

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 4
2023



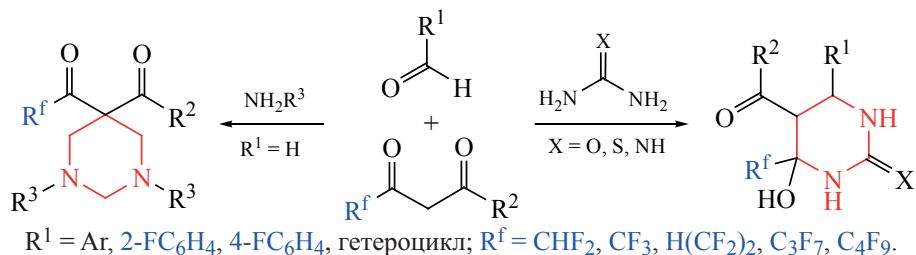
СОДЕРЖАНИЕ

Том 59, номер 4, 2023

Синтез фторалкил- и фторарилзамещенных гексагидропиримидинов

Гибадуллина Н.Н., Докичев В.А.

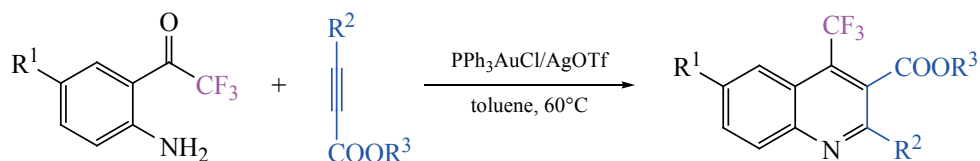
421



Золото-катализируемый синтез 4-(трифторметил)хинолинкарбоксилатов

Митрофанов А.Ю., Калугин Д.А., Белецкая И.П.

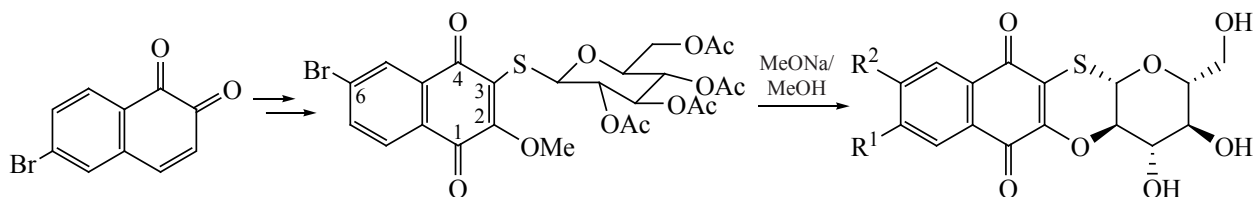
437



Синтез тиоглюкозида и его тетрациклического конъюгата на основе производных 6-бром-1,4-нафтохинона

Полоник С.Г., Попов Р.С., Маханьков В.В., Сабуцкий Ю.Е.

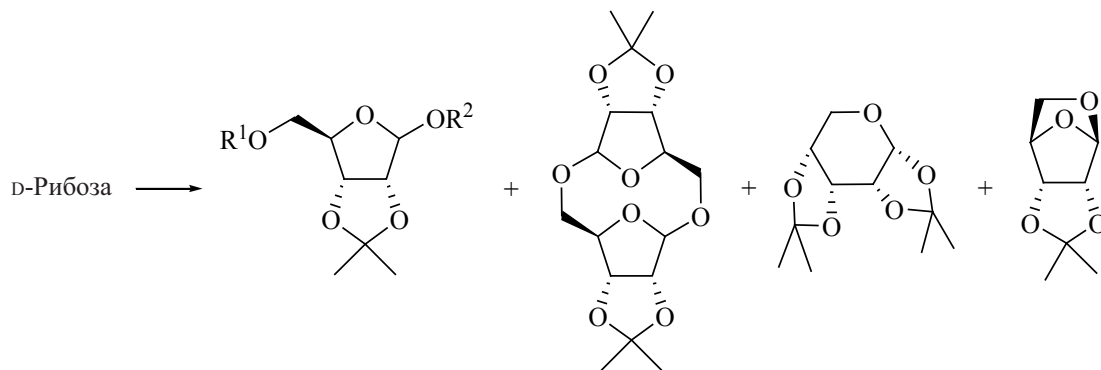
444

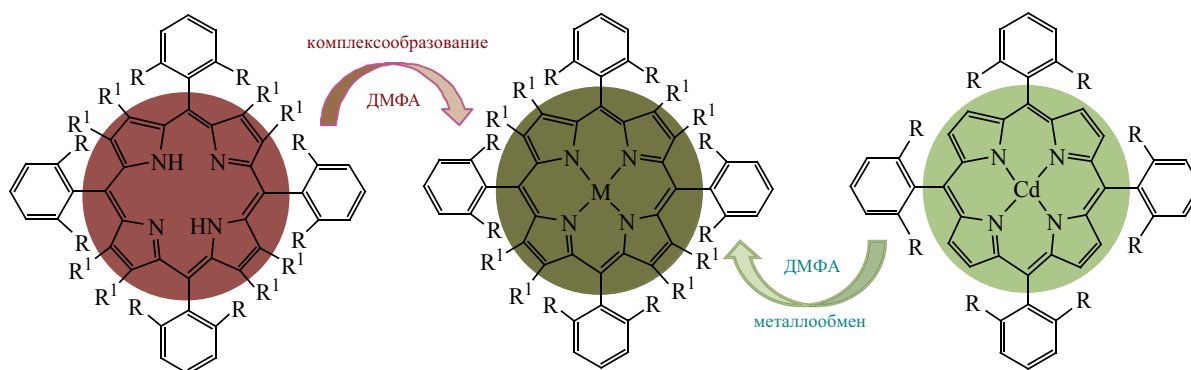
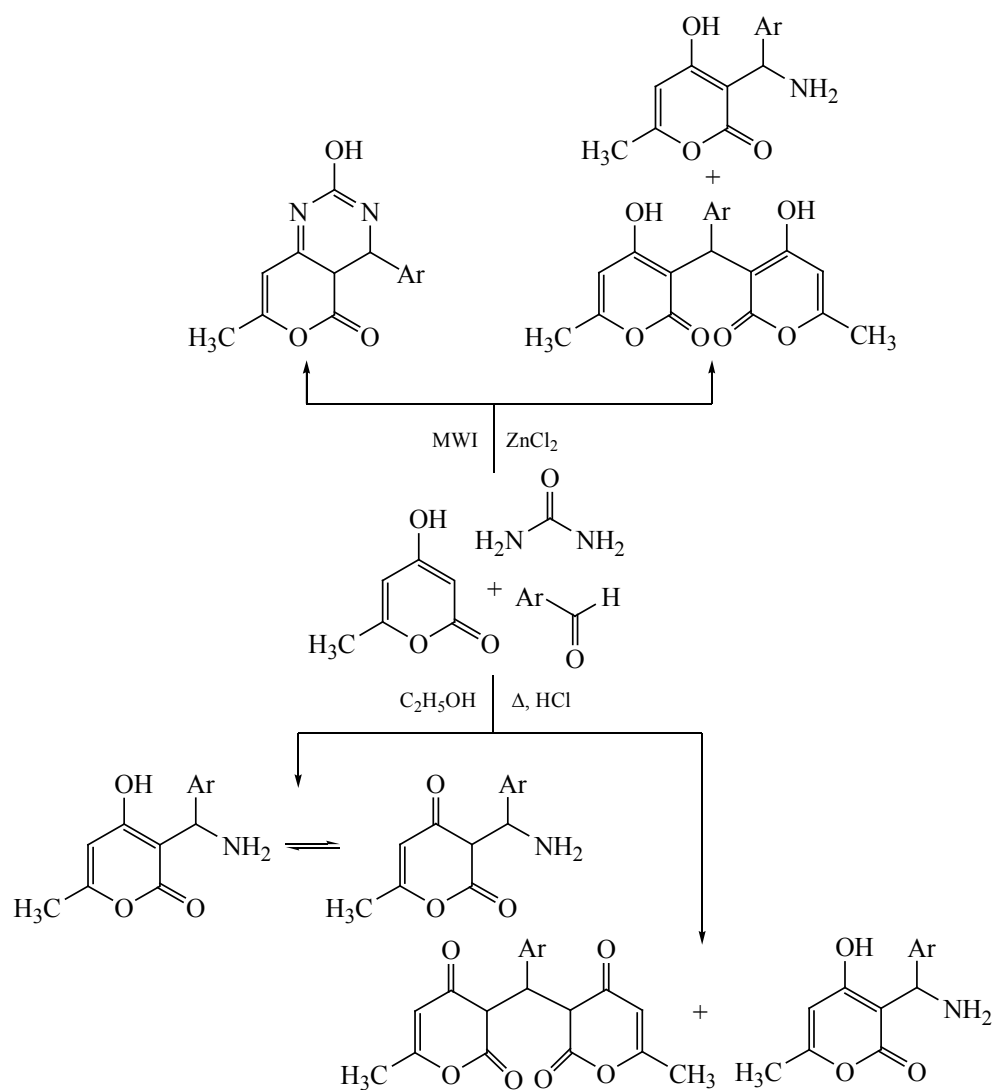


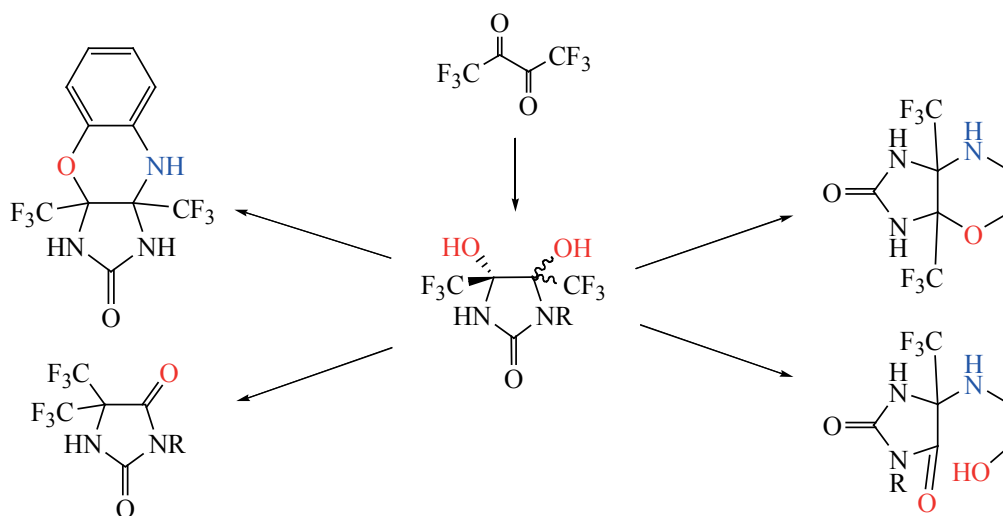
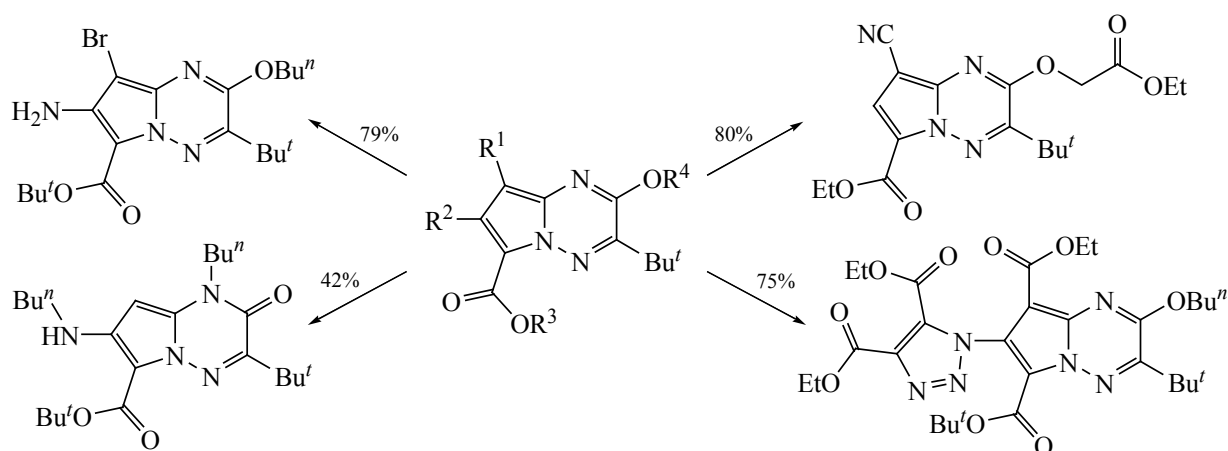
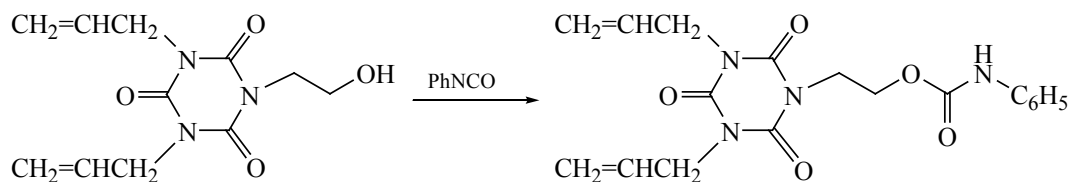
О катализируемых кислотами реакциях ацетонирования D-рибозы

