров, взаимодействие хлорангидридов фосфо-

рилуксусных кислот и аминов [8]. Однако подробное теоретическое изучение механизмов реакций получения карбамоилметилфосфиноксидов, а также сравнение методов синтеза с точки зрения термодинамики не проводилось.

Недавно были синтезированы триденатные лиганды – N-алкил-N-[2-(дифенилфосфорил)-этил]амиды дифенилфосфорилуксусной кислоты, содержащие P=O группу в амидной части молекулы [9]. Пространственное строение N-метил-N-[2-(дифенилфосфорил)этил]амида дифенилфосфорилуксусной кислоты (1), N-бутил-

N-[2-(дифенилфосфорил)этил]амида дифенилфосфорилуксусной кислоты (**2**) и *N*-октил-*N*-[2-(дифенилфосфорил)этил]амида дифенилфосфорилуксусной кислоты (**3**) в растворе было детально исследовано нами методами дипольных моментов, ИК спектроскопии и квантовой химии DFT B3PW91/6-311++G(df,p) [10]. Получение данных по конформационным свойствам модифицированных карбаомилметилфосфиноксидов способствует прогнозу их свойств и реакционной способности. С целью выяснения механизма образования *N*-метилзамещенного амида кислоты (**1**) в результате прямого амидирования дифенилфосфорилуксусной кислоты триамидофосфитом мы провели теоретическое изучение этой реакции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе для теоретического изучения механизма реакции получения *N*-метилзамещенного амида дифенилфосфорилуксусной кислоты (**1**) мы использовали данные конформационного анализа этого соединения, полученные нами ранее [10].

Рассмотрен способ синтеза карбаомилметилфосфиноксидов, в котором дифенилфосфорилуксусная кислота **4** при комнатной температуре была превращена в хлорангидрид **5** реакцией с треххлористым фосфором (схема 1, этап I), а последующее его взаимодействие с фосфорилсодержащим амином **6** в присутствии триэтиламина привело к целевому амиду **1** (схема 1, этап II).

Квантово-химические расчеты проводили гибридным методом теории функционала плотности B3PW91/6-311++G(df,p), который применялся нами для изучения структуры и свойств, а также механизмов химических реакций элементоорганических соединений [11, 12]. Выбор именно этого метода также основывается на результатах других исследований, в частности [13]. Были рассчитаны термодинамические параметры обоих этапов син-

теза, а также осуществлены поиск и локализация структур переходных состояний всех стадий синтеза. Сумма энергий бесконечно удаленных друг от друга реагентов принималась за 0, далее на схемах 2 и 3 слева направо приведены энтальпии и энергии Гиббса (все значения в кДж/моль) предреакционного комплекса, переходного состояния, постреакционного комплекса и продукта (тепловой эффект реакции).

Анализ теоретических данных показал, что первый этап синтеза – взаимодействие трихлорфосфина с дифенилфосфорилуксусной кислотой – протекает в 3 элементарные стадии с последовательным образованием дихлорангидрида фосфористой кислоты, хлорангидрида фосфористой кислоты, фосфористой кислоты и хлорангидрида дифенилфосфорилуксусной кислоты на каждой стадии (схемы 2, 3). Этот этап – лимитирующий в синтезе. В газовой фазе даже первая стадия получения хлорного ангидрида протекает с довольно большой энергией активации, равной 253.7 кДж/моль (схема 2, этап I).

Учет влияния растворителя в квантово-химических расчетах не просто в виде одной из непрерывных моделей, а в явном виде – заданием 2 молекул хлороформа – позволил снизить энергию активации первой элементарной стадии на чуть более чем 40 кДж/моль (схема 3, а). Вторая элементарная стадия получения хлорангидрида **5** имеет несколько меньшее значение энергии активации и присутствующий растворитель снижает ее еще больше – до 176.4 кДж/моль (схема 3, б). На третьей элементарной стадии получения хлорангидрида **5** энергия активации возрастает и примерно соответствует энергии активации первой элементарной стадии – 207.1 кДж/моль (схема 3, с), участие растворителя и в этом случае снижает энергию активации.

Каждая стадия первого этапа протекает через переходное состояние, образующееся из предре-

Схема 1

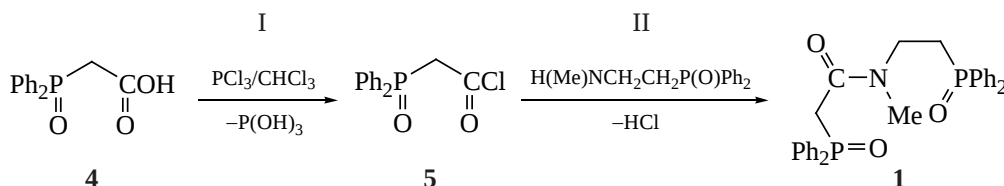
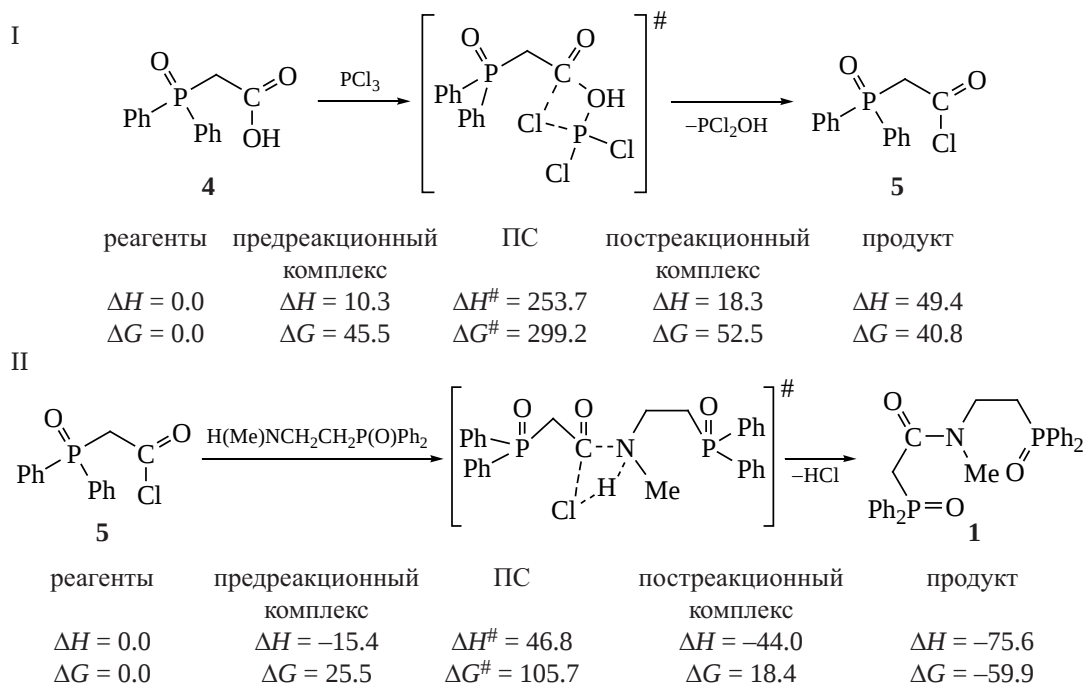


Схема 2



акционного комплекса, в котором 2 молекулы хлороформа связаны с фосфорильной группой, а молекула трихлорфосфина приближается со стороны гидроксильной группы. В каждом переходном состоянии стадий а, б и с в молекуле дифенилфосфорилуксусной кислоты значительно растягивается связь С–ОН карбоксильной группы: расстояние С–О составляет 1.347 Å в соединении **4**, тогда как на стадиях а, б и с это расстояние равно 2.289, 2.254 и 2.075 Å соответственно. Одновременно наблюдается удлинение связей Р–Сl в молекулах PCl_3 , $\text{P}(\text{OH})\text{Cl}_2$ и $\text{P}(\text{OH})_2\text{Cl}$, образуются короткие контакты $\text{P}\cdots\text{O}$ (а – 1.821 Å, б – 1.771 Å, с – 2.091 Å) и $\text{C}\cdots\text{Cl}$ (а – 2.238 Å, б – 2.379 Å, с – 2.048 Å). В результате разрыва связи С–ОН и образования новой связи С–Сl переходное состояние трансформируется в продукт этапа I – хлорангидрид кислоты **5** с последовательным отщеплением дихлорангидрида фосфористой кислоты, хлорангидрида фосфористой кислоты и фосфористой кислоты. В молекуле **5** атом фосфора пирамидален, фенильные заместители при нем *цис*-ориентированы, а метильный мостик имеет *гош*-ориентацию; фрагмент С–С(О)Сl – плоский.

Второй этап синтеза – взаимодействие хлорангидрида дифенилфосфорилуксусной кисло-

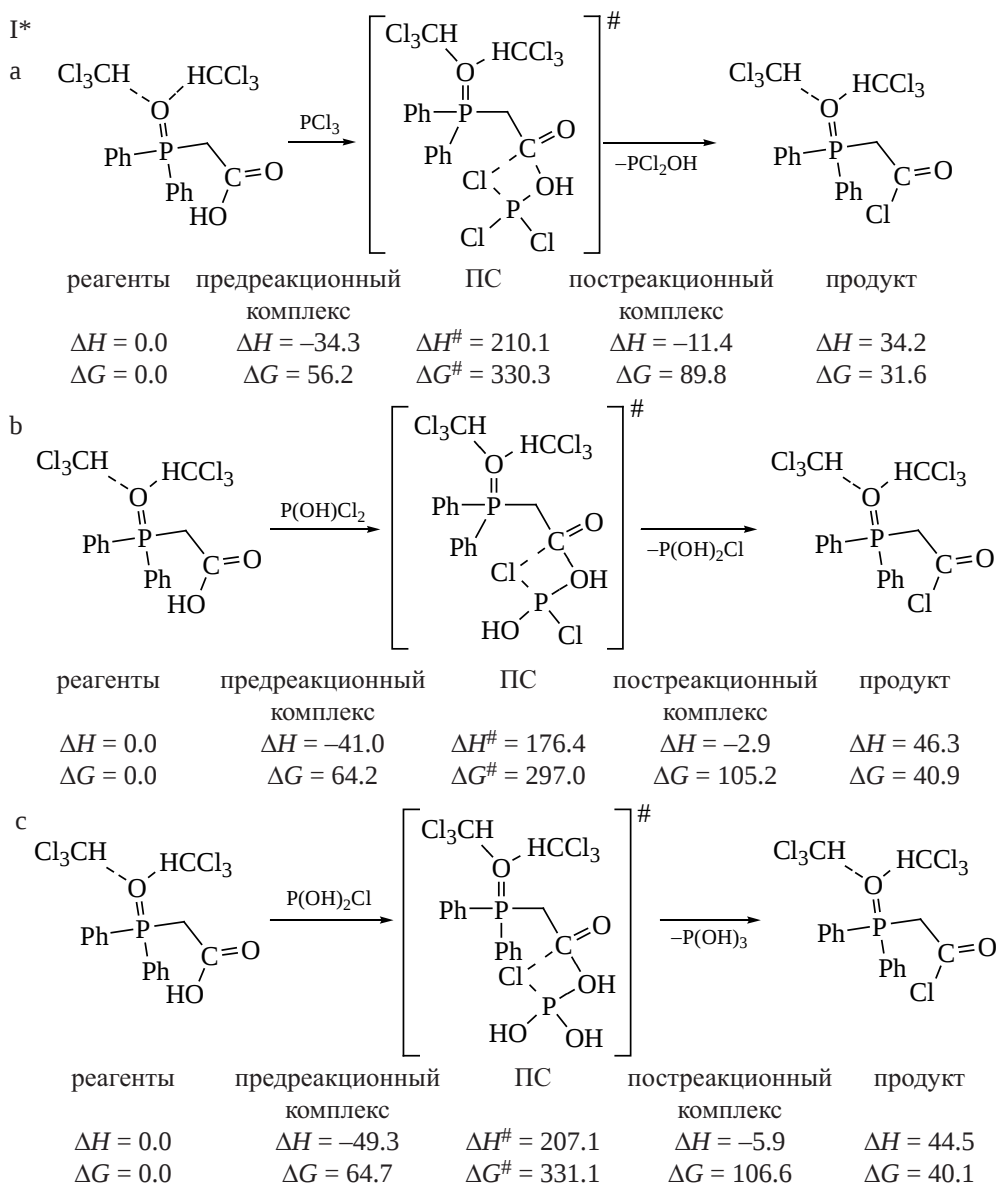
ты **5** с *N*-метил-*N*-[2-(дифенилфосфорил)этил]-амином (**6**) протекает в одну элементарную стадию с энергией активации всего 46.8 кДж/моль (схема 2, этап II). Переходное состояние этапа II образуется в результате приближения фосфорилированного амина **6** к хлорангидриду **5** со стороны карбонильной группы, растягиваются связи С–Сl и N–H, возникают контакты $\text{C}\cdots\text{N}$ и $\text{Cl}\cdots\text{H}$. Разрыв связи С–Сl и отщепление молекулы HCl приводят к образованию целевого продукта – *N*-метил-*N*-[2-(дифенилфосфорил)этил]амида дифенилфосфорилуксусной кислоты (**1**).

Пространственное строение *N*-метиламида **1** описано нами ранее [10]. Данные теоретического расчета свидетельствуют о том, что строение соединения **1**, образующегося на этапе II, соответствует конформеру с *E*-ориентацией карбонильной и метильной групп относительно связи $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{--N}$, а объёмные дифенилфосфорильные фрагменты имеют *син*-расположение относительно амидной плоскости.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Квантово-химические расчеты с полной оптимизацией геометрии были выполнены с помощью программы Gaussian 09 [14] в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием

Схема 3



гибридного функционала B3PW91 [15, 16] и расширенного базисного набора 6-311++G(df,p) [17]. Во всех случаях после оптимизации проводили расчет вторых производных энергии по координатам атомов (процедура FREQ в Gaussian) для доказательства того, что полученная структура соответствует либо минимуму энергии (в этом случае все частоты – положительные вещественные числа), либо переходному состоянию (в этом случае присутствует только одна мнимая частота – отрицательное вещественное число). Для доказательства того, что найденные переходные состояния соответствуют изучаемым процессам, во всех слу-

чаях выполнялся спуск из переходного состояния вдоль координаты реакции в сторону продуктов и реагентов (процедура IRC в Gaussian).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучен механизм реакции получения N-метилзамещенного амида дифенилфосфорилуксусной кислоты методом DFT B3PW91/6-311++G(df,p) и установлено, что лимитирующий этап – взаимодействие трихлорфосфина с дифенилфосфорилуксусной кислотой – протекает в 3 элементарные стадии. Согласно квантово-химическим расчетам, явный учет влияния растворите-

ля – 2 молекул хлороформа – позволяет заметно снизить энергию активации всех трех элементарных стадий первого этапа. Второй этап синтеза – взаимодействие хлорангидрида дифенилфосфорилуксусной кислоты с фосфорилсодержащим амином протекает в одну элементарную стадию с энергией активации 46.8 кДж/моль.

БЛАГОДАРНОСТИ

Расчеты выполнены в Межведомственном суперкомпьютерном центре Российской академии наук <http://www.jscc.ru>.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00119).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Анастасия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-0698>

Чачков Денис Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0073-3672>

Артюшин Олег Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6333-5973>

Бондаренко Наталья Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6704-6957>

Верещагина Яна Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8259-8143>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leoncini A., Huskens J., Verboom W. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 7229–7273. doi 10.1039/c7cs00574a
2. Аляпышев М.Ю., Бабаин В.А., Устынюк Ю.А. *Усп. хим.* **2016**, 85, 943–961. [Alyapyshev M.Y., Babain V.A., Ustynyuk Y.A. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, 85, 943–961.] doi 10.1070/rcr4589
3. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Артюшин О.И., Перегудов А.С., Хвостиков В.А., Бондаренко Н.А. *ЖНХ.* **2020**, 65, 837–845. [Turanov A.N., Karandashev V.K., Artyushin O.I., Peregudov A.S., Khvostikov V.A., Bondarenko N.A. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2020**, 65, 905–913.] doi 10.1134/s0036023620060248
4. Turanov A.N., Karandashev V.K., Vinogradova N.M., Sharova E.V., Artyushin O.I. *Solvent Extr. Ion Exch.* **2014**, 32, 408–432. doi 10.1080/07366299.2013.866854
5. Vasil'ev A.A., Aleksenko V.Y., Aleksanyan D.V., Kozlov V.A. *Mendeleev Commun.* **2013**, 23, 344–346. doi 10.1016/j.mencom.2013.11.014
6. Яркевич А.Н., Сафронова З.В., Петрова Л.Н., Габрельян А.В., Замойский В.Л., Григорьев В.В., Бачурин С.О., Зефилов Н.С. *ЖОХ.* **2013**, 83, 46–50. [Yarkevich A.N., Safronova Z.V., Petrova L.N., Gabrelyan A.V., Zamoyski V.L., Grigor'ev V.V., Bachurin S.O., Zefirov N.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, 83, 41–45.] doi 10.1134/s1070363213010076
7. Яркевич А.Н., Брель В.К., Махаева Г.Ф., Серебрякова О.Г., Болтнева Н.П., Ковалева Н.В. *ЖОХ.* **2015**, 85, 1120–1125. [Yarkevich A.N., Brel V.K., Makhayeva G.F., Serebryakova O.G., Boltneva N.P., Kovaleva N.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, 85, 1644–1649.] doi 10.1134/s1070363215070129
8. Шарова Е.В., Артюшин О.И., Одинец И.Л. *Усп. хим.* **2014**, 83, 95–119. [Sharova E.V., Artyushin O.I., Odinets I.L. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, 83, 95–119.] doi 10.1070/rc2014v083n02abeh004384
9. Бондаренко Н.А., Белусь С.К., Артюшин О.И., Перегудов А.С. *ЖОХ.* **2020**, 90, 1867–1875. [Bondarenko N.A., Belus' S.K., Artyushin O.I., Peregudov A.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 90, 2273–2280.] doi 10.1134/s1070363220120099
10. Kuznetsova A.A., Chachkov D.V., Artyushin O.I., Bondarenko N.A., Vereshchagina Y.A. *Molecules.* **2021**, 26, 4832. doi 10.3390/molecules26164832
11. Верещагина Я.А., Исмагилова Р.Р., Чачков Д.В., Чернышева Н.А. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 1509–1515. [Vereshchagina Y.A., Ismagilova R.R., Chachkov D.V., Chernysheva N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1696–1701.] doi 10.1134/S1070428020100048
12. Chachkov D.V., Ismagilova R.R., Vereshchagina Y.A. *Molecules.* **2020**, 25, 2803. doi 10.3390/molecules25122803
13. Medvedev M.G., Bushmarinov I.S., Sun J., Perdew J.P., Lyssenko K.A. *Science.* **2017**, aah5975. doi 10.1126/science.aah5975
14. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A. Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J.,

Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M.,

Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. *Gaussian 09*. Pittsburgh PA: Gaussian Inc. **2009**.

15. Becke A.D. *Phys. Revs. A* **1988**, 38, 3098–3100. doi 10.1103/PhysRevA.38.3098
16. Perdew J.P., Burke K., Wang Y. *Phys. Rev. B* **1996**, 54, 16533–16539. doi 10.1103/PhysRevB.54.16533
17. McLean A.D., Chandler G.S. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 5639–5648. doi 10.1063/1.438980

Reaction Mechanism of the Formation of *N*-Methyl-*N*-[2-(diphenylphosphoryl)-ethyl]amide of Diphenylphosphorylacetic Acid

A. A. Kuznetsova^a, D. V. Chachkov^b, O. I. Artyushin^c,
N. A. Bondarenko^{d, e}, and Ya. A. Vereshchagina^{a, *}

^a Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan Department of Joint Supercomputer Center of Russian Academy of Sciences – Branch of Federal State Institution
“Scientific Research Institute for System Analysis of the RAS”,
ul. Lobachevskogo, 2/31, Kazan, 420111 Russia

^c A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova, 28, Moscow, 119991 Russia

^d Institute of Chemical Reagents and High Purity Chemical Substances of National Research Centre “Kurchatov Institute”,
ul. Bogorodskii val, 3, Moscow, 107076 Russia

^e National Research Centre “Kurchatov Institute”, pl. Akad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia
*e-mail: yavereshchagina@yahoo.com

Received April 7, 2022; revised April 18, 2022; accepted April 20, 2022

The reaction mechanism of the formation of *N*-methyl-substituted diphenylphosphorylacetic acid amide was studied by DFT. According to theoretical calculations, at the first stage, explicit allowance for the solvent makes it possible to reduce the activation energy of three elementary stages of the interaction of trichlorophosphine with diphenylphosphorylacetic acid; at the second stage, the interaction of diphenylphosphorylacetic acid chloride with a phosphoryl-containing amine proceeds in one elementary stage.

Keywords: reaction mechanism, carbamoylmethylphosphine oxides, structure, DFT calculations

СИНТЕЗ И ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЬЮГАТА АТОРВАСТАТИНА С ЛИГАНДОМ АСИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВОГО РЕЦЕПТОРА РАЗВЕТВЛЕННОГО СТРОЕНИЯ С 3 ОСТАТКАМИ N-АЦЕТИЛ-D-ГАЛАКТОЗАМИНА

© 2023 г. С. Ю. Маклакова^{a, *}, М. П. Мажуга^a, А. В. Лопухов^a, К. Р. Гибадуллина^a,
Н. Л. Клячко^a, А. Г. Мажуга^{a, b}, Е. К. Белоглазкина^a

^a ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

^b ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,
Россия, 125047 Москва, Миусская пл., 9

*e-mail: MaklakovaSU@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.03.2022 г.

После доработки 10.04.2022 г.

Принята к публикации 13.04.2022 г.

Впервые получен конъюгат аторвастатина и лиганда асиалогликопротеинового рецептора с 3 остатками N-ацетилгалактозамина. Для синтезированного конъюгата измерена концентрация в насыщенном водном растворе, которая составила 6.1 ± 0.9 мМ, что почти в 60 раз превосходит данный показатель для немодифицированного аторвастатина. Продукты гидролиза полученного соединения проявили высокую ингибирующую способность в отношении целевого фермента редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А.

Ключевые слова: аторвастатин, N-ацетил-D-галактозамин, направленный транспорт лекарственных препаратов, асиалогликопротеиновый рецептор

DOI: 10.31857/S0514749223020076, **EDN:** QJQFIG

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущую позицию среди причин смертности и утраты трудоспособности населения в развитых странах мира. Наиболее действенный подход к профилактике и лечению ССЗ в настоящее время – борьба с основными факторами риска: гипертонией, курением, малоподвижным образом жизни и, особенно, гиперлипидемией. Основной класс лекарственных препаратов для лечения гиперлипидемии сегодня – статины – ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА-редуктазы), ключевого фермента синтеза эндогенного холестерина в печени. За несколько по-

следних десятилетий было показано достоверное влияние статинов на снижение общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня холестерина [1]. Невзирая на положительный терапевтический эффект препаратов данного класса, нельзя не упомянуть о серьезных, хотя и достаточно редких побочных эффектах (миалгия, головная боль, боли в животе, бессонница и т.д.) [2, 3].

Точные причины проявления побочных эффектов остаются неустановленными, но существует мнение [4], что они связаны со способностью статинов неспецифически проникать и накапливаться в нецелевых типах клеток. Высказано предположение о том, что неселективное прохождение

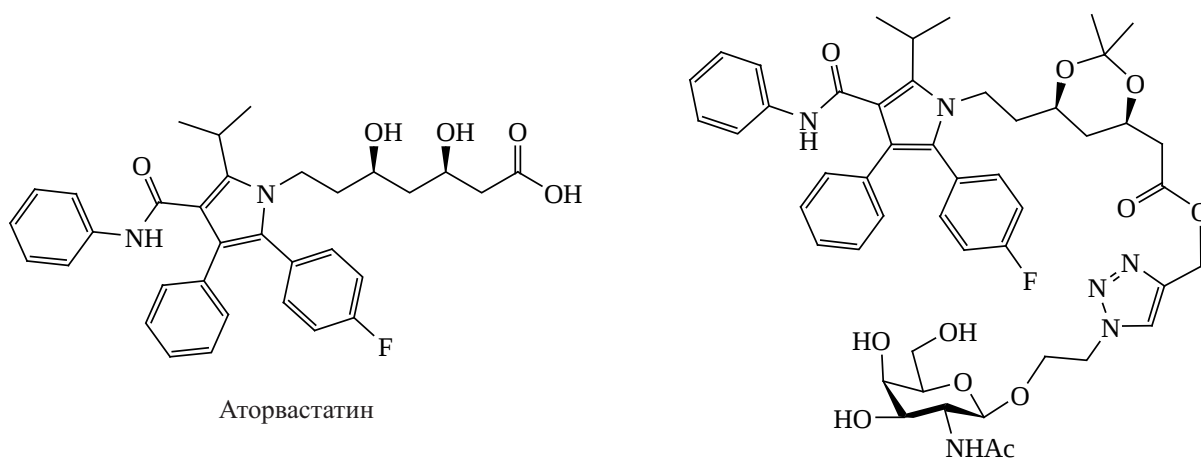


Рис. 1. Структуры аторвастатина и его конъюгата с *N*-ацетилгалактозамином

через клеточные мембраны связано с высокой липофильностью данного класса препаратов [5], что согласуется с тем фактом, что более водорастворимые статины (например, розувастатин) приводят к меньшим негативным последствиям для организма [3, 4]. Таким образом, одной из стратегий снижения вероятности развития побочных эффектов статинов может быть увеличение их гидрофильности и, как следствие, повышение гепатоселективности.

Аторвастатин (рис. 1) выступает наиболее часто назначаемым препаратом из класса статинов. Для аторвастатина характерны все недостатки, отмеченные выше, а также низкая биодоступность (12% при пероральном введении) и плохая растворимость в воде. Описано [6] производное аторвастатина (рис. 1), соединенное в результате медь(I)-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) с *N*-ацетилгалактозамином (GalNAc). Было показано, что данное пролекарство аторвастатина способно высвобождать действующее вещество в активной форме как в растворах, имитирующих физиологические условия, так и в живых клетках. Известно, что соединения, содержащие в своем составе терминальные остатки галактозы или *N*-ацетилгалактозамина, селективно и эффективно связываются с асиалогликопротеиновым рецептором (ASGPR) – белком, в больших количествах представленным на поверхности гепатоцитов и минимально на внепеченочных типах клеток [7]. Биологическая роль ASGPR заключается в реализации рецептор-опосредованного эндоцитоза десилированных гликопротеинов и ряда других соединений, циркулирующих в кровотоке.

Таким образом, можно ожидать, что аторвастатин, модифицированный остатками GalNAc, проявит повышенную гепатоселективность благодаря своей способности связываться с ASGPR.

В то же время проведенные нами с помощью программы ChemDraw расчеты параметра $\log P$ (логарифм коэффициента распределения в двухфазной системе *n*-октанол–вода) свидетельствуют о том, что синтезированный конъюгат аторвастатина с *N*-ацетилгалактозамином [6] должен быть более липофильным, чем исходный аторвастатин, даже невзирая на то, что в его состав входит углеводный фрагмент. Расчетные значения $\log P$ составили 4.46 и 4.89 для аторвастатина и конъюгата, соответственно. Наличие в структуре молекулы аторвастатина гидрофобных ароматических и алифатических участков способствует неспецифическому связыванию с белками плазмы. Продemonстрировано [8], что в комплексе с альбумином аторвастатин оказывается окруженным большим количеством гидрофобных аминокислотных остатков (Trp-213, Tyr-340, Tyr-451, Ala-341, Val-342, Leu-454, Pro-446). Кроме того, было продемонстрировано неспецифическое связывание аторвастатина в фосфолипидном бислое мембраны клеток, что может приводить к накоплению препарата в нецелевых тканях и органах [9]. Таким образом, повышенная липофильность конъюгата может негативно повлиять на гепатоселективность и биодоступность соединения, привести к усиленному связыванию с белками крови. Ранее было показано, что лиганды ASGPR с 2 и более углеводными остатками имеют значительно более высокое

средство к рецептору благодаря кооперативному эффекту [10]. В связи с этим целью данного исследования стало совершенствование дизайна конъюгата аторвастатина и *N*-ацетилгалактозамина для получения препарата с высокой растворимостью в воде, способного селективно проникать в гепатоциты и после гидролиза оказывать требуемый биологический эффект.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На поверхности гепатоцитов асиалогликопротеиновый рецептор в основном представлен в виде тримера и состоит из 3 близко расположенных субъединиц, каждая из которых содержит углевод-распознающий домен, способный связывать фрагмент галактозы или *N*-ацетилгалактозамина. Благодаря этому особо высоким средством к ASGPR обладают соединения разветвленного строения с несколькими терминальными остатками данных углеводов [10]. Для синтеза целевого конъюгата нами был выбран один из таких разветвленных лигандов, который для последующего соединения с аторвастатином модифицировали азидной группой. Общая последовательность синтеза лиганда представлена на схеме 1. Амин **1** [11] ацилировали бромуксусной кислотой в присутствии EDC [*N*-этил-*N'*-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид], после чего проводили нуклеофильное замещение брома на азидную группу с последующим сольволизом *трет*-бутилового эфира **3** в муравьиной кислоте. Из соединения **4** под действием активирующих агентов получали NHS-эфир **4**, который вводили в реакцию с производным *N*-ацетилгалактозамина, полученным по методике [12]. Удаление ацильных групп проводили сольволизом в основной среде. В результате впервые было выделено в индивидуальном виде и охарактеризовано полным набором физико-химических методов анализа целевое соединение **7**.

Для соединения с азидом **7** посредством CuAAC аторвастатин модифицировали пропаргильным эфиром и получали производное **9** с терминальной тройной связью (схема 2).

На последней стадии синтеза алкин **9** и азид **7** вводили в реакцию циклоприсоединения в присутствии йодида меди(I) и триэтиламина (схема 3). Целевой продукт выделяли с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии.

Таким образом, нами был предложен способ синтеза первого конъюгата аторвастатина и лиганда асиалогликопротеинового рецептора с 3 остатками *N*-ацетилгалактозамина. Промежуточные соединения **2–7** и **9** получены в данной работе впервые.

Для определения растворимости конъюгата **10** в воде использовали спектрофотометрический метод. Для этого для соединения **10**, а также для немодифицированного аторвастатина (в виде кальциевой соли) строили градуировочные графики, отражающие зависимость оптической плотности растворов сравнения при 290 нм от их концентрации. Далее готовили насыщенные растворы обоих соединений и с помощью градуировочных графиков определяли концентрации веществ в них в соответствии с законом Бугера–Ламберта–Бера. После проведения необходимых расчетов было определено, что растворимость кальциевой соли аторвастатина равна 0.11 ± 0.01 мМ (см. таблицу), а величина растворимости конъюгата составляла 6.1 ± 0.9 мМ, что почти в 60 раз больше.

Таким образом, объединение в ковалентный конъюгат аторвастатина и выбранного тривалентного лиганда ASGPR позволило значительно увеличить растворимость препарата в воде. Стоит ожидать, что такое повышение гидрофильности положительно скажется на селективности действия аторвастатина не только благодаря высокому средству конъюгата к асиалогликопротеиновому рецептору за счет введенного адресного фрагмента, но и из-за того, что соединение с такой молекулярной массой и балансом гидрофильности–гидрофобности будет довольно плохо преодолевать мембраны нецелевых клеток.