Валиуллина З.Р., Иванова Н.А., Шавалеева Г.А., Ахметдинова Н.П., Лобов А.Н.,
Абдуллин М.Ф., Мифтахов М.С.

454



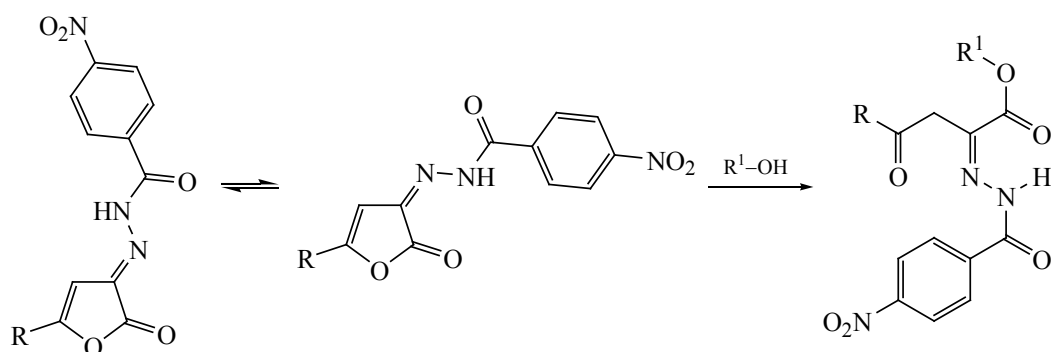




Дециклизация замещенных 3-(4-нитробензоил)гидразоно-3*H*-фуран-2-онов под действием первичных спиртов и исследование аналгетической активности и острой токсичности продуктов реакции.

Липин Д.В., Денисова Е.И., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А.

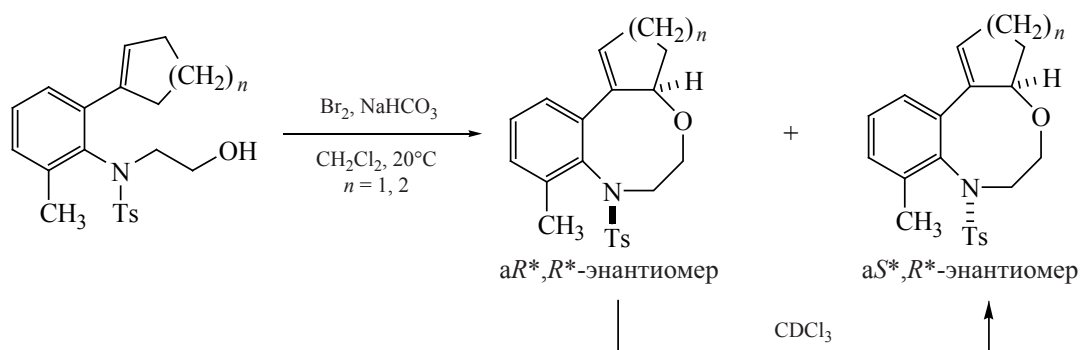
516



Гетероциклизация *N*-(2-циклоалк-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-метилбензолсульфонамидов в бензоксазоцины

Гатауллин Р.Р.

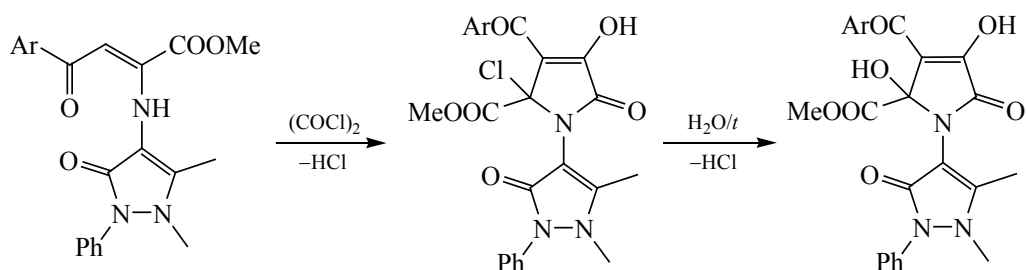
525

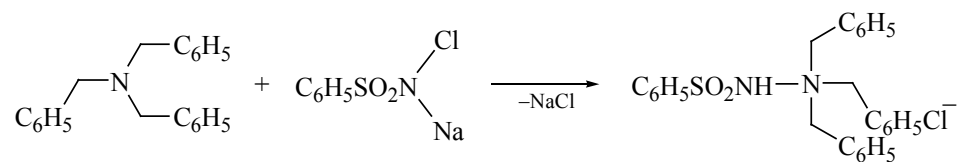


Синтез 1-антипирил-1*H*-пиррол-2-онов взаимодействием *N*-антипирилзамещенных енаминов с оксалилхлоридом

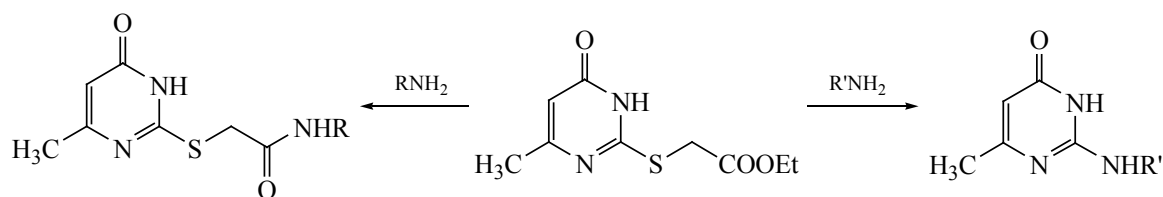
Денисламова Е.С., Лядов В.А., Макрушин Д.Е., Рябов В.Г., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.

535





КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абдуллин М.Ф.	448	Игидов Н.М.	510	Митрофанов А.Ю.	431
Аристова У.М.	541	Калугин Д.А.	431	Мифтахов М.С.	448
Ахметдинова Н.П.	448	Каневская И.В.	460	Полоник С.Г.	438
Белецкая И.П.	431	Кодесс М.И.	501	Попов Р.С.	438
Валиуллина З.Р.	448	Колотыркина Н.Г.	486	Пчелинцева Н.В.	460
Ганебных И.Н.	501	Колтун Д.С.	486	Рябов В.Г.	529
Гатауллин Р.Р.	519	Колямшин О.А.	480	Сабуцкий Ю.Е.	438
Гибадуллина Н.Н.	415	Кузьмин М.В.	480	Салоутин В.И.	501
Гуляева А.М.	541	Липин Д.В.	510	Салоутина Л.В.	501
Данилов В.А.	480	Лобов А.Н.	448	Слепухин П.А.	501
Денисламова Е.С.	529	Лядов В.А.	529	Федотова О.В.	460
Денисова Е.И.	510	Макрушин Д.Е.	529	Чижова Н.В.	469
Дмитриев М.В.	529	Мамардашвили Н.Ж.	469	Чупахин О.Н.	501
Докичев В.А.	415	Масливец А.Н.	529	Шавалеева Г.А.	448
Звездина С.В.	469	Маханьков В.В.	438	Шипиловских Д.А.	510
Иванов С.М.	486	Махмудов Р.Р.	510	Шипиловских С.А.	510
Иванова К.Ю.	480	Махмудова А.А.	535	Ширяев А.К.	541
Иванова Н.А.	448	Митрасов Ю.Н.	480	Ширяев В.А.	541

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.8

СИНТЕЗ ФТОРАЛКИЛ- И ФТОРАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ

© 2023 г. Н. Н. Гибадуллина*, В. А. Докичев

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69
*e-mail: hetcom@anrb.ru

Поступила в редакцию 14.06.2022 г.

После доработки 26.06.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Систематизированы данные по синтезу фторалкил- и фторарилзамещенных производных гексагидропиримидина с момента первого их упоминания. Рассмотрены преимущественно одnoreакторные многокомпонентные способы синтеза, в том числе каталитические. Обсуждено влияние природы катализатора, исходных реагентов и условий проведения синтеза на выход и состав образующихся продуктов, также показана биологическая активность для некоторых производных.

Ключевые слова: гексагидропиримидин, фторированные 1,3-дикарбонильные соединения, реакция Биджинелли, реакция Манниха

DOI: 10.31857/S0514749223040018, **EDN:** AQSGCT

ВВЕДЕНИЕ

СИНТЕЗ ПО РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ

СИНТЕЗ ПО РЕАКЦИИ МАННИХА

ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ФТОРИРОВАННЫХ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ

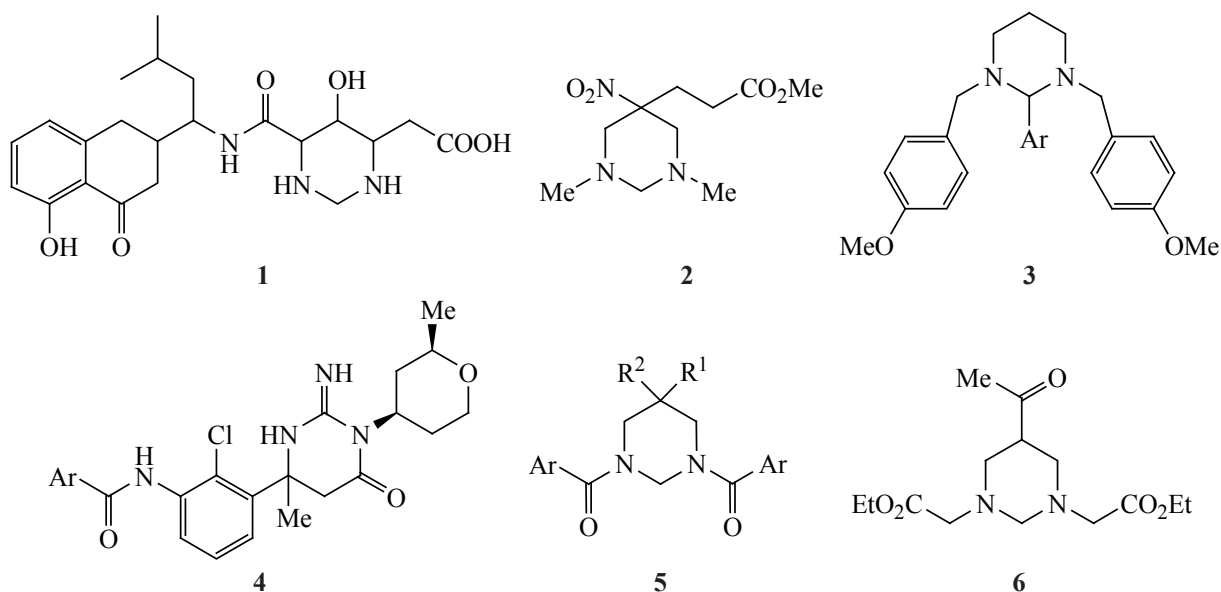
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к синтезу производных гексагидропиримидина обусловлен широким спектром проявляемой биологической активности. Так, в последние годы синтезирован ряд новых биологически активных соединений, содержащих гексагидропиримидиновый фрагмент, которые проявляют противомикробную [1, 2] ([5-гидрокси-6-(1-(5-гидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил)-3-метилбутил)амино}карбонил)гексагидропиримидин-4-ил]уксусная кислота (**1**) [1], цитотоксическую [1, 3, 4], антиаритмическую [5] [метилловый эфир (1,3-диметил-5-нитро-5-гекса-