На заключительных этапах исследования было проведено измерение ингибирующей активности полученного конъюгата в отношении ГМГ-КоА редуктазы с помощью коммерчески доступного набора реактивов HMG-CoA Reductase Assay Kit (Merck). Интересующий нас фермент катализирует этап синтеза холестерина, при котором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А переходит в мевалонат. Этот процесс сопровождается окислением 2 молекул NADPH в NADP^+ , благодаря чему каталитическую активность фермента можно измерить по интенсивности поглощения растворов

Схема 1. Условия синтеза разветвленного лиганда ASGPR с азидогруппой

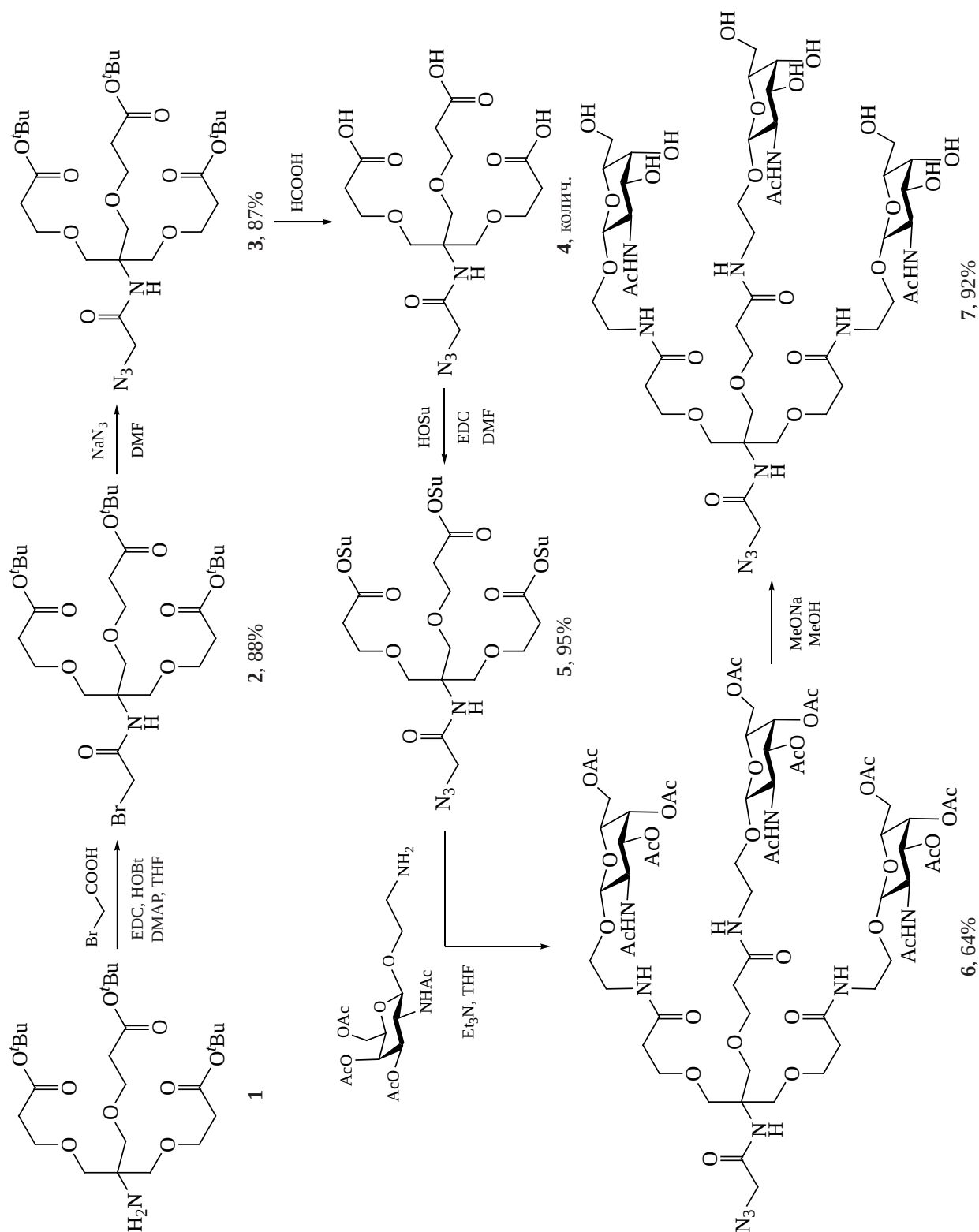


Схема 2. Синтез производного аторвастатина с терминальной тройной связью

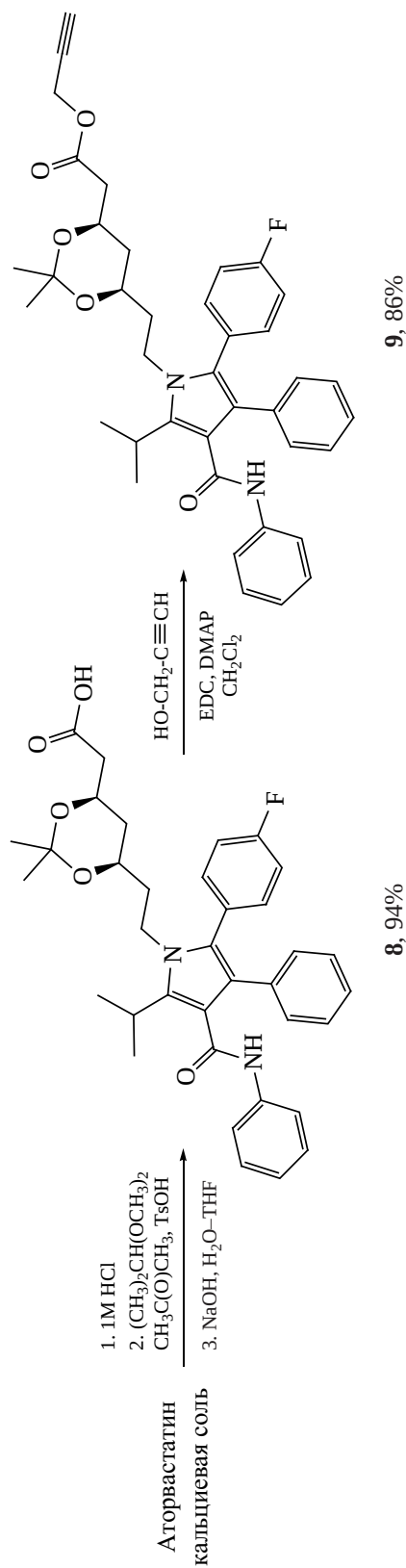
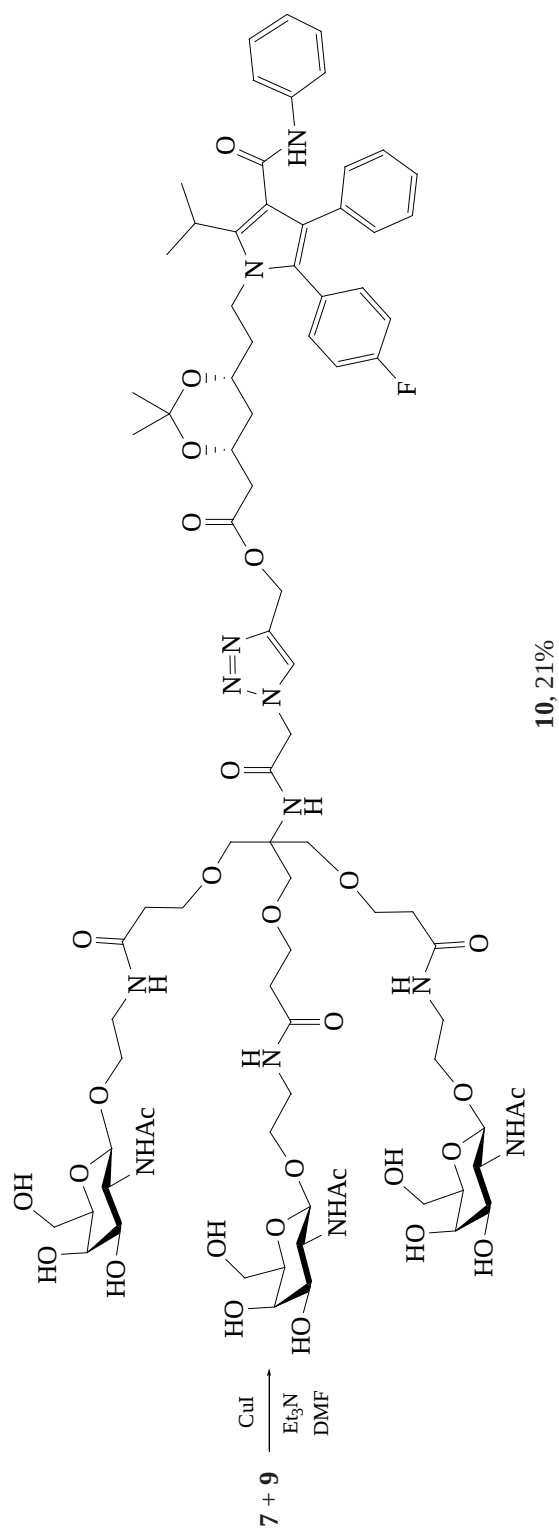


Схема 3. Синтез целевого конъюгата



Концентрация насыщенных водных растворов синтезированного конъюгата **10** и аторвастатина

Соединение	Коэффициент пропорциональности линейной функции ^a	Среднее значение интенсивности поглощения тест-растворов	Концентрация насыщенного раствора, мМ
Аторвастатин (кальциевая соль)	0.01174±0.00004	0.062	0.11±0.01
Конъюгат 10	0.0085±0.0002	0.256 ^b	6.1±0.9

^a $y = kx$, где y – интенсивность поглощения при 290 нм, x – концентрация растворов сравнения, мМ

^b в случае конъюгата **10** тест-раствор дополнительно разбавляли в 10 раз по сравнению с тест-раствором аторвастатина

на длине волны 340 нм (характерная длина волны поглощения NADP⁺). Чем значительнее изменение во времени интенсивности поглощения растворов, тем активнее фермент выполняет свою функцию. В контрольном эксперименте без добавления ингибиторов наблюдали превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А в мевалонат и выработку NADP⁺ (рис. 2). Во втором контрольном эксперименте при добавлении правастатина (стати́н, рекомендованный производителем для использования в качестве эталонного ингибитора) окисление NADPH в NADP⁺ практически не происходило, активность ГМГ-КоА-редуктазы значительно снижалась.

Как правило [6, 13, 14], сложные эфиры статинов и другие их производные по карбоксильной группе теряют ингибирующую способность, поэтому исходный конъюгат **10** не должен оказы-

вать значительного влияния на работу ГМГ-КоА-редуктазы до тех пор, пока не произойдет расщепление сложноэфирной связи и высвобождение исходного аторвастатина. Этот результат и был получен нами при добавлении к смеси фермента и субстрата синтезированного конъюгата **10**: какого-либо статистически значимого влияния на активность фермента не наблюдали.

Молекулы с несколькими остатками *N*-ацетилгалактозамина демонстрируют высокое сродство к асиалогликопротеиновому рецептору с равновесной константой диссоциации лиганд-рецепторного комплекса порядка единиц нМ. Ранее была продемонстрирована интернализация соединений, модифицированных подобными мультивалентными лигандами, экспрессирующими ASGPR клетками культуры HepG2, причем влияние рецептор-опосредованного эндоцитоза было пока-

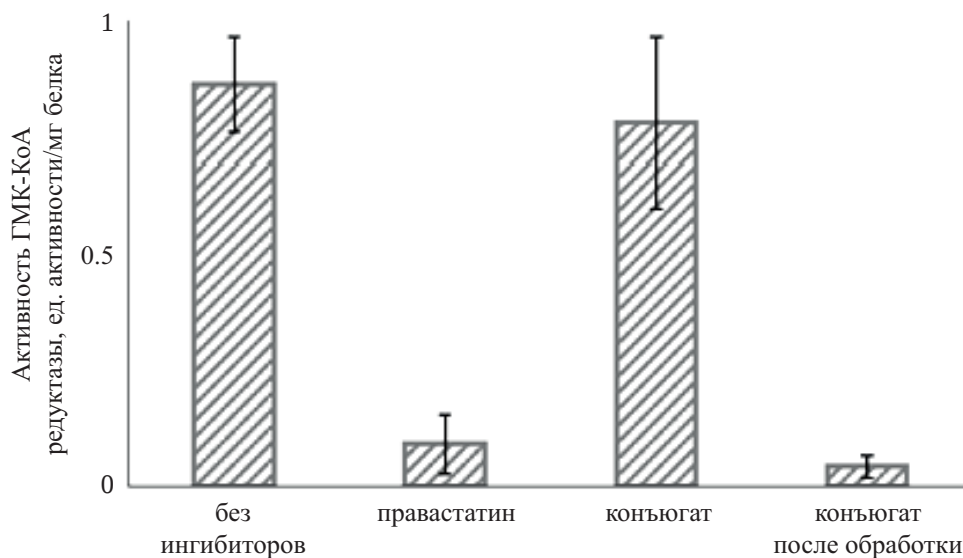


Рис. 2. Активность ГМГ-КоА-редуктазы: без добавления правастатина или конъюгата, при добавлении правастатина или раствора конъюгата без предварительного выдерживания в буферном растворе с pH 4.5 и после предварительного гидролиза

зано экспериментами с участием конкурирующих лигандов рецептора [15]. Известно, что вещества, направленный транспорт которых регулируется асиалогликопротеиновым рецептором, попадают в гепатоциты в результате образования эндосом [7, 10]. Среда в эндосомах слабокислая (рН 4.5–5.0), в них происходит разрушение комплекса лиганд–рецептор и первичное расщепление конъюгатов. При проведении эксперимента в условиях, имитирующих реальные процессы (после предварительной обработки конъюгата буферным раствором с рН 4.5), продукты гидролиза конъюгата **10** продемонстрировали значительное ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы. Полученные данные свидетельствуют о том, что синтезированный конъюгат **10** при гидролизе в условиях, близких к естественным, способен высвобождать аторвастатин в активной форме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker DPX-300 с рабочими частотами 400 и 100 МГц. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре TripleTOF 5600+ (AB Sciex, Канада), оснащенный источником ионизации электрораспылением TurboIon Spray и жидкостным хроматографом LC-30 «Nexera» (Shimadzu, Япония). Электронные спектры поглощения регистрировали на приборе HITACHI U-2900. Обращенно-фазовую хроматографию проводили на препаративном хроматографе puriFlash 4250 (Interchim, Франция) с применением картриджа PF-15C18HP-F0025 того же производителя. В работе использовали коммерческие реактивы («Merck», «Fluka®Analytical», «abcr», «Carbosynth») без дополнительной очистки. Соединение **1** получали по методике [11], 1-О-(2'-аминоэтил)-2-ацетамидо-2-дезоксигалактопиранозу – по методике [12].

N-Трис-[[2-(трет-бутоксикарбонил)этокси]метил]метиламид 2-бромэтановой кислоты (2). К раствору бромуксусной кислоты (204 мг, 1.5 ммоль) в 4 мл ТГФ прибавляли EDC (206 мг, 1.1 ммоль), HOBT (145 мг, 1.1 ммоль) и DMAP (13 мг, 0.1 ммоль). Затем прибавляли амин **1** (500 мг, 1.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток.

Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлористом метиле и промывали 1 М HCl, насыщенным раствором NaCl, органическую фракцию сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией (CH_2Cl_2 – CH_3OH , 100:1 по объему). Выход 550 мг (88%), прозрачное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.46 с (27H), 2.46 т (6H, J 6.3 Гц), 3.66 т (6H, J 6.3 Гц), 3.71 с (6H), 3.81 с (2H), 6.87 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.1, 29.6, 36.1, 60.1, 67.0, 68.8, 80.5, 165.6, 170.9. Масс-спектр, m/z : 626.2534 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{BrNO}_{10}$. $M + \text{H}$ 626.2516.

N-Трис-[[2-(трет-бутоксикарбонил)этокси]метил]метиламид 2-азидоуксусной кислоты (3). К раствору соединения **2** (350 мг, 0.6 ммоль) в 4 мл ДМФА прибавляли азид натрия (100 мг, 1.7 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение суток. После этого реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход 300 мг (87%), прозрачное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45 с (27H), 2.45 т (6H, J 6.3 Гц), 3.65 т (6H, J 6.3 Гц), 3.71 с (6H), 3.85 с (2H), 6.60 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.1, 36.1, 52.6, 60.0, 67.0, 68.9, 80.5, 166.7, 170.9. Масс-спектр, m/z : 589.3443 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_{10}$. $M + \text{H}$ 589.3439.

N-Трис-[[2-(карбоксиэтокси)метил]метиламид 2-азидоуксусной кислоты (4). Соединение **3** (280 мг, 0.48 ммоль) перемешивали в течение 12 ч в 5 мл муравьиной кислоты. После этого муравьиную кислоту удаляли при пониженном давлении. Выход 200 мг (количественный), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 2.53 т (6H, J 6.1 Гц), 3.67–3.71 м (12H), 3.84 с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 35.9, 53.2, 61.8, 68.3, 70.0, 170.1, 175.8. Масс-спектр, m/z : 421.1565 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_{10}$. $M + \text{H}$ 421.1563.

Активированный эфир N-трис-[[2-(карбоксиэтокси)метил]метиламид 2-азидоэтановой кислоты (5). Трикарбоновую кислоту **4** (50 мг, 0.12 ммоль) растворяли в 4 мл безводного ДМФА, прибавляли EDC (57 мг, 0.30 ммоль) и

N-гидроксисукцинимид (50 мг, 0.43 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в этилацетат, промывали органическую вытяжку NaHCO_3 , насыщенным раствором NaCl , сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Выход 80 мг (95%), прозрачное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.84–2.89 м (18H), 3.79–3.82 м (12H), 3.84 с (2H), 6.45 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.6, 32.0, 52.5, 60.4, 65.6, 68.6, 166.9, 167.2, 169.1. Масс-спектр, m/z : 712.2057 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_{16}$. $M + \text{H}$ 712.2040.

***N*-(2-Азидэтанойл)амино-трис-[(1-(2-амидоэтил)-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -D-галактозамин)карбоксиэтоксиметил]метан (6).** К раствору активированного эфира **5** (73 мг, 0.09 ммоль) в 4 мл ТГФ в атмосфере аргона прибавляли триэтиламин (54 мкл, 0.39 ммоль) и 1-*O*-(2'-аминоэтил)-2-ацетамидо-2-дезоксид-3,4,6-три-*O*-ацетил- β -D-галактопиранозу (132 мг, 0.33 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (CH_2Cl_2 – CH_3OH , 30:1 по объему). Выход 92 мг (64%), белые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.95 с (9H), 1.96 с (9H), 2.03 с (9H), 2.15 с (9H), 2.40–2.51 м (6H), 3.35–3.45 м (6H), 3.63–3.72 м (15H), 3.82–3.88 м (5H), 4.03–4.06 м (3H), 4.09–4.17 м (9H), 4.59 д (3H, J 8.5 Гц), 5.06 д.д (3H, J 11.2, 3.3 Гц), 5.35 д (3H, J 3.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 20.7, 20.8, 20.9, 23.1, 37.5, 40.5, 51.6, 53.2, 61.5, 62.9, 68.3, 68.8, 69.5, 70.1, 72.0, 72.3, 103.0, 171.9, 172.2, 172.3, 173.7, 174.1, 174.2. Масс-спектр, m/z : 1537.6163 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{63}\text{H}_{97}\text{N}_{10}\text{O}_{34}$. $M + \text{H}$ 1537.6179.

***N*-(2-Азидэтанойл)амино-трис-[(1-(2-амидоэтил)-2-ацетамидо-2-дезоксид- β -D-галактозамин)карбоксиэтоксиметил]метан (7).** Соединение **6** (70 мг, 0.04 ммоль) растворяли в 0.2 М растворе метилата натрия в метаноле (2 мл, 0.37 ммоль). Перемешивали в течение 3 ч, затем прибавляли Dowex 50W-X8 H^+ до тех пор, пока не получали значение pH 6.0, отфильтровывали ионообменную смолу, промывали метанолом. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Выход 48 мг (92%), белый аморфный порошок. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 2.00 с (9H), 2.46

т (6H, J 6.0 Гц), 3.33–3.37 м (3H), 3.40–3.46 м (3H), 3.53 т (3H, J 6.0 Гц), 3.60 д.д (3H, J 10.3, 3.1 Гц), 3.65–3.72 м (15H), 3.74–3.80 м (6H), 3.82–3.87 м (8H), 3.93–3.98 м (3H), 4.40 д (3H, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 23.3, 37.7, 40.9, 53.2, 54.3, 61.9, 62.7, 68.8, 69.3, 69.7, 70.0, 73.4, 76.9, 103.4, 170.0, 174.2, 174.4. Масс-спектр, m/z : 1159.5212 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{45}\text{H}_{79}\text{N}_{10}\text{O}_{25}$. $M + \text{H}$ 1159.5206.

2-[(4*R*,6*R*)-6-{2-[2-(4-Фторфенил)-5-изопропил-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]этил}-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ил]уксусная кислота (8). Тригидрат кальциевой соли аторвастатина (1.0 г, 0.8 ммоль) перемешивали в течение 15 мин в 40 мл 1 М раствора HCl и экстрагировали аторвастатин в виде кислоты дихлорметаном (3 раза по 40 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 10 мл ацетона, прибавляли к нему 2,2-диметоксипропан (2.5 мл, 20.0 ммоль) и моногидрат *пара*-толуолсульфокислоты (0.02 г, 0.1 ммоль) и перемешивали 24 ч. После этого в реакционную смесь прибавляли триэтиламин (0.075 мл, 0.5 ммоль) и удаляли растворитель при пониженном давлении. К остатку прибавляли 5 мл ТГФ и 1 мл 1 М раствора NaOH , перемешивали в течение ночи. На следующий день к полученной смеси приливали 1.2 мл 1 М раствора HCl и удаляли ТГФ при пониженном давлении. Для выделения продукта в индивидуальном виде проводили экстракцию в системе диэтиловый эфир–вода. Органическую фракцию сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход 0.9 г (94%), белое кристаллическое вещество. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.87–0.95 м (1H), 1.18 с (3H), 1.31 с (3H), 1.37 д (6H, J 7.0 Гц), 1.36–1.42 м (1H), 1.50–1.65 м (2H), 2.26–2.28 м (2H), 3.22 квинтет (1H, J 7.0 Гц), 3.74–3.82 м (2H), 3.90–3.97 м (1H), 4.11–4.17 м (1H), 6.96–7.02 м (2H), 7.06–7.10 м (4H), 7.17–7.28 м (6H), 7.51 д (2H, J 8.1 Гц), 9.81 с (1H), 12.20 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^1H соответствует литературным данным [16].

Проп-2-ин-1-ил-2-[(4*R*,6*R*)-6-{2-[2-(4-фторфенил)-5-изопропил-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]этил}-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ил]ацетат (9). К раствору соединения **8** (600 мг, 1.0 ммоль) в 10 мл дихлорметана при-

бавляли EDC (383 мг, 2.0 ммоль), DMAP (60 мг, 0.5 ммоль) и пропаргиловый спирт (190 мкл, 3.2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение суток. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии (Hex–EtOAc, 1:1 по объему). Выход 545 мг (86%), белое кристаллическое соединение. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.91–1.00 м (1Н), 1.16 с (3Н), 1.31 с (3Н), 1.36 д (6Н, J 7.0 Гц), 1.36–1.41 м (1Н), 1.51–1.62 м (2Н), 2.36 д.д (1Н, J 15.8, 7.0 Гц), 2.45–2.50 м (1Н), 3.18–3.25 м (1Н), 3.55 т (1Н, J 2.5 Гц), 3.73–3.81 м (2Н), 3.89–3.96 м (2Н), 4.14–4.20 м (1Н), 4.66 д.д (1Н, J 15.8, 2.5 Гц), 4.71 д.д (1Н, J 15.8, 2.5 Гц), 6.95–7.02 м (2Н), 7.06–7.10 м (4Н), 7.18–7.27 м (6Н), 7.51 д (1Н, J 7.7 Гц), 9.82 с (1Н). Спектр ЯМР $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –114.1. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.6, 22.1, 22.4, 25.6, 29.7, 35.1, 37.7, 40.3, 51.6, 65.3, 65.8, 77.6, 78.4, 98.1, 115.4 д ($^2J_{\text{CF}}$ 21.4 Гц), 117.4, 119.4, 120.6, 123.0, 125.4, 127.3, 127.7, 128.4, 128.3 д ($^4J_{\text{CF}}$ 2.9 Гц), 129.1, 133.4 д ($^3J_{\text{CF}}$ 8.1 Гц), 134.8, 135.9, 139.4, 161.7 д ($^1J_{\text{CF}}$ 245.1 Гц), 166.1, 169.6. Масс-спектр, m/z : 637.3072 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_5$. $M + \text{H}$ 637.3074.

Конъюгат 10. К раствору азида **7** (50 мг, 0.04 ммоль) в 3 мл ДМФА прибавляли соединение **9** (24 мг, 0.04 ммоль). Полученную смесь дегазировали, после чего прибавляли йодид меди(I) (4 мг, 0.02 ммоль) и триэтиламин (8 мкл, 0.06 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 48 ч в атмосфере аргона, после чего прибавляли дигидрат динатриевой соли ЭДТА (7 мг, 0.02 ммоль) и продолжали перемешивание еще в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на препаративном хроматографе (подвижная фаза А – вода, В – ацетонитрил, градиент 95:5 $\rightarrow$ 40:60, А:В по объему). Выход 14 мг (21%), белое кристаллическое вещество. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0.93–1.02 м (1Н), 1.23 с (3Н), 1.34 с (3Н), 1.35–1.39 м (1Н), 1.36 д.д (6Н, J 7.0, 2.1 Гц), 1.59–1.66 м (2Н), 1.99 с (9Н), 2.40–2.48 м (8Н), 3.33–3.37 м (3Н), 3.41–3.47 м (3Н), 3.49–3.53 м (4Н), 3.57–3.61 м (3Н), 3.64–3.90 м (29Н), 3.94–3.99 м (3Н), 4.02–4.10 м (1Н), 4.22–4.30 м (1Н), 4.39 д (1Н, J 8.4 Гц), 5.15–5.27 м (4Н), 7.02–7.14 м (8Н), 7.20–7.25 м (4Н), 7.30 д (2Н, J 7.7 Гц), 8.08 с (1Н). Спектр ЯМР $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –114.1.

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.6, 22.2, 22.4, 23.1, 25.6, 29.7, 35.8, 35.9, 37.8, 40.5, 51.9, 52.0, 60.2, 60.5, 63.1, 65.4, 65.8, 66.8, 67.4, 67.5, 68.1, 71.7, 72.5, 75.4, 98.2, 101.4, 115.4 д ($^2J_{\text{CF}}$ 21.0 Гц), 117.5, 119.4, 120.6, 125.4, 126.4, 127.3, 127.7, 128.5, 128.8 д ($^4J_{\text{CF}}$ 3.5 Гц), 129.1, 133.5 д ($^3J_{\text{CF}}$ 8.1 Гц), 134.3, 134.8, 135.9, 139.5, 141.4, 161.7 д ($^1J_{\text{CF}}$ 245.7 Гц), 166.1, 169.87, 169.90, 170.3, 170.4. Масс-спектр, m/z : 898.4168 [$M + 2\text{H}$] $^{2+}$. $\text{C}_{84}\text{H}_{121}\text{FN}_{12}\text{O}_{30}$. $M + 2\text{H}$ 898.4142.

Растворимость в воде. Для построения градуировочной прямой готовили растворы конъюгата **10** и кальциевой соли аторвастатина в концентрации 1 мг/мл, из которых последовательным разбавлением в метаноле получали растворы следующих концентраций: 0.1, 0.05, 0.03, 0.02, 0.01 мг/мл. Регистрировали оптическую плотность полученных растворов на длине волны 290 нм. Рассчитанные коэффициенты пропорциональности линейной функции представлены в таблице. Далее определяли концентрацию веществ в их насыщенных растворах. Для этого конъюгат **10** или кальциевую соль аторвастатина, взятые в избытке, перемешивали в течение 15 мин в 1 мл воды. После этого нерастворившийся остаток отделяли центрифугированием, отбирали 50 мкл насыщенного водного раствора и прибавляли к 950 мкл метанола. В случае конъюгата **10** полученный таким образом раствор дополнительно разбавляли в 10 раз метанолом. Для тест-растворов измеряли оптическую плотность и рассчитывали исходные концентрации насыщенных растворов веществ по построенным градуировочным прямым.

Ингибирующая активность. Активность ГМГ-КоА-редуктазы измеряли с помощью набора реактивов HMG-CoA Reductase Assay Kit (Merck) в соответствии со стандартным протоколом, предложенным производителем. Раствор правастатина с концентрацией 0.1 мМ входил в состав набора реактивов, раствор конъюгата **10** с той же концентрацией готовили методом 100-кратного разбавления водой 0.01 М раствора конъюгата **10** в ДМСО. В случае эксперимента с предварительным гидролизом 100 мкл 0.01 М раствора конъюгата **10** в ДМСО разбавляли 900 мкл буферного раствора (0.1 М цитрата натрия + 0.2 М Na_2HPO_4 , pH 4.5)

и выдерживали данную смесь в течение 15 мин. Далее отбирали 100 мкл этой смеси и прибавляли 900 мкл воды, в результате получали 0.1 мМ раствор конъюгата **10**. Эксперимент проводили в 96-луночном планшете по 3 повтора для каждого образца. После добавления реагентов в порядке, рекомендованном производителем, регистрировали относительную оптическую плотность при 340 нм каждые 20 с до достижения 10 мин. Активность ГМГ-КоА-редуктазы рассчитывали по уравнению:

$$\text{Ед/мг} = \frac{(\Delta A_{340}/\text{мин}_{\text{образец}} - \Delta A_{340}/\text{мин}_{\text{фон}}) \cdot TV}{12.44 \cdot V \cdot 0.6 \cdot LP}$$

где 12.44 – коэффициент экстинкции NADPH при 340 нм; TV – общий объем реакции, мл (в данном случае 0.2 мл); V – объем используемого в анализе раствора фермента, мл (в данном случае 0.012 мл); 0.6 – концентрация фермента, мг белка/мл; LP – длина светового пути, см (в данном случае 0.55 см); Ед/мг – активность фермента в единицах активности на мг белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получен конъюгат аторвастатина и лиганда асиалогликопротеинового рецептора с 3 остатками *N*-ацетилгалактозамина. Показано, что дополнение структуры аторвастатина выбранным тривалентным лигандом ASGPR приводит к значительному увеличению растворимости препарата в воде. Для синтезированного конъюгата измеренная концентрация насыщенного водного раствора составила 6.1 ± 0.9 мМ, что почти в 60 раз превосходит данный показатель для немодифицированного аторвастатина. Высокая гидрофильность и наличие адресного фрагмента позволяют с большой вероятностью предполагать, что полученный конъюгат будет выгодно отличаться от исходного статина своей селективностью в отношении паренхимных клеток печени, причем мультивалентность лиганда значительно увеличивает способность конъюгатов проникать в гепатоциты, как было продемонстрировано ранее. Кроме того, в экспериментах по ингибированию ГМГ-КоА-редуктазы установлено, что синтезированное соединение **10** способно высвобождать аторвастатин в активной форме.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Белоглазкину Андрею Александровичу, к.х.н. Вацуру Ивану

Михайловичу, к.х.н. Горбунову Александру Николаевичу, к.х.н. Петрову Ростиславу Александровичу, д.х.н. Ульяновскому Николаю Валерьевичу за проведение исследований физико-химических свойств полученных в работе соединений и помощь в интерпретации результатов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-73-00219).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Маклакова Светлана Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5290-9353>

Мажуга Мария Павловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6979-1224>

Лопухов Антон Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3517-505X>

Гибадуллина Карина Ринатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9432-3366>

Клячко Наталья Львовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-8236>

Мажуга Александр Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5184-5551>

Белоглазкина Елена Кимовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6796-8241>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний*. Ред. Е.И. Чазов, Ю.А. Карпов. М.: Литтеппа. **2016**.
2. Vardanyan R., Hruby V. *Synthesis of Best-seller Drugs*. London–San Diego–Cambridge–Oxford: Academic Press. **2016**, 286–293.
3. Bratton L.D., Auerbach B., Choi C., Dillon L., Hanselman J.C., Larsen S.D., Lu G., Olsen K., Pfefferkorn J.A., Robertson A., Sekerke C., Trivedi B.K., Unangst P.C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5576–5589. doi 10.1016/j.bmc.2007.05.031
4. Rageh A.H., Atia N.N., Abdel-Rahman H.M. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2017**, 142, 7–14. doi 10.1016/j.jpba.2017.04.037

5. Roth B.D., Bocan T.M.A., Blankley C.J., Chucholowski A.W., Creger P.L., Creswell M.W., Ferguson E., Newton R.S., O'Brien P. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 463–466. doi 10.1021/jm00105a071
6. Zhang Y., Zhang X., Zeng C., Li B., Zhang C., Li W., Hou X., Dong Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 2187–2191. doi 10.1016/j.bmc.2019.04.019
7. D'Souza A.A., Devarajan P.V. *J. Control. Rel.* **2015**, 203, 126–139. doi 10.1016/j.jconrel.2015.02.022
8. Wang Q., Huang C., Jiang M., Zhu Y., Wang J., Chen J., Shi J. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectroscopy.* **2016**, 156, 155–163. doi 10.1016/j.saa.2015.12.003
9. Galiullina L.F., Scheidt H.A., Huster D., Aganov A., Klochov V. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2019**, 1861, 584–593. doi 10.1016/j.bbamem.2018.12.013
10. Huang X., Leroux J.-C., Castanger B. *Bioconjugate Chem.* **2017**, 28, 283–295. doi 10.1021/acs.bioconjchem.6b00651
11. Cardona C.M., Gawley R.E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1411–1413. doi 10.1021/jo0161678
12. Manoharan M., Rajeev K., Nair J., Maier M. Европ. заявка EP 3156077. **2022**.
13. Vickers S., Duncan C.A., Chen I.W., Rosegay A., Duggan D.E. *Drug Metab. Dispos.* **1990**, 18, 138–145.
14. Vickers S., Duncan C.A., Vyas K.P., Kari P.H., Arison B., Prakash S.R., Ramjit H.G., Pitzenberger S.M., Stokker G., Duggan D.E. *Drug Metab. Dispos.* **1990**, 18, 476–483.
15. Petrov R.A., Mefedova S.R., Yamansarov E.Y., Maklakova S.Y., Grishin D.A., Lopatukhina E.V., Burenina O.Y., Lopukhov A.V., Kovalev S.V., Timchenko R.V., Ondar E.E., Ivanenkov Y.A., Evteev S.A., Vaneev A.N., Timoshenko R.V., Klyachko N.L., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Beloglazkina E.K., Majouga A.G. *Mol. Pharmaceutics.* **2021**, 18, 461–468. doi 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00980
16. Mizoi K., Takahashi M., Haba M., Hosokawa M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 921–923. doi 10.1016/j.bmcl.2015.12.069

Synthesis and Inhibitory Activity of Atorvastatin Conjugate with a Branched Asialoglycoprotein Receptor Ligand with 3 *N*-Acetyl-*D*-galactosamine Residues

S. Yu. Maklakova^{a, *}, M. P. Mazhuga^a, A. V. Lopukhov^a, K. R. Gibadullina^a, N. L. Klyachko^a, A. G. Majouga^{a, b}, and E. K. Beloglazkina^a

^a Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

^b Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya pl., 9, Moscow, 125047 Russia

*e-mail: MaklakovaSU@yandex.ru

Received March 30, 2022; revised April 10, 2022; accepted April 13, 2022

The novel atorvastatin conjugate was synthesized in a multi-step procedure using branched *N*-acetylgalactosamine ligand for asialoglycoprotein receptor targeting. The molar solubility of the obtained conjugate was 6.1±0.9 mM, which is almost 60 times higher than that of unmodified atorvastatin. The hydrolysis products of the conjugate demonstrated effective inhibition of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase.