гидропиримидинил)пропионовой кислоты (**2**)], противовирусную [6], противогрибковую [7] [1,3-бис(4-метоксибензил)-2-арилгексагидропиримидины **3**], провормаларийную [8] (*N*-{2-хлор-3-[2-имино-4-метил-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-ариламида **4**) и антигербицидную [9] [5,5-диалкил-1,3-бис(арилэтил)-гексагидропиримидины **5**] активности (см. рисунок). Гексагидропиримидины, содержащие аминокислотные фрагменты, обладают выраженными антигипоксическими свойствами, и могут выступать в качестве лигандов мускаринового ацетилхолинового рецептора M1



Биологически активные производные гексагидропиримидина

[10] [диэтил 2,2'-(5-ацетилгексагидропиримидин-1,3-диил)-диацетат (6)].

Ввиду особенностей влияния атома фтора на химические и биологические свойства гетероциклической системы введение в молекулу фторированных заместителей является одним из важных направлений органического синтеза и представляет большой интерес для медицинской химии. Сильные электроакцепторные свойства фторалкильных групп влияют на метаболическую стабильность, биодоступность и липофильность молекулы в целом, что широко используется для синтеза новых соединений для фармацевтической и агрохимической промышленности [11–16]. Фторсодержащие 2-тиа- и 2-окса-1,3-гексагидропиримидины обладают цитотоксическими [17], антибактериальными [18] свойствами и перспективны в качестве селективных противоопухолевых препаратов [19]. Гексагидропиримидины, содержащие фтор- или дифторбензильный заместитель проявляют ингибирующую активность в отношении ацетилхолинэстеразы и b-секретазы-1 человека [20].

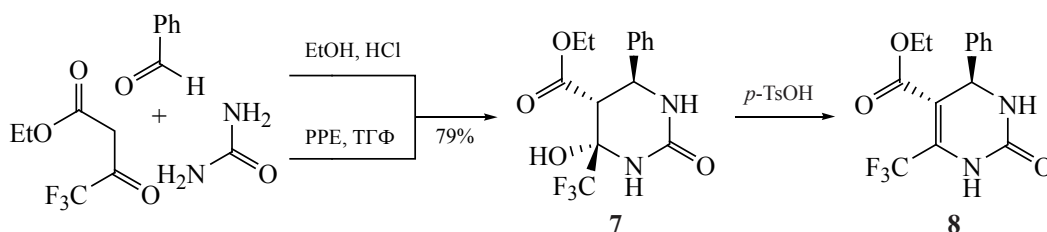
В обзоре обобщены и проанализированы методы синтеза фторалкил- и фторарилзамещенных производных гексагидропиримидина, основанные преимущественно на мультикомпонентных реакциях. Обзор охватывает данные за последние

20 лет, начиная с 1998 г., когда был продемонстрирован первый синтез гексагидропиримидин-2-она структуры 7 [25], содержащий трифторметильный радикал. Мультикомпонентные реакции являются эффективным и удобным методом синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений, не требующим выделения и очистки промежуточных продуктов [21]. Фторированные 1,3-дикарбонильные соединения часто используются в качестве строительных блоков для синтеза фторированных азотистых гетероциклов различной структуры [22–24]. Основным методом синтеза фторалкилсодержащих гексагидропиримидинов является реакция Биджинелли, которая протекает путем взаимодействия различных фторированных 1,3-дикарбонильных соединений, альдегидов и мочевины или тиомочевины.

СИНТЕЗ ПО РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ

В 1998 г. О. Каппе впервые обнаружил, что при использовании в реакции Биджинелли трифторацетоуксусного эфира реакция принимает иной ход и в результате образуется гексагидропиримидин-2-он 7, выделенный в диастеремерно чистой форме с выходом 79% [25, 26] (схема 1). Применение и классического метода (EtOH, HCl) и метода, предложенного Каппе [полифосфатэфир (PPE), ТГФ], приводит к единственному продукту 7, который является интермедиатом в реакции

Схема 1



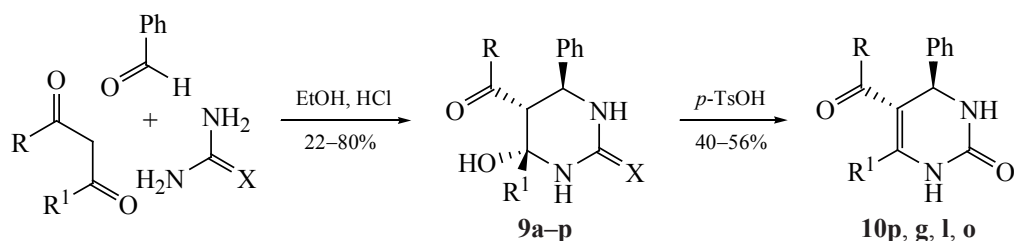
Биджинелли. Только в присутствии сильных кислот и в безводных условиях происходит отщепление воды с получением дигидропиримидина **8**. Несомненно, что электронные свойства CF_3 -группы в этом случае мешают элиминированию воды.

Российскими учеными [27, 28] проведена реакция Биджинелли для мочевины(тиомочевины) с бензальдегидом и фторпроизводными ацетоуксусного эфира или 1,3-дикетона в этаноле в присутствии HCl (схема 2). В результате получен широкий ряд новых полизамещенных производных гексагидропиримидина **9a–p** с выходами 22–80%, дегидратация которых в присутствии *n*-толуолсульфокислоты приводит к соответствующим дигидропиримидинам **10**. 1,1,1,5,5,5-Гексафторацетилацетон

в отличие от других 1,3-дикетон в реакции с мочевиной и бензальдегидом дает ди(трифторметил)-гексагидропиримидин-2-он **11a** с выходом 82%, кипячение которого в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты приводит к пиримидину **12a** (схема 3). Этот факт объясняется образованием в среде этанол–вода бис-полукетала или тетраола, которые не имеют активированной метиленовой группы и поэтому не могут взаимодействовать с промежуточным ионом *N*-ацилиминия, образованным из компонентов бензальдегида и мочевины.

Образование ожидаемого гексагидропиримидина **9q** возможно только с использованием безводных условий и апротонного растворителя, такого как ТГФ, в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты (схема 3).

Схема 2



R = OEt, R¹ = CHF₂, X = O (**a**); R = OMe, R¹ = H(CF₂)₂, X = O (**b**); R = OMe, R¹ = C₃F₇, X = O (**c**); R = OEt, R¹ = C₂F₉, X = O (**d**); R = OMe, R¹ = H(CF₂)₂, X = S (**e**); R = OMe, R¹ = C₃F₇, X = S (**f**); R = OEt, R¹ = C₂F₉, X = S (**g**); R = OEt, R¹ = CF₃, X = S (**h**); R = Me, R¹ = CF₃, X = O (**i**); R = Ph, R¹ = CF₃, X = O (**j**); R = Me, R¹ = H(CF₂)₂, X = O (**k**); R = Ph, R¹ = H(CF₂)₂, X = O (**l**); R = Me, R¹ = CF₃, X = S (**m**); R = Ph, R¹ = CF₃, X = S (**n**); R = Ph, R¹ = H(CF₂)₂, X = S (**o**); R = R¹ = CF₃, X = S (**n**).

Схема 3

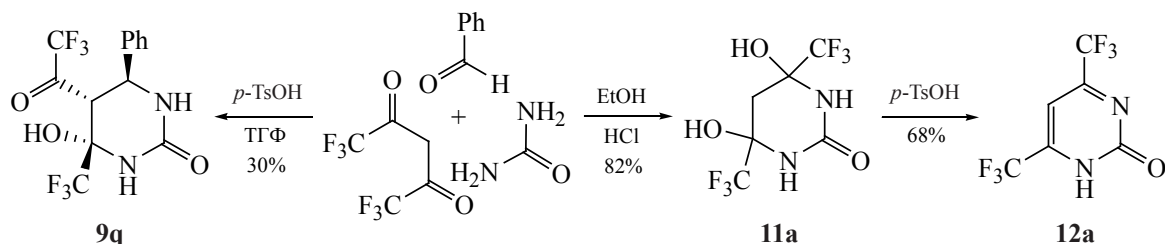
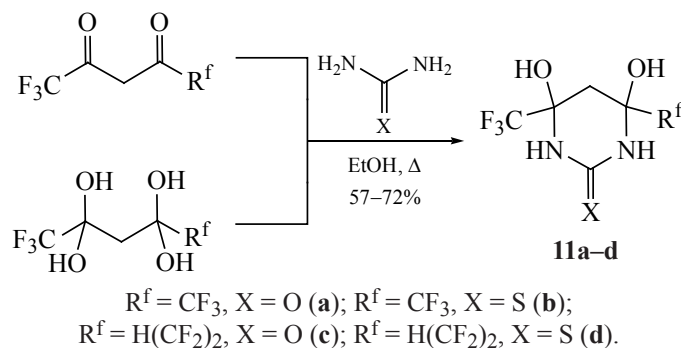


Схема 4



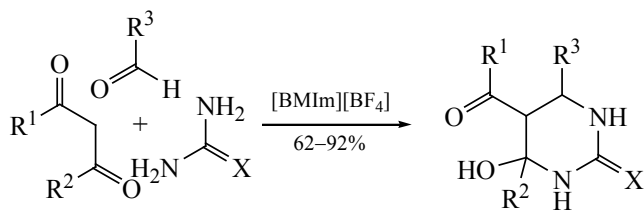
В работе [29] установлено, что ди(фторалкил)-замещенные 1,3-дикетоны и их производные -тетраолы взаимодействуют с мочевиной или тиомочевиной аналогичным образом, образуя при кипячении в этаноле соответствующие ди(фторалкил)-гексагидропиримидин-2-оны(тионы) **11a-d** с выходами 57–72% (схема 4).

Позднее разработан удобный метод синтеза фторалкилзамещенных производных гексагидропиримидина, основанный на трехкомпонентной конденсации фторированных дикарбонильных соединений с альдегидами и мочевиной или тиомочевиной без растворителя с использованием в качестве катализатора 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторбората [30] (схема 5). Выходы синтезированных гексагидропиримидинов **7**, **9h**, **l**, **o-q**, **13a-g** составили 62–92%, что значительно превышает выходы гексагидропиримидинов **9h**, **l**, **o-q**, полученных описанным ранее способом [27, 28]. Кроме того, при взаимодействии с гексафторацетилацетоном не происходит образование побочных продуктов типа **11**.