Keywords: atorvastatin, *N*-acetyl-*D*-galactosamine, targeted drug delivery, asialoglycoprotein receptor

ПЕРВЫЙ ПРИМЕР СИНТЕЗА НОВОГО КЛАССА СПИРОБОРАКАРБОЦИКЛОВ РЕАКЦИЕЙ ЦИКЛОБОРИРОВАНИЯ МЕТИЛЕНЦИКЛОАЛКАНОВ С ПОМОЩЬЮ PhBCl_2 , КАТАЛИЗИРУЕМОЙ Cr_2TiCl_2

© 2023 г. Л. И. Тулябаева*, Р. Р. Салахутдинов, Т. В. Тюмкина,
А. Р. Тулябаев, У. М. Джемилев

Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
*e-mail: khusainova_ink@mail.ru

Поступила в редакцию 13.04.2022 г.

После доработки 22.04.2022 г.

Принята к публикации 23.04.2022 г.

Впервые осуществлено циклобोरирование метиленикклоалканов с помощью PhBCl_2 в присутствии катализатора Cr_2TiCl_2 с получением ранее неописанных спироборакарбоциклов с выходами 70–80%. Структура и свойства спиросочлененных бориранов изучены с помощью ЯМР ^{11}B , ^1H , ^{13}C спектроскопии и DOSY экспериментов. Показано, что 1-фенилзамещенные бораспираны стабильны в растворе при комнатной температуре в течение суток.

Ключевые слова: спироборакарбоциклы, циклобोरирование, метиленикклоалканы, PhBCl_2 , катализатор, Cr_2TiCl_2

DOI: 10.31857/S0514749223020088, **EDN:** QJSYEG

ВВЕДЕНИЕ

Недавно нами разработан эффективный каталитический метод синтеза трехчленных циклических борорганических соединений – 1-фенил-2-замещенных бориранов **1**, основанный на реакции циклобोरирования α -олефинов с PhBCl_2 под действием катализатора Cr_2TiCl_2 в присутствии Mg (акцептор галоген-ионов) [1] (схема 1).

При использовании в качестве борных реагентов галогенидов бора или алкилдихлорборанов

нами осуществлен синтез малоизученных 1,2-ди-замещенных бориранов **2**, **3** – 1-хлор(фтор)- и 1-алкил-2-замещенных бориранов [2–4] (схема 2). Обнаруженная нами каталитическая система $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ в настоящее время является единственной системой, позволяющей осуществлять каталитический синтез трехчленных борацикланов [5].

Использование металлокомплексного катализатора Cr_2TiCl_2 позволило расширить арсенал

Схема 1

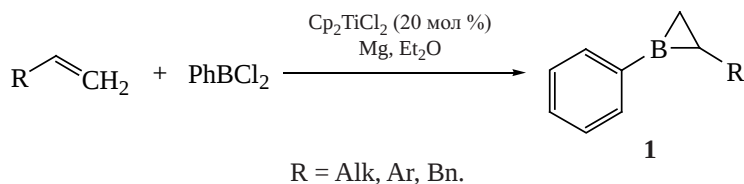
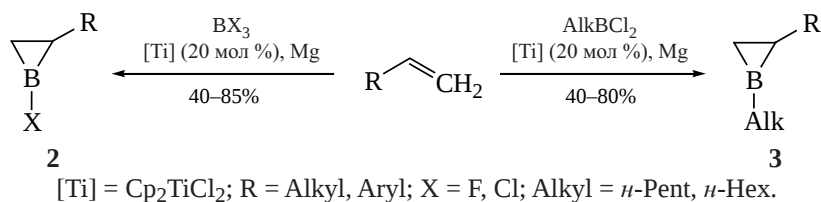


Схема 2



немногочисленных методов, позволяющих в одну препаративную стадию синтезировать малые циклы с атомом бора [5]. Опираясь на разработанную нами реакцию циклоборирования α -олефинов, катализируемую Cp_2TiCl_2 , мы выдвинули идею о возможности построения спиросочлененных с циклоалканами борианов **4** на основе метилден-циклоалканов и галогенидов бора под действием Cp_2TiCl_2 по схеме 3. Важно отметить, что разработанные для синтеза борианов методы и подходы (метод фотоизомеризации *N,C*-хелатированных органоборанов [6–9], метод двойного гидроборирования ацетиленов с помощью имидазол-2-илиденборанов [10–11], [2+1]-циклоприсоединение непредельных соединений к бориленам, генерируемым из стабилизированных карбенами дихлорборанов [12–13]) не позволяют получать борацикланы спиранового строения.

Анализ литературных данных показал, что спироборакарбоциклы являются достаточно редкими соединениями. Нами обнаружено лишь несколько публикаций, касающихся синтеза спиродибора-

карбоциклов **6** и спиродибораоксакарбоциклов **7** [14–17]. Известные примеры синтеза основаны на реакции [2+2]-циклоприсоединения борандиилборианов **5** к ацетиленам [14] или ацетону [15] при низких температурах (схема 4).

Спиросочлененные борианы **6**, **7** нестабильны и идентифицированы лишь методом ЯМР при отрицательных температурах. Например, 2,3,5,6-тетраметилфенилзамещенный бораспиран **8** в условиях данной реакции при комнатной температуре взаимодействует с избытком ацетилена с образованием 1,4-дибораспиро[2.5]окта-5,7-диена **9** в результате расширения 4-членного фрагмента [18] (схема 5). Наличие непрочной связи $\text{B}^1\text{—C}^3$ бораспирана **9** способствует его перегруппировке в растворе при комнатной температуре в изомерный 2,7-диборабицикло[4.2.0]окта-4,6-диен **10**, идентифицированный методом РСА.

Позднее методом [2+2]-циклоприсоединения метиленборанов к ацетиленам [16, 17] или 1,1-диэтоксэтилену [19] получены четырехчленные бо-

Схема 3

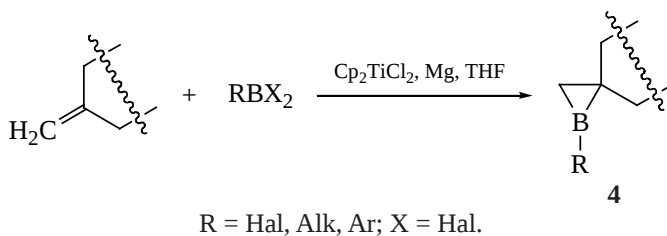


Схема 4

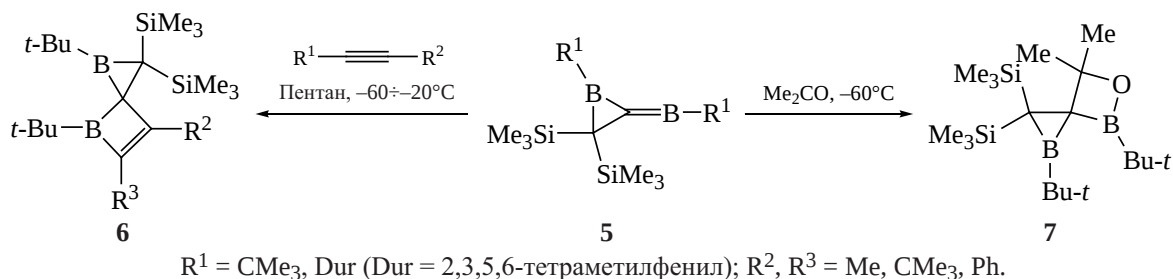
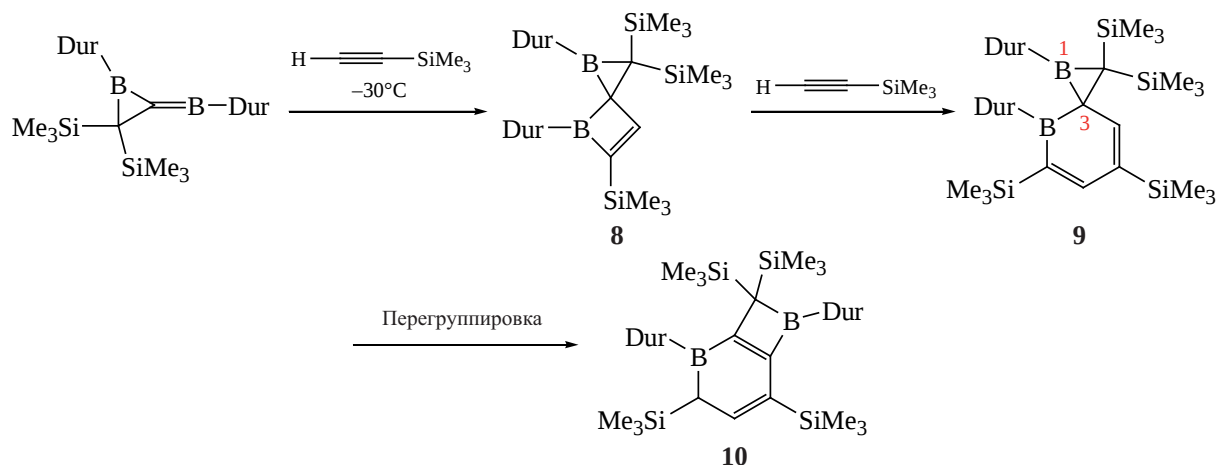


Схема 5



рацикланы, спиросочлененные с флуоренильным фрагментом.

В рамках наших регулярных исследований [5] по изучению реакции циклоборирования непредельных соединений с использованием каталитической системы $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ мы расширили наше исследование до напряженных метиленикклоалканов. Мы предположили, что использование в условиях реакции каталитического циклоборирования в качестве мономеров метиленикклоалканов позволит получать спироборираны, в которых циклоалкан связан с трехчленным борирановым фрагментом через спироуглеродный атом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки эффективного метода синтеза новых классов спироборакарбоциклов мы впервые исследовали взаимодействие метиленикклоалканов (метилениклогексана, метиленикклооктана и метиленикклододекана) с PhBCl_2 под действием Cr_2TiCl_2 в условиях (мономер: $\text{PhBCl}_2\text{--Cr}_2\text{TiCl}_2\text{--Mg} = 1\text{--}1\text{--}1\text{--}0.2\text{--}1$, ТГФ, $20\text{--}22^\circ\text{C}$, 8 ч) (схема 6).

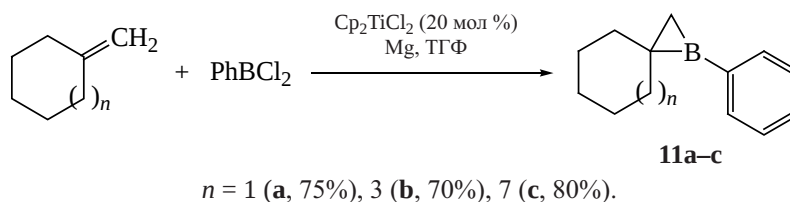
Для получения первой информации о прохождении реакции, количестве продуктов реакции и конверсии исходного фенилдихлорборана мы

первоначально анализировали реакционный раствор сразу после взаимодействия метилениклогексана с PhBCl_2 в присутствии Cr_2TiCl_2 и Mg (после центрифугирования и отделения твердых частиц) методом ЯМР ^{11}B спектроскопии (рис. 1). Сигнал δ_{B} 47.00 м.д. в спектре ЯМР ^{11}B (ТГФ) в области трехкоординированных соединений бора мы отнесли к продукту реакции (бораспирану **11a**) (схема 6). Наряду с ним зафиксирован сигнал при δ_{B} 2.89 м.д., соответствующий комплексу соединения **11a** с молекулой ТГФ (**11a·ТГФ**), который образуется за счет сольватации атома бора спироборирана с молекулой ТГФ.

Свободный 1-фенил-1-бораспиран **11a** находится в равновесии с комплексом **11a·ТГФ** в растворе (схема 7). Ранее нами было установлено, что 1-фенил-2-гексилбориран (δ_{B} 30.29 м.д.), полученный циклоборированием окт-1-ена с помощью PhBCl_2 , образует аналогичный комплекс (δ_{B} 2.84 м.д.) в растворе ТГФ [1].

Сигнал исходного PhBCl_2 (δ_{B} 55.50 м.д.) полностью исчез, а сигнал в области 28 м.д. мы отнесли к продукту разложения гигроскопичного фенилдихлорборана [20].

Схема 6



Методом ЯМР ^{11}B , ^{13}C и ^1H спектроскопии мы анализировали 1-фенил-1-бораспиро[2.5]октан **11a** после центрифугирования реакционного раствора, отделения твердых частиц и упаривания растворителя. Спектр ЯМР ^{11}B соединения **11a** содержит уширенный сигнал при δ_{B} 45.17 м.д. ($W_{1/2}$ 360 Гц, CDCl_3). В спектре ЯМР ^{13}C выделенного соединения содержится всего три сигнала в низкочастотной области, характерных для циклогексанового кольца (δ_{C} 25.86, 26.71 и 29.70 м.д.) и сигналы Ph–B фрагмента (δ_{C} 127.98, 132.70, 135.64 м.д.). Сигналы атомов углерода и водорода в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H группы $\text{CH}_2\text{--B--C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)$, а также B–C^{Ph} непосредственно связанных с квадрупольным атомом бора или удаленных от него на 2–3 химические связи, не могут быть зафиксированы 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 [20]. При более низких температурах спектры ЯМР ^1H и ^{13}C еще менее информативны из-за сильного уширения всех сигналов. В двумерных экспериментах (HSQC, HMBC) эти сигналы также не детектируются (схема 1).

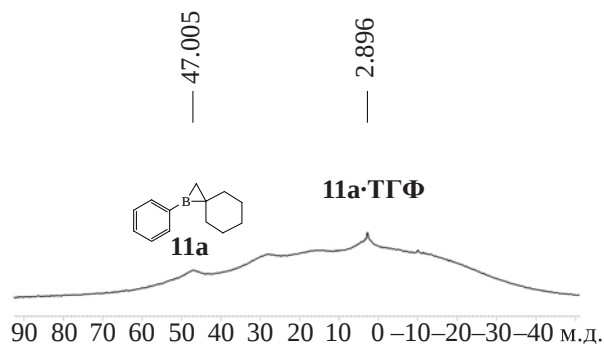


Рис. 1. Спектр ЯМР ^{11}B реакционной массы после взаимодействия метиленициклогексана с PhBCl_2 в присутствии $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ (128.33 МГц, ТГФ- d_6 , 298 К)

Для доказательства структуры бораспирана **11a** мы использовали методику [1] окисления с помощью $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ с целью получения спиртов (схема 8). Образование в результате окисления спироборирана **11a** щелочной перекисью водорода соответствующего диола **12** и моноола **13** дополнительно подтверждало образование новых B–C связей. Для идентификации спиртов **12** и **13** методом масс-спектрометрии мы превращали их в триметилсилильные эфиры **14** и **15** обработкой бис(триметилсилил)ацетамидом (BSA) [21, 22]. Для диэфира **14** обнаружен характерный пик фрагментарного иона m/z 274, а для эфира **15** – m/z 171,

Схема 7

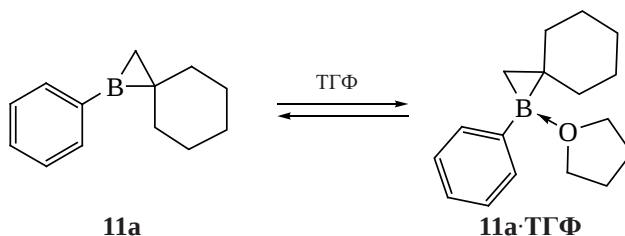
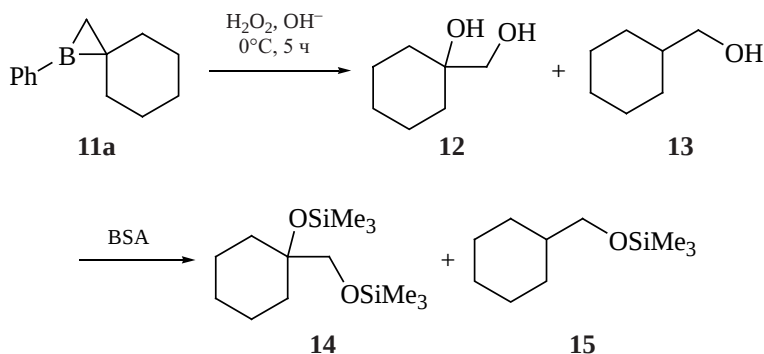


Схема 8



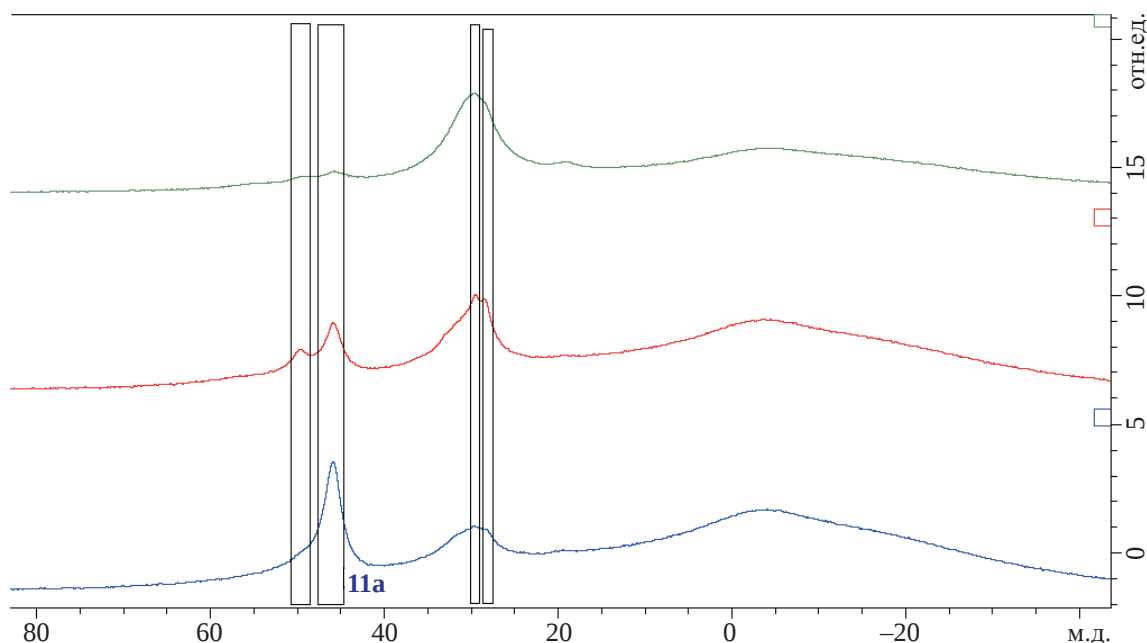


Рис. 2. ЯМР ^{11}B спектроскопия 1-фенил-1-бораспирана **11a** в процессе его деструкции в течение 3 дней (128.33 МГц, ТГФ- d_8 , 298 К)

образующиеся при отрыве метильной группы от соответствующих молекул эфиров.

Полученные спектральные данные ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{11}B соединения **11a**, а также продуктов окисления позволили сделать вывод, что при взаимодействии метилениклогексана с PhBCl_2 в тетрагидрофуране под действием катализатора Cr_2TiCl_2 образуется 1-фенил-1-бораспиро[2.5]октан **11a**. Образование спироборакарбоциклов **11b**, **c** (схема 6) с использованием в качестве мономеров метилениклооктана и метилениклододекана подтверждало общий характер реакции.

Эксперименты показали, что бораспирокарбоциклы **11a–c** термически неустойчивы, поскольку во время выделения методом вакуумной перегонки при нагревании мы идентифицировали наряду с целевым бораспираном смесь борорганических продуктов. Последние, вероятно, образуются в результате раскрытия напряженного бориранового цикла, а также процесса деборирования, характерных для трехчленных борсодержащих циклических систем [6, 7, 23].

Также нами обнаружено, что при стоянии **11a–c** в течение нескольких дней спектральные характеристики изменяются. Действительно, монито-

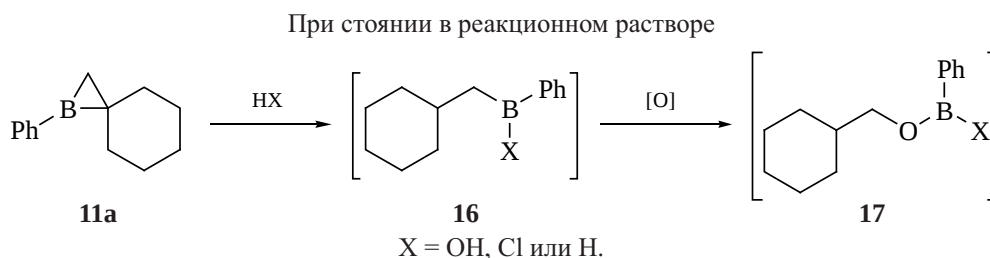
ринг спироборакарбоцикла **11a** методом ЯМР ^{11}B (рис. 2) показал появление новых сигналов при δ_{B} 49.60, 28.27 м.д., которые мы отнесли к продуктам деструкции. Согласно литературным данным соединения бора в результате процессов автоокисления [24] за счет следов кислорода инертного газа или молекулы тетрагидрофурана [25–27] трансформируются.

Соответствующую картину деструкции соединения **11a** мы наблюдали во время мониторинга методом ЯМР ^{13}C . Так, в спектре ЯМР ^{13}C появляются новые сигналы углеродных атомов [δ_{C} 33.3 (уш., CH_2B), 35.1 (CHCH_2B) м.д.] и [δ_{C} 68.53 (CH_2OB), 39.40 (CHCH_2OB) м.д.], соответствующие продуктам деструкции бораспирана **11a**, предполагаемые структуры которых изображены на схеме 9.

И, действительно, после обработки реакционной массы, содержащей смесь продуктов деструкции **16** и **17**, перекисью водорода в щелочной среде мы получали спирт **13** (схема 9).

Для дополнительного подтверждения структуры бораспирана мы провели DOSY эксперимент для свежеприготовленного образца **11b** (рис. 3). DOSY эксперимент показал, что сигналы прото-

Схема 9



нов циклооктильного и ароматического фрагментов принадлежат одному соединению.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реакции проводили в атмосфере сухого аргона. Использовали коммерческие метиленциклогексан, PhBCl_2 и Cr_2TiCl_2 . Тетрагидрофуран абсолютизировали кипячением над металлическим натрием и использовали свежеперегнанным. Одномерные (^1H , ^{13}C , ^{11}B) и двумерные (COSY, DOSY, HSQC, HMBC) спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance 400 с рабочими частотами

400.13 (^1H), 100.62 (^{13}C), 128.33 (^{11}B) МГц, растворитель – CDCl_3 . При регистрации спектров ЯМР ^1H и ^{13}C в качестве внутреннего стандарта использовали Me_4Si , для спектров ^{11}B – $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Окисление бориранов проводили перекисью водорода в щелочной среде по методикам [1–3, 21]. Хроматомасс-спектральный анализ триметилсилильных эфиров проводили на приборе Shimadzu GCMS QP2010 Ultra, капиллярная колонка Supelco PTE-5 (60 м×0.25 мм, газ-носитель – гелий, программируемая температура от 40 до 280°C со скоростью 8 град/мин, энергия ионизации 70 эВ, тем-

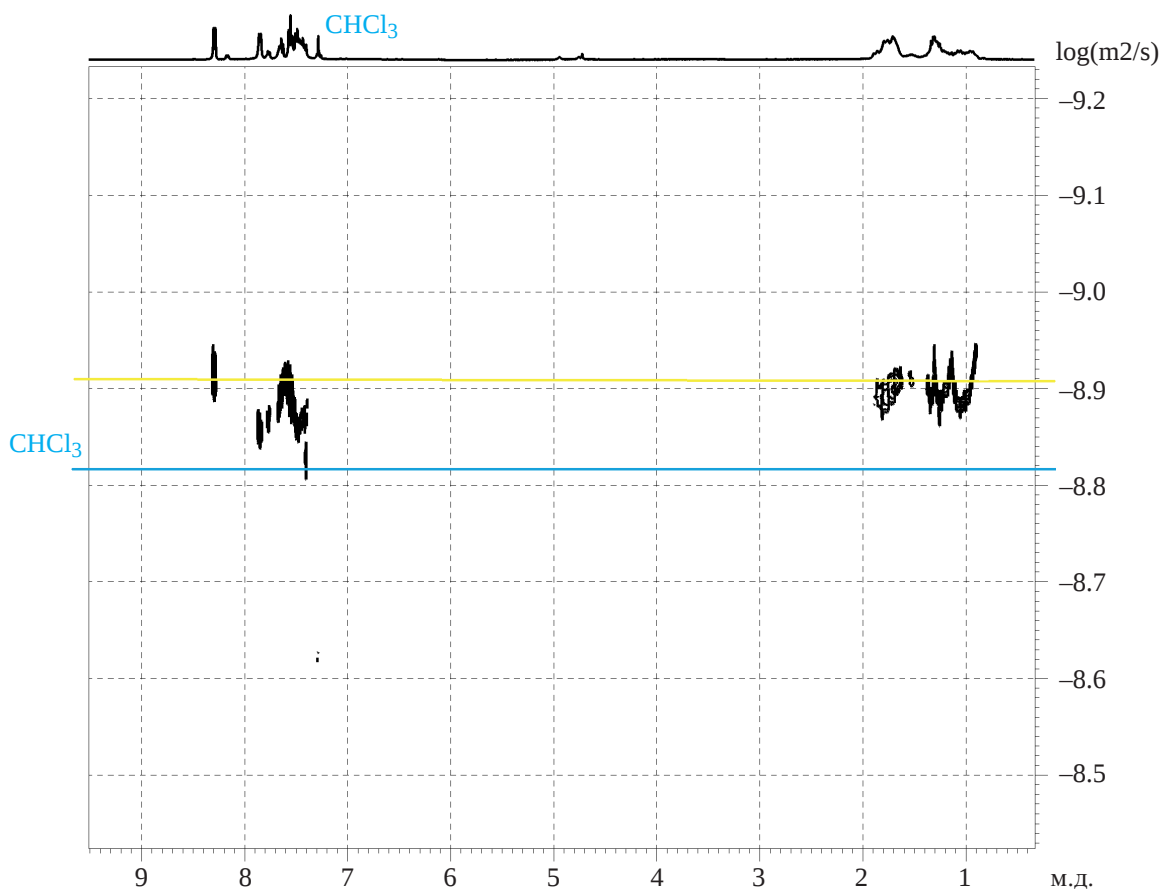


Рис. 3. DOSY эксперимент для свежеприготовленного образца **11b** (CDCl_3)

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

Метиленциклооктан (метиленциклододекан) были синтезированы по реакции циклооктанона (циклододеканона) с реагентом Виттига (метилен-трифенилфосфоран CH_2PPh_3), полученным взаимодействием бромида (или йодида) трифенилметилфосфония с BuLi (или $t\text{-BuOK}$) в Et_2O по методикам [28, 29]. Спектральные отнесения полученных метиленциклоалканов соответствовали ранее полученным [30, 31].

Реакции метиленциклоалканов с PhBCl_2 в присутствии катализатора Cr_2TiCl_2 (общая 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), 2 ммоль метиленциклоалкана, 0.1 г (0.4 ммоль) Cr_2TiCl_2 , 0.32 г (2 ммоль) PhBCl_2 . Смесь перемешивали при 0°C 1 ч, затем при комнатной температуре (~ 20–22°C) 6–8 ч. Избыток магния отфильтровывали, растворитель выпаривали и спиробориран анализировали методом ЯМР. Выход бораспирана **11a** рассчитан на основе суммарного выхода продуктов окисления **12**, **13**.

1-Фенил-1-бораспиро[2.5]октан (11a). Выход 75%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.14–1.50 м (2H, CH_2), 1.60–1.90 м (4H, 2CH_2), 7.64 т (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.76 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 6.2 Гц), 8.28 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.86, 26.56, 29.58, 127.98, 132.70, 135.64. Спектр ЯМР ^{11}B , δ , м.д.: 45.16 ($W_{1/2}$ 360 Гц). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналы группы $\text{CH}_2\text{-B-C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)$ не обнаружены.

1-Фенил-1-бораспиро[2.7]декан (11b). Выход 70%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20–1.85 м (10H, 5CH_2), 7.62–7.68 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.30 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.58, 26.50, 26.95, 27.42, 29.32, 128.39, 132.74, 135.70. Спектр ЯМР ^{11}B , δ , м.д.: 45.81 ($W_{1/2}$ 340 Гц). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналы группы $\text{CH}_2\text{-B-C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)$ не обнаружены.

1-Фенил-1-бораспиро[2.11]тетрадекан (11c). Выход 80%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.21–1.90 м (18H, 9CH_2), 7.60–7.70 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.26 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.65, 23.55, 24.67, 24.78, 25.84, 26.05, 26.15, 26.71,

27.02, 127.22, 132.74, 135.70. Спектр ЯМР ^{11}B , δ , м.д.: 45.05 ($W_{1/2}$ 330 Гц). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналы группы $\text{CH}_2\text{-B-C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)$ не обнаружены.

Окисление 1-фенил-1-бораспиро[2.5]октана (11a) перекисью водорода в щелочной среде. К свежеприготовленному раствору бораспирана **11a**, полученному из 2 ммоль метиленциклогексана, в 10 мл ТГФ добавляли при 0°C 3 мл 20%-ного водного раствора NaOH и затем медленно прикапывали 1 мл 30%-ного раствора H_2O_2 . Реакционную смесь перемешивали 5–6 ч. После отделения органического слоя водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×15 мл). Эфирные экстракты объединяли с органическим слоем, сушили CaCl_2 и концентрировали в вакууме. Индивидуальные продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (40–100 меш, 30 см×12 мм, элюент – этилацетат–гексан, 2:50). Спектральные данные и физические характеристики спиртов (**12**, **13**) соответствовали известным [32, 33].

(1-Гидроксициклогексил)метанол (12). Гелеобразное твердое вещество. Выход 0.09 г, 0.7 ммоль (35%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.10–1.80 м (10H, 5CH_2), 3.44 с (2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.04, 25.81, 35.10, 69.6, 71.04.

Циклогексилметанол (13). Бесцветное масло. Выход 0.09 г, 0.8 ммоль (40%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87–1.00 м (2H), 1.10–1.34 м (3H), 1.43–1.56 м (2H), 1.65–1.85 м (5H), 3.45 д (2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.84, 26.59, 29.57, 40.49, 68.74.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлено циклоборирование метиленциклоалканов с помощью PhBCl_2 , катализируемое Cr_2TiCl_2 , в тетрагидрофуране с получением ранее неописанных спироборакарбоциклов с выходом 70–80%. Показано, что полученные спироборакарбоциклы стабильны в растворе в течение суток, но далее трансформируются в борорганические «ring-opening» продукты.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 2 2023

«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>

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

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

Джемилев Усеин Меметович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7992-6337>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Хусаинова Л.И., Хафизова Л.О., Тюмкина Т.В., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **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
3. 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
4. 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
5. 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. Int. Ed.* **2021**, 70, 1851–1892.] doi 10.1007/s11172-021-3292-2
6. Rao Y.-L., Amarne H., Zhao S.-B., McCormick T.M., Martić S., Sun Y., Wang R.-Y., Wang S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12898–12900. doi 10.1021/ja8052046

7. Baik C., Hudson Z.M., Amarne H., Wang S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14549–14559. doi 10.1021/ja906430s
8. Rao Y.-L., Amarne H., Wang S. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 759–770. doi 10.1016/j.ccr.2011.11.009
9. Mellerup S.K., Wang S. *Sci. China Mater.* **2018**, 61, 1249–1256. doi 10.1007/s40843-018-9306-8
10. McFadden T.R., Fang Ch., Geib S.J., Merling E., Liu P., Curran D.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1726–1729. doi 10.1021/jacs.6b09873
11. Dai W., McFadden T.R., Curran D.P., Früchtl H.A., Walton J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15868–15875. doi 10.1021/jacs.8b09288
12. Bissinger P., Braunschweig H., Kraft K., Kupfer T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4704–4707. doi 10.1002/anie.201007543
13. Braunschweig H., Claes C., Damme A., Deisenberger A., Dewhurst R.D., Hörl C., Kramer T. *Chem. Comm.* **2015**, 51, 1627–1630. doi 10.1039/c4cc09036e
14. Wehrmann R., Klusik H., Berndt A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 369–370. doi 10.1002/anie.198403691
15. Klusik H., Berndt A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 877–878. doi 10.1002/anie.198308771
16. Pues C., Baum G., Massa W., Berndt A., *Z. Naturforsch. B.* **1988**, 43, 275–279. doi 10.1515/znB-1988-0307
17. Glaser B., Mayer E.P., Nöth H., Rattay W., Wietelmann U. *Z. Naturforsch. B.* **1988**, 43, 449–456. doi 10.1515/znB-1988-0411
18. Balzareit C., Kybart C., Winkler H.-J., Massa W., Berndt A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1487–1489. doi 10.1002/anie.199414871
19. Mayer P., Noth H. *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1551–1557. doi 10.1002/cber.19931260708
20. Wrackmeyer B. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **1988**, 20, 61–203. doi 10.1016/s0066-4103(08)60170-2
21. Brown H.C., Zaidlewicz M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4917–4925. doi 10.1021/ja00432a037
22. Klebe J.F., Finkbeiner H., White D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3390–3395. doi 10.1021/ja00966a038
23. Wilkey J.D., Schuster G.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2149–2155. doi 10.1021/ja00006a037
24. Midland M.M., Brown H.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4069–4070. doi 10.1021/ja00793a052
25. Sobota P., Pluzinski T., Jezowska-Trzebiatowska B., Rummel S. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 185, 69–74. doi 10.1016/s0022-328x(00)94401-2
26. Eisch J.J., Boleslawski M.P., Tamao K. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1627–1634. doi 10.1021/jo00268a025

27. Tomboulia P., Amick D., Beare S., Dumke K., Hart D., Hites R., Metzger A., Nowak R. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 322–325. doi 10.1021/jo00942a026
28. Fitjer L., Quabeck U. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 855–864. doi 10.1080/00397918508063883
29. Wittig G., Schoellkopf U. *Org. Synth., Coll.* **1960**, 40, 66. doi 10.15227/orgsyn.040.0066
30. 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
31. Lebel H., Davi M., Díez-González S., Nolan S.P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 144–149. doi 10.1021/jo061781a
32. Masuda Y., Ikeshita D., Murakami M. *Helv. Chim. Acta.* **2021**, 104, e2000228. doi 10.1002/hlca.202000228
33. Kobayashi S., Kawamoto T., Uehara S., Fukuyama T., Ryu I. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1548–1551. doi 10.1021/ol1002847

The First Example of Synthesis of a New Class of Spiroboracarbo-cycles via Cycloboration of Methylenecycloalkanes with PhBCl₂ Catalyzed by Cp₂TiCl₂

L. I. Tulyabaeva*, R. R. Salakhutdinov, T. V. Tyumkina,
A. R. Tulyabaev, and U. M. Dzhemilev

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450074 Russia
e-mail: khusainova_ink@mail.ru

Received April 13, 2022; revised April 22, 2022; accepted April 23, 2022

Cp₂TiCl₂-catalyzed cycloboration of methylenecycloalkanes with PhBCl₂ in the presence of metallic Mg to obtain a novel spiroboracarbo-cycles in good yields (70–80%) is reported for the first time. The structure and properties of spiro-fused boriranes were studied using ¹¹B, ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and DOSY experiments. 1-Phenyl-substituted boraspiranes are stable in solution at room temperature for a day.

Keywords: spiroboracarbo-cycles, cycloboration, methylenecycloalkanes, PhBCl₂, catalyst, Cp₂TiCl₂

СИНТЕЗ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ ФУЛЛЕРЕНА C_{60} С КАТЕХОЛАМИНАМИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ УЛЬТРАЗВУКА

© 2023 г. З. С. Кинзябаева*, Д. Ш. Сабиров

*Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
e-mail: zefa5@rambler.ru

Поступила в редакцию 04.05.2022 г.

После доработки 01.06.2022 г.

Принята к публикации 16.09.2022 г.

Впервые получены морфолиновые моноаддукты фуллерена C_{60} в реакциях фуллерена с биогенными аминами (норадреналин, адреналин) под действием ультразвука. Реакции проходят на воздухе в среде толуол/ДМФА при комнатной температуре. Методом ЭПР зафиксирован анион-радикал $C_{60}^{\cdot-}$ (g 2.0000 и $\Delta H_{1/2}$ 3.2 G) – ключевой интермедиат реакции синтеза циклоаддукта C_{60} -адреналин, который получен в результате одноэлектронного перехода от молекулы адреналина на каркас C_{60} .

Ключевые слова: фуллерен C_{60} , катехоламины, адреналин, норадреналин, ультразвук, анион-радикал фуллерена C_{60} , ЭПР

DOI: 10.31857/S051474922302009X, **EDN:** QJTCSN

ВВЕДЕНИЕ

Химические модификации фуллерена C_{60} путем селективного образования связей $C_{\text{фуллерен}}$ –гетероатом (O, N, S и др.) в последнее время интенсивно исследуются из-за интересных физических, химических и биологических свойств этих производных [1–5]. Основная масса работ по синтезу конденсированных N,O-гетероциклов с участием фуллерена C_{60} посвящена реакциям [3+2]-циклоприсоединения [6–12]. В научной литературе взаимодействие фуллерена C_{60} с аминспиртами изучено очень ограниченно. В двух работах продуктами реакций являются гидроаминированные соединения типа $HO-RNH-C_{60}-H$, в которых первичная аминогруппа аминспиртов (2-аминоэтанола [13] и 2-амино-1-бутанола [14]) присоединяются по [6–6] связи фуллерена C_{60} , а вторая гидроксильная группа остается химически «инертной». В работе [13] термическая реакция (80°C, 1 ч, инертная атмосфера) фуллерена C_{60} с

избытком 2-аминоэтанола приводит к получению спирторастворимого ациклического октааддукта состава $C_{60}(NHC_2H_4OH)_8(H)_8$ с выходом ~ 50%, который оказался более эффективным в качестве буферного слоя, чем кальций в составе полимерных солнечных батарей [15]. Моноаддукт ([1-(гидроксиметил)пропил]амино)-1,2-дигидро[60]фуллерен удалось получить в каталитической реакции (катализатор Sr_2TiCl_2 , толуол, ~ 20°C, 48 ч) эквивалентных количеств фуллерена C_{60} с 2-амино-1-бутанолом с выходом 90% [14]. В единственной работе удалось осуществить реакцию [4+2]-циклоприсоединения аминспиртов к фуллерену C_{60} в присутствии катализатора CuI (120°C, 6–8 ч, воздух) с получением алкил- и арилзамещенных фуллероморфолинов с максимальным выходом 35% [16]. Ранее мы использовали ультразвуковую активацию O–H [17, 18] и N–H [19, 20] связей в бифункциональных органических соединениях. В сонохимических реакциях вицинальных диолов с

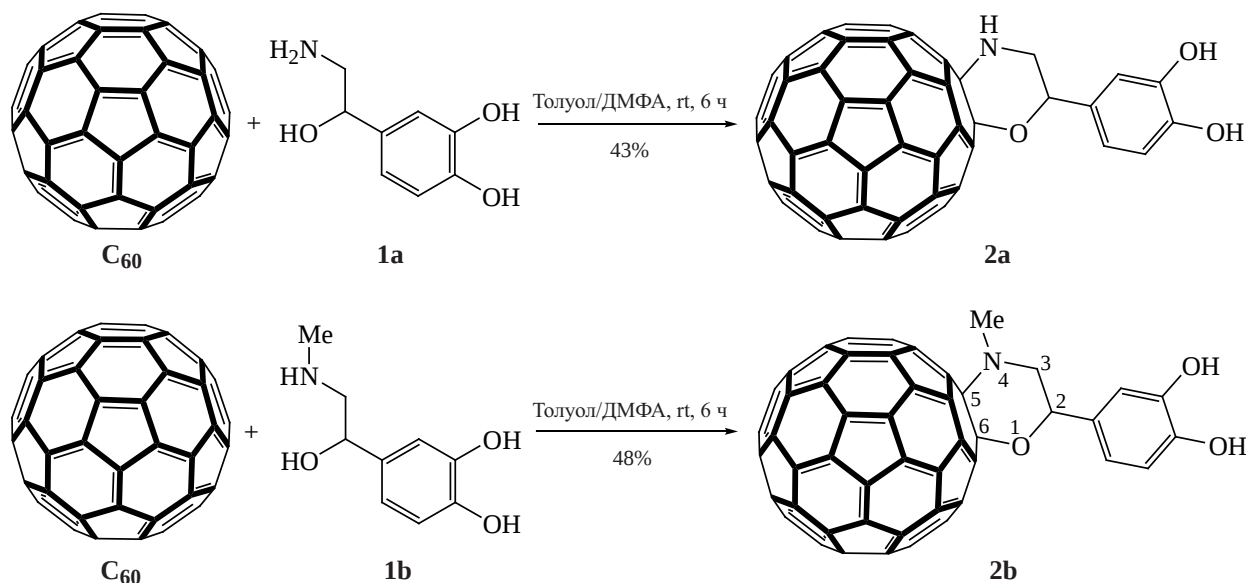
фуллеренами C_{60} [17] и C_{70} [18] в присутствии неорганических оснований были получены диоксано-вые моноаддукты фуллеренов. Синергетический эффект ультразвука и ДМФА в реакциях циклических [19] и ациклических [20] диаминов с фуллереном C_{60} приводит к получению три- и моноциклических пиперазинсодержащих соединений фуллерена. В продолжении этих исследований в данной работе в сонохимическую реакцию с фуллереном C_{60} были вовлечены соединения, содержащие смешанные функциональные группы (гидроксильную и аминную) – катехоламины {L-1-(3,4-диоксифенил)-2-аминоэтанол (норадреналин) **1a** и (R)-4-[1-гидрокси-2-(метиламино)этил]-бензен-1,2-диол (адреналин) **1b**}. Представленные катехоламины относятся к биогенным аминам – образуются в организмах животных или растений и обладают высокой биологической активностью – выполняют функции нейромедиаторов и гормонов. Продуктами изучаемых в рамках этой работы реакций являются моноаддукты фуллерена C_{60} , содержащие конденсированные морфолиновые фрагменты **2a**, **b**, которые получены впервые. Исходные гидрофильные катехоламины **1a** и **b** в составе полученных циклоаддуктов фуллерена **2a** и **b** становятся гидрофобными. Это первый пример получения морфолин-содержащих аддуктов C_{60} с применением ультразвука.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция C_{60} с **1a** (**1b**) [при оптимальном мольном соотношении C_{60} –**1a**(**1b**), 1:4] в среде толуол–ДМФА, 5:1 (объемное соотношение) при комнатной температуре на воздухе при воздействии ультразвука (22 кГц, 40 Вт) в течение 6 ч приводит к образованию циклоаддукта **2a** (**2b**) (схема 1). Максимальный выход целевого продукта **2a** – 43% (**2b** – 48%). При уменьшении соотношения исходных реагентов C_{60} –**1a**, 1:1 резко снижается выход циклоаддукта **2a**. Изменение соотношения исходных реагентов в сторону значительного увеличения содержания **1a** по отношению к фуллерену C_{60} приводит к присоединению дополнительных молекул **1a** к молекуле C_{60} . При температуре ниже комнатной (например, 10°C) снижается скорость реакции и выход циклоаддукта **2a** не превышает 21%. При увеличении температуры реакции до 40–50°C продукт **2a** не образуется. В отсутствие ДМФА и без воздействия ультразвука соединение **2a** не образуется. Присутствие в молекулах представленных биогенных аминов катехолового фрагмента не помешало ходу изучаемой реакции, т.к. модельная реакция фуллерена C_{60} с пирокатехином в изучаемых условиях не идет.

Продукты реакции отделяли препаративной ВЭЖХ. Выделенные и хроматографически очищенные **2a** и **b** являются твердым веществами темно-коричневого цвета, структуры которых под-

Схема 1. Синтез циклоаддуктов C_{60} –морфолин **2a** и **b**



тверждены с помощью 1D и 2D методик ЯМР ¹H и ¹³C (COSY, HSQC, HMBC), УФ- и масс-спектрометрией MALDI TOF/TOF.

Например, соединение **2b** содержит пик молекулярного иона с *m/z* 901.0731 (~ 136%) [*M* = C₆₀((CH₃)NCH₂CH(C₆H₄(OH)₂)O)]⁺ Да, а также пик осколочного фрагмента с *m/z* 720.0031 (100%) [*M* – ((CH₃)NCH₂CH(C₆H₄(OH)₂)O)]⁺ Да. Спектр ЯМР ¹H аддукта **2b** содержит сигналы атомов водорода морфолинового (2.38, 3.14, 5.36 м.д.) и катехолового (4.53, 7.17, 7.19, 7.31 м.д.) фрагментов. Спектр ЯМР ¹³C содержит сигналы атомов углерода морфолинового фрагмента при C³ 47.37, C² 67.30 м.д., метильная группа регистрируется при 29.93 м.д.; *sp*³-гибридизованные атомы углерода фуллеренового каркаса резонируют при ~ 75.88 (C⁶) и ~ 72.36 (C⁵) м.д. В области 135–160 м.д. зарегистрированы сигналы *sp*²-гибридизованных атомов фуллеренового каркаса. Наличие ковалентной связи между адреналиновым фрагментом и молекулой фуллерена C₆₀ доказывают данные эксперимента HMBC соединения **2b**, в котором сигналы мультиплетных метиленовых протонов при ~ 3.14 м.д. коррелируют с *sp*³-гибридизованным атомом углерода фуллеренового каркаса C⁶ при ~ 75.88 м.д., атомами углерода метиленовой группы C³ при ~ 47.37 м.д. и атомами углерода метильной группы при ~ 29.93 м.д. Сигнал метильной группы при 2.38 м.д. коррелирует с *sp*³-гибридизованным атомом углерода фуллеренового каркаса C⁵ при ~ 72.36 м.д. УФ спектры **2b** содержит максимум при 432 нм, который характерен для моно-циклоаддуктов C₆₀, аннелированных по закрытой [6–6]-связи [17–22].

Ранее нами был доказан методом ЭПР факт переноса электрона от диаминов на каркас фуллерена C₆₀ с образованием анион-радикала C₆₀^{•–} (*g* 1.9968, Δ*H* 5.9 G) [19]. При сонолизе α-диолов в присутствии фуллеренов C₆₀, C₇₀ и NaOH был зарегистрирован радикальный интермедиат состава NaOCH₂CH₂O[•], который был зарегистрирован методом ЭПР [*a*(Na) = *a*(4H) = 0.061 mT, *g* 1.9802; время жизни на воздухе 0.5 ч] [23]. Для ЭПР экспериментов в данной работе мы провели сонохимическую реакцию C₆₀ с адреналином **1b** (при мольном соотношении C₆₀–**1b**, 1:4) в среде ДМФА–толуол 1:1 (объемное соотношение) в атмосфере аргона. Через 2 мин после начала реакции спектр

ЭПР при 77 К содержит синглетный сигнал с *g* 2.0000 и Δ*H*_{1/2} 3.2G, который хорошо согласуется с литературными данными и нашими исследованиями [19, 24–26]. Анион-радикал C₆₀^{•–} в изучаемой реакции образуется в результате переноса электрона от атома азота вторичной аминогруппы молекулы адреналина **1b** на каркас фуллерена. Ранее было отмечено, что изучаемая реакция в отсутствие ДМФА и без воздействия ультразвука не приводит к получению циклоаддуктов фуллерена. Подобный экспериментальный факт был зафиксирован нами ранее в сонохимических реакциях циклических [19] и ациклических [20] диаминов с фуллереном C₆₀. Учитывая эти экспериментальные факты, вероятно, механизм реакции катехоламинов (адреналин, норадреналин) идентичен механизму реакции циклических и ациклических диаминов с фуллереном C₆₀ [19, 20].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Общая методика сонохимической реакции C₆₀ с **1a и **1b**.** К 20 мл раствора C₆₀ (50 мг, 0.07 ммоль) в толуоле добавляли 0.28 ммоль аминоспиртов (**1a**, **b**) и ДМФА (4 мл). Приготовленную смесь помещали в реактор с рубашкой охлаждения и обрабатывали ультразвуком (22 кГц, 40 Вт) на воздухе при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Исходные темно-фиолетовые растворы стали темно-коричневыми. Далее растворы пропускали через колонку, заполненную небольшим слоем силикагеля (~ 4 см). Продукты реакции отделяли препаративной ВЭЖХ. После удаления растворителя в вакууме были получены темно-коричневые порошкообразные продукты **2a** и **b**.

1,9-[2'-(3'',4'')-Дигидроксibenзол)-морфолино]-1,9-дигидро-(C₆₀-I_h)[5,6]фуллерен (2a**).** Выход 15.9 мг (43%), порошок темно-коричневого цвета, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃+CS₂), δ, м.д.: 1.77 с (1H, NH), 3.24–3.38 м (2H, CH₂), 4.63 уш.с (1H, OH), 5.37–5.50 м (1H, CH), 7.15 с (1H, Ph), 7.16 д (1H, Ph, *J* 6.9 Гц), 7.23 д (1H, Ph, *J* 6.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 46.34, 66.05, 74.08 (*sp*³-C), 80.17 (*sp*³-C), 115.64, 128.32, 129.10, 139.07, 141.39, 142.16, 142.36, 142.90, 143.15, 143.27, 143.48, 143.78, 144.41, 144.70, 144.80, 144.87, 145.35. УФ спектр (CHCl₃), λ_{макс}, нм: 257, 318, 404, 432. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), *m/z*: 887.0576 [*M*]⁺. C₆₈H₉NO₃. *M*_{выч} 887.0582.

1,9-[2'-(3'',4''-Дигидроксибензол)-4'-метилморфолино]-1,9-дигидро-(C₆₀-I_h)[5,6]фуллерен (2b). Выход 18 мг (48%), порошок темно-коричневого цвета, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃+CS₂), δ, м.д.: 2.38 с (3H, CH₃), 3.14–3.27 м (2H, CH₂), 4.53 уш.с (1H, OH), 5.36–5.48 м (1H, CH), 7.17 д (1H, Ph, J 6.9 Гц), 7.19 д (1H, Ph, J 6.9 Гц), 7.31 с (1H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 29.93, 47.37, 67.30, 72.36, 75.88, 115.67, 128.36, 129.07, 140.58, 141.51, 142.94, 143.14, 143.55, 143.99, 144.12, 144.88, 145.28, 146.24, 146.39, 146.96, 147.34, 147.53, 147.79, 149.14, 149.39, 152.22. УФ спектр (CHCl₃), λ_{макс}, нм: 258, 318, 405, 432. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 901.0731 [M]⁺. C₆₉H₁₁NO₃. M_{выч} 901.0739.

Изучение механизма сонохимической реакции фуллерена C₆₀ с адреналином (1b) методом ЭПР. К 5 мл раствору фуллерена C₆₀ (5 мг, 0.007 ммоль) в толуоле добавляли 5 мл раствора адреналина (1b) (0.028 ммоль) в ДМФА в атмосфере аргона. Приготовленную смесь помещали в реактор с рубашкой охлаждения и обрабатывали ультразвуком (22 кГц, 40 Вт) в аргоне при температуре окружающей среды в течение 2 мин. Полученный раствор сразу переносили в ампулу ЭПР (предварительно обработанную аргоном), замораживали в жидком азоте и помещали в кювету спектрометра. Спектры ЭПР регистрировали при 77 К.

Продукты реакции анализировали на ВЭЖХ-хроматографе Altex (модель 330, США) с УФ-детектором (λ_{макс} 340 нм), колонка Вискергер Waters 4.6×250 мм при 30°C (толуол – подвижная фаза, расход 1.0 мл×мин⁻¹). Смеси разделяли на металлической препаративной колонке Cosmosil Buckyprep Waters (10×250 мм) при температуре ~ 20°C (элюент – толуол, скорость потока 3.0 мл×мин⁻¹). УФ-видимые спектры регистрировали в CHCl₃ (l 1 и 0.1 см) на спектрометре Perkin Elmer Lambda 750. Одномерные (¹H и ¹³C) и двумерные (COSY, HSQC и HMBSC) спектры ЯМР соединений регистрировали на спектрометре Bruker Avance II 500 HD Ascend (500.17 МГц для ¹H и 125.77 МГц для ¹³C); в качестве растворителя использовали CDCl₃+CS₂ (3:1), а в качестве внутреннего стандарта – Me₄Si. Масс-спектры получены на приборе Bruker MALDI TOF/TOF Autoflex-III с лазерной десорбцией и регистрацией положитель-

ных ионов в отражательном режиме. В качестве матрицы использовали элементную серу S_n. ЭПР-эксперименты выполнены на спектрометре Bruker EMX plus 10/12 с X-диапазоном (Bruker Co., Ltd, Германия, ~ 9.45 ГГц) при 77 К (диаметр кварцевых ампул 4 мм).

В работе использовали коммерчески доступный фуллерен C₆₀ (чистота 99%, ООО «НеоТехПродукт», Санкт-Петербург). L-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-аминоэтанол (норадреналин) **1a** (97%), (R)-4-[1-гидрокси-2(метиламино)этил]-бензен-1,2-диол (адреналин) **1b** (97%) от Sigma-Aldrich. Растворители марки «х.ч.» (толуол, ДМФА производства ООО «АО «Реахим») использовали без дополнительной очистки.

Источник ультразвуковых колебаний – диспергатор ультразвуковой УЗДН-2Т с рабочей частотой генератора 22 КГц мощностью 40 Вт. Генератор снабжен пьезоэлектрическим преобразователем с погружным титановым волноводом с диаметром излучающей поверхности 12 мм. Использовали стеклянный реактор (100×35 мм) с термостатируемой рубашкой для поддержания требуемой температуры. В отдельных экспериментах реакционную смесь насыщали аргоном для проведения реакций в анаэробных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый метод сонохимического синтеза ранее неизвестных конденсированных морфолиновых моноаддуктов фуллерена C₆₀ в реакции с норадреналином и адреналином с выходами 43 и 48% соответственно. Преимуществом совместного воздействия ультразвука и ДМФА перед термическими, каталитическими способами активации химических реакций, является возможность активации сразу двух разных функциональных групп (N–H и O–H) с получением ранее неизвестных соединений. Методом ЭПР зафиксирован ключевой интермедиат реакции адреналина с фуллереном – анион-радикал C₆₀^{•-} (g 2.0000 и ΔH_{1/2} 3.2 G).

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования соединений выполнены в ЦКП «Агидель» Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН. Спектры ЭПР регистрировали на приборе ЦКП «Спектр» (ИФМК УФИЦ РАН).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания тема FMRS-2022-0077.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кинзябаева Земфира Сабитовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0687-7853>

Сабиров Денис Шамилович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6928-5070>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zieleniewska A., Lodermeier F., Roth A., Guldi D.M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 702–714. doi 10.1039/C7CS00728K
- Jia L., Chen M., Yang S. *Mater. Chem. Front.* **2020**, 4, 2256–2282. doi 10.1039/D0QM00295J
- Nakamura E., Isobe H. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 807–815. doi 10.1021/ar030027y
- Castro E., Garcia A.H., Zavala G., Echegoyen L. *J. Mater. Chem. B.* **2017**, 5, 6523–6535. doi 10.1039/C7TB00855D
- Anilkumar P., Lu F., Cao L., Luo P. G., Liu J.-H., Sahu S., Tackett K. N. II, Wang Y., Sun Y.-P. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 2045–2059. doi 10.2174/092986711795656225
- Li F.-B., Liu T.-X., Wang G.-W. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6417–6420. doi 10.1021/jo8007868
- Yang H.-T., Liang X.-C., Wang Y.-H., Yang Y., Sun X.-Q., Miao C.-B. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4650–4653. doi 10.1021/jo402079m
- Zhang X.-F., Li F.-B., Shi J.-L., Wu J., Liu L. *New J. Chem.* **2016**, 40, 1626–1632. doi 10.1039/C5NJ02503F
- Takeda Y., Enokijima S., Nagamachi T., Nakayama K., Minakata S. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 91–97. doi 10.1002/ajoc.201200114
- Yang H.-T., Ren W.-L., Dong C.-P., Yang Y., Sun X.-Q., Miao C.-B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6799–6803. doi 10.1016/j.tetlet.2013.09.002
- Yang H.-T., Xing M.-L., Zhu Y.-F., Sun X.-Q., Cheng J., Miao C.-B., Li F.-B. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1487–1492. doi 10.1021/jo4025573
- You X., Wang G.-W. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 117–121. doi 10.1021/jo402354w
- Zhen J., Liu Q., Chen X., Li D., Qiao Q., Lu Y., Yang S. *J. Mater. Chem. A.* **2016**, 4, 8072–8079. doi 10.1039/C6TA02016J
- Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Туктаров А.Р., Пудас М., Валямова Ф.Г. Пат. 2 309 938 С1. РФ.
- Liu Q., Zhen J., Zhou W., Chen X., Li D., Yang S. *Org. Electr.* **2016**, 39, 191–198. doi 10.1016/j.orgel.2016.10.009
- Yang H.-T., Ge J., Lu X.-W., Sun X.-Q., Miao C.-B. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 5873–5880. doi 10.1021/acs.joc.7b00741
- Kinzyabaeva Z.S., Sharipov G.L. *Ultrason. Sonochem.* **2018**, 42, 119–123. doi 10.1016/j.ultsonch.2017.11.012
- Кинзябаева З.С., Шарипов Г.Л. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1102–1104. [Kinzyabaeva, Z.S., Sharipov, G.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1112–1115. doi 10.1134/S1070428018070254
- Kinzyabaeva Z.S., Dmitriev A.M., Sabirov D.Sh. *Fullerenes, Nanotub. and Carbon Nanostruct.* **2021**, 29, 601–607. doi 10.1080/1536383X.2021.1873782
- Кинзябаева З.С. *ХГС* **2021**, 57, 602–605. [Kinzyabaeva Z.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 602–605. doi 10.1007/s10593-021-02950-2
- Isaacs L., Wehrsig A., Diederich F. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, 76, 1231–1250. doi 10.1002/hlca.19930760310
- Elemes Y., Silverman S.K., Sheu C., Kao M., Foote C.S., Alvarez M.M., Whetten R.L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, 31, 351–353. doi 10.1002/anie.199203511
- Kinzyabaeva Z.S., Sadykov R.A., Sharopov G.L. *Fuller., Nanotub. Carbon Nanostructures.* **2019**, 27, 878–886. doi 10.1080/1536383X.2019.1653857
- Hirsch A., Li Q., Wundl L., Wundl F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1309–1310. doi 10.1002/anie.199113091
- Wudl F., Hirsch A., Khemani K.C., Suzuki T., Allemand P.-M., Koch A., Eckert H., Srdanov G., Webb H.M. *ACS Symposium Series*. Ed. G.S. Hammond, V.J. Kuck, Washington: American Chemical Society, **1992**, 481, 161–175.
- Lobach A.S., Goldshleger N.F., Kaplunov M.G., Kulikov A.V. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 243, 22–28. doi 10.1016/0009-2614(95)00811-H

Synthesis of C₆₀ Fullerene Hybrid Molecules with Catecholamines under the Action of Ultrasound

Z. S. Kinzyabaeva* and D. Sh. Sabirov

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

**e-mail: zefa5@rambler.ru*

Received May 4, 2022; revised June 1, 2022; accepted September 16, 2022

For the first time, morpholine monoadducts of C₆₀-fullerene were obtained in the reactions of fullerene with biogenic amines (norepinephrine, adrenaline) under the action of ultrasound. The reactions take place in air in a toluene/DMF medium at room temperature. The radical anion C₆₀^{•-} (*g* 2.0000 and $\Delta H_{1/2}$ 3.2 G) was detected by EPR, a key intermediate in the synthesis of the C₆₀-adrenaline cycloadduct, which was obtained as a result of a one-electron transition from the adrenaline molecule to the C₆₀ framework.

Keywords: C₆₀ fullerene, catecholamines, epinephrine, norepinephrine, ultrasound, anion radical C₆₀^{•-}, EPR

СИНТЕЗ НОВЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИПЕРОКСИДОВ

© 2023 г. Н. Н. Махмудиярова*, И. Р. Ишмухаметова

*Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
e-mail: natali-mnn@mail.ru

Поступила в редакцию 20.04.2022 г.