Кипячение в этаноле этил трифторацетата с мочевиной и ароматическими альдегидами в присутствии тетрахлорида циркония в качестве катализатора является эффективным методом получения гексагидропиримидинов **14a, b** с высокими выходами 80 и 85% соответственно [31] (схема 6, метод *a*). Изучение впервые полученного соединения **14b** оказалось значимым с точки зрения подтверждения механизма реакции. Авторы предполагают, что OH-группа при C⁶ находится в *цис*-положении к H⁵, поэтому для дегидратации требуются жесткие условия (*p*-TsOH, кипячение в толуоле).

Группой индийских ученых исследован ряд катализаторов (бензилтриэтиламмоний хлорид (BnEt₃NCl) [32], K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O [33], гексагидратперхлорат цинка {Zn(ClO₄)₂·6H₂O} [34]) (схема 6, метод *b*) для однореакторной трехкомпонентной реакции 1,3-дикарбонильного соединения, альдегида и мочевины. Использование в качестве 1,3-дикарбонильного соединения в этой реакции этил трифторацетата приводит к образованию гексагидропиримидинов **14a, c** с хорошими

Схема 5



7a, 9h, l, o-q, 13a-g

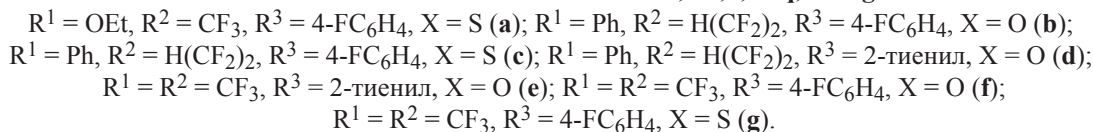
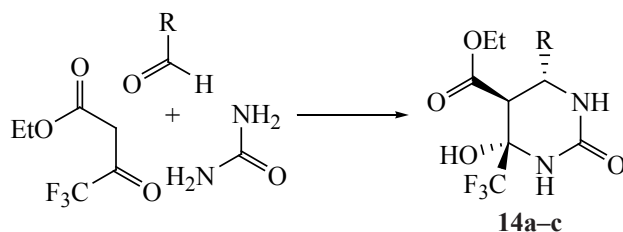


Схема 6



Метод *a* (ZrCl_4 , EtOH): $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**, 80%); $\text{R} = 4\text{-OH-C}_6\text{H}_4$ (**b**, 85%);
 Метод *b* (BnEt_3NCl , $\text{K}_2\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$): $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**); $\text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**c**, 65–70%);
 Метод *c* ($\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NaI}$, MeCN): $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**, 88%); $\text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**c**, 85%)

выходами (65–70%). При использовании в этой реакции триметилиодсилана (Me_3SiI) [35] в качестве катализатора гексагидропиримидины **14a, c** получают с более высокими выходами 88 и 85% (схема 6, метод *c*) чем в работах [31–34]. Реакция проходит в ацетонитриле при комнатной температуре за 30–45 мин, что делает ее простой и удобной.

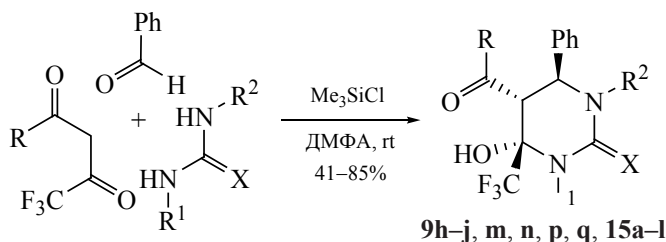
Предложен метод синтеза гексагидропиримидинов на основе CF_3 -замещенных 1,3-дикарбонильных соединений, производных мочевины или тиомочевины и бензальдегида, где в качестве катализатора использован триметилхлорсилан [36] (схема 7). Реакция протекает в ДМФА при комнатной температуре с образованием гетероциклов **9h–j, m, n, p, q, 15a–l** с выходами 41–85%.

В попытке улучшить противоопухолевую активность гомокамптотецинов (hCPT) разработан ряд новых производных hCPT, содержащих в своей структуре фторированные производные

гексагидропиримидина [37]. Используя реакцию Биджинелли, получены нитропроизводные гексагидропиримидина **16a–d**, которые затем восстанавливали до аминозамещенных соединений **17a–d** (схема 8). Синтез гексагидропиримидинов **18a–d** осуществлен реакцией 7-формилгомокамптотецина с **17a–d** в присутствии $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ в качестве катализатора. Соединения **18a–d** показали хорошую антипролиферативную активность на опухолевых клеточных линиях A549 (немелкоклеточный рак легкого), MDA-MB-435 (рак молочной железы) и HCT116 (рак толстой кишки). В частности, гексагидропиримидин **18b** показал ингибирующую активность *in vitro* против HCT116 выше, чем камптотецин (CPT) с IC 78 μM . Кроме того, этот класс соединений показал превосходную активность ингибирования топоизомеразы I, сравнимую или выше, чем у CPT.

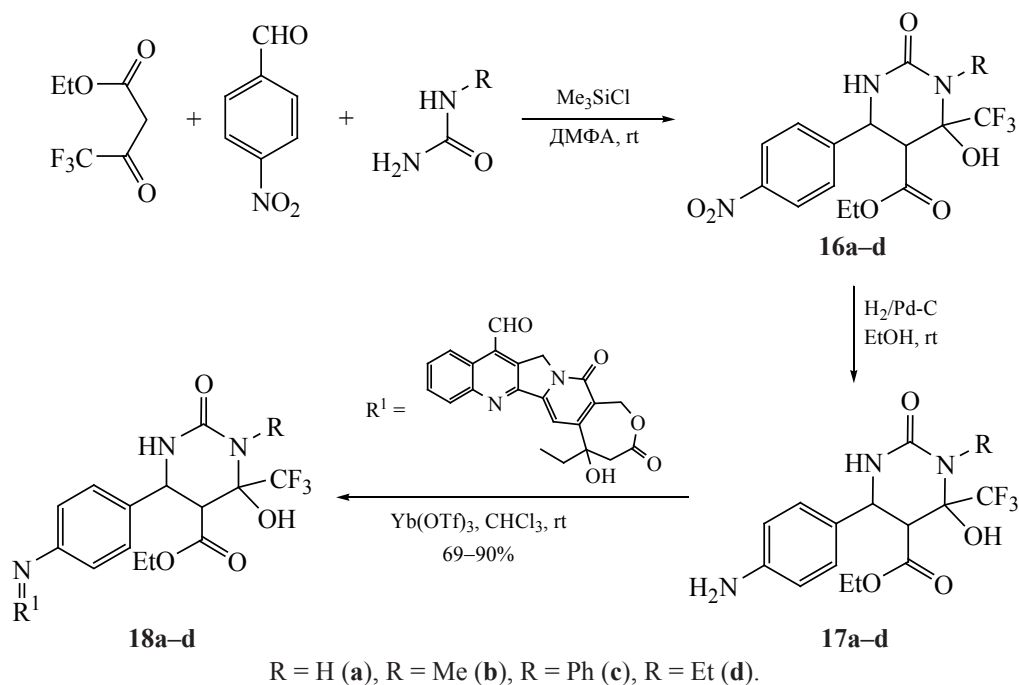
Трехкомпонентной конденсацией фторсодержащего 1,3-дикарбонильного соединения **19** с

Схема 7



15, $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**a**); $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{O}$ (**b**);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**c**); $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{O}$ (**d**);
 $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{S}$ (**e**); $\text{R} = \text{CF}_2$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{O}$ (**f**);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**g**); $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**h**);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**i**); $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**j**);
 $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**k**); $\text{R} = \text{CF}_3$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**l**).

Схема 8



ароматическими альдегидами и мочевиной или тиомочевиной, протекающей под воздействием микроволн, синтезированы производные гексагидропиримидина **20a-o** с высокими выходами [38] (схема 9). Данный синтез протекает без использования растворителя и катализатора. Микроволновое облучение позволяет уменьшить время реакции и увеличить выходы по сравнению с традиционными методиками.

В работе [17] осуществлен селективный синтез гексагидропиримидинов **13a**, **21a-l** на основе CF_3 -замещенных 1,3-дикарбонильных соединений, тиомочевины и ароматических альдегидов в ТГФ в течение 24 ч, в присутствии полифосфатэфира

(PPE) (схема 10). Авторами показано, что в ходе реакции образуется только один из возможных диастереомеров. Среди синтезированных фторпроизводных гексагидропиримидина найдены три соединения **21b**, **21c** и **21d**, содержащих нафтильные и фуранильные заместители, которые проявили высокую цитотоксическую активность со значениями IC_{50} 11.5, 9.3 и 9.9 μM соответственно по отношению к клеточной линии рака толстой кишки (COLO 320 HSR).

Целый ряд трифторметилзамещенных азотистых гетероциклов **9h**, **13a**, **14a-c**, **16a**, **23a-f**, **24a-b**, **e**, **g** синтезирован в ходе трехкомпонентной реакции ароматических альдегидов **22a-h**, этил

Схема 9

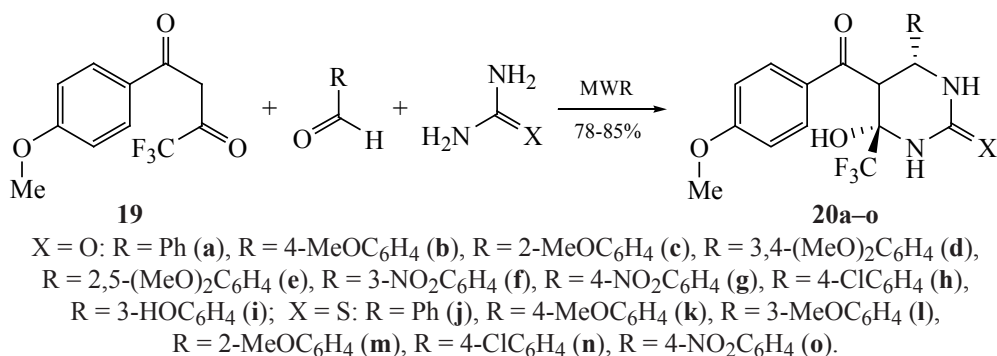
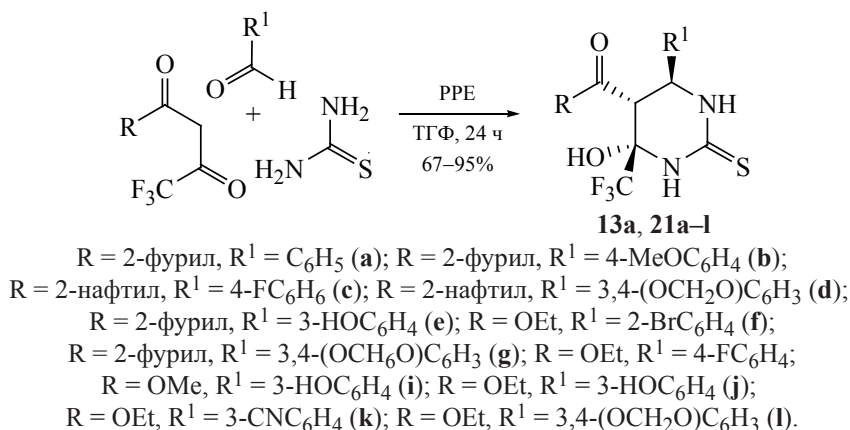


Схема 10



трифторацетоацетата и тиомочевин (мочевин) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты без растворителя при комнатной температуре [18] (схема 11). Данный метод синтеза является более простым, эффективным, безопасным для окружающей среды и рентабельным по сравнению с классическими синтетическими методами.