После доработки 05.05.2022 г.

Принята к публикации 10.05.2022 г.

Разработан эффективный метод синтеза диалкил гексаоксдиспироалкандикарбоксилатов реакцией рециклизации гептаоксдиспироалканов с алкилмалонатами (диметиловый эфир малоновой кислоты, диэтиловый эфир малоновой кислоты, диизопропиловый эфир малоновой кислоты) под действием лантанидных катализаторов.

Ключевые слова: гептаоксдиспироалканы, алкилмалонаты, рециклизация, диалкилгексаоксдиспироалкандикарбоксилаты, катализ

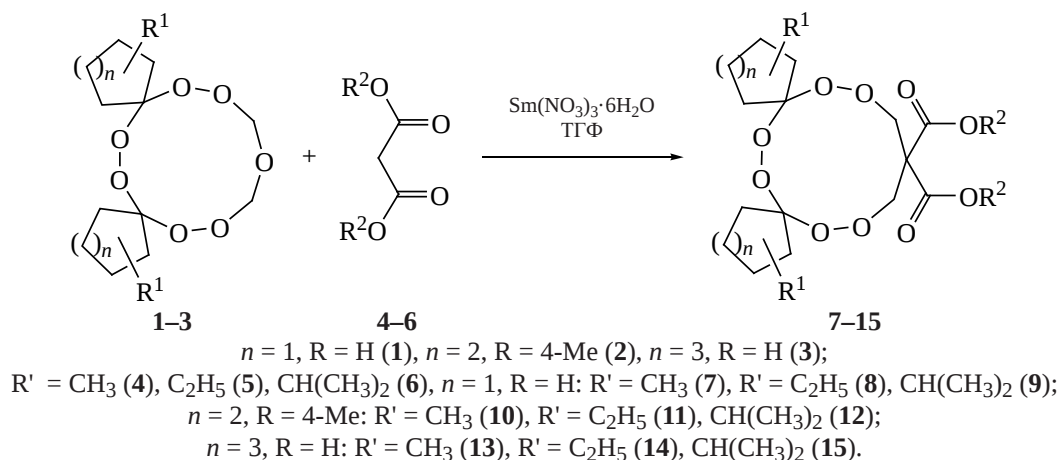
DOI: 10.31857/S0514749223020106, **EDN:** QJWROS

ВВЕДЕНИЕ

Циклические пероксиды занимают важное место в ряду органических пероксидов благодаря своим уникальным свойствам [1–5]. Среди них обнаружены соединения, обладающие противомалярийной [6–13], противогельминтной [14–22], противораковой [23–28], противотуберкулезной [29–31], рострегуляторной [32, 33] и фунгицидной [34, 35] активностью. Большое число природных соединений, содержащих пероксидную группу, проявляют фармакологическую активность, что стимулирует разработку новых методов и оригинальных подходов к синтезу органических пероксидов [36]. Структурный фрагмент таких циклических соединений как правило содержит 1,2,4-триоксанный, 1,2,4-триоксепанный и 1,2,4-триоксокановый фрагмент, представляющие из себя, как правило, бициклические соединения с одной или в исключительных случаях двумя и тремя пероксидными группами. В литературе методы получения макроциклических пероксидов с двумя и тремя пероксидными группами в кольце ограничены. Из числа известных методов конструирования

макроциклических пероксидов (содержат восемь и более атомов в пероксидном кольце) наиболее эффективными являются каталитическая внутри- и межмолекулярная циклизация гидропероксидов [37–45], а также реакция рециклизации пероксидного кольца [38, 46–52]. Для получения насыщенных макроциклических пероксидов наиболее привлекательным является метод рециклизации пероксидного кольца, позволяющий практически с количественным выходом получать одиннадцатичленные макротрипероксиды [38, 48, 49–52]. Так, с помощью каталитических реакций рециклизации гептаоксдиспироалканов с NH-, PH- и SH-кислотами были синтезированы ранее неизвестные гетероатомсодержащие макроциклические трипероксиды с противоопухолевой активностью [45, 49, 50]. Осуществленные превращения гептаоксдиспироалканов с нуклеофильными агентами с получением азот-, сера- и фосфорсодержащих пероксидов позволили предположить, что при вовлечении SH-кислот в качестве нуклеофильных агентов удастся осуществить синтез новых типов макроциклических пероксидов. В данной работе

Схема 1



в качестве СН-кислот были выбраны алкилмалонаты (диметилвый эфир малоновой кислоты, диэтиловый эфир малоновой кислоты, диизопропиловый эфир малоновой кислоты). Общим для СН-кислот является наличие активной метиленовой группы, образованной в результате стягивания электронной плотности сложноэфирной группой. Протоны метиленовой группы оказываются положительно заряженными и могут легко быть отданы подходящему основанию [53].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для селективного синтеза макроциклических циклотрипероксидов осуществили каталитическую рециклизацию гептаоксаспироалканов **1–3** с алкилмалонатами **4–6** (диметилвый эфир малоновой кислоты, диэтиловый эфир малоновой кислоты, диизопропиловый эфир малоновой кислоты) (схема 1). В качестве катализатора нами был выбран $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Выбор этого катализатора обусловлен его высокой селективностью действия в перечисленных выше реакциях [38, 46–52]. Наряду с указанным катализатором мы испытали $\text{La}(\text{NO}_3)_3$, $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NdCl_3 .

Установили, что при взаимодействии 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксаспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекана **1** с эквимольным количеством диметилмалоната **4** в условиях ($\sim 20^\circ\text{C}$, THF, 6 ч) с использованием в качестве катализатора 5 масс % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, образуется диметил 6,7,13,14,18,19-гексаоксаспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекан-16,16-дикарбоксилат **7** с выходом 80%. При за-

мене катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ на другие соли и комплексы лантаноидов выход диметил 6,7,13,14,18,19-гексаоксаспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекан-16,16-дикарбоксилата **7** составил 70–75% [$\text{La}(\text{NO}_3)_3$ (70%), $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (75%), $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (73%), $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (71%), NdCl_3 (70%)].

В разработанных условиях [5 масс % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 20°C , 6 ч] реакцией гептаоксаспирононадекана **1** с диэтилмалонатом **5** и диизопропилмалонатом **6** получены соответствующие диэтил(изопропил) 6,7,13,14,18,19-гексаоксаспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекан-16,16-дикарбоксилаты **8, 9** с выходами 86 и 82%. С целью расширения границ приложения разработанного метода, а также выяснения возможности проведения данной реакции с участием других гептаоксаспироалканов в реакцию с диалкилмалонатами **4–6** вовлечены 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксаспиро[5.2.5^{9.76}]геникозан **2** и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксаспиро[6.2.6^{10.77}]трикозан **3**. В результате синтезировали диалкил 3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаоксаспиро[5.2.5^{9.76}]геникозан-18,18-дикарбоксилаты **10–12** и диалкил 8,9,17,18,22,23-гексаоксаспиро[6.2.6^{10.77}]трикозан-20,20-дикарбоксилаты **13–15** с выходами 75–82%.

Масс-спектры макрогетероциклов **7–15** содержат соответствующие пики молекулярных ионов. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР синтезированных соединений **7–15** подтверждают структуры циклических трипероксидов. Ожидается наблюдаются сигналы

диалкил дикарбоксилатного заместителя и циклоалкановых фрагментов. Четвертичные атомы углерода 11-членного гетероцикла при $-O-O-$ группе проявляются в области 107–116 м.д, а при $COOAlk$ -группе в области 43–48 м.д. Характеристичными для данных циклопероксидных систем являются сигналы метиленового фрагмента, проявляющиеся в областях 5.0–5.3 и 91–92 м.д. в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C , соответственно. В спектрах ЯМР 1H для соединений **7–15** сигналы протонов представляют собой наложенные друг на друга мультиплеты, а в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдается увеличенное количество сигналов с близкими химическими сдвигами. Данные сигналы отражают процесс циклической интерконверсии в растворе дейтерированного растворителя, поэтому эффект расщепления сигналов ЯМР атомов цикла обусловлен, очевидно, наличием при комнатной температуре поликомпонентного конформационного равновесия, которое подтверждено нами на основе данных по идентификации известных трипероксидов [38, 48].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные спектры ЯМР 1H и ^{13}C , а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (1H – ^{13}C HSQC, 1H – ^{13}C HMBC) спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 МГц для ядер 1H , 126 МГц для ядер ^{13}C , если не указано иначе) в $CDCl_3$ при 25°C по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры MALDI TOF/TOF положительных ионов (матрица – синапиновая кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker Autoflex™ III Smartbeam. Подготовка проб для регистрации масс-спектров проведена по методике «сухой капли»: в отдельной пробирке смешивали растворы матричного и анализируемого веществ (50:1–100:1), после этого каплю раствора наносили на мишень и сушили потоком теплого воздуха. Пробу с мишени переводили в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяли твердотельный УФ лазер с длиной волны излучения 355 нм. Элементный анализ выполнен на анализаторе фирмы Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), элюент гексан–EtOAc, 10:1, проявление в парах

I_2 . Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм).

Исходные кетоны и алкилмалонаты использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et_2O (марки «ч») перегоняли перед использованием. Пероксид водорода марки «тех», концентрация 31.6%. Реагенты I_2 , $MgSO_4$ марки «ч». Синтез гептаоксидспироалканов **1–3** осуществлен согласно описанной методике [38].

Реакция рециклизации гептаоксидспироалканов **1–3** с алкилмалонатами **4–6** в присутствии катализатора $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$. В сосуд Шленка, установленный на магнитной мешалке, при $\sim 20^\circ C$ загружали 10 мл ТГФ, 1.00 ммоль гептаоксидспироалкан **1–3**, полученного по методике [10], и 0.05 ммоль $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, через 30 мин добавляли 1.00 ммоль соответствующего алкилмалоната **4–6**. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при $\sim 20^\circ C$ и выпаривали ТГФ. Добавляли 10 мл Et_2O , смесь промывали H_2O (4×5 мл). Эфирный слой сушили над $MgSO_4$ и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир– Et_2O , 10:1. Выделяли циклические пероксиды **7–15**, стабильные при хранении при комнатной температуре. Ход реакций контролировали методом ТСХ, элюент гексан–EtOAc, 5:1, проявляли в парах I_2 .

Диметил 6,7,13,14,18,19-гексаоксидспиро-[4.2.4^{8,75}]нонадекан-16,16-дикарбоксилат (7). Выход 0.24 г (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.74–1.77 м (8H, H_2C), 1.94–2.09 м (16H, H_2C), 3.77–3.80 м (6H, H_3CO), 5.20–5.24 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 24.5, 24.6, 33.3, 33.4, 41.1, 52.5, 52.6, 92.5, 92.6, 107.3, 107.4, 166.9. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 299 $[M - H]^+$. Найдено, %: C 52.28; H 6.70. $C_{17}H_{26}O_{10}$. Вычислено, %: C 52.30; H 6.71.

Диэтил 6,7,13,14,18,19-гексаоксидспиро-[4.2.4^{8,75}]нонадекан-16,16-дикарбоксилат (8). Выход 0.34 г (86%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.20–1.28 м (6H, H_3C), 1.69–2.07 м (16H, H_2C), 4.08–4.10 м (4H, OH_2C), 5.07–5.20 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 13.8, 13.9, 23.9, 24.4, 29.2, 30.9, 48.2, 67.7,

92.5, 93.5, 107.2, 107.3, 169.4, 169.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 417 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 54.52; Н 7.21. $C_{19}H_{30}O_{10}$. Вычислено, %: С 54.54; Н 7.23.

Диизопропил 6,7,13,14,18,19-гексаоксаспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16,16-дикарбоксилат (9). Выход 0.36 г (82%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.22–1.26 м (12Н, H_3C), 1.70–2.10 м (16Н, H_2C), 4.08–4.13 м (2Н, ОНС), 5.02–5.21 м (4Н, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 20.9, 21.4, 24.0, 24.4, 29.3, 30.1, 47.4, 67.8, 92.7, 93.5, 107.1, 107.2, 168.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 445 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 56.48; Н 7.65. $C_{21}H_{34}O_{10}$. Вычислено, %: С 56.49; Н 7.68.

Диметил 3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаоксаспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18,18-дикарбоксилат (10). Выход 0.33 г (75%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.01–1.03 м (6Н, H_3C), 1.19–1.63 м (8Н, H_2C), 1.87–2.02 м (8Н, H_2C), 2.34–2.37 м (2Н, НС), 3.76 с (6Н, OH_3C), 5.11–5.21 м (4Н, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.0, 21.5, 29.2, 29.4, 40.8, 41.1, 52.6, 52.9, 91.8, 92.3, 110.0, 167.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 445 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 56.47; Н 7.66. $C_{21}H_{34}O_{10}$. Вычислено, %: С 56.49; Н 7.68.

Диэтил 3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаоксаспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18,18-дикарбоксилат (11). Выход 0.38 г (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.93 д (6Н, CH_3 , J 4.0 Гц), 1.19–1.24 м (6Н, H_3C), 1.25–1.64 м (16Н, H_2C), 2.16–2.22 м (2Н, НС), 5.06–5.11 м (4Н, OH_2C), 5.17–5.23 м (4Н, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.5, 21.4, 29.1, 29.2, 40.5, 60.2, 91.8, 91.9, 110.2, 110.6, 164.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 473 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 58.20; Н 8.05. $C_{23}H_{38}O_{10}$. Вычислено, %: С 58.21; Н 8.07.

Диизопропил 3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаоксаспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18,18-дикарбоксилат (12). Выход 0.41 г (82%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.94 д (6Н, CH_3 , J 4.0 Гц), 1.21–1.29 м (6Н, H_3C), 1.46–1.66 м (16Н, H_2C), 2.17–2.24 м (2Н, НС), 4.47–4.50 м (2Н, НС), 5.04–5.24 м (4Н, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.4, 29.1, 29.2, 30.6, 30.7, 48.5, 69.6, 91.7, 91.8, 110.2, 110.5, 169.3. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 501 $[M - H]^+$. Найдено, %:

С 59.72; Н 8.40. $C_{25}H_{42}O_{10}$. Вычислено, %: С 59.74; Н 8.42.

Диметил 8,9,17,18,22,23-гексаоксаспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20,20-дикарбоксилат (13). Выход 0.34 г (77%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.59–1.68 м (6Н, H_3C), 1.87–2.05 м (32Н, H_2C), 2.51–2.52 м (2Н, НС), 3.72 с (6Н, OH_3C), 5.11–5.25 м (4Н, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 22.7, 22.8, 29.8, 29.9, 30.1, 32.9, 33.3, 43.8, 52.8, 91.8, 92.5, 107.8, 107.9, 168.5. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 445 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 56.48; Н 7.65. $C_{21}H_{34}O_{10}$. Вычислено, %: С 56.49; Н 7.68.

Диэтил 8,9,17,18,22,23-гексаоксаспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20,20-дикарбоксилат (14). Выход 0.37 г (79%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.29–1.32 м (6Н, H_3C), 1.32–1.67 м (8Н, H_2C), 1.94–2.01 м (32Н, H_2C), 4.20–4.25 м (4Н, OH_2C), 5.17–5.32 м (4Н, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.1, 22.7, 29.8, 30.2, 32.8, 33.6, 41.7, 61.5, 61.7, 92.5, 116.2, 166.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 473 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 58.20; Н 8.06. $C_{23}H_{38}O_{10}$. Вычислено, %: С 58.21; Н 8.07.

Диизопропил 8,9,17,18,22,23-гексаоксаспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20,20-дикарбоксилат (15). Выход 0.40 г (81%), желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.23–1.31 м (12Н, H_3C), 1.58–1.59 м (8Н, H_2C), 1.91–2.05 м (32Н, H_2C), 4.05–4.10 м (2Н, ОНС), 5.09–5.20 м (4Н, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.5, 22.8, 29.8, 30.4, 32.4, 32.8, 43.8, 64.1, 91.8, 92.5, 114.8, 116.2, 165.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 501 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 59.72; Н 8.40. $C_{25}H_{42}O_{10}$. Вычислено, %: С 59.74; Н 8.42.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный нами способ, основанный на катализируемой солями лантанидов реакции рециклизации гептаоксаспироалканов с СН-кислотами, в качестве которых выступают алкилмалонаты, позволяет осуществить селективный синтез ранее неизвестных и труднодоступных макроциклических трипероксидов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственных заданий Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН № FMRS-2022-0079 и № FMRS-2022-0074.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмудиярова Наталия Наильевна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-1952-4173>

Ишмухаметова Ирина рустамовна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-7964-5175>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jones C.W. *Applications of Hydrogen Peroxides and Derivatives*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, **1999**.
2. *The Chemistry of Peroxides*. Ed. S. Patai. New York: Wiley, **1983**.
3. *Organic Peroxides*. Ed. W. Ando. New York: Wiley, **1992**.
4. *Peroxide Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*. Ed. W. Adam. Weinheim: Wiley-VCH, **2000**.
5. *Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant*. Ed. G. Strukul. Boston: Kluwer Academic Publishers. **1992**.
6. Efferth T. *Biotechnol. Adv.* **2018**, 36, 1730–1737. doi 10.1016/j.biotechadv.2018.01.001
7. Solaja B.A., Terzic N., Pocsfalvi G., Gerena L., Tinant B., Opsenica D., Milhous W.K. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3331–3336. doi 10.1021/jm020891g
8. D'Alessandro S., Scaccabarozzi D., Signorini L., Perego F., Ilboudo D.P., Ferrante P., Delbue S. *Microorganisms*. **2020**, 8, 1–26. doi 10.3390/microorganisms8010085
9. Efferth T., Romero M.R., Wolf D.G., Stammering T., Marin J.J.G., Marschall M. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, 47, 804–811. doi 10.1086/591195
10. Frohlich T., Reiter C., Saeed M. E.M., Hutterer C., Hahn F., Leidenberger M., Friedrich O., Kappes B., Marschall M., Efferth T., Tsogoeva S.B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 1–7. doi 10.1021/acsmchemlett.7b00412
11. Ghorai P., Dussault P.H., Hu C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2401–2404. doi 10.1021/ol800657m
12. Wang X., Dong Y., Wittlin S., Charman S.A., Chiu F.C.K., Chollet J., Katneni K., Mannila J., Morizzi J., Ryan E., Scheurer C., Steuten J., Santo Tomas J., Snyder C., Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2547–2555. doi 10.1021/jm400004u
13. Ingram K., Yaremenko I.A., Krylov I.B., Hofer L., Terent'ev A.O., Keiser J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8700–8711. doi 10.1021/jm3009184
14. Cowan N., Yaremenko I.A., Krylov I.B., Terent'ev A.O., Keiser J. *Biorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 5175–5181. doi 10.1016/j.bmc.2015.02.010
15. Brecht K., Kirchhofer C., Bouitbir J., Trapani F., Keiser J., Krahenbuhl S. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 4880–4895. doi 10.3390/ijms20194880
16. Wu J.B., Wang X.F., Chiu F.C.K., Haberli C., Shackelford D.M., Ryan E., Kamaraj S., Bulbule V.J., Wallick A.I., Dong Y.X., White K.L., Davis P.H., Charman S.A., Keiser J., Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 3723–3736. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00069
17. Fisher L.C., Blackie M.A.L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, 14, 123–135. doi 10.2174/1389557514666140123144942
18. Hao H.D., Wittlin S., Wu Y.K. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 23, 7605–7619. doi 10.1002/chem.201300076
19. Jefford C.W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, 12, 373–399. doi 10.2174/156802612799362940
20. Keiser J., Ingram K., Vargas M., Chollet J., Wang X.F., Dong Y.X., Vennerstrom J.L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 1090–1092. doi 10.1128/AAC.05371-11
21. Kuster T., Kriegel N., Stadelmann B., Wang X.F., Dong Y.X., Vennerstrom J.L., Keiser J., Hemphill A. *Int. J. Antimicrob. Agents*. **2014**, 43, 40–46. doi 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.012
22. Vil' V.A., Yaremenko I.A., Ilvovaisky A.I., Terent'ev A.O. *Molecules*. **2017**, 22, 1881. doi 10.3390/molecules22111881
23. Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Radulov P.S., Syroeshkin M.A., Wu Y.J., Gao J.Y., Gordillo F.M., Mok S., Wong V.K.W., Uthapibull C., Terent'ev A.O. *Chem. Med. Chem.* **2018**, 13, 902–908. doi 10.1002/cmdc.201700804
24. Yaremenko I.A., Coghi P., Prommana P., Qiu C.L., Radulov P.S., Qu Y.Q., Belyakova Y.Y., Zanforlin E., Kokorekin V.A., Wu Y.Y.J., Fleury F., Uthapibull C., Wong V.K.W., Terent'ev A.O. *Chem. Med. Chem.* **2020**, 15, 1118–1127. doi 10.1002/cmdc.202000042
25. Brautigam M., Teusch N., Schenk T., Sheikh M., Aricioglu R.Z., Borowski S.H., Neudorfl J.M., Baumann U., Griesbeck A.G., Pietsch M. *Chem. Med. Chem.* **2015**, 10, 629–639. doi 10.1002/cmdc.201402553
26. Abrams R.P., Carroll W.L., Woerpel K.A. *ACS Chem. Biol.* **2016**, 11, 1305–1312. doi 10.1021/acscchembio.5b00900

27. Chaudhari M.B., Moorthy S., Patil S., Bisht G.S., Mohamed H., Basu S., Gnanaprakasam B. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 1358–1368. doi 10.1021/acs.joc.7b02854
28. Dwivedi A., Mazumder A., du Plessis L., du Preez J.L., Haynes R.K., du Plessis J. *Nanomed. Nanotechnol. Bio. Med.* **2015**, 11, 2041–2050. doi 10.1016/j.nano.2015.07.010
29. Chaudhary S., Sharma V., Jaiswal P.K., Gaikwad A.N., Sinha S.K., Puri S.K., Sharon A., Maulik P.R., Chaturvedi V. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4948–4951. doi 10.1021/acs.orglett.5b02296
30. Miller M.J., Walz A.J., Zhu H., Wu C.R., Moraski G., Mollmann U., Tristani E.M., Crumbliss A.L., Ferdig M.T., Checkley L., Edwards R.L., Boshoff H.I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2076–2079. doi 10.1021/ja109665t
31. Zhou F.W., Lei H.S., Fan L., Jiang L., Liu J., Peng X.M., Xu X.R., Chen L., Zhou C.H., Zou Y.Y., Liu C.P., He Z.Q., Yang D.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1912–1917. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.010
32. Cusati R.C., Barbosa L.C.A., Maltha C.R.A., Demuner A.J., Oliveros-Bastidas A., Silva A.A. *Pest Manage. Sci.* **2015**, 71, 1037–1048. doi 10.1002/ps.3891
33. Barbosa L.C.A., Maltha C.R.A., Cusati R.C., Teixeira R.R., Rodrigues F.F., Silva A.A., Drew M.G.B., Ismail F.M.D. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 10107–10115. doi 10.1021/jf902540z
34. Yaremenko I.A., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., Demina A.A., Fomenkov D.I., Barsukov D.V., Subbotina I.R., Fleury F., Terent'ev A.O. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 4734–4751. doi 10.1002/chem.201904555
35. Yaremenko I.A., Syromyatnikov M.Y., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., Fomenkov D.I., Popov V.N., Terent'ev A.O. *Molecules*. **2020**, 25, 1924. doi 10.3390/molecules25081954
36. Casteel D.A., *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 289–312. doi 10.1039/NP9920900289
37. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Arkivoc.* **2016**, v, 427–433. doi 10.24820/ark.5550190.p009.565
38. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Tyumkina T.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3161–3164. doi 10.1016/j.tetlet.2018.07.010
39. Kim H.-S., Nagai N., Ono K., Begum K., Wataya Y., Hamada Y., Tsuchiya K., Masuyama A., Nojima M., McCullough K.J. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2357–2361. doi 10.1021/jm010026g
40. Terent'ev A.O., Platonov M.M., Tursina A.I., Chernyshev V.V., Nikishin G.I. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3169–3174. doi 10.1021/jo7027213
41. Arzumanyan A.V., Novikov R.A., Tetrt'ev A.O., Platonov M.M., Lakhtin V.G., Arkhipov D.E., Koryukov A.A., Chernyshev V.V., Fitch A.N., Zdvizhkov A.T., Krylov I.B., Tomilov Y.V., Nikishin G.I. *Organometallics*. **2014**, 33, 2230–2247. doi 10.1021/om500095x
42. Arzumanyan A.V., Tetrt'ev A.O., Novikov R.A., Lakhtin V.G., Chernyshev V.V., Fitch A.N., Nikishin G.I. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6877–6883. doi 10.1002/ejoc.201402895
43. Махмудиярова Н.Н., Рахимов Р.Ш., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2019**, 5, 713–728. doi 10.1134/s1070428019050075
44. Махмудиярова Н.Н., Шангараев К.Р., Мещерякова Е.С., Тюмкина Т.В., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ХТС.* **2019**, 55, 1111–1119. doi 10.1007/s10593-019-02586-3
45. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *New J. Chem.* **2021**, 45, 2069–2077. doi 10.1039/d0nj05511e
46. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 3277–3281. doi 10.1016/j.tet.2016.04.055
47. Tyumkina T.V., Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Meshcheryakova E.S., Bikmukhametov K.Sh., Abdullin M.F., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron*. **2018**, 74, 1749–1758. doi 10.1016/j.tet.2018.01.045
48. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2019**, 9, 18923. doi 10.1039/c9ra02950h
49. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Molecules*. **2020**, 25, 1874–18929. doi 10.3390/molecules25081874
50. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Джемилева Л.У., Дьяконов В.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 746–752. doi 10.1134/s1070428020050115
51. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *Докл. Акад. Наук.* **2020**, 491, 93–100. doi 10.31857/S2686953520040044
52. Махмудиярова Н.Н., Королева Л.С., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г. *ЖОрХ.* **2020**, 3, 360–367. doi 10.1134/s1070428020030021
53. Пацак Й. *Органическая химия*. М.: Мир, **1986**.

Synthesis of New Macrocyclic Triperoxides

N. N. Makhmudiyarova* and I. R. Ishmukhametova

Institute of Petrochemistry and Catalysis UFIC RAS, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia

**e-mail: natali-mnn@mail.ru*

Received April 20, 2022; revised May 5, 2022; accepted May 10, 2022

An efficient method has been developed for the synthesis of dialkyl hexaoxadispiroalkanedicarboxylates by the recyclization reaction of heptaoxadispiroalkanes with alkyl malonates (malonic acid dimethyl ester, malonic acid diethyl ester, malonic acid diisopropyl ester) under the action of lanthanide catalysts.

Keywords: heptaoxadispiroalkanes, alkyl malonates, recyclization, dialkylhexaoxadispiroalkanedicarboxylates, catalysis

РЕАКЦИЯ КАТАЛИТИЧЕСКОГО КРОСС-ЦИКЛОМАГНИРОВАНИЯ В СИНТЕЗ 4Z-НЕНАСЫЩЕННЫХ ЙОД- δ -ЛАКТОНОВ

© 2023 г. А. А. Макаров^а *, И. В. Ишбулатов^а, Э. Х. Макарова^а,
В. А. Дьяконов^б, У. М. Джемилев^б

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

^б ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
*e-mail: makarovalexink@gmail.com

Поступила в редакцию 14.06.2022 г.

После доработки 24.06.2022 г.

Принята к публикации 26.06.2022 г.

Впервые осуществлен трехстадийный синтез 4Z-ненасыщенных йод- δ -лактонов на основе 5Z,9Z-диеновых кислот с применением на ключевой стадии реакции межмолекулярного кросс-цикломагнирования алифатических и *O*-содержащих 1,2-диенов, катализируемой Cr_2TiCl_2 .

Ключевые слова: металлокомплексный катализ, реактивы Гриньяра кросс-цикломагнирование, 1,2-диены, йод- δ -лактоны, Cr_2TiCl_2

DOI: 10.31857/S0514749223020118, **EDN:** QJXHRSR

ВВЕДЕНИЕ

Как правило, биологически активные соединения, содержащие в своей структуре лактонные фрагменты, обладают широким спектром таких полезных свойств как противовоспалительные, противоопухолевые, антилейшманиозные, антипаразитарные, противомикробные [1–4]. Они применяются в медицинской практике в качестве гипотензивных и противораковых препаратов, антибиотиков, противогрибковых средств, а также косметологии, пищевой промышленности и сельском хозяйстве [5–7].

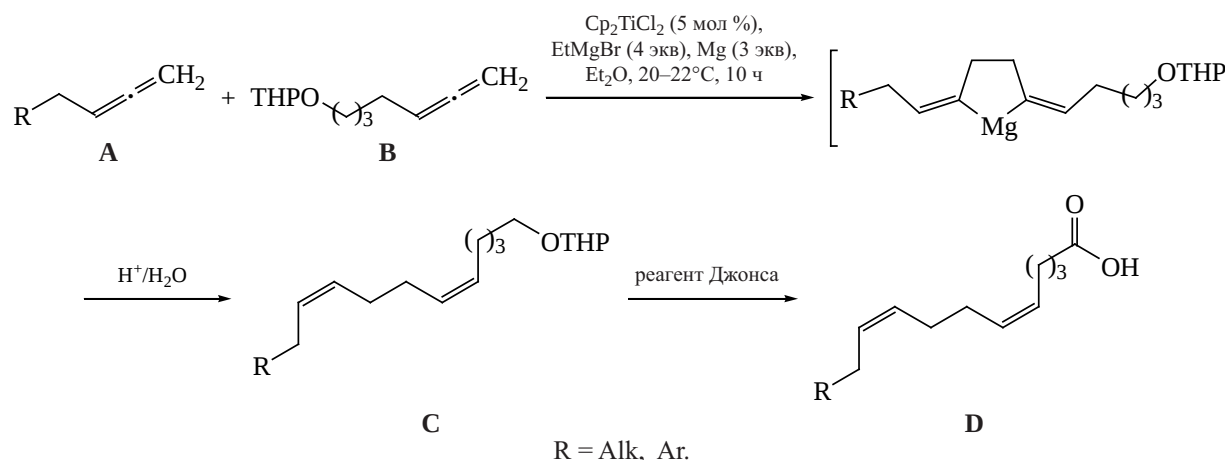
Среди природных и синтетических непредельных лактонов особого внимания заслуживает δ -лактон 6-йод-5-гидроксид-8,11,14-эйкозатриеновой кислоты (йод- δ -лактон) [8, 9]. Многочисленными исследованиями было показано, что природный йод- δ -лактон, являющийся йодированным производным арахидоновой кислоты, оказывает противоопухолевый эффект, антипролифера-

тивное действие, индуцирует апоптоз в тканях щитовидной, молочной и предстательной желез, клетках толстого кишечника и нервной системы человека и животных, а также участвуют в ауторегуляции щитовидной железы [10–15].

Ранее нами было показано, что алифатические и ароматические 1,2-диены **A** вступают в реакцию каталитического кросс-цикломагнирования с *O*-содержащими 1,2-диенами **B** с получением после гидролиза несимметричных функционально-замещенных 1Z,5Z-диеновых эфиров **C** с высокой стерео- и региоселективностью, окисление которых приводит к природным и синтетическим Z,Z-диеновым жирным кислотам **D** [16–20] (схема 1).

Учитывая большой синтетический и практический потенциал йод- δ -лактонов, нами была выдвинута идея применения разработанной реакции каталитического кросс-цикломагнирования 1,2-диенов в синтезе 4Z-ненасыщенных йод- δ -лактонов

Схема 1



через стадию йодлактонизации 5*Z*,9*Z*-диеновых кислот.