Для трифторметилзамещенных производных гексагидропиримидина **9h**, **13a**, **14a–c**, **16a**, **23a–f**, **24a–b**, **e**, **g** проведен первичный скрининг антимикробной активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. Соединения **9h**, **14a**, **23a**, **d–f** показали значительно более высокую антибактериальную активность в сравнении с контролем – тетрациклином.

Однореакторной трехкомпонентной конденсацией терефталового альдегида с мочевиной и фторированными производными 1,3-дикарбонильных соединений с использованием каталитических количеств хлортриметилсилана при комнатной температуре получены новые производные трифторметилзамещенных бис(гексагидропиримидин)-

бензолов **25a–j** [39] (схема 12). Реакция протекает одинаково эффективно при замене мочевины на тиомочевину или гуанидин. Эта работа одна из многих, где показана возможность использования гуанидина в реакции Биджинелли.

Q. Chen и сотрудниками [40] разработана модификация реакции Биджинелли, основанная на трехкомпонентной конденсации amino-1,2,4-триазолов с ароматическими альдегидами и β-кетозэфирами. При введении в данную реакцию в качестве β-кетозэфира этил трифторацетоацетата селективно образуется только один из возможных продуктов. В зависимости от использованного альдегида образуются продукты **26a–e** с выходами 40–55% или производные гексагидропиримидина **27f–h** с выходами 54–80% (схема 13). Во всех остальных случаях получена смесь продуктов **26** и **27**. Авторы полагают, что электронные свойства и положение группы CF₃ оказывают наиболее сильное влияние на региоселективность реакции Биджинелли при использовании аминотриазола в аминной компоненты. Кроме того, сложным яв-

Схема 11

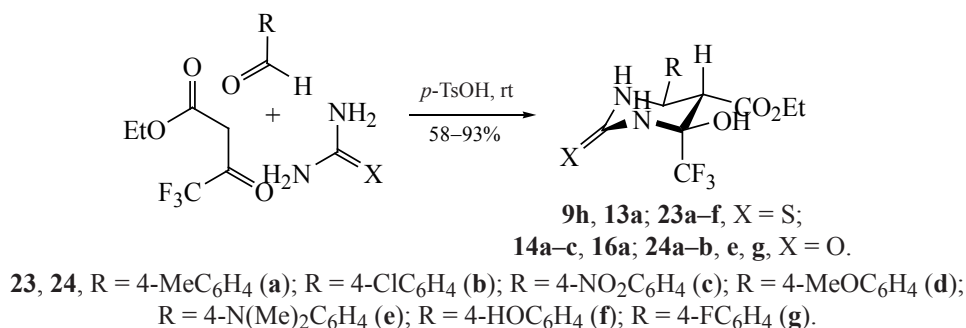
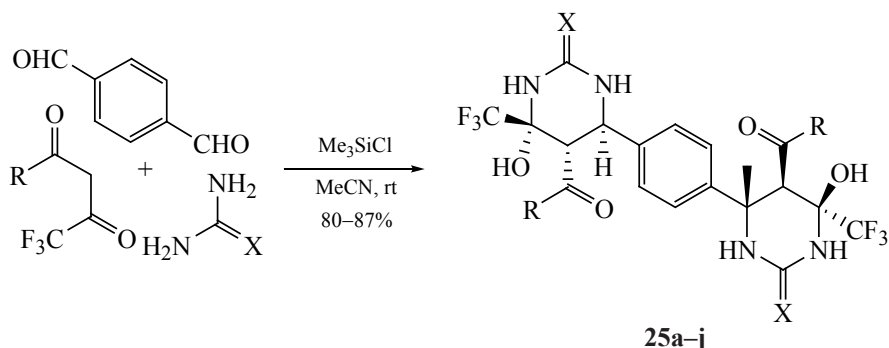


Схема 12



R = Me: X = O (**a**), X = S (**b**), X = NH (**c**); R = тиенил: X = O (**d**), X = S (**e**), X = NH (**f**);
R = OMe: X = O (**g**), X = S (**h**); R = CF₃: X = O (**i**), X = S (**j**).

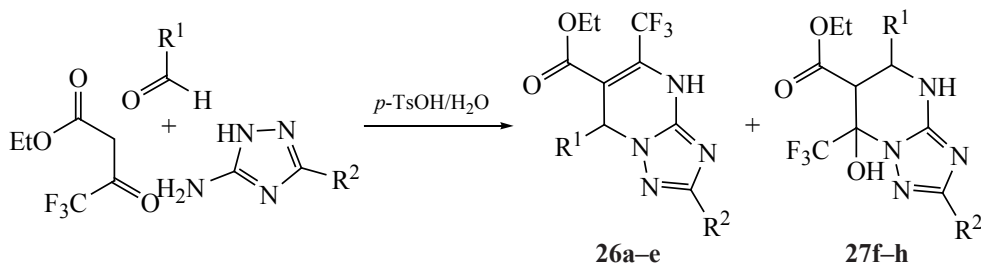
ляется влияние группы R¹, тогда как группа R², по-видимому, не оказывает явного действия на региоселективность.

Очень простой и удобный каталитический метод разработан для получения фторированных производных гексагидропиримидина **28a–b** с применением катализатора Fe₃O₄/SiO₂–SO₃H без растворителя на основе многокомпонентной реакции фурфурола, этил трифторацетата и мочевины или тиомочевины [41] (схема 14). В обоих случаях соответствующий трифторметилгексагидропиримидин был единственным продуктом реакции с выходами 90 и 81% соответственно. Использование мочевины вместо тиомочевины дает более высокие выходы. Это может быть объяснено на основании предложенного Каппе механизма, основанного на том, что первый этап реакции Биджинелли, включающий образование интермедиата ацилимина, полученного в результате реакции альдегида с мочевиной или тиомочевиной, является лимитирующей стадией [42]. Мочевина является более

нуклеофильной, чем тиомочевина, а также более реакционноспособной, что способствует повышению выходов продуктов реакции [42].

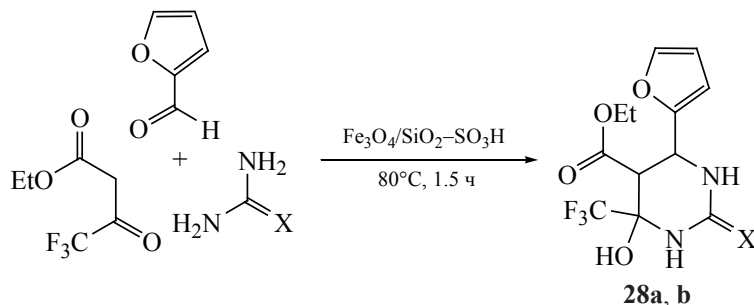
Серия трифторметилированных гексагидропиримидинов **9h**, **14a**, **c**, **16a**, **24b**, **28a–b**, **29a–h** синтезирована с использованием в качестве катализатора гетерополикислоты Прейслера H₁₄NaP₅W₂₉MoO₁₁₀ (PC), инкапсулированной в кремнезем [43] (схема 15). Синтез протекает за короткое время, без растворителя и позволяет получить производные гексагидропиримидина с высокими выходами. Катализатор Прейслера, внедренный в матрицу диоксида кремния, в отличие от основной массы, нерастворим в полярных средах, таких как ацетон, этанол или метанол, что позволяет легко отделять продукты реакции от катализатора. Позже этой группой ученых показан аналогичный пример использования гетерогенного кислотного катализатора – гетерополикислоты ванадия Кеггина (PMo₁₁V), включенного в структуру кремнезема, для получения гексагидропиримидинов.

Схема 13



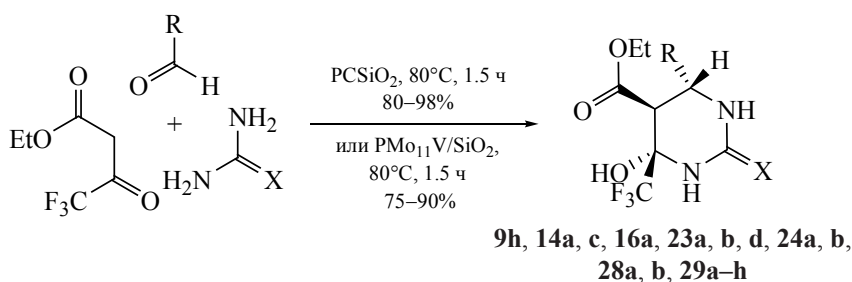
R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = SCH₃ (**a**); R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = SCH₃ (**b**); R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = SCH₂Ph (**c**);
R¹ = 3,4-Cl₂C₆H₃, R² = SCH₃ (**d**); R¹ = 4-NO₂C₆H₄, R² = SCH₃ (**e**); R¹ = 2-FC₆H₄, R² = SCH₃ (**f**);
R¹ = C₆H₅, R² = SCH₃ (**g**); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = SCH₃ (**h**).

Схема 14



X = O (**a**, 90%), X = S (**b**, 81%).

Схема 15



29, X = O: R = 4-BrC₆H₄ (**a**); R = 2-тиофенил (**b**); R = 2-пиридил (**c**); R = 3-фурил (**d**);
X = S: R = 4-MeOC₆H₄ (**e**); R = 2-ClC₆H₄ (**f**); R = 2-NO₂C₆H₅ (**g**); R = 2-тиофенил (**h**).

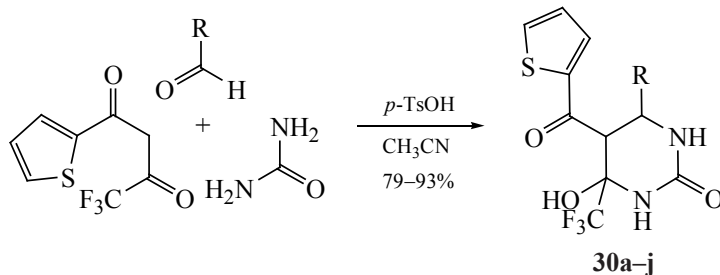
мидинов **9h**, **14a, c**, **23a-b, d**, **24a-b**, **28a-b**, **29a** [44] (схема 15). Реакция идет без использования растворителя с хорошими выходами продуктов реакции 75–90%.

Ряд 5-(тиофен-2-карбонил)-6-(трифторметил)-гексагидропиримидин-2-онов **30a-j** синтезирован реакцией ароматических альдегидов, 4,4,4-трифтор-1-(тиен-2-ил)бутан-1,3-диона и мочевины с хорошими выходами [45] (схема 16). Было установлено, что использование *n*-толуолсульфонокислоты в качестве катализатора для получения гексагидропиримидинов приводит к уменьшению

времени реакции и увеличению выхода целевых продуктов.

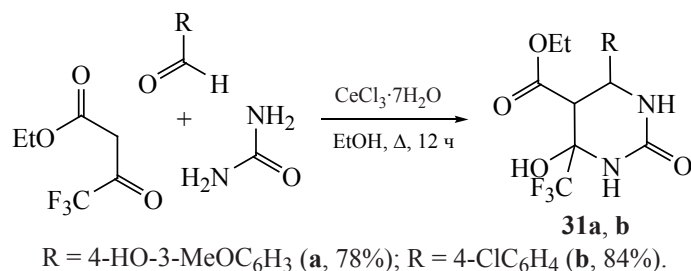
С целью синтеза органического материала, обладающего нелинейно-оптическими свойствами третьего порядка синтезированы трифторметилсодержащие гексагидропиримидины **31a-b** реакцией 4-гидрокси-3-метокси- или 4-хлорбензальдегида с этил 4,4,4-трифторацетатом и мочевиной в инертных условиях в присутствии CeCl₃·7H₂O в качестве катализатора [46–47] (схема 17). Молекулярный докинг показал, что соединение **31b** хорошо стыкуется с димерным бел-

Схема 16



R = Ph (**a**); R = 4-FC₆H₆ (**b**); R = 4-BrC₆H₄ (**c**); R = 3,4-(Me)₂C₆H₃ (**d**);
R = 4-MeC₆H₄ (**e**); R = 3-MeOC₆H₄ (**f**); R = 4-MeOC₆H₄ (**g**);
R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**h**); R = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (**i**); R = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃ (**j**).