Реакцию йодлактонизации впервые описал в 1908 г. Ж. Буго в ходе получения разнообразных лактонов, и с тех пор она является одним из наиболее часто используемых инструментов для построения лактоновых фрагментов [21]. Большое количество природных биологически активных соединений было синтезировано через стадию образования йодлактонов, таких как простогландины [22, 23], противоопухолевые препараты – сесквитерпены вернолепин и верноменин [24, 25], вибралактон, ингибитор липазы поджелудочной железы [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате синтез 4*Z*-ненасыщенных йод-δ-лактонов **6a–d** был осуществлен, через перекрестное межмолекулярное цикломагнирование 1,2-диенов (1,2-нонадиена, 1,2-ундекадиена, 1,2-тридекадиена, 1,2-пентадекадиена) **1a–d** с 2-(гепта-5,6-диен-1-илокси)тетрагидро-2*H*-пираном **2** с помощью EtMgBr в присутствии катализатора Cp₂TiCl₂ (**1a–d–2–EtMgBr–Mg–[Ti]** = 12:10:40:32:0.5, Et₂O, 10 ч, 20–22°C), с образованием 2,5-диалкилиденмагнезациклопентанов **3a–d**. Кислотный гидролиз продуктов **3a–d** и окисление реагентом Джонса образующихся тетрагидропиранильных эфиров 5*Z*,9*Z*-диенов **4a–d** приводит к соответствующим 5*Z*,9*Z*-диеновым кислотам **5a–d**. Далее полученные кислоты **5a–d** вводили в реакцию йодлактонизации [27] действием молекулярного йода в присутствии 2,4,6-три-

метилпиридина (CH₂Cl₂, 14 ч, 0°C) с получением 4*Z*-ненасыщенных йод-δ-лактонов **6a–d** (схема 2).

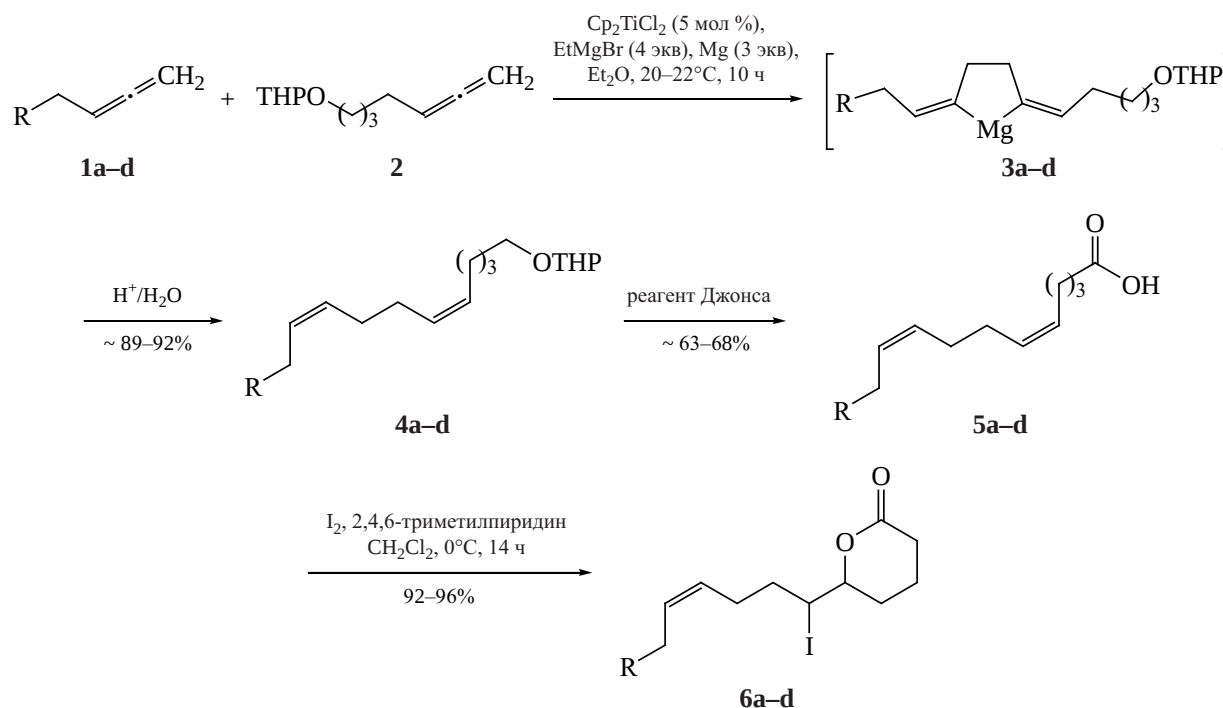
Строение полученных соединений доказано методами одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР ¹H–¹³C.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали коммерчески доступные реагенты Acros и Aldrich. Диэтиловый эфир абсолютизировали кипячением над металлическим натрием и использовали свежеперегнанным. Хлористый метилен перегоняли над P₂O₅. Исходные 1,2-диены получены по известной методике [28]. Продукты реакции анализировали на хроматографе «Carlo Erba» (стеклянная капиллярная колонка «Ultra-1» (Hewlett Packard) 25 м×0.2 мм, пламенно-ионизационный детектор, рабочая температура 50–170°C, газ-носитель гелий). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе («MaXis Impact», Bruker) с использованием времяпролетного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировались на спектрометре Bruker Avance 400 (100.62 МГц для ¹³C и 400.13 МГц для ¹H). При съемке спектров ЯМР ¹H и ¹³C в качестве внутреннего стандарта использовали SiMe₄ и CDCl₃ соответственно. ТСХ проводили на пластинах Silufol UV-254 в системе этилацетат–гексан, 1:5. Элементный состав соединений определяли с помощью прибора «CARLO ERBA-1106».

Методика перекрестного цикломагнирования алифатических терминальных 1,2-диенов 1a–d с O-содержащими 1,2-диенами 2a–d с по-

Схема 2



6, R = C₅H₁₁, 92% (**a**), C₇H₁₅, 94% (**b**), C₉H₁₉, 95% (**c**), C₁₁H₂₃, 96% (**d**).

мощью EtMgBr в присутствии металлического Mg и катализатора Cr_2TiCl_2 . В стеклянный реактор в атмосфере сухого аргона (~0°C) при перемешивании загружали 10 мл Et_2O , 12 ммоль алифатического 1,2-диена **1a-d**, 10 ммоль *O*-содержащего 1,2-диена **2a-d**, 40 ммоль EtMgBr (1.5М раствор в Et_2O) и 32 ммоль Mg (порошок) и 0.5 ммоль Cr_2TiCl_2 . Температуру реакционной смеси повышали до комнатной (20–22°C), перемешивали 10 ч. Для идентификации замещенных несимметричных магнезациклопентанов по продуктам гидролиза реакционную массу обрабатывали 5% раствором NH_4Cl в H_2O . Продукты реакции экстрагировали эфиром, экстракты сушили над MgSO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке [SiO_2 , элюент – петролейный эфир– EtOAc (50:1)].

2-[(5Z,9Z)-Гексадека-5,9-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиран (4a). Выход 89%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.27–1.65 м (18H, 9CH₂), 2.03–2.10 м (8H, 4CH₂), 3.37–3.91 м (4H, 2CH₂O), 4.59 т (1H, CHO), 5.30–5.43 м (4H, 2CH=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.08, 19.63, 22.65, 25.52, 26.39, 27.06, 27.26, 27.38, 27.42, 28.99, 29.39, 29.70, 30.76, 31.79, 62.20, 67.45, 98.76, 129.07,

129.47, 129.93, 130.37. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 345.5205 [$M + \text{Na}$]⁺. Найдено, %: C 78.13; H 11.80. C₂₁H₃₈O₂. Вычислено, %: C 78.20; H 11.88.

2-[(5Z,9Z)-Октадека-5,9-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиран (4b). Выход 91%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.28–1.75 м (22H, 11CH₂), 1.99–2.15 м (8H, 4CH₂), 3.37–3.91 м (4H, 2CH₂O), 4.59 т (1H, CHO), 5.36–5.44 м (4H, 2CH=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.11, 19.64, 22.69, 25.52, 26.39, 27.06, 27.27, 27.38, 27.43, 29.33, 29.39, 29.54, 29.75, 30.77, 31.91, 62.25, 67.47, 98.79, 129.08, 129.49, 129.95, 130.41. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 373.5698 [$M + \text{Na}$]⁺. Найдено, %: C 78.74; H 12.11. C₂₃H₄₂O₂. Вычислено, %: C 78.80; H 12.08.

2-[(5Z,9Z)-Эйкоза-5,9-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиран (4c). Выход 89%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.28–1.75 м (26H, 13CH₂), 2.01–2.09 м (8H, 4CH₂), 3.36–3.91 м (4H, 2CH₂O), 4.59 т (1H, CHO), 5.33–5.45 м (4H, 2CH=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.10, 19.63, 22.69, 25.52, 26.39, 27.06, 27.26, 27.38, 27.42, 29.25, 29.33, 29.36, 29.38, 29.57, 29.65, 29.74, 30.76, 31.92,

62.21, 67.46, 98.77, 129.07, 129.47, 129.93, 130.38. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 401.6236 $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 79.26; Н 12.20. $C_{25}H_{46}O_2$. Вычислено, %: С 79.30; Н 12.25.

2-[(5Z,9Z)-Докоза-5,9-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиран (4d). Выход 92%. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.28–1.74 м (30H, $15CH_2$), 2.01–2.11 м (8H, $4CH_2$), 3.38–3.92 м (4H, $2CH_2O$), 4.60 т (1H, CHO), 5.32–5.45 м (4H, $2CH=CH$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.11, 19.65, 22.70, 25.52, 26.40, 27.07, 27.28, 27.38, 27.43, 29.34, 29.37, 29.40, 29.58, 29.66, 29.70, 29.75, 30.77, 31.93, 62.26, 67.48, 98.80, 129.08, 129.50, 129.95, 130.42. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 429.6761 $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 79.70; Н 12.34. $C_{27}H_{50}O_2$. Вычислено, %: С 79.74; Н 12.39.

Соединения **4a–d** синтезированы по методике [29].

(5Z,9Z)-Гексадека-5,9-диеновая кислота (5a). Выход 63%. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.23–1.76 м (10H, $5CH_2$), 2.02–2.15 м (8H, $4CH_2$), 2.35–2.44 м (2H, CH_2CO), 5.35–5.48 м (4H, $2CH=CH$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.11, 22.66, 24.57, 26.48, 27.28, 27.40, 28.99, 29.70, 31.79, 33.41, 128.61, 128.92, 130.56, 130.63, 179.97. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 275.3841 $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 76.11; Н 11.14. $C_{16}H_{28}O_2$. Вычислено, %: С 76.14; Н 11.18.

(5Z,9Z)-Октадека-5,9-диеновая кислота (5b). Выход 64%. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.23–1.76 м (14H, $7CH_2$), 2.01–2.15 м (8H, $4CH_2$), 2.35–2.40 м (2H, CH_2CO), 5.35–5.47 м (4H, $2CH=CH$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.12, 22.69, 24.58, 24.68, 26.48, 27.27, 29.07, 29.20, 29.33, 29.53, 29.74, 31.91, 33.35, 34.01, 128.61, 128.92, 130.57, 130.63, 179.63. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 303.4368 $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 77.01; Н 11.43. $C_{18}H_{32}O_2$. Вычислено, %: С 77.09; Н 11.50.

(5Z,9Z)-Эйкоза-5,9-диеновая кислота (5c). Выход 64%. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.29–1.76 м (18H, $9CH_2$), 1.98–2.15 м (8H, $4CH_2$), 2.35–2.41 м (2H, CH_2CO), 5.35–5.47 м (4H, $2CH=CH$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.09, 22.70, 24.58, 26.49, 27.27, 27.40, 29.34, 29.38, 29.59, 29.68, 29.75, 31.94, 33.48, 128.58, 128.89, 130.52, 130.60, 180.33. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),

m/z : 331.2603 $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 77.80; Н 11.71. $C_{20}H_{36}O_2$. Вычислено, %: С 77.87; Н 11.76.

(5Z,9Z)-Докоза-5,9-диеновая кислота (5d). Выход 65%. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.29–1.77 м (22H, $11CH_2$), 2.00–2.16 м (8H, $4CH_2$), 2.35–2.41 м (2H, CH_2CO), 5.34–5.49 м (4H, $2CH=CH$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.09, 22.72, 24.57, 26.48, 27.28, 27.41, 29.36, 29.41, 29.62, 29.71, 29.74, 31.97, 33.47, 128.57, 128.88, 130.48, 130.59, 180.40. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 359.2918 $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 78.46; Н 11.90. $C_{22}H_{40}O_2$. Вычислено, %: С 78.51; Н 11.98.

Методика йодлактонизации [27]. К охлажденному до 0°C раствору кислоты **5a–d** (0.4 ммоль) и 2,4,6-триметилпиридина в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли I_2 0.19 г (0.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 0°C. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и промывали 5% водным раствором $Na_2S_2O_3$, водным раствором $KHSO_4$ (0.5M). Продукты реакции экстрагировали CH_2Cl_2 , экстракты сушили над $MgSO_4$, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке [SiO_2 , элюент – петролейный эфир–EtOAc (80:1)].

(Z)-6-(1-Иодундец-4-ен-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-он (6a). Выход 92%. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.26–1.33 м (8H, $4CH_2$), 1.78–2.11 м (8H, $4CH_2$), 2.42–2.64 м (4H, $2CH_2$), 4.00–4.05 м (1H, CHI), 4.10–4.17 м (1H, CH), 5.24–5.48 м (2H, $CH=CH$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.11, 18.36, 22.64, 27.13, 27.22, 27.50, 28.98, 29.53, 29.71, 31.75, 35.69, 37.89, 82.29, 127.00, 132.13, 170.59. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 378.2795 $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 50.75; Н 7.11; I 33.49. $C_{16}H_{27}IO_2$. Вычислено, %: С 50.80; Н 7.19; I 33.55.

(Z)-6-(1-Иодтридец-4-ен-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-он (6b). Выход 94%. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.21–1.36 м (10H, $5CH_2$), 1.79–2.11 м (10H, $5CH_2$), 2.43–2.65 м (4H, $2CH_2$), 4.02–4.06 м (1H, CHI), 4.11–4.16 м (1H, CH), 5.25–5.48 м (2H, $CH=CH$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.14, 18.38, 22.69, 27.13, 27.19, 27.52, 29.32, 29.53, 29.76, 31.90, 35.66, 37.85, 82.34, 126.99, 132.17, 170.66. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 429.1285 $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 53.16; Н 7.62; I 31.18. $C_{18}H_{31}IO_2$. Вычислено, %: С 53.20; Н 7.69; I 31.23.

(Z)-6-(1-Иодопентадек-4-ен-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-он (6c). Выход 95%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.86 т (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.25–1.39 м (12H, 6CH_2), 1.77–2.10 м (12H, 6CH_2), 2.40–2.64 м (4H, 2CH_2), 3.99–4.03 м (1H, CH), 4.09–4.14 м (1H, CH), 5.26–5.46 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.13, 18.35, 22.68, 27.13, 27.19, 27.52, 29.55, 29.63, 29.75, 31.90, 35.70, 37.95, 82.28, 126.99, 132.13, 170.62. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 457.3946 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 55.33; H 8.16; I 29.17. $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{IO}_2$. Вычислено, %: C 55.30; H 8.12; I 29.21.

(Z)-6-(1-Иодогептадек-4-ен-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-он (6d). Выход 96%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.26–1.36 м (14H, 7CH_2), 1.78–2.10 м (14H, 7CH_2), 2.42–2.64 м (4H, 2CH_2), 4.00–4.04 м (1H, $\text{CH}-\text{I}$), 4.10–4.15 м (1H, CH), 5.24–5.48 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.11, 18.37, 22.68, 27.13, 27.22, 27.51, 29.17, 29.33, 29.35, 29.52, 29.55, 29.64, 29.68, 29.75, 31.91, 35.69, 37.86, 82.29, 126.99, 132.14, 170.57. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 485.1884 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 57.10; H 8.44; I 27.38. $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{IO}_2$. Вычислено, %: C 57.14; H 8.50; I 27.44.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлен синтез 4Z-ненасыщенных йод- δ -лактонов различной структуры с высокими выходами (92–96%), с применением на ключевой стадии новой реакции межмолекулярного кросс-цикломагнирования алифатических и *O*-содержащих 1,2-диенов, катализируемой Cr_2TiCl_2 .

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках выполнения государственного задания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Макаров Алексей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7870-2334>

Ишбулатов Идель Вакилевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4317-7538>

Макарова Элина Хамзиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7481-0880>

Дьяконов Владимир Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7787-5054>

Джемилев Усеин Меметович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7992-6337>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sartori S.K., Diaz M.A.N., Diaz-Munoz G. *Tetrahedron*. **2021**, 84, 132001. doi 10.1016/j.tet.2021.132001
2. Surowiak A.K., Balcerzak L., Lochynski S., Strub D.J. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 5036. doi 10.3390/ijms22095036
3. Karadeniz F., Oh J.H., Kong C.-S. *J. Life Sci.* **2021**, 31, 2287–3406. doi 10.5352/JLS.2021.31.4.430
4. Santucci P., Dedaki C., Athanasoulis A., Gallorini L., Munoz A. *ChemMedChem*. **2019**, 14, 349–358. doi 10.1002/cmdc.201800720
5. Koziol A., Mroczko L., Niewiadomska M., Lochynski S. *Pol. J. Nat. Sci.* **2017**, 32, 495–511.
6. Riatto V.B., Pilli R.A., Victor M.M. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 2279–2300. doi 10.1016/j.tet.2007.11.034
7. Mishra S., Upadhyay S., Shukla R. *Front. Physiol.* **2017**, 7, 691. doi 10.3389/fphys.2016.00691
8. Gärtner R., Rank P., Ander B. *Hormones*. **2010**, 9, 60–66. doi 10.14310/horm.2002.1254.
9. Dugrillon A., Gartner R. *Eur. J. Endocrinol.* **1995**, 132, 735–743. doi 10.1530/eje.0.1320735.
10. Thomasz L., Oglio R., Salvarredi L., Perona M., Rossich L., Copelli S., Pisarev M., Juvenal G. *Mol. Cell Endocrinol.* **2018**, 470, 115–126. doi 10.1016/j.mce.2017.10.004
11. Nava-Villalba M., Nucez-Anita R.E., Bontempo A., Aceves C. *Mol. Cancer*. **2015**, 14, 168. doi 10.1186/s12943-015-0436-8
12. Arroyo-Helguera O., Rojas E., Delgado G., Aceves C. *Endocr.-Relat. Cancer*. **2008**, 15, 1003–1011. doi 10.1677/ERC-08-0125
13. Aceves C., Garcia-Solis P., Arroyo-Helguera O., Vega-Riveroll L., Delgado G., Anguiano B. *Mol. Cancer*. **2009**, 8, 33. doi 10.1186/1476-4598-8-33
14. Nava-Villalba M., Aceves C. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2014**, 112, 27–33. doi 10.1016/j.prostaglandins.2014.07.001

15. Aceves C., Mendieta I., Anguiano B., Delgado-Gonzalez E. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 1228. doi 10.3390/jms22031228
16. D'yakonov V.A., Makarov A.A., Dzhemileva L.U., Makarova E.Kh., Khusnutdinova E.K., Dzhemilev U.M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8401–8403. doi 10.1039/C3CC44926B
17. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Mulyukova A.R., Baev D.S., Khusnutdinova E.K., Tolstikova T.G., Dzhemilev U.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2405–2408. doi 10.1016/j.bmcl.2015.04.011
18. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Mulyukova A.R., Baev D.S., Khusnutdinova E.K., Tolstikova T.G., Dzhemilev U.M. *Curr. Cancer Drug Targets.* **2015**, 15, 504–510. doi 10.2174/1568009615666150506093155
19. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Mulyukova A.R., Baev D.S., Khusnutdinova E.K., Tolstikova T.G., Dzhemilev U.M. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 30–39. doi 10.1007/s00044-015-1446-1
20. Makarov A.A., Dzhemileva L.U., Salimova A.R., Makarova E.Kh., Ramazanov I.R., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *Bioorg. Chem.* **2020**, 104, 104303. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104303
21. Kristianslund R., Tungen J.E., Hansen T.V. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3079. doi 10.1039/c8ob03160f
22. Corey E.J., Weinshenke, N.M., Schaaf T.K., Huber W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5675. doi 10.1021/ja01048a062
23. Laya M.S., Banerjee A.K., Cabrera E.V. *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 720–730. doi 10.2174/138527209788167259
24. Danishefsky S., Schuda P.F., Kitahara T., Etheredge S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 18. doi 10.1021/ja00460a038
25. Grieco P.A., Nishizawa M., Burke S.D., Marinovic N. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1612–1613. doi 10.1021/ja00422a072
26. Zhou Q., Snider B.B. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1401. doi 10.1021/ol800118c
27. Tyagi R., Shimpukade B., Blattermann S., Kostenisb E., Ulven T. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 195–198. doi 10.1039/C1MD00231G
28. Kuang J., Ma S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1763. doi 10.1021/jo802391x
29. Fu Y., Weng Y., Hong W.-X., Zhang Q. *Synlett.* **2011**, 6, 809–812. doi 10.1055/s-0030-1259912

Catalytic Cross-Cyclomagnesiation Reaction in the Synthesis of 4Z-unsaturated Iodo- δ -lactones

A. A. Makarov^{a,*}, I. V. Ishbulatov^a, E. Kh. Makarova^a,
V. A. D'yakonov^b, and U. M. Dzhemilev^b

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

^b N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991, Russia
*e-mail: makarovalexink@gmail.com

Received June 14, 2022; revised June 24, 2022; accepted June 26, 2022

A three-stage synthesis of 4Z-unsaturated iodo- δ -lactones based on 5Z,9Z-dienic acids was carried out using the intermolecular cross-cyclomagnesiation reaction of aliphatic and O-containing 1,2-dienes catalyzed by Cp_2TiCl_2 at the key stage with yields of 92–96% and selectivity 98–99%.

Keywords: metal complex catalysis, Grignard reagents, cross-cyclomagnesiation, 1,2-dienes, iodo- δ -lactones, Cp_2TiCl_2

РЕАКЦИЯ МАННИХА В СИНТЕЗЕ АЗАПЕРОКСИДОВ

© 2023 г. Н. Н. Махмудиярова*, И. Р. Ишмухаметова

Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
*e-mail: natali-mnn@mail.ru

Поступила в редакцию 12.05.2022 г.

После доработки 20.05.2022 г.

Принята к публикации 23.05.2022 г.

Установлена возможность применимости реакции Манниха в синтезе новых тетраоксазadisпиранов трехкомпонентной реакцией первичных ариламинов с *гем*-дигидропероксидами и циклогексаном с участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора.

Ключевые слова: трехкомпонентная гетероциклизация, тетраоксазadisпираны, катализ

DOI: 10.31857/S051474922302012X, **EDN:** QKDABL

ВВЕДЕНИЕ

Азапероксиды представляют собой перспективный и практически важный класс органических пероксидов [1–5]. Постоянный интерес к соединениям данного типа связан с их биологической активностью, а именно, противомаларийной [6], противоопухолевой [7], антигельминтной [8] и другими видами активности. Среди всех возможных стратегий синтеза азапероксидов следует особо выделить направление, основанное на реакции по типу реакции Манниха – циклопероксиметилирование *N*-нуклеофилов. Из-за эффективности и простоты реализации данный подход является весьма перспективным для синтеза азапероксидов. К ним относится синтез 1,2,4-диоксазолидинов, основанный на взаимодействии алициклических кетонов с перекисью водорода и аммиаком [9]. Практически важным является процесс получения 1,1'-пероксидициклогексиламина – ключевого интермедиата в производстве полимера нейлона-6 [10] действием H_2O_2 на циклогексанон в присутствии NH_4Cl / NH_4OH и Na_2EDTA с последующей обработкой NH_3 [11]. Реакцией формилирования по Манниху синтезировали *трет*-бутиламинопероксиды [12]. Амины в этой реакции были подобраны таким образом, чтобы в целевых аминопероксидах при-

существовал эндоциклический, экзоциклический и алифатический или ароматический атом азота [12, 13]. Нами было показано, что в результате трехкомпонентной реакции *гем*-бисгидропероксидов с формальдегидом и первичными аминами образуются ациклические *N,N'*-[циклоалкан-1,1-диил(биспероксиметандиил)дианилины и циклические тетраоксазаспираны [14]. В развитие этих исследований представлялось логичным изучить трехкомпонентную реакцию *гем*-бисгидропероксидов с первичными аминами и циклическими кетонами в качестве карбонильной компоненты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе обсуждается новый подход к синтезу тетраоксазаспираноциклоалканов, в основе которого лежит катализируемая комплексами лантанидов реакция первичных ариламинов с *гем*-дигидропероксидами и циклогексаном. Имеющиеся сведения о высокой цитотоксической активности гетероатомсодержащих пероксидов [14–18] позволяют сделать предположение, что новые типы тетраоксазаспираноциклоалканов представляют потенциальный интерес для разработки противоопухолевых препаратов.

III Smartbeam. Подготовка проб для регистрации масс-спектров проведена по методике «сухой капли»: в отдельной пробирке смешивали растворы матричного и анализируемого веществ (50:1–100:1), после этого каплю раствора наносили на мишень и сушили потоком теплого воздуха. Пробу с мишени переводили в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяли твердотельный УФ лазер с длиной волны излучения 355 нм. Элементный анализ выполнен на анализаторе фирмы Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), элюент гексан – EtOAc, 10:1, проявление в парах I₂. Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм).

Исходные кетоны и ариламины использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et₂O (марки «ч») перегоняли перед использованием. Пероксид водорода марки «тех», концентрация 31.6%. Реагенты I₂, MgSO₄ марки «ч». Синтез *гем*-бисгидропероксидов **1–3**, **8** осуществлен согласно описанной методике [19].

Гетероциклизация 1,1-бис(гидроперокси) алканов с циклогексаноном и первичными аминами в присутствии катализатора Sm(NO₃)₃·6H₂O (общая методика). В сосуд Шленка, установленный на магнитной мешалке, загружали при ~ 20°C тетрагидрофуран (5 мл), циклогексанон (1.96 г, 20 ммоль) и соответствующий 1,1-бис(гидроперокси)циклоалкан, добавляли Sm(NO₃)₃·6H₂O [5 масс % по отношению к 1,1-бис(гидроперокси)циклоалкану)] (10 ммоль) и перемешивали 15 мин, затем добавляли 10 ммоль ариламина. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при ~ 20°C и выпаривали тетрагидрофуран. Добавляли Et₂O (10 мл), смесь промывали водой (4×5 мл). Эфирный слой сушили (MgSO₄) и концентрировали для выделения азапероксидов, стабильных при хранении при комнатной температуре. Ход реакций контролировали с помощью ТСХ, элюент – гексан–EtOAc, 5:1, проявляли парами I₂.

4-(3-Хлорфенил)-6,7,21,22-тетраокса-14-азатриспиро[4.2.5⁸.1.5¹⁵.2⁵]доказан (5b). Выход 0.33 г (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.42–1.59 м (16H, H₂C), 1.80–1.90 м (16H, H₂C), 6.99–7.00 м (1H, HC), 7.11–7.13 м

(1H, HC), 6.23–7.26 м (1H, HC), 7.49–7.50 м (1H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 23.9, 24.5, 24.8, 28.9, 35.4, 95.8, 117.5, 119.5, 121.9, 124.9, 125.0, 129.5, 131.2, 149.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 420 [M – H]⁺. Найдено, %: C 65.45; H 7.61; N 3.30. C₂₃H₃₂ClNO₄. Вычислено, %: C 65.47; H 7.64; N 3.32.

7-(3-Бромфенил)-14,15,22,23-тетраокса-7-азатриспиро[5.1.5⁸.2.5¹⁶.2⁶]трикозан (6с). Выход 0.35 г (74%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.58–1.76 м (18H, H₂C), 1.82–1.90 м (12H, H₂C), 6.59–6.61 м (1H, HC), 6.84–6.89 м (2H, HC), 7.00–7.03 м (1H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.4, 22.6, 25.4, 25.6, 27.0, 27.6, 97.9, 113.7, 114.8, 117.8, 121.3, 123.0, 130.4, 147.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 479 [M – H]⁺. Найдено, %: C 59.99; H 7.11; N 2.90. C₂₄H₃₄BrNO₄. Вычислено, %: C 60.00; H 7.13; N 2.92.

7-(2-Фторфенил)-14,15,23,24-тетраокса-7-азатриспиро[5.1.5⁸.2.6¹⁶.2⁶]тетракозан (7a). Выход 0.37 г (87%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.36–1.43 м (4H, H₂C), 1.71–1.72 м (12H, H₂C), 1.84–1.87 м (16H, H₂C), 6.66–6.70 м (1H, HC), 6.75–6.79 м (1H, HC), 6.91–6.98 м (2H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.5, 22.6, 24.9, 25.6, 27.0, 27.8, 95.8, 113.0, 115.2 д (*J* 15.0 Гц), 116.9, 118.5 д (*J* 6.0 Гц), 124.4, 134.5, 151.7 д (*J* 190.0 Гц). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 432 [M – H]⁺. Найдено, %: C 69.24; H 8.35; N 3.20. C₂₅H₃₆FNO₄. Вычислено, %: C 69.26; H 8.37; N 3.23.

7-(3-Хлорфенил)-16-бутил-16-этил-14,15,-17,18-тетраокса-7-азадиспиро[5.1.5⁸.5⁶]октадекан (9b). Выход 0.41 г (93%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.92–1.00 м (6H, H₃C), 1.28–1.47 м (8H, H₂C), 1.56–1.58 м (12H, H₂C), 1.74–1.90 м (8H, H₂C), 6.98–7.00 м (1H, HC), 7.11–7.12 м (2H, HC), 7.24–7.33 м (2H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 8.1, 13.9, 22.9, 23.9, 24.5, 24.8, 25.7, 28.9, 35.4, 95.2, 113.6, 117.4, 119.5, 124.8, 129.5, 134.3, 149.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 451 [M – H]⁺. Найдено, %: C 66.41; H 8.45; N 3.08. C₂₅H₃₈ClNO₄. Вычислено, %: C 66.43; H 8.47; N 3.10.