Схема 17



ком аполипопротеина А-IV и перспективно в качестве гипополипидемического препарата.

Использование в реакции Биджинелли фторированных ароматических альдегидов приводит к образованию фторарилзамещенных гексагидропиримидинов. Так, реакция метилароилпирувата, 4-фторальдегида, мочевины или тиомочевины в метаноле в присутствии NaHSO₄ в качестве катализатора приводит к образованию гексагидропиримидинов **32a–b** с метилированной третичной гидроксильной группой с хорошими выходами [48] (схема 18). Замена метанола на этанол в этой реакции приводила к этилированию третичной гидроксильной группы и частичной переэтерификации метоксикарбонильной группы. Использование изопропанола в качестве растворителя не привело к алкилированию гидроксигруппы в положении 4 пиримидинового кольца, вероятно, из-за стерических препятствий.

СИНТЕЗ ПО РЕАКЦИИ МАННИХА

В отличие от реакции Биджинелли, где в качестве аминной компоненты используется мочевины или ее производные, конденсация по Манниху позволяет вовлекать первичные амины, в том числе производные аминокислот. Гибадуллиной Н.Н. и соавторами [49, 50] впервые показана возможность синтеза новых хиральных ди- или трифтор-

содержащих производных гексагидропиримидина в условиях реакции Манниха. Конденсация фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с водным раствором формальдегида и сложными эфирами *l*- и *d*-аминокислот протекала в среде ацетатного буфера (pH 5.9) при комнатной температуре и приводила к образованию фторированных гексагидропиримидинов **34a–i** с выходами 40–70% (схема 19). Наряду с фторсодержащими соединениями **34** также получены гексагидропиримидины **33a–f**, образование которых объясняется легкостью элиминирования ди- и трифторацетильной группы. Авторы отмечают, что природа аминной компоненты существенно влияет на процесс отщепления ди- или трифторацетильной группы в 5 положении гетероцикла.

Использование в реакции 1,3-дикетон, содержащих 2 ди- или трифторметильные группы, приводит к фторсодержащим 5-замещенным гексагидропиримидинам **35a–c** и **36** с более низкими выходами 15–45% [49, 50] (схема 20). В продуктах реакции остается только одна ди- или трифторацетильная группа или ее гидратная форма. Ранее [28] возможность участия 1,3-дикетон, содержащих две трифторметильные группы, в реакции Манниха, полностью отрицалась из-за образования стабильных тетраолов или бис-гемикеталей в спиртовой или водной средах. Среди синтезиро-

Схема 18

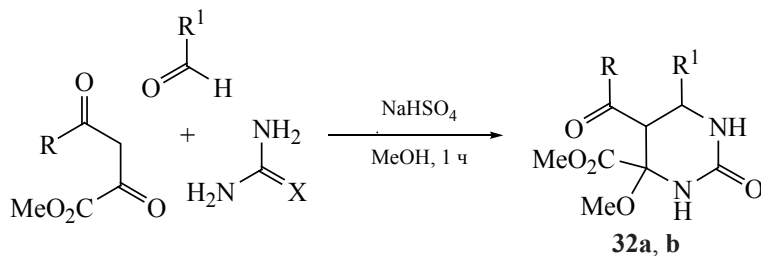
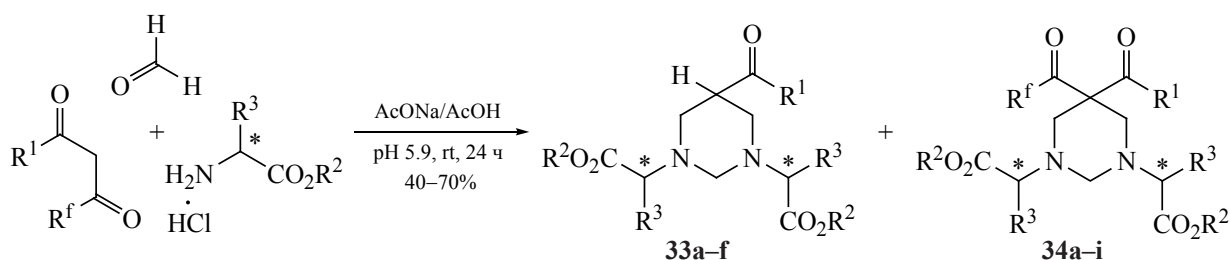


Схема 19



33, $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{H}$ (**a**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**b**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{CH}(\text{Me})_2$ (**c**);
 $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$ (**d**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{H}$ (**e**);
 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{CH}_2(4\text{-HOC}_6\text{H}_4)$ (**f**); **34**, $R^f = \text{CHF}_2$: $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{CH}(\text{Me})_2$ (**a**);
 $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$ (**b**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{Bn}$ (**c**);
 $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Bn}$ (**d**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{CH}_2(4\text{-HOC}_6\text{H}_4)$ (**e**);
 $R^f = \text{CF}_3$: $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{CH}(\text{Me})_2$ (**f**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$ (**g**);
 $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{Bn}$ (**h**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{H}$ (**i**).

ванных фторсодержащих гексагидропириимидинов **34a–i**, **35a–c**, **36** найдены соединения, обладающие выраженной цитотоксической активностью *in vitro* в отношении клеточной линии карциномы печени человека (HepG2) и лимфобластного лейкоза человека (Jurkat).

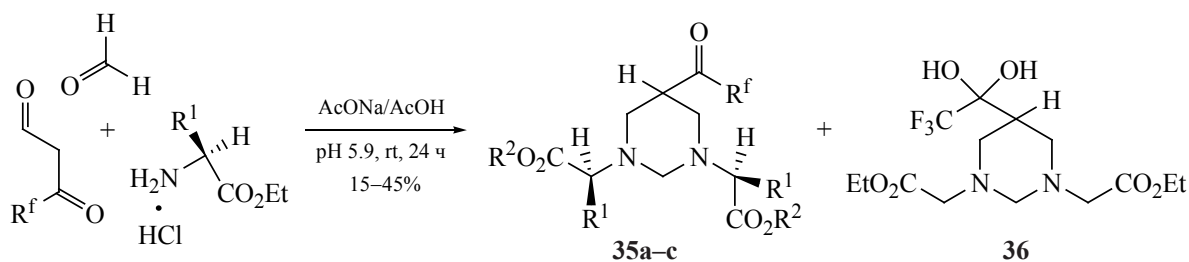
Неожиданный результат получен при проведении реакции этил трифторацетоацетата с гидрохлоридом этилового эфира (*S*)-тирозина и водным раствором формальдегида. В результате впервые получена в условиях реакции Манниха хиральная соль тетрагидропириимидиния **37a**, содержащая анион трифторацетата с выходом 63% (схема 21). Ни один из ожидаемых гексагидропириимидинов не обнаружен. Специфической особенностью этой реакции является то, что образование тетрагидропириимидиновой части предполагает протекание окислительно-восстановительного процесса, когда одна из молекул формальдегида действует как окислитель и превращается в метанол. При использовании в качестве аминной компоненты

гидрохлорида 4-аминофенола в реакции с этил ди- или трифторацетоацетатом и формальдегидом также наблюдается образование солей тетрагидропириимидиния **37b** и **c** с выходами 76 и 49% соответственно [51] (схема 21). По-видимому, наличие гидроксильной группы в молекуле ароматического амина существенным образом сказывается на направлении реакции.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ФТОРИРОВАННЫХ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ

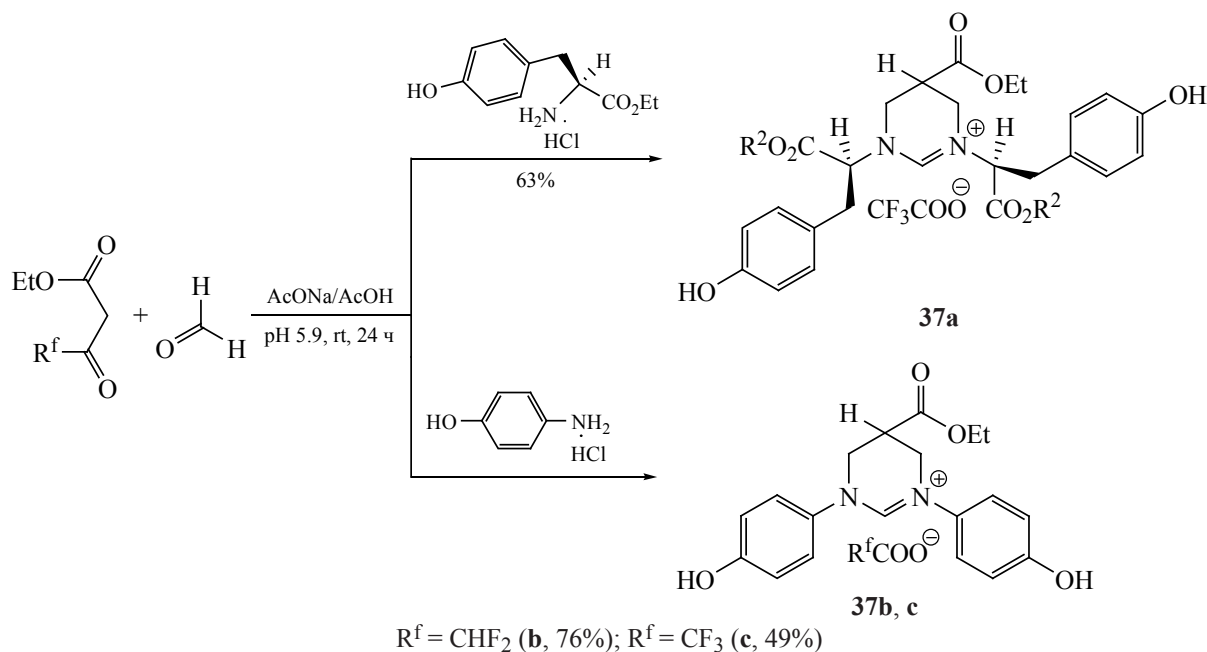
Другие методы синтеза фторсодержащих гексагидропириимидинов в основном базируются на модификации реакции Биджинелли либо на многостадийном синтезе. Так, для синтеза трифторметилсодержащих соединений японскими учеными впервые была использована трифторацетилированная кислота Мелдрума **38** [52] (схема 22). Взаимодействие кислоты **38** с 1,3-диметилтиомочевой или 1,3-диметилмочевой дает трифторметилзамещенные производные гексагидропири-

Схема 20



$R^f = \text{CHF}_2$, $R^1 = \text{H}$ (**a**); $R^f = \text{CF}_2$, $R^1 = \text{H}$ (**b**); $R^f = \text{CF}_3$, $R^3 = \text{CH}_2(4\text{-HOC}_6\text{H}_4)$ (**c**).

Схема 21



мидина **39a**, **b** с выходами 90 и 45% соответственно.

В работе [53] описан эффективный одноступенчатый трехкомпонентный синтез высокозамещенных бициклических пиридинов, основанный на циклоконденсации гетероциклических ена-диаминов, триэтоксиметана и этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата без использования раство-

рителей и катализаторов (схема 23). В результате была получена библиотека замещенных бициклических пиридинов, в том числе производных гексагидропиримидина **40a–e**, содержащих трифтометильную группу, с превосходными выходами 82–92%.

Соловьевым П.А. и соавторами [54] из МГУ разработан новый простой метод синтеза 4- или/и

Схема 22

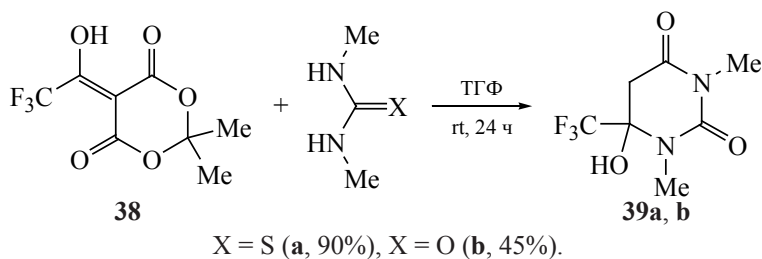


Схема 23

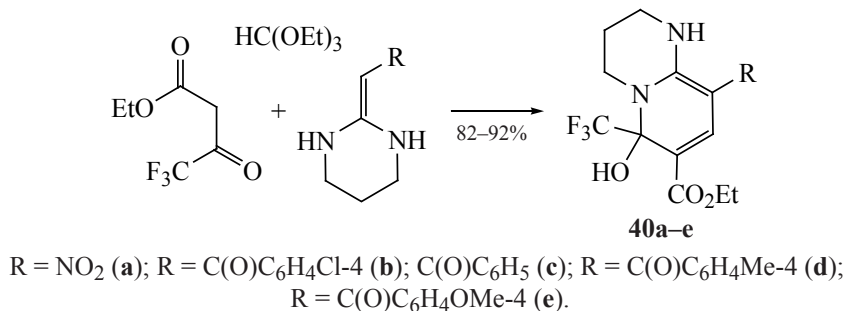


Схема 24

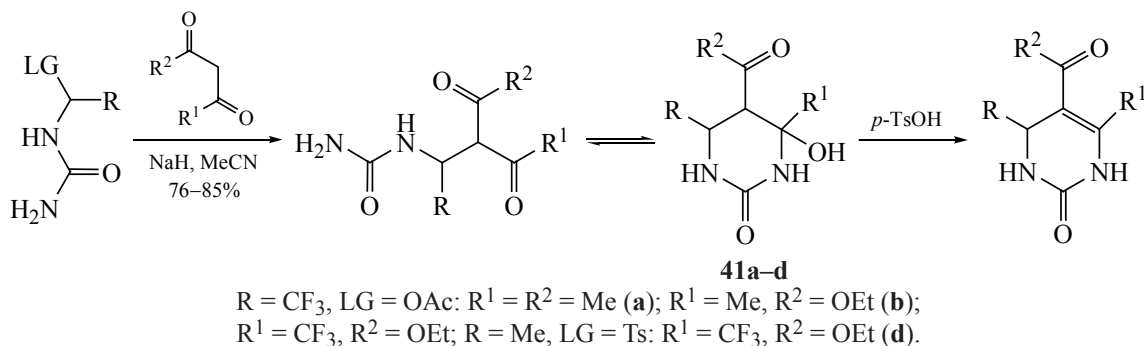
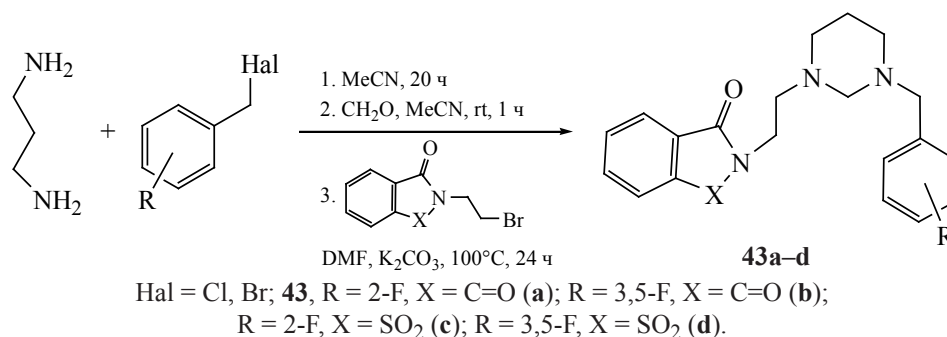


Схема 25



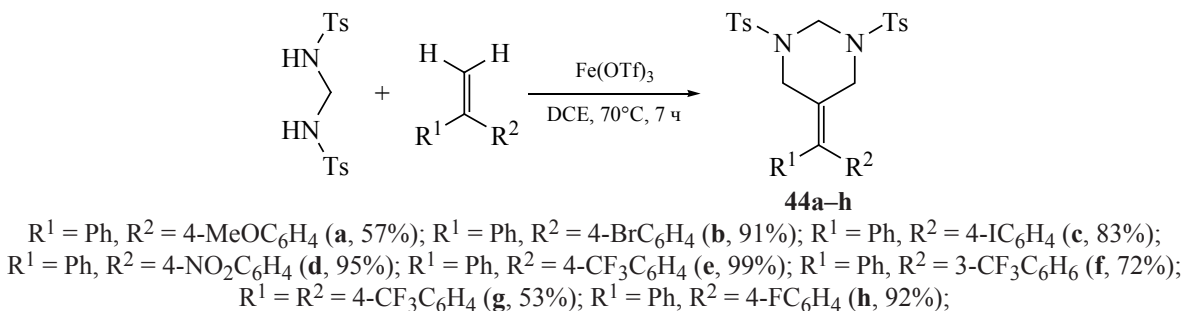
6-трифторметилзамещенных 5-ацилгексагидропиримидин-2-онов **41a-d**, основанный на реакции амидоалкилирования с использованием CF₃-содержащих Na-енолятов 1,3-дикарбонильных соединений и *N*-(1-тозилалкил)- или *N*-(1-ацетоксикал)-мочевины (схема 24). Полученные 4-гидрокси-гексагидропиримидин-2-оны и их ациклические изомеры подвергнуты дегидратации под действием *p*-TsOH с целью синтеза соответствующих тетрагидропиримидин-2-онов **42a-d**.

В работе [20] представлен трехстадийный синтез фторбензилсодержащих гексагидропиримидинов **43a-d** с выходами 20–46%, в котором осуществляется последовательное взаимодействие

1,3-диаминопропана, 1-(галогенметил)фторбензола и производных изоиндола и бензизотиазола (схема 25). Исследования *in vitro* показали, что производные гексагидропиримидина **43a-d** проявляют ингибирующую активность в отношении ацетилхолинэстеразы (AChE) и b-секретазы-1 человека (hBACE1).

В результате тандемных амидометилирующих превращений различных α-арилстиролов, в том числе фторсодержащих, с бис(тозилами)метаном, катализируемые Fe(OTf)₃ получены производные гексагидропиримидина **44a-h** с выходами 53–99% [55] (схема 26). Анализ влияния α-фенилстиролов показало, что алкены с электроноакцеп-

Схема 26



торными заместителями (4-NO₂, 3-CF₃, 4-CF₃, **44d–f**) замедляют многоступенчатые процессы, но увеличивает выходы до 99% (**44d** и **e**) по сравнению с α -арилстиролами, содержащие 4-MeO (**44a**), 4-Br (**44b**), 4-I (**44c**) группы. Авторы объясняют эту особенность гораздо меньшим количеством побочных продуктов, наблюдаемых в реакции с электроноакцепторными субстратами, по сравнению с электронодонорными алкенами. Однако наличие трифторметильного заместителя в обоих ароматических кольцах в значительной степени замедляет скорость тандемной реакции и дает гетероцикл **44g** с выходом 53%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время главным методом получения фторсодержащих гексагидропиримидинов является реакция Биджинелли, для которой показаны различные условия проведения синтеза, катализаторы, исходные реагенты и т.д. Однако, другие способы синтеза, представленные в обзоре, не уступают по эффективности, и позволяют получать полифункционализированные фторсодержащие производные гексагидропиримидина различного строения, обладающие перспективными фармакологическими свойствами, что является многообещающим для дальнейших исследований в данной области.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проекта № 122031400260-7 государственного задания Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гибадуллина Наталья Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0346-8560>

Докичев Владимир Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0150-4628>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu S.-W., Jin J., Chen C., Liu J.-M., Li J.-Y., Wang F.-F., Jiang Z.-K., Hu J.-H., Gao Z.-X., Yao F.,

- You X.-F., Si S.-Y., Sun C.-H. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 281–284. doi 10.1038/ja.2012.118
2. Bisceglia J.A., Garcia M.B., Massa R., Magria M.L., Zani M., Gutkind G.O., Orelli L.R. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 85–90. doi 10.1002/jhet.5570410113
3. Киреева Д.Р., Зилеева З.Р., Ишметова Д.В., Докичев В.А. *ЖОПХ.* **2021**, *57*, 1036–1041. [Kireeva D.R., Dokichev V.A., Zileeva Z.R., Ishmetova D.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1180–1183.] doi 10.31857/S0514749221070156
4. Latypova D.R., Badamshin A.G., Gibadullina N.N., Khusnutdinova N.S., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 900–908. doi 10.1007/s00044-017-1802-4
5. Shakirov R.R., Yarmukhamedov N.N., Vlasova L.I., Baibulatova N.Z., Khisamutdinova R.Yu., Gabdrakhmanova S.F., Karachurina L.T., Baschenko N.Zh. *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 29–31. doi 10.1007/s11094-006-0051-5
6. Hwang J.Y., Kim H.-Y., Jo S., Park E., Choi J., Kong S., Park D.-S., Heo J.M., Lee J.S., Ko Y., Choi I., Cechetto J., Kim J., Lee J., No Z., Windisch M.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 315–325. doi 10.1016/j.ejmech.2013.09.055
7. Martins F.J., Caneschi C.A., Senra M.P., Carvalho G.S.G., da Silva A.D., Raposo N.R.B. *Sci. World J.* **2017**, *2017*, 1207061. doi 10.1155/2017/1207061
8. Sabnis R. W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 679–680. doi 10.1021/acsmmedchemlett.1c00171
9. Kang T., Gao Sh., Zhao L.-X., Zhai Yu., Ye F., Fu Y. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 45–54. doi 10.1021/acs.jafc.0c04436
10. Sapozhnikova T.A., Borisevich S.S., Kireeva D.R., Gabdrakhmanova S.F., Khisamutdinova R.Yu., Makara N.S., Gibadullina N.N., Khursan S.L., Zarudii F.S. *Behav. Brain Res.* **2019**, *373*, 112109. doi 10.1016/j.bbr.2019.112109
11. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*. Eds. R. Filler, R.E. Banks. Chichester: Ellis Horwood Ltd, **1979**.
12. *Fluorine and Health: Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals*. Eds. A. Tressaud, G. Haufe. Amsterdam: Elsevier Science Ltd., **2008**.
13. Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. doi 10.1039/B610213C
14. Wang J., Sanchez-Rosello M., Acena J.L., Pozo C.D., Sorochinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A., Liu H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506. doi 10.1021/cr4002879