7-(3-Бромфенил)-16-бутил-16-этил-14,15,-17,18-тетраокса-7-азадиспиро[5.1.5⁸.5⁶]октадекан (9с). Выход 0.44 г (90%), бесцветное масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87–0.96 м (6H, H_3C), 1.25–1.47 м (8H, H_2C), 1.54–1.59 м (12H, H_2C), 1.70–1.87 м (8H, H_2C), 6.57–6.59 м (1H, HC), 6.83–6.84 м (1H, HC), 6.96–6.99 м (1H, HC), 7.05–7.06 м (1H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 9.0, 14.5, 22.5, 24.8, 25.2, 25.6, 27.0, 28.1, 36.0, 95.9, 118.8, 117.9, 119.4, 121.3, 122.9, 130.5, 147.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 495 $[\text{M} - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 60.46; H 7.70; N 2.80. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{BrNO}_4$. Вычислено, %: C 60.48; H 7.72; N 2.82.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан эффективный метод синтеза новых тетраоксаспироалканов реакцией первичных ариламинов с *гем*-дигидропероксидами и циклогексаном с участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН № FMRS-2022-0079.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмудиярова Наталия Наильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1952-4173>

Ишмухаметова Ирина рустамовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7964-5175>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amewu R.K., Chadwick J., Hussain A., Panda S., Rinki R., Jannah O., Ward S.A., Miguel C., Burrell-Saward H., Vivas L., O'Neill P.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 7392–7397. doi 10.1016/j.bmc.2013.09.047
2. Tang Y., Dong Y., Karle J.M., DiTusa C.A., Vennerstrom J.L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6470–6473. doi 10.1021/jo040171c
3. Dong Y., Chollet J., Matile H., Charman S.A., Chiu F.C.K., Charman W.N., Scorneaux B., Urwyler H., Tomas J.S., Scheurer C., Snyder C., Dorn A., Wang X., Karle J.M., Tang Y., Wittlin S., Brun R., Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4953–4961. doi 10.1021/jm049040u
4. Dong Y., Tang Y., Chollet J., Matile H., Wittlin S., Charman S.A., Charman W.N., Tomas J.S., Scheurer C., Snyder C., Scorneaux B., Bajpai S., Alexander S.A., Wang X., Padmanilayam M., Cheruku S.R., Brun R., Vennerstrom J.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6368–6382. doi 10.1016/j.bmc.2006.05.041
5. Tang Y., Dong Y., Wittlin S., Charman S.A., Chollet J., Chiu F.C.K., Charman W.N., Matile H., Urwyler H., Dorn A., Bajpai S., Wang X., Padmanilayam M., Karle J.M., Brun R., Vennerstrom J.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1260–1265. doi 10.1016/j.bmcl.2006.12.007
6. Slack R., Jacobine A., Posner G. *Med. Chem. Comm.* **2012**, 3, 281–297. doi 10.1039/C2MD00277A
7. Vil' V., Yaremenko I., Illovaisky A., Terent'ev A. *Molecules.* **2017**, 22, 1881. doi 10.3390/molecules22111881
8. Liu D.-Z., Liu J.-K. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2013**, 3, 161–206. doi 10.1007/s13659-013-0042-7
9. Kawamura Y., Takayama R., Nishiuchi M., Tsukayama M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8101–8106. doi 10.1016/S0040-4039(00)01412-X
10. White E.H., Li M., Roswell D.F. *Photochem. Photobiol.* **1991**, 53, 125–130. doi 10.1111/j.1751-1097.1991.tb08477.x
11. Kraljic I., El Mohsni S. *Photochem. Photobiol.* **1978**, 28, 577–581. doi 10.1111/j.1751-1097.1978.tb06972.x
12. Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 64–67. doi 10.1021/jm00121a013
13. Sundar N., Jacob V.T., Bhat S.V., Valecha N., Biswas S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2269–2272. doi 10.1016/S0960-894X(01)00396-1
14. Махмудиярова Н.Н., Рахимов Р.Ш., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 713–727. doi 10.1134/s1070428019050075
15. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2019**, 9, 18923–18929. doi 10.1039/c9ra02950h
16. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Molecules.* **2020**, 25, 1874. doi 10.3390/molecules25081874
17. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Джемилева Л.У., Дьяконов В.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 746–752. doi 10.1134/s1070428020050115
18. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *New J. Chem.* **2021**, 45, 2069–2077. doi 10.1039/d0nj05511e
19. Terent'ev A.O., Platonov M.M., Ogibin Y.N., Nikishin G.I. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 1281–1287. doi 10.1080/00397910701226384

Mannich Reaction in the Synthesis of Azaperoxides

N. N. Makhmudiyarova* and I. R. Ishmukhametova

Institute of Petrochemistry and Catalysis UFIC RAS, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia

**e-mail: natali-mnn@mail.ru*

Received May 12, 2022; revised May 20, 2022; accepted May 23, 2022

The applicability of the Mannich reaction in the synthesis of new tetraoxazodispiroalkanes by a three-component reaction of primary arylamines with gem-dihydroperoxides and cyclohexanone with the participation of $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as a catalyst has been established.

Keywords: three-component heterocyclization, tetraoxazadispiroalkanes, catalysis

УДК 547.721 + 547-327

ТРАНСФОРМАЦИЯ 3-АРОИЛБЕНЗОФУРАНОВ В 2-АРИЛБЕНЗОФУРАНЫ

© 2023 г. Ж. В. Чиркова^{а, *}, С. И. Филимонов^а, Р. С. Бегунов^б

^а ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»,
Россия, 150023 Ярославль, Московский просп., 88

^б ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»,
Россия, 150000 Ярославль, ул. Советская, 14

*e-mail: chirkovazhv@ystu.ru

Поступила в редакцию 10.04.2022 г.

После доработки 22.04.2022 г.

Принята к публикации 24.04.2022 г.

Разработан метод синтеза новых 2-арилбензофуранов, содержащих акцепторные заместители, трансформацией соответствующих 3-ароилбензофуранов.

Ключевые слова: 3-ароилбензофуран-5,6-дикарбонитрилы, гидролитическое расщепление, этоксид натрия, 4-гидрокси-5-фенацилфталонитрилы, 2-арилбензофуран-5,6-дикарбонитрилы

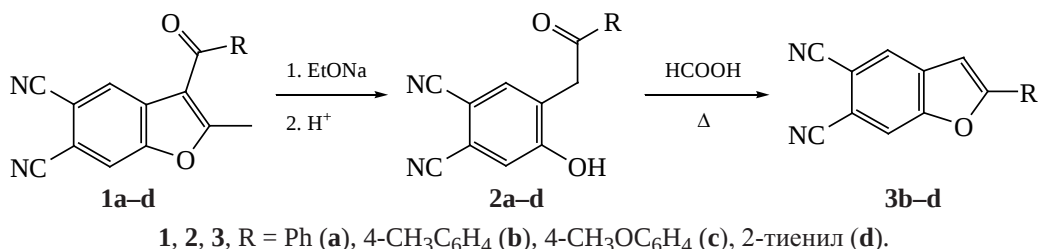
DOI: 10.31857/S0514749223020131, **EDN:** QKGAXQ

2,3-Дизамещенные бензо[*b*]фураны являются достаточно часто встречающейся структурой, содержащейся во многих натуральных продуктах [1, 2]. Эти соединения проявляют различные виды биологической активности [3–5], и интерес к синтезу данных гетероциклов не прекращается на протяжении многих десятков лет [6, 7]. Известно, что 3-ароилбензофураны могут использоваться в синтезе 2-арилбензофуранов [7–9]. Так обработка 3-ароилбензофуранов (или бензофуранов, содержащих другие электроноакцепторные заместители при атоме углерода C³) сильными основаниями в EtOH [8, 9] или диметилформамиде (DMF) [7] приводит к легкому раскрытию цикла по связи O¹–C² с образованием соответствующих фенолов. В качестве оснований использовали NaHCO₃ [9], K₂CO₃ и некоторые другие соли [7]. Далее замещенные 2-гидроксифенилкетоны при кислотном катализе подвергали реакции внутримолекулярной циклизации с образованием соответствующих 2-арилбензофуранов [7–9]. Такая трансформация бензофуранов предполагалась как

один из простых методов синтеза 2-замещенных производных. Однако его применимость в синтезе и дизайне долго не исследовалась. В последнее время подобное преобразование бензофуранового цикла стало применяться в синтезе 2-замещенных бензофуран-3-карбоксилатов [10–12]. Кроме того, известно, что для синтеза 2-арилбензофуранов в качестве исходных соединений были использованы эпоксиды 2-метоксихалкона [10].

Целью работы является разработка простого метода синтеза 2-арилбензофуранов, содержащих акцепторные заместители, трансформацией соответствующих 3-ароилбензофуранов. Надо отметить, что ранее исследования по раскрытию бензофуранового цикла, содержащего акцепторные заместители, в частности циангруппы, сильными основаниями практически не проводились, так как хорошо известно, что в указанных условиях фталонитрильные соединения подвергаются гидролизу до соответствующих фталевых кислот [13, 14], кроме того описан метод синтеза амидокислот [15].

Схема 1



Для получения целевых бензофуранов использовали методику [9], а в качестве оснований вместо гидрокарбоната натрия применяли NaOH, MeONa, EtONa. Нами установлено, что при обработке бензофуран-5,6-дикарбонитрилов **1a-d** [16] водно-спиртовым раствором указанных оснований (NaOH, MeONa, EtONa) при нагревании при температуре 30–40°C в течение 0.5–1.5 ч образовывались соответствующие 4-гидрокси-5-фенацилфталонитрилы **2a-d** с выходом до 46% (схема 1).

Наилучшие результаты по выходу целевых продуктов **2a-d** были получены при обработке бензофуранов **1a-d** EtONa. Предполагаемый механизм гидролитического расщепления бензофуранового цикла представлен на схеме 2 и, вероятно, аналогичен рассмотренному ранее [17].

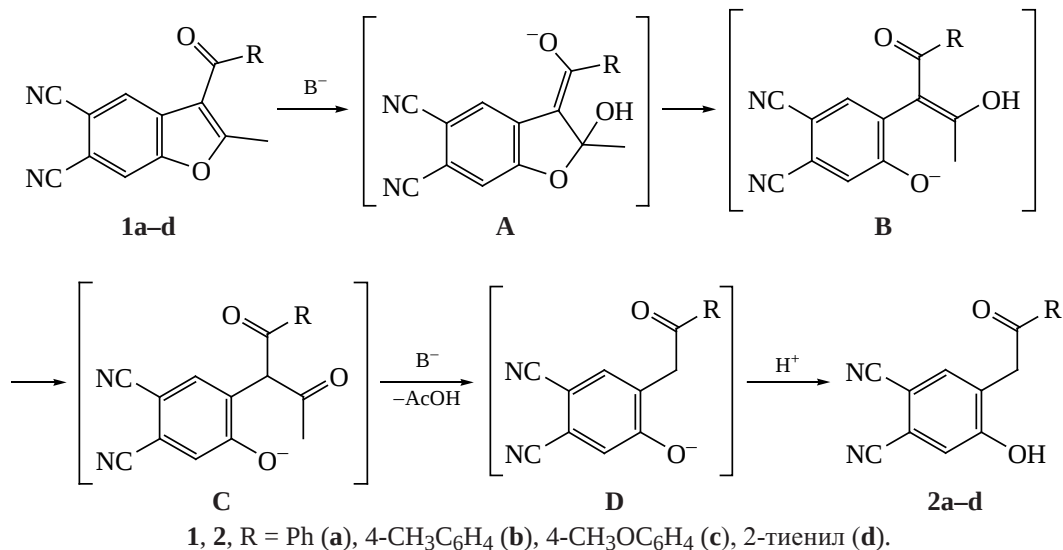
Последующее нагревание фенолов **2a-d** при температуре 100°C в муравьиной кислоте в течение 3–4 ч приводило к образованию целевых 2-арилзамещённых бензофуран-5,6-дикарбонитрилов **3a-d** с выходом до 68% (схема 1).

Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Характерным сигналом для фенолов **2a-d** в спектрах ЯМР ¹H являлся синглет протонов OH и CH₂-групп в области 11.51–11.61 и 4.39–4.46 м.д., соответственно. Для масс-спектров фенолов **2a-d** типичным является малоинтенсивный молекулярный ион (9%) и среднеинтенсивный ион [M⁺ – H₂O] (около 30%). Для бензофуранов **3a-d** характерным в спектре ЯМР ¹H является синглет атома водорода H³ в области 7.50–7.56 м.д., а в масс-спектрах наблюдаются интенсивные сигналы (до 100%) молекулярного иона. Строение синтезированных соединений **3a-d** подтверждено данными ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии и аналогично строению ранее синтезированных соединений из замещённых 5-нитро-2-оксоэтилфталонитрилов по методике [18].

Соединения **1a-d** получали по методике [14].

Соединения 2a-d (общая методика). К раствору 1 ммоль бензофуран-5,6-дикарбонитрила **1a-d**

Схема 2



(0.286 г **1a**, 0.300 г **1b**, 0.316 г **1c**, 0.292 г **1d**) в 5 мл спирта прибавляли 2 ммоль основания (EtONa). Реакционную массу перемешивали при температуре 30–40°C в течение 0.5–1.5 ч, затем разбавляли водой, экстрагировали хлористым метиленом. Водный слой подкисляли конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе.

4-Гидрокси-5-(2-оксо-2-фенилэтил)фталонитрил (2a). Выход 0.079 г (30%), кристаллы белого цвета, т.пл. 158–160°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.46 с (2H, CH_2), 7.35 с (1H, H^3), 7.57 т (2H, $\text{H}^{3,5'}$, J 7.7 Гц), 7.67 т (1H, H^4 , J 7.7 Гц), 7.92 с (1H, H^6), 8.05 д (2H, $\text{H}^{2,6'}$, J 7.7 Гц), 11.57 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262 (2) $[\text{M}]^+$, 244 (31) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 105 (99), 77 (65), 51 (28). Найдено, %: C 73.02; H 3.79; N 10.62. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.27; H 3.84; N 10.68. M 262.27.

4-Гидрокси-5-[2-(4-метилфенил)-2-оксо-этил]фталонитрил (2b). Выход 0.088 г (32%), кристаллы белого цвета, т.пл. 199–201°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.39 с (3H, Me), 4.42 с (2H, CH_2), 7.34 с (1H, H^3), 7.37 д (2H, $\text{H}^{3,5'}$, J 8.0 Гц), 7.91 с (1H, H^6), 7.95 д (2H, $\text{H}^{2,6'}$, J 8.0 Гц), 11.52 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2, 39.4, 103.8, 114.3, 115.9, 116.5, 119.4, 128.2 (2C), 129.3 (2C), 130.0, 133.7, 137.2, 143.9, 160.0, 195.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 (9) $[\text{M}]^+$, 258 (35) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 201 (26), 119 (92), 91 (100). Найдено, %: C 73.62; H 4.32; N 10.12. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.90; H 4.38; N 10.14. M 276.30.

4-Гидрокси-5-[2-(4-метоксифенил)-2-оксо-этил]фталонитрил (2c). Выход 0.117 г (40%), кристаллы белого цвета, т.пл. 220–222°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.85 с (3H, OMe), 4.39 с (2H, CH_2), 7.07 д (2H, $\text{H}^{3,5'}$, J 8.8 Гц), 7.34 с (1H, H^3), 7.99 с (1H, H^6), 8.02 д (2H, $\text{H}^{2,6'}$, J 8.8 Гц), 11.51 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 (5) $[\text{M}]^+$, 274 (25) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 135 (100) $[\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}]$, 92 (40). Найдено, %: C 69.82; H 4.07; N 9.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.86; H 4.14; N 9.58. M 292.30.

4-Гидрокси-5-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]-бензол-1,2-дикарбонитрил (2d). Выход 0.123 г (46%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 211–213°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.41 с (2H, CH_2), 7.30 т (1H, H^4 , J 4.9, 3.7 Гц), 7.35 с (1H, H^3), 7.94 с (1H, H^6), 8.05 д (1H, H^5 , J 4.9 Гц), 8.12 д (1H,

H^3 , J 3.7 Гц), 11.61 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 39.7, 103.8, 114.5, 115.8, 116.4, 119.4, 128.7, 129.2, 133.7, 135.1, 137.2, 143.0, 160.0, 188.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (3) $[\text{M}]^+$, 157 (4), 111 (100), 102 (10), 83 (12). Найдено, %: C 62.43; H 2.98; N 10.39. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 62.67; H 3.01; N 10.44. M 268.30.

Соединения 3a–d (общая методика). Раствор 1 ммоль 4-гидрокси-5-(2-оксо-2-*R*-этил)фталонитрила **2a–d** (0.262 г **2a**, 0.276 г **2b**, 0.292 г **2c**, 0.268 г **2d**) в 5 мл муравьиной кислоты перемешивали при температуре 100°C в течение 3–4 ч (контроль по ТСХ). После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из спирта, сушили на воздухе.

2-Фенил-1-бензофуран-5,6-дикарбонитрил (3a). Выход 0.122 г (50%), кристаллы белого цвета, т.пл. 239–241°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.45 т (1H, H^4 , J 7.4 Гц), 7.50 с (1H, H^3), 7.54 т (2H, $\text{H}^{3,5'}$, J 7.4 Гц), 7.96 д (2H, $\text{H}^{2,6'}$, J 7.4 Гц), 8.36 с (1H, H^7), 8.52 с (1H, H^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 (98) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 78.32; H 3.27; N 11.43. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 78.68; H 3.30; N 11.47. M 244.25.

2-(4-Метилфенил)-1-бензофуран-5,6-дикарбонитрил (3b). Выход 0.150 г (58%), кристаллы белого цвета, т.пл. 243–244°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.37 с (3H, Me), 7.39 д (2H, $\text{H}^{3,5'}$, J 8.1 Гц), 7.51 с (1H, H^3), 7.86 д (2H, $\text{H}^{2,6'}$, J 8.1 Гц), 8.39 с (1H, H^7), 8.45 с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.0, 101.6, 108.8, 109.4, 116.4, 116.5, 117.5, 125.3, 125.6 (2C), 127.7, 129.9 (2C), 133.6, 140.7, 154.4, 161.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 (100) $[\text{M}]^+$, 129 (46), 115 (78). Найдено, %: C 78.91; H 3.87; N 10.82. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 79.06; H 3.90; N 10.85. M 258.28.

2-(4-Метоксифенил)-1-бензофуран-5,6-дикарбонитрил (3c). Выход 0.164 г (60%), кристаллы белого цвета, т.пл. 248–249°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.86 с (3H, OMe), 7.10 д (2H, $\text{H}^{3,5'}$, J 8.8 Гц), 7.56 с (1H, H^3), 7.92 д (2H, $\text{H}^{2,6'}$, J 8.8 Гц), 8.43 с (1H, H^7), 8.50 с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 54.4, 100.5, 108.3, 109.2, 114.7 (2C), 116.5, 116.6, 117.3, 120.3, 127.3 (2C), 127.4, 133.7, 154.2, 161.0, 161.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (100) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 74.38; H 3.67; N 10.15. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.45; H 3.67; N 10.21. M 274.28.

2-(2-Тиенил)-1-бензофуран-5,6-дикарбонитрил (3d). Выход 0.164 г (68%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 238–240°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.28 т (1H, H^4 , J 4.9, 3.7 Гц), 7.52 с (1H, H^3), 7.86 д (1H, H^3 , J 3.7 Гц), 7.87 д (1H, H^5 , J 3.7 Гц), 8.45 с (1H, H^7), 8.57 с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 101.4, 108.8, 109.6, 116.4, 116.5, 117.5, 127.6, 128.3, 128.9, 130.0 (2C), 133.5, 154.0, 156.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 (55) $[\text{M}]^+$, 83 (100) $[\text{C}_4\text{H}_3\text{S}]^+$. Найдено, %: С 66.98; Н 2.37; N 11.15. $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 67.19; Н 2.42; N 11.19. M 250.28.

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-500» или «Bruker DRX-600» (Германия) для растворов ДМСО- d_6 при 30°C. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ^1H (δ_{H} 2.50 м.д.) или в ЯМР ^{13}C (δ_{C} 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана.

Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «FINNIGAN MAT.INCOS 50» (Венгрия) при ионизационном напряжении 70 эВ и температуре в камере ионизации 100–220°C.

Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer 2400 (США).

Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения Büchi М-560 (Швейцария).

Реактивы коммерчески доступные, марки ч, чда или хч отечественного производства или фирмы «Across».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований разработан простой метод синтеза новых 2-арилбензофуранов, содержащих акцепторные заместители, трансформацией соответствующих 3-арилбензофуранов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чиркова Жанна Вячеславовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2250-6622>

Филимонов Сергей Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-4099>

Бегунов Роман Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4610-9744>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alizadeh M., Jalal M., Hamed K., Saber A., Kheirouri S., Pourteymour Fard Tabrizi F., Kamari N. *J. Inflamm. Res.* **2020**, *13*, 451–463. doi 10.2147/JIR.S262132
2. Heravi M.M., Zadsirjan V., Hamidi H., Amiri P.H.T. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 24470–24521. doi 10.1039/c7ra03551a
3. Yan J., Ruan J., Huang P., Sun F., Zheng D., Zhang Yi., Wang T. *J. Nat. Med.* **2020**, *74*, 331–340. doi 10.1007/s11418-019-01383-8
4. Zong Y., Wang W., Xu T. *Mar. Drugs.* **2018**, *16*, 115–129. doi 10.3390/md16040115
5. Han T.S., Williams G.R., Vanderpump M.P.J. *Clin. Endocrinol.* **2009**, *70*, 2–13. doi 10.1111/j.1365-2265.2008.03350.x
6. Chiummiento L., D'Orsi R., Funicello M., Lupattelli P. *Molecules.* **2020**, *25*, 2327–2379. doi 10.3390/molecules25102327
7. Srinivas K., Sharma R., Ramana Ch.V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9816–9823. doi 10.1021/acs.joc.7b01267
8. Chittimalla S.K., Chang T.-Ch., Liu T.-Ch., Hsieh Hs.-P., Liao Ch.-Ch. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 2586–2595. doi 10.1016/j.tet.2008.01.024
9. Astoin J., Demerseman P., Riveron A., Royer R. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 867–869. doi 10.1002/jhet.5570140528
10. Ruan L., Shi M., Mao S., Yu L., Yang F., Tang J. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 1065–1070. doi 10.1016/j.tet.2013.12.050
11. Kang B., Lee M.H., Kim M., Hwang J., Kim H.B., Chi D.Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8254–8261. doi 10.1021/acs.joc.5b01311
12. Bowman R.K., Bullock K.M., Copley R.C.B., Deschamps N.M., McClure M.S., Powers J.D., Wolters A.M., Wu L., Xie S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9610–9619. doi 10.1021/acs.joc.5b01598
13. Eastmond G.C., Paprotny J., Pethrick R.A., Santamaria-Mendi F. *Macromolecules.* **2006**, *39*, 7534–7548. doi 10.1021/ma0524732
14. Ma X., Ghanem B., Salines O., Litwiller E., Pinnau I. *ACS Macro Lett.* **2015**, *4*, 231–235. doi 10.1021/acsmacrolett.5b00009

15. Tkachuk V.A., Omelchenko I.V., Hordiyenko O.V. *Synlett.* **2017**, 28, 851–857. doi 10.1055/s-0036-1588933
16. Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Abramov I.G., Shashkov A.S., Firgang S.I., Stashina G.A. *Mendeleev Commun.* **2009**, 19, 332–333. doi 10.1016/j.mencom.2009.11.013
17. Аргамкина Г.А., Белецкая И.П. *Усп. хим.* **1987**, 56, 1717–1752. [Artamkina G.A., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Rev.* **1987**, 56, 983–1001.] doi 10.1070/RC1987v056n10ABEH003317
18. Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Abramov I.G., Firgang S.I., Stashina G.A., Strelenko Yu.A., Khakimov D.V., Pivina T.S., Samet A.V., Suponitsky K.Yu. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 5991–5997. doi 10.1016/j.tet.2012.05.034

Transformation of 3-Aroylbenzofuranes in 2-Arylbenzofuranes

Zh. V. Chirkova^{a,*}, S. I. Filimonov^a, and R. S. Begunov^b

^a Yaroslavl State Technical University, Moskovskii prosp., 88, Yaroslavl, 150023 Russia

^b P.G. Demidov Yaroslavl State University, ul. Sovetskaya, 14, Yaroslavl, 150003 Russia

*e-mail: chirkovazhv@ystu.ru

Received April 10, 2022; revised April 22, 2022; accepted April 24, 2022

A method of synthesizing new 2-arylbenzofuranes containing acceptor substituents has been developed by transformation of corresponding 3-aroylbenzofuranes.

Keywords: 3-aroylbenzofuran-5,6-dicarbonitriles, hydrolytic cleavage, sodium ethoxide, 4-hydroxy-5-phenacyl-phthalonitriles, 2-arylbenzofuran-5,6-dicarbonitriles

УДК 547.759.6

СИНТЕЗ НОВЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫХ И 1,2,3-ТРИАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ТИЕНО[3,2-*b*]ПИРРОЛКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. С. А. Торосян, З. Ф. Нуриахметова, Ф. А. Гималова*, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 24.03.2022 г.

После доработки 04.04.2022 г.

Принята к публикации 06.04.2022 г.

На основе гидразида 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты и метилового эфира 4-(2-пропин-1-ил)тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты получены новые 1,3,4-оксадиазольные и 1,2,4-триазольные производные.

Ключевые слова: метил-4-пропаргилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат, 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновая кислота, гидразид, 1,3,4-оксадиазолы, 1,2,4-триазолы, 1,3-диполярное циклоприсоединение

DOI: 10.31857/S0514749223020143, EDN: QKILMJ

В продолжение работ по синтезу новых фармакологически перспективных производных тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты [1–4] на основе 4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразида **1** [4] и метил-4-(2-пропин-1-ил)тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (**2**) [5] нами получены новые соединения 1,3,4-оксадиазольной и 1,2,3-триазольной природы, связанные с тиенопиррольным остовом метиленовым мостиком.

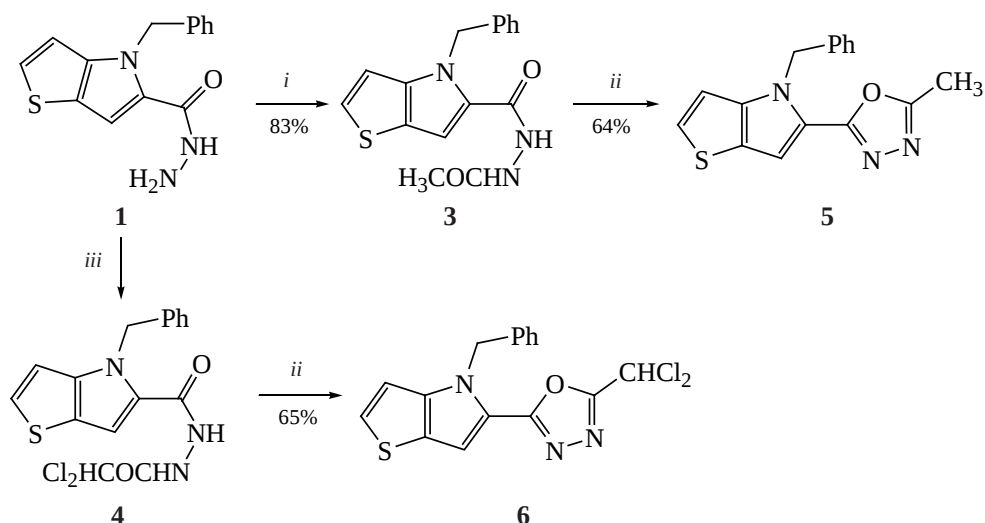
Для синтеза 1,3,4-оксадиазолов гидразид **1** сначала ацилировали действием AcCl или дихлорацетилхлорида с получением ацилгидразонов **3** и **4** [4]. Кипячение последних в толуоле в присутствии POCl₃ [6] сопровождается внутримолекулярной циклизацией и образованием соединений **5** и **6** соответственно (схема 1) с достаточно хорошими выходами.

Синтез 1,2,3-триазольных производных осуществляли с использованием «клик»-реакции –

азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения [7, 8] между соединением **2** и азидами, полученными из метилбромацетата и бензилбромида с использованием азидата натрия, в диоксане в присутствии ацетата меди(II). Соединения **7** и **8** получаются с высокими выходами и представляют собой кристаллические вещества (схема 2).

Попытки получения по аналогичной схеме 1,2,3-триазольных производных **9** и **10** с использованием азидов тиофен-2-карбоновой и бензойной кислот не увенчались успехом, в этих опытах наблюдалось образование ранее описанного димерного соединения **11** [5] с выходом более 60%. По-видимому, наличие карбонильной группы в α -положении препятствует протеканию реакции циклоприсоединения. Проведение холостого опыта без добавления азидата тиофен-2-карбоновой кислоты с использованием двукратного избытка Cu(OAc)₂ также привело к образованию димера **11**

Схема 1



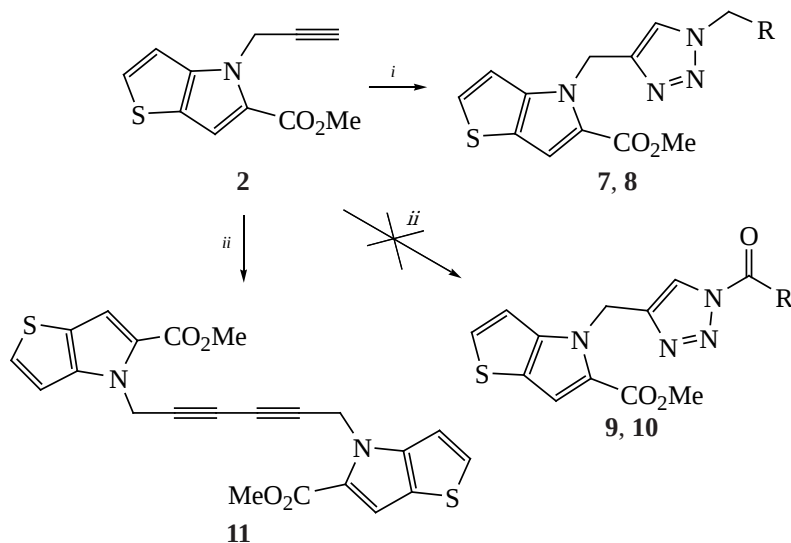
Реагенты и условия: *i*, AcCl , CH_2Cl_2 ; *ii*, POCl_3 , толуол, кипячение; *iii*, Cl_2CHCOCl , CH_2Cl_2 .

при практически полной конверсии исходного соединения 2.

4-Бензил-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол (5). К раствору 50 мг (0.160 ммоль) соединения 3 в 10 мл толуола при охлаждении прибавляли по каплям 0.3 мл POCl_3 , реакционную массу кипятили при перемешивании ~ 2 ч (контроль по ТСХ). После окончания реакции массу выливали в холодную воду (30 мл),

продукт реакции экстрагировали CHCl_3 (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили MgSO_4 , растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на колонке с SiO_2 (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Выход 30 мг (64%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 121–123°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3122, 3109, 3088, 2924, 1604, 1676, 1533, 1454, 1430, 1416, 1355, 1322, 1289, 1177, 1159, 1045, 958, 843, 826, 784, 757,

Схема 2



7, $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$ (82%); 8, $\text{R} = \text{Ph}$ (78%); 9, $\text{R} = 2\text{-thienyl}$; 10, $\text{R} = \text{Ph}$.

Реагенты и условия: *i*, $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ или $\text{N}_3\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, диоксан, *ii*, тиофен-2-карбонилазид или бензоилазид, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, диоксан, кипячение.

717, 691, 670. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.57 с (3H, CH_3), 5.91 с (2H, CH_2Ph), 6.84 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.10 с (1H, H^6), 7.17 д (2H, Ph, J 7.1 Гц), 7.23–7.27 м (4H, Ph, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 10.89 (CH_3), 50.86 (NCH_2), 105.69 (C^6), 110.83 (C^3), 121.74 (C^{6a}), 123.66 (C^5), 127.07 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.55 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.63 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.15 (C^2), 137.38 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.71 (C^{3a}), 159.62 (C^2), 161.97 (C^5). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 337 (14) $[\text{M} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^-$.

4-Бензил-5-(5-дихлорметил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол (6) получен аналогично соединению 5 из 25 мг (0.063 ммоль) соединения 4 и 0.3 мл POCl_3 . Выход 15 мг (65%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 107–109°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2993, 1593, 1496, 1455, 1429, 1337, 1175, 1097, 981, 913, 792, 772, 714, 687. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 5.91 с (2H, CH_2Ph), 6.88 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 6.90 с (1H, H^6), 7.20 д (2H, Ph, J 6.9 Гц), 7.26–7.30 м (3H, Ph), 7.32 с (1H, CHCl), 7.34 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 51.05 (NCH_2), 57.99 (CHCl_2), 107.71 (C^6), 110.73 (C^3), 120.33 (C^{6a}), 124.03 (C^5), 127.02 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.76 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.74 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.70 (C^2), 136.99 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.69 (C^{3a}), 160.24 (C^2), 160.93 (C^5). $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$. Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 (365, 366) (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Метил-4-[[1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил]-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат (7). К раствору 110 мг (0.502 ммоль) соединения 2 и 69 мг (0.603 ммоль) метилазидоацетата в 10 мл 1,4-диоксана прибавляли 50 мг (0.275 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, реакцию массу кипятили с обратным холодильником 2 ч (до полного расходования исходного соединения, контроль методом ТСХ). Затем растворитель упаривали, продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – хлороформ–метанол, 30:1). Выход 132 мг (82%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 121–123°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2954, 1758, 1751, 1704, 1696, 1533, 1492, 1465, 1441, 1397, 1371, 1251, 1246, 1223, 1214, 1174, 1107, 1050, 778, 759, 754, 724, 668. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.76 с (3H, OCH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 5.11 с (2H, NCH_2), 5.83 с (2H, CH_2Ph), 7.18 с (1H, H^6),

7.22–7.25 м (2H, H^2 , H^3), 7.33 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 41.98 (CH_2), 51.43 и 53.02 (OCH_3), 67.08 (NCH_2), 109.92 (C^6), 111.16 (C^3), 122.48 (C^{6a}), 125.30 (C^5), 129.84 (C^2 , C^5), 145.38 (C^{3a} , C^4), 162.20 ($\text{C}=\text{O}$), 166.43 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Метил-4-[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метил]-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат (8) получен аналогично соединению 7 из 50 мг (0.228 ммоль) соединения 2 и 36 мг (0.274 ммоль) бензилазида с использованием 23 мг (0.126 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ кипячением в течение ~ 14–15 ч. Выход 60 мг (78%). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 145–147°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1698, 1532, 1494, 1463, 1440, 1397, 1362, 1325, 1249, 1222, 1208, 1176, 1107, 1085, 842, 820, 778, 728, 696. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.85 с (3H, OCH_3), 5.45 с (2H, NCH_2), 5.79 с (2H, CH_2Ph), 7.16 с (1H, H^6), 7.22 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.24 д (2H, H_{Ph} , J 8.0 Гц), 7.33–7.35 м (4H, Ph, H^2), 7.48 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 42.10 (NCH_2), 54.20 (CH_2Ph), 51.40 (OCH_3), 109.86 (C^6), 111.24 (C^3), 122.45 (C^{6a}), 122.79 (C^5), 125.21 (C^5), 128.01 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.75 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.09 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.83 (C^2), 134.40 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.84 (C^{3a}), 145.42 (C^4), 162.25 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu (Япония) в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM-300 (300 МГц) и Bruker Avance-500 (500 и 125 МГц соответственно) (Германия), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры (ХИ, вода) зарегистрированы на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010EV (Япония) (шприцевой ввод раствора образца в CHCl_3 – MeCN при расходе 0.1 мл/мин, элюент MeCN – H_2O , 95:5, в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ; температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5 В). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Сорбфил (Россия), проявление раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–

150°C. Продукты выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества). Для проведения реакций и хроматографической очистки использовали свежеперегнанные растворители. В работе использованы ацетилхлористый (98%) фирмы Alfa-Aesar, POCl₃ (99%) и азид натрия (99%) производства Sigma-Aldrich.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые 1,3,4-оксадиазольные и 1,2,4-триазольные производные **5–8**, которые в дальнейшем будут испытаны на противотуберкулезную и противовирусную активность, а также в полимеризационных превращениях с целью выхода к новым π-сопряженным системам.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания № 122031400261-4 «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных цикlopentanoidов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Торосян Седа Арамовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9555-7228>

Нуриахметова Зоя Фазлиахметовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7628-3452>

Гималова Фануза Арслановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5176-1227>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 819. doi 10.1007/s10593-018-2355-2
2. Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 1624–1629. [Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1850–1853.] doi 10.1134/S1070428020100309
3. Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Егоров В.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 1369–1375. [Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Egorov V.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1545–1549.] doi 10.1134/S1070428020090079
4. Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 115–120. [Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 117–120.] doi 10.1134/S1070428021010176
5. Торосян С.А., Загитов В.В., Гималова Ф.А., Ерасов А.С., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 909–913. [Torosyan S.A., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Erastov A.S., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 912–917.] doi 10.1134/S1070428018060131.
6. Fang L., Tian J., Zhang K., Zhang X., Liu Y., Cheng Zh., Zhou J., Zhang H. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, 46, 116370. doi 10.1016/j.bmc.2021.116370
7. Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004–2021. doi 10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::aid-anie2004>3.3.co;2-x
8. Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057–3062. doi 10.1021/jo011148j

Synthesis of New 1,3,4-Oxadiazole and 1,2,3-Triazole Derivatives Based on Thieno[3,2-*b*]pyrrolecarboxylic Acid

S. A. Torosyan, Z. F. Nuriakhmetova, F. A. Gimalova*, and M. S. Miftakhov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia*

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

Received March 24, 2022; revised April 4, 2022; accepted April 6, 2022

Starting from 4-benzylthieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid hydrazide and 4-(2-propyn-1-yl)thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid methyl ester new 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives were obtained.

Keywords: 4-(2-propyn-1-yl)thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid methyl ester, 4-benzyl-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid, hydrazide, 1,3,4-oxadiazoles, 1,2,4-triazoles, synthesis, 1,3-dipolar cycloaddition

УДК 547.786.1

РЕАКЦИЯ 2-АЛКИЛТИОЗАМЕЩЕННЫХ 2-ПЕНТЕН-4-ИНАЛЕЙ С *N,N*- И *N,O*-БИНУКЛЕОФИЛАМИ

© 2023 г. В. Г. Федосеева, Е. А. Верочкина, Л. И. Ларина, Н. В. Вчисло*

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: vchislo@iriokh.irk.ru

Поступила в редакцию 30.03.2022 г.

После доработки 11.04.2022 г.

Принята к публикации 12.04.2022 г.

При конденсации 2-алкилтиозамещенных 2-ен-4-иналей с *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами образуются соответствующие 1,3-пергидродиазины, 1,3-имидазолидины и 1,3-оксазолидины с оригинальным сочетанием заместителей.

Ключевые слова: енинали, α,β -непредельные альдегиды, реакция конденсации, имидазолидины, оксазолидины

DOI: 10.31857/S0514749223020155, **EDN:** QKSXMH

Сопряженные винилацетиленовые соединения, содержащие двойные и тройные углеродные связи в сочетании с электрооакцепторной группой (альдегидные, кето-, нитрогруппы), привлекают внимание как полезные и универсальные структурные блоки в органическом синтезе [1–3]. Однако количество эффективных методов синтеза высокофункционализированных 2-ен-4-иналей, которые содержат двойную и тройную связь и альдегидную группу, по-прежнему ограничено [4–9]. Недавно нами получены 2-алкилтиозамещенные 2-ен-4-инали в виде смеси *Z,E*-изомеров в результате альдольной конденсации в среде ДМФА в присутствии тв. NaOH (50 мол %) [10]. В результате взаимодействия 2-ен-4-иналей с *n*-тозилметилизоцианидом (TosMIC) успешно получены 1,3-оксазолы и 1,3-имидазолы [10, 11]. Реакция с *N,N*-дифенилэтилендиаминном при кипячении в хлороформе в течение 10–21 ч приводит к устойчивым кристаллическим 1,3-имидазолидинам в виде смеси *Z,E*-изомеров [10].

В продолжение изучения химии таких полиненасыщенных альдегидов в настоящей работе изучена регионаправленность присоединения к 2-ен-4-иналям **1** бифункциональных нуклеофилов **2** – пропилендиамин, *N*-метилэтилендиамина, а также *N*-фениламиноэтанола.

Так, взаимодействие 2-тиозамещенных 2-пентен-4-иналей **1a**, **b** с пропилендиамином **2a** приводит к соответствующим 1,3-пергидродиазинам **3a**, **b**. Реакция протекает в среде хлороформа в течение 2 ч по данным ЯМР ^1H (схема 1). Спектры ЯМР ^1H свидетельствуют о количественном образовании 1,3-пергидродиазинов в виде смеси 2 изомеров. Однако при выделении полученных гетероциклов методом колоночной хроматографии мы столкнулись со сложностями, так как на силикагеле происходит разложение продукта **3** до исходных соединений.

При взаимодействии 2-ен-4-иналей **1a**, **c** с *N*-метилэтилендиамином **2b** хемоселективно образуются 1,3-имидазолидины **3a**, **c** как смесь *Z,E*-

Схема 1

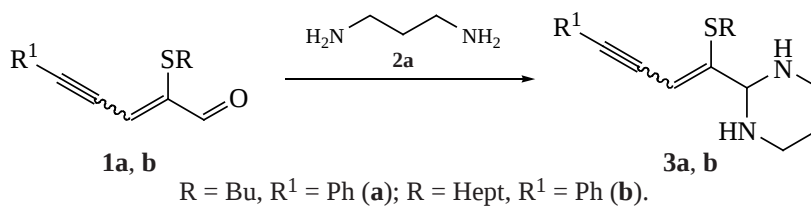
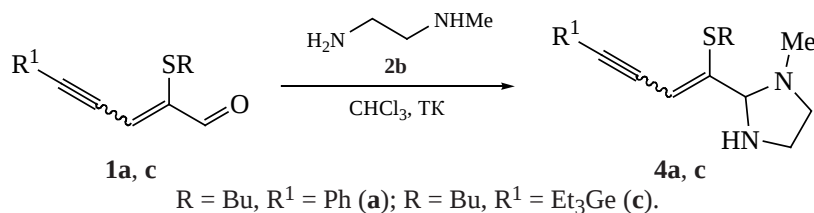


Схема 2



изомеров по данным ЯМР ^1H (схема 2). Однако выделение с помощью колоночной хроматографии на силикагеле также приводит к разложению гетероцикла, возможно, вследствие гидролиза [12].

Нами проведён синтез 1,3-оксазолидинов **5a, c** взаимодействием 2-алкилтиозамещённых 2-пентен-4-иналей **1a, c** с *N*-фениламиноэтанолом **2c** (схема 3). Оказалось, что при кипячении в хлороформе реакция идет в течение 18–30 ч, а добавление *p*-толуолсульфокислоты в количестве 10 мол % сокращает время реакции до 2 ч. По данным спектроскопии ЯМР ^1H количественно образуется смесь *Z,E*-изомеров 1,3-оксазолидинов **5a, c**. Однако при выделении колоночной хроматографией во фракциях наблюдаются исходные соединения, а также целевой гетероцикл. В результате выход соединений **5a, c** снижается и составляет 68–74%.

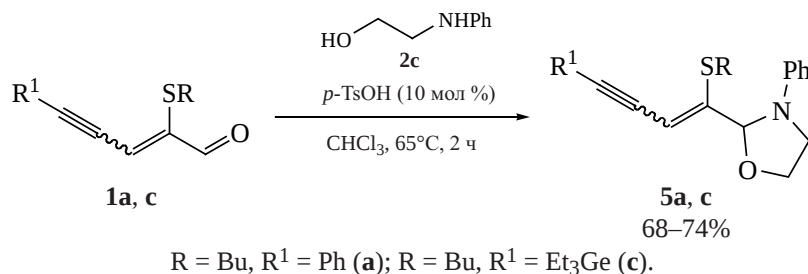
В полученных продуктах **3–5** соотношение *Z/E*-изомеров сохраняется таким же, каким и было в исходных альдегидах.

1,3-Пергидродиазины 3a, b (общая методика). К смеси альдегидов (*Z,E*)-**1** (0.5 ммоль) в

1 мл CHCl_3 прибавляли *N,N*-диаминопропан **2a** (0.5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь сушили MgSO_4 , упаривали в вакууме и полученный остаток анализировали методом спектроскопии ^1H ЯМР.

2-[(1*Z,E*)-1-(Бутилтио)-4-фенилбут-1-ен-3-ин-1-ил]гексагидропиримидин (3a) получен из 0.122 мг альдегида **1a** как смесь изомеров в соотношении 2:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.93 т (3H, CH_3 в S Bu , *Z*-изомер, J 7.0 Гц), 0.95 т (3H, CH_3 в S Bu , *E*-изомер, J 7.0 Гц), 1.45–1.50 м (2H, CH_2CH_3 в S Bu *Z*- и *E*-изомеров), 1.62–1.70 м (4H, NCH_2 в цикле, SCH_2CH_2 в S Bu *Z*- и *E*-изомеров), 2.74–2.93 м (2H, NCH_2 в цикле *Z*- и *E*-изомеров), 2.80 т (2H, SCH_2 в S Bu , *E*-изомер, J 7.2 Гц), 3.15 т (2H, SCH_2 в S Bu , *Z*-изомер, J 7.2 Гц), 3.20–3.31 м (2H, NCH_2 *Z*- и *E*-изомеров), 4.12 с (1H, CH в цикле, *Z*-изомер), 4.91 с (1H, CH в цикле, *E*-изомер), 5.40 с (1H, =CH, *E*-изомер), 6.29 с (1H, =CH, *Z*-изомер), 7.30–7.34 м (3H, *m*-H, *n*-H в Ph *Z*- и *E*-изомеров), 7.41 д (2H, *o*-H в Ph, *E*-изомер, J 7.7 Гц), 7.43 д (2H, *o*-H в Ph, *Z*-изомер, J 7.7 Гц).

Схема 3



2-[(1*Z*,*E*)-1-(Гептилтио)-4-фенилбут-1-ен-3-ин-1-ил]гексагидропиримидин (3b) получен из 0.143 мг альдегида **1b** как смесь изомеров в соотношении 2:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_3 в SBu , *Z*-изомер, J 7.1 Гц), 0.89 т (3H, CH_3 в SBu , *E*-изомер, J 7.1 Гц), 1.27–1.30 м [6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ в SHept *Z*- и *E*-изомеров], 1.42–1.48 м (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ в SHept *Z*- и *E*-изомеров), 1.57–1.61 м (4H, NCH_2 в цикле, SCH_2CH_2 в SHept *Z*- и *E*-изомеров), 2.57 т (2H, SCH_2 в SHept *E*-изомер, J 7.3 Гц), 2.70–2.92 м (2H, NCH_2 в цикле *Z*- и *E*-изомеров), 3.16 т (2H, SCH_2 в SHept *Z*-изомере, J 7.3 Гц), 3.14–3.26 м (2H, NCH_2 *Z*- и *E*-изомеров), 4.10 с (1H, CH в цикле, *Z*-изомер), 4.89 с (1H, CH в цикле, *E*-изомер), 5.37 с (1H, $=\text{CH}$, *E*-изомер), 6.27 с (1H, $=\text{CH}$, *Z*-изомер), 7.28–7.30 м (3H, *m*-H, *n*-H в Ph *Z*- и *E*-изомеров), 7.38 д (2H, *o*-H в Ph , *E*-изомер, J 7.8 Гц), 7.41 д (2H, *o*-H в Ph , *Z*-изомер, J 7.8 Гц).

1,3-Имидазолидины 4a, c (общая методика). К смеси альдегидов (*Z,E*)-**1** (0.5 ммоль) в 1 мл CHCl_3 прибавляли *N*-метилэтилендиамин **2b** (0.5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18–20 ч. Реакционную смесь сушили MgSO_4 , упаривали в вакууме и полученный остаток анализировали методом спектроскопии ^1H ЯМР.

2-[(1*Z*,*E*)-1-(Бутилтио)-4-фенилбут-1-ен-3-ин-1-ил]-1-метилимидазолидин (4a) получен из 0.122 мг альдегида **1a** как смесь изомеров в соотношении 2:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 в SBu , *E*-изомер, J 7.2 Гц), 0.93 т (3H, CH_3 в SBu , *Z*-изомер, J 7.42 Гц), 1.41–1.45 м (2H, CH_2CH_3 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 1.54–1.58 м (2H, SCH_2CH_2 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 2.26–2.48 м (1H, CH_2 в цикле *Z*- и *E*-изомеров), 2.28 с (3H, NCH_3 , *Z*-изомер); 2.37 с (3H, NCH_3 , *E*-изомер); 2.88–3.17 м (1H, CH_2 в цикле *Z*- и *E*-изомеров), 3.22–3.31 м (4H, CH_2 в цикле, SCH_2 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 3.49 с (1H, CH , *Z*-изомер), 4.47 с (1H, CH , *E*-изомер), 5.54 с (1H, $=\text{CH}$, *E*-изомер), 6.26 с (1H, $=\text{CH}$, *Z*-изомер), 7.28–7.31 м (3H, *m*-H, *n*-H в Ph *Z*- и *E*-изомеров), 7.40 д (2H, *o*-H в Ph , *E*-изомер, J 7.6 Гц), 7.42 д (2H, *o*-H в Ph , *Z*-изомер, J 7.6 Гц).

2-[(1*Z*,*E*)-1-(Бутилтио)-4-(триэтилгермил)-бут-1-ен-3-ин-1-ил]-1-метилимидазолидин (4c) получен из 0.163 мг альдегида **1c** как смесь изомеров в соотношении 2:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3),

δ , м.д.: 0.86–0.95 м (9H, CH_2 в Et_3Ge , CH_3 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 1.09 м (9H, CH_3 в Et_3Ge *Z*- и *E*-изомеров, J 7.7 Гц), 1.37–1.55 м (2H, CH_2CH_3 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 1.56–1.69 м (2H, SCH_2CH_2 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 2.24 с (3H, NCH_3 , *Z*-изомер), 2.32 с (3H, NCH_3 , *E*-изомер), 2.25 и 2.48 м (1H, CH_2 в цикле *Z*- и *E*-изомеров), 2.86–3.15 м (1H, CH_2 в цикле *Z*- и *E*-изомеров), 3.14–3.22 м (4H, CH_2 в цикле, SCH_2 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 3.39 с (1H, CH , *Z*-изомер), 4.44 с (1H, CH , *E*-изомер), 5.37 с (1H, $=\text{CH}$, *E*-изомер), 6.07 с (1H, $=\text{CH}$, *Z*-изомер).

1,3-Оксазолидины 5a, c (общая методика). К смеси альдегидов (*Z,E*)-**1** (0.5 ммоль) в 1 мл CHCl_3 прибавляли *N*-фениламиноэтанол **2c** (0.5 ммоль), *p*-TsOH (10 мол %) и смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент гексан–эфир, 7:1).

2-[(1*Z*,*E*)-1-(Бутилтио)метил]-4-фенилбут-1-ен-3-ин-1-ил]-3-фенил-1,3-оксазолидин (5a) получен из 0.122 мг альдегида **1a** как смесь изомеров в соотношении 1.7:1. Выход 124 мг (68%), коричневое масло. ИК спектр (плёнка), ν , cm^{-1} : 3409, 3030, 2957, 2929, 2870, 2190, 1686, 1600, 1504, 1489, 1357, 1230, 1184, 1072, 994, 943, 870, 752, 691. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 в SBu , *E*-изомер, J 7.4 Гц), 0.95 т (3H, CH_3 в SBu , *Z*-изомер, J 7.4 Гц), 1.45–1.55 м (2H, CH_2CH_3 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 1.62–1.70 м (2H, SCH_2CH_2 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 2.36–2.77 м (2H, SCH_2 в SBu , *E*-изомер), 3.14–3.22 м (2H, SCH_2 в SBu , *Z*-изомер), 3.50–3.55 м (2H, NCH_2 *Z*- и *E*-изомеров), 3.65–3.68 м (1H, NCH_2 , *Z*-изомер), 3.75–3.78 м (1H, NCH_2 , *E*-изомер), 4.19–4.21 м (2H, OCH_2 , *Z*-изомер), 4.25–4.28 м (1H, OCH_2 , *E*-изомер), 4.42–4.49 м (1H, OCH_2 , *E*-изомер), 5.51 с (1H, CH в оксазолидиновом цикле, *Z*-изомер), 5.67 с (1H, CH в оксазолидиновом цикле, *E*-изомер), 6.22 с (1H, $=\text{CH}$, *Z*-изомер), 6.24 с (1H, $=\text{CH}$, *Z*-изомер), 6.58 д (2H, *o*-Ph в N-Ph , *Z*-изомер, J 8.1 Гц), 6.70 д (2H, *o*-Ph в N-Ph , *E*-изомер, J 8.2 Гц), 6.81–6.85 м (4H, *n*-Ph в N-Ph и $\text{Ph-C}\equiv\text{C}$ *Z*- и *E*-изомеров), 7.29–7.33 м (8H, *m*-Ph в N-Ph и $\text{Ph-C}\equiv\text{C}$ *Z*- и *E*-изомеров), 7.46 д (2H, *o*-Ph в N-Ph , *E*-изомер, J 6.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 13.69 (CH_3 в SBu , *E*-изомер), 13.77 (CH_3 в SBu , *Z*-изомер), 22.01 (CH_2CH_3 в SBu , *Z*-изомер), 22.32 (CH_2CH_3 в SBu ,

E-изомер), 29.93 (SCH_2CH_2 в SBu , *E*-изомер), 31.18 (SCH_2CH_2 в SBu , *E*-изомер), 31.73 (SCH_2CH_2 в SBu , *Z*-изомер), 32.15 (SCH_2CH_2 в SBu , *Z*-изомер), 47.53 (NCH_2 , *Z*-изомер), 47.78 (NCH_2 , *E*-изомер), 65.27 (OCH_2 , *Z*-изомер), 67.01 (OCH_2 , *E*-изомер), 85.49 ($\equiv\text{C}$, *E*-изомер), 86.34 ($\equiv\text{C}$, *Z*-изомер), 89.37 ($=\text{CH}$, *E*-изомер), 92.34 (CH в оксазолидиновом цикле, *Z*-изомер), 96.16 ($\text{C}\equiv$, *E*-изомер), 98.80 ($\text{C}\equiv$, *Z*-изомер), 103.88 (CH в оксазолидиновом цикле, *E*-изомер), 109.96 ($=\text{CH}$, *Z*-изомер), 112.99 (*o*-Ph, *N*-Ph, *Z*-изомер), 113.13 (*o*-Ph, *N*-Ph, *E*-изомер), 118.26 (*n*-Ph в *N*-Ph *Z*- и *E*-изомеров), 123.44 (*i*-C, $\text{Ph}-\text{C}\equiv$, *Z*-изомер), 123.57 (*i*-C, $\text{Ph}-\text{C}\equiv$, *E*-изомер), 128.40 (*m,n*-Ph в $\text{Ph}-\text{C}\equiv$ *Z*- и *E*-изомеров), 129.34 (*m*-Ph в *N*-Ph *Z*- и *E*-изомеров), 131.37 (*o*-Ph, $\text{Ph}-\text{C}\equiv$, *E*-изомер), 131.43 (*o*-Ph, $\text{Ph}-\text{C}\equiv$, *Z*-изомер), 145.15 ($=\text{C}-\text{SBu}$ *Z*- и *E*-изомеров), 146.32 (*i*-C, *N*-Ph, *Z*-изомер), 153.97 (*i*-C, *N*-Ph, *E*-изомер). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363 (1) $[\text{M}]^+$, 274 (6.6) $[\text{M}^+ - \text{SBu}]$, 263 (0.7) $[\text{M}^+ - \text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}]$, 245 (17.5), 215 (0.8) $[\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{C}(\text{SBu})]$, 160 (10), 148 (100), 115 (21), 114 (8.5) $[\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}]$, 89 (5.4) $[\text{SBu}]$, 57 (23.2) $[\text{Bu}]$. Найдено, %: C 75.99; H 6.91; N 3.83; S 8.86. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 76.03; H 6.89; N 3.86; S 8.81.

2-((1*Z*,*E*)-1-[(Бутилтио)метил]-4-(триэтилгермил)бут-1-ен-3-ин-1-ил)-3-фенил-1,3-оксазолидин (5с) получен из 0.163 мг альдегида **1с** как смесь изомеров в соотношении 2:1. Выход 165 мг (74%), коричневое масло. ИК спектр (плёнка), ν , см^{-1} : 3463, 3039, 2956, 2871, 2123, 1920, 1601, 1505, 1465, 1358, 1229, 1185, 1071, 971, 869, 748, 692. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.88–0.98 м (9H, CH_2 в Et_3Ge , CH_3 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 1.14 т (9H, CH_3 в Et_3Ge *Z*- и *E*-изомеров, J 7.8 Гц), 1.39–1.52 м (2H, CH_2CH_3 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 1.57–1.68 м (2H, SCH_2CH_2 в SBu *Z*- и *E*-изомеров), 2.64–2.70 м (2H, SCH_2 в SBu , *E*-изомер), 3.04–3.10 м (1H, SCH_2 в SBu , *Z*-изомер), 3.15–3.21 м (1H, SCH_2 в SBu , *Z*-изомер), 3.46–3.51 м (2H, NCH_2 *Z*- и *E*-изомеров), 3.61–3.64 м (1H, NCH_2 , *Z*-изомер), 3.73–3.76 м (1H, NCH_2 , *E*-изомер), 4.16–4.19 м (2H, OCH_2 , *Z*-изомер), 4.20–4.23 м (1H, OCH_2 , *E*-изомер), 4.42–4.48 м (1H, OCH_2 , *E*-изомер), 5.44 с (1H, CH в оксазолидиновом цикле, *Z*-изомер), 5.50 с (1H, CH в оксазолидиновом цикле, *E*-изомер), 6.02 с (1H, $=\text{CH}$, *Z*-изомер), 6.20 с (1H, $=\text{CH}$, *E*-изомер), 6.53 д (2H, *o*-Ph в *N*-Ph,

Z-изомер, 3J 8.2 Гц), 6.65 д (2H, *o*-Ph в *N*-Ph, *E*-изомер, 3J 7.8 Гц), 6.77–6.81 м (2H, *n*-Ph в *N*-Ph *Z*- и *E*-изомеров), 7.21–7.25 м (4H, *m*-Ph в *N*-Ph *Z*- и *E*-изомеров). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 6.01 (CH_2 в Et_3Ge , *Z*-изомер), 6.12 (CH_2 в Et_3Ge , *E*-изомер), 9.28 (CH_3 в Et_3Ge , *Z*-изомер), 9.35 (CH_3 в Et_3Ge , *E*-изомер), 13.86 (CH_3 в SBu , *E*-изомер), 14.01 (CH_3 в SBu , *Z*-изомер), 22.09 (CH_2 в SBu , *Z*-изомер), 22.42 (CH_2 в SBu , *E*-изомер), 30.19 (SCH_2CH_2 , *E*-изомер), 31.33 (SCH_2 , *E*-изомер), 31.51 (SCH_2 , *Z*-изомер), 32.29 (SCH_2CH_2 , *Z*-изомер), 47.65 (NCH_2 , *Z*-изомер), 47.81 (NCH_2 , *E*-изомер), 65.19 (OCH_2 , *Z*-изомер), 66.93 (OCH_2 , *E*-изомер), 89.12 ($=\text{CH}$, *E*-изомер), 92.61 (CH в оксазолидиновом цикле, *Z*-изомер), 99.65 ($\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{C}$, *E*-изомер), 101.70 ($\text{Et}_3\text{Ge}-\text{C}\equiv$, *E*-изомер), 102.44 ($\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{C}$, *Z*-изомер), 103.11 ($\text{Et}_3\text{Ge}-\text{C}\equiv$, *Z*-изомер), 105.44 (CH в оксазолидиновом цикле, *E*-изомер), 110.74 ($=\text{CH}$, *Z*-изомер), 113.05 (*o*-Ph, *Z*-изомер), 113.26 (*o*-Ph, *E*-изомер), 118.18 (*n*-Ph, *E*-изомер), 118.35 (*n*-Ph, *Z*-изомер), 129.30 (*m*-Ph, *E*-изомер), 129.40 (*m*-Ph, *Z*-изомер), 145.09 ($=\text{C}-\text{S}$, *E*-изомер), 145.28 ($=\text{C}-\text{S}$, *Z*-изомер), 146.24 (*i*-Ph, *Z*-изомер), 154.02 (*i*-Ph, *E*-изомер). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: –301.6 (*Z*-изомер), –300.1 (*E*-изомер). В спектрах ^{15}N наблюдаются кросс-пики атома азота и соответствующих протонов *o*-Ph, OCH_2 , NCH_2 . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 445 (0.5) $[\text{M}]^+$, 416 (0.1) $[\text{M}^+ - \text{Et}]$, 356 (0.1) $[\text{M}^+ - \text{SBu}]$, 196 (0.3) $[\text{Et}_3\text{Ge}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}]$, 159 (0.3) $[\text{Et}_3\text{Ge}]$, 148 (100), 103 (3.0), 91 (4.5), 77 (9.2). Найдено, %: C 62.06; H 7.83; N 2.72; S 7.62. $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{GeNOS}$. Вычислено, %: C 62.02; H 7.86; N 2.70; S 7.19.

ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR, США в тонком слое или в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворах CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Finnigan Flash series 1112. Для колоночной хроматографии использован силикагель пористости 215–400 меш. Исходные альдегиды **1** синтезированы по методике [10].

Пропилендиамин **2а**, *N*-метилэтилендиамин **2б**, а также *N*-фениламиноэтанол **2с** выступают коммерчески доступными реагентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неизвестные ранее 2-ен-4-инали использованы в качестве субстратов для направленного органического синтеза гетероциклических продуктов, таких как 1,3-пергидродиазины, 1,3-оксазолидины и 1,3-имидазолидины. Реакция протекает региоспецифично по альдегидной группе. Пятичленные азотсодержащие гетероциклы, такие как оксазолидины и имидазолидины, часто встречаются в продуктах природного происхождения, лекарственных средствах, соединениях, проявляющих биологическую активность [13–15].

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Федосеева Виктория Германовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5293-5316>

Верочкина Екатерина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4907-5612>

Ларина Людмила Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7388-712x>

Вчисло Надежда Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1921-0257>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голованов А.А., Один И.С., Злотский С.С. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 280–318. [Golovanov A.A., Odin I.S., Zlotskii S.S. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 280–318.] doi 10.1070/RCR4808
2. Голованов А.А., Гусев Д.М., Один И.С., Злотский С.С. *ХГС.* **2019**, *55*, 333–348. [Golovanov A.A., Gusev D.M., Odin I.S., Zlotskii S.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 333–348.]
3. Igushkina A.V., Golovanov A.A., Boyarskaya I.A., Kolesnikov I.E., Vasilyev A.V. *Molecules.* **2020**, *25*, 5920. doi 10.3390/molecules25245920
4. Shechter H., Hoffman R.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7934. doi 10.1021/ja00493a024
5. Shechter H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7927–7933. doi 10.1021/ja00493a023
6. Shechter H., Hoffman R.V. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2939–2940. doi 10.1021/jo00933a031
7. Shechter H., Hoffman R.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5940–5941. doi 10.1021/ja00751a082
8. Bonrath W., Buser D., Pauling H., Thum A. *Molecules.* **2002**, *7*, 341. doi 10.3390/70300341
9. Li Y., Sun J., Zheng G., Fu Y., Wang L., Zhang Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5597–5600. doi 10.1021/acs.orglett.8b02272
10. Fedoseeva V.G., Verochkina E.A., Larina L.I., Kondrashov E.V., Rozentsveig I.B., Vchislo N.V. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 856–858. doi 10.1016/j.mencom.2021.11.029
11. Vchislo N.V., Fedoseeva V.G., Verochkina E.A., Larina L.I. *Polycycl. Arom. Compd.* **2022**, *42*, 7407–7413. doi 10.1080/10406638.2021.2002375
12. Кейко Н.А., Фунтикова Е.А., Вчисло Н.В., Ларина Л.И., Фролов Ю.Л. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1794–1802. [Keiko N.A., Funtikova E.A., Vchislo N.V., Larina N.V., Frolov Yu.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1832–1840.] doi 10.1134/S1070428011120098
13. Паперная Л.К., Шатрова А.А., Албанов А.И., Левковская Г.Г. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 731–737. [Papernaya L.K., Shatrova A.A., Albanov A.I., Levkovskaya G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 734–741.] doi 10.1134/S107042801805010X
14. Манькова П.А., Резников А.Н., Ширяев В.А., Баймуров М.Р., Рыбаков В.Б., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 268–279. [Man'kova P.A., Reznikov A.N., Shiryaev V.A., Baimuratov M.R., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 226–236.] doi 10.1134/S1070428021020135
15. Husain A., Ahmad A., Khan S.A., Asif M., Bhutani R., Al-Abbasi F.A. *Saudi Pharm. J.* **2016**, *24*, 104–114. doi 10.1016/j.jsps.2015.02.008

Reaction of 2-Alkylthio-substituted 2-Penten-4-ynals with *N,N*- and *N,O*-Binucleophiles

V. G. Fedoseeva, E. A. Verochkina, L. I. Larina, and N. V. Vchislo*

Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

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

Received March 30, 2022; revised April 11, 2022; accepted April 12, 2022

The condensation of 2-alkylthiosubstituted 2-en-4-ynals with *N,N*- and *N,O*-binucleophiles gives the corresponding 1,3-perhydrodiazines, 1,3-imidazolidines, and 1,3-oxazolidines with an original combination of substituents.

Keywords: enynals, α,β -unsaturated aldehydes, reaction condensation, imidazolidine, oxazolidine