15. Sedgwick D.M., Roman R., Barrio P., Trabanco A.A., Fustero S. *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, MedicinalDiagnostics, and Agrochemicals*. Eds. G. Hau-fe, F.R. Leroux. San Diego: Academic Press. **2019**, 575–606. doi 10.1016/B978-0-12-812733-9.00016-7
16. Choi P.J., Lu G.-L., Sutherland H.S., Giddens A.C., Franzblau S.G., Cooper Ch.B., Denny W.A., Palmer B.D. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *90*, 153611. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153611
17. Agbaje O.C., Fadeyi O.O., Fadeyi S.A., Myles L.E., Okoro C.O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 989–992. doi 10.1016/j.bmcl.2010.12.022
18. Zohdi H.F., Rateb N.M., Elnagdy S.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5636–5640. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.036
19. Suresh, Sandhu J.S. *Arkivoc.* **2012**, *i*, 66–133. doi 10.3998/ark.5550190.0013.103
20. Panek D., Wieckowska A., Wichur T., Bajda M., Godyn J., Jonczyk J., Mika K., Janockova J., Soukup O., Knez D., Korabecny J., Gobec S., Malawska B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 676–695. doi 10.1016/j.ejmech.2016.09.078
21. *Multicomponent Reactions*. Eds. J. Zhu, H. Bienayme. Weinheim: Wiley-VCH, **2005**.
22. Saloutin V.I., Goryaeva M.V., Kushch S.O., Khudina O.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Burgart Ya. V. *Pure Appl. Chem.* **2020**, *92*, 1265–1275. doi 10.1515/pac-2019-1216
23. Kushch S.O., Goryaeva M.V., Surnina E.A., Burgart Ya.V., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Saloutin V.I. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202100709. doi 10.1002/ajoc.202100709
24. Li Z., Liu Y., Zhang Y., Duan W., Wang Y., Zhang M., Deng H., Song L. *J. Fluorine Chem.* **2021**, *247*, 109800. doi 10.1016/j.jfluchem.2021.109800
25. Kappe C.O., Falsone S.F. *Synlett.* **1998**, *7*, 718–720. doi 10.1055/s-1998-1764
26. Kappe C.O., Falsone S.F., Fabian W.M F., Belaj F. *Heterocycl.* **1999**, *51*, 77–84. doi 10.3987/COM-98-8336
27. Saloutin V.I., Burgart Ya.V., Kuzueva O.G., Kappe C.O., Chupakhin O.N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *103*, 17–23. doi 10.1016/S0022-1139(99)00216-X
28. Бургарт Я.В., Кузеева О.Г., Прядеина М.В., Каппе К.О., Салутин В. И. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 915–926. [Burgart Ya.V., Kuzueva O.G., Pryadeina M.V., Kappe C.O., Saloutin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 869–880.] doi 10.1023/A:1012473901354
29. Кузеева О.Г., Бургарт Я.В., Салутин В.И., Чупахин О.Н. *ХТС.* **2001**, *37*, 1232–1238. [Kuzueva O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 1130–1135.] doi 10.1023/A:1013235901570
30. Путилова Е.С., Троицкий Н.А., Злотин С.Г., Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салутин В.И., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1407–1410. [Putilova E.S., Troitskii N.A., Zlotin S.G., Khudina O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1392–1395.] doi 10.1134/S1070428006090259
31. Reddy Ch.V., Mahesh M., Raju P.V.K., Babu T.R., Reddy V.V.N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657–2659. doi 10.1016/S0040-4039(02)00280-0
32. Bose D.S., Sudharshan M., Chavhan S.W. *Arkivoc.* **2005**, *iii*, 228–236. doi 10.3998/ark.5550190.0006.325
33. Bose D.S., Chary M.V., Mereyala H.B. *Heterocycl.* **2006**, *68*, 1217–1224. doi 10.3987/COM-06-10706
34. Bose D.S., Idrees M. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 211–214. doi 10.1002/jhet.5570440133
35. Sabitha G., Reddy G.S.K.K., Reddy Ch.S., Yadav J.S. *Synlett.* **2003**, *6*, 858–860. doi 10.1055/S-2003-38734
36. Ryabukhin S.V., Plaskon A.S., Ostapchuk E.N., Volochnyuk D.M., Shishkin O.V., Tolmachev A.A. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 625–631. doi 10.1016/j.jfluchem.2008.05.004
37. Zhu L., Cheng P., Lei N., Yao J., Sheng Ch., Zhuang Ch., Guo W., Liu W., Zhang Yo., Dong G., Wang Sh., Miao Zh., Zhang W. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2011**, *344*, 726–734. doi 10.1002/ardp.201000402
38. Khunt R.C., Akbari J.D., Manvar A.T., Tala S.D., Dhaduk M.F., Joshi H.S., Shah A. *Arkivoc.* **2008**, *xi*, 277–284. doi 10.3998/ark.5550190.0009.b27
39. Azizian J., Mirza B., Mojtahedi M.M., Abaee M.S., Sargordan M. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1083–1089. doi 10.1016/j.jfluchem.2008.06.025
40. Chen Q., Jiang L.-L., Chen Ch.-N., Yang G.-F. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 139–148. doi 10.1002/jhet.1
41. Martinez J.J., Nope E., Rojas H., Cubillos J., Sathicq A.G., Romanelli G.P. *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 1322–1331. doi 10.1007/s10562-014-1267-8
42. Kappe C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201–7204. doi 10.1021/jo971010u
43. Sathicq A.G., Ruiz D.M., Constantieux Th., Rodriguez J., Romanelli G.P. *Synlett.* **2014**, *25*, 881–883. doi 10.1055/s-0033-1340845
44. Palermo V., Sathicq A., Constantieux Th., Rodriguez J., Vazquez P., Romanelli G. *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 1022–1032. doi 10.1007/s10562-015-1498-3

45. Liang-Ce R., Zha Yu., Xia Sh., Ji L., Zhang J., Cai P. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 56–63. doi 10.1002/JHET.2299
46. Kavitha G., Dhandapani A., Gunasekaran B., Suresh M. *J. Mol. Struct.* **2021**, 1228, 129484. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129484
47. Saraswathi, K., Suresh, M., Pandurangan A. *J. Mol. Struct.* **2022**, 1255, 132447. doi 10.1016/j.molstruc.2022.132447
48. Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Dmitriev M.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 339–346. doi 10.1007/s10593-020-02665-w
49. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. *Arkivoc.* **2017**, iv, 222–235. doi 10.24820/ark.5550190.p010.003
50. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Vakhitov V.A., Khasanova D.V., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Lobov A.N., Ugrak B.I., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. *J. Fluorine Chem.* **2018**, 211, 94–99. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.04.011
51. Гибадуллина Н.Н. Дис ... канд. хим. наук. Уфа. **2021**.
52. Morita Ya., Kamakura R., Takeda M., Yamamoto Yu. *Chem. Commun.* **1997**, 359–360. doi 10.1039/A608104E
53. Yan Sh., Chen Yu., Liu L., He N., Lin J. *Green Chem.* **2010**, 12, 2043–2052. doi 10.1039/C0GC00373E
54. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. *J. Fluorine Chem.* **2016**, 182, 28–33. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.11.008
55. Qian X., Zhou H., Lakmal H.H.Ch., Lucore J., Wang X., Valle H.U., Donnadiou B., Xu X., Cui X. *ACS Catalysis.* **2020**, 10, 10627–10636. doi 10.1021/acscatal.0c02676

Synthesis of Fluoroalkyl and Fluoroaryl Substituted Hexahydropyrimidines

N.N. Gibadullina* and V. A. Dokichev

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: hetcom@anrb.ru

Received June 14, 2022; revised June 26, 2022; accepted June 27, 2022

The data on the synthesis of fluoroalkyl and fluoroaryl substituted hexahydropyrimidine derivatives from the moment of their first mention are systematized. Predominantly one-pot multicomponent synthesis methods, including catalytic ones, are considered. The effect of the nature of the catalyst, starting reagents, and synthesis conditions on the yield and composition of the resulting products is discussed, and the biological activity of some derivatives is also shown.

Keywords: hexahydropyrimidine, fluorinated 1,3-dicarbonyl compounds, Biginelli reaction, Mannich reaction

ЗОЛОТО-КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ 4-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ХИНОЛИНКАРБОКСИЛАТОВ

© 2023 г. А. Ю. Митрофанов*, Д. А. Калугин, И. П. Белецкая

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

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

Поступила в редакцию 09.12.2022 г.

После доработки 18.12.2022 г.

Принята к публикации 19.12.2022 г.

Разработан эффективный метод синтеза 4-трифторметилзамещенных хинолинкарбоксилатов по золото(I)-катализируемой реакции 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонов с замещенными пропиолатами.

Ключевые слова: хинолины, катализ, комплексы золота(I), фторорганические соединения, карбоксилаты

DOI: 10.31857/S051474922304002X, **EDN:** AQSTIG

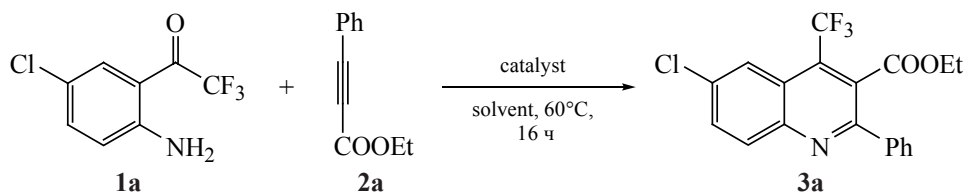
ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие хинолиновый фрагмент, широко распространены в природе и, благодаря своей биологической активности, находят применение в медицине [1–5]. Хинолинкарбоксилаты в свою очередь используются в качестве лигандов в координационной химии [6–9] и катализе [10–12], а также обладают различной биологической активностью [13–16]. Введение фтора или перфторалкильных заместителей в молекулы органических соединений представляет собой актуальную задачу, поскольку изменяет их физико-химические свойства и зачастую приводит к увеличению биологической активности [17–19]. Среди методов получения трифторметилзамещенных хинолинов удобным выступает использование 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонов в качестве источника CF₃-группы. В последнее время опубликован ряд работ, посвященных синтезу различных 4-CF₃-замещенных хинолинов на их основе [20–22], однако их использование в синтезе хинолинкарбоксилатов ограничено одним примером [23]. Алкины – удобные партнеры 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонов в синтезе 4-(трифторметил)-хинолинов. Ранее было показано, что терминальные арил- и алкилалкины вступают в реакцию с 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонами в условиях

катализа комплексами и солями меди и серебра с образованием 2-арил(алкил)хинолинов [24–26]. Нами также было показано что диэтилалкинилфосфонаты приводят к получению соответствующих хинолин-3-илфосфонатов при катализе комплексами серебра и золота [27], а диэтил-2-ацилэтинилфосфонаты – к региодивергентному синтезу хинолин-2-илфосфонатов и хинолин-3-илфосфонатов при катализе комплексами меди или золота [28]. В то же время интернальные алкины – производные пропиоловой кислоты – не были исследованы в реакции с 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонами. В данной работе мы разработали подход к новым 4-CF₃-замещенным хинолинкарбоксилатам по реакции 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонов и 3-замещенных пропиолатов с использованием катализа комплексами золота.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе мы исследовали модельную реакцию между кетоном **1a** и этил-3-фенилпропионатом **2a**, чтобы найти оптимальные условия реакции получения хинолина **3a**. Трифлат меди оказался неэффективным в этой реакции при ее проведении в ДХЭ при 60°C (табл. 1, оп. 1). Трифлат серебра в тех же условиях приводил к продукту с выходом 30% за 16 ч (оп. 2), при этом увеличение

Оптимизация условия получения хинолина **3a**

Опыт	Кат. (5 мол %)	Растворитель	Выход, % ^a
1	Cu(OTf) ₂	DCE	0
2	AgOTf	DCE	30
3	AgOTf	PhMe	0
4	AgOTf	MeCN	0
5	AgOTf	THF	0
6	AgOTf	DCM	35
7	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	DCM	66
8	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	DCE	90
9	IPrAuCl/AgOTf	DCE	60
10	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	PhMe	98 (88)
11	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	THF	33

^a Определен спектроскопией ЯМР ¹⁹F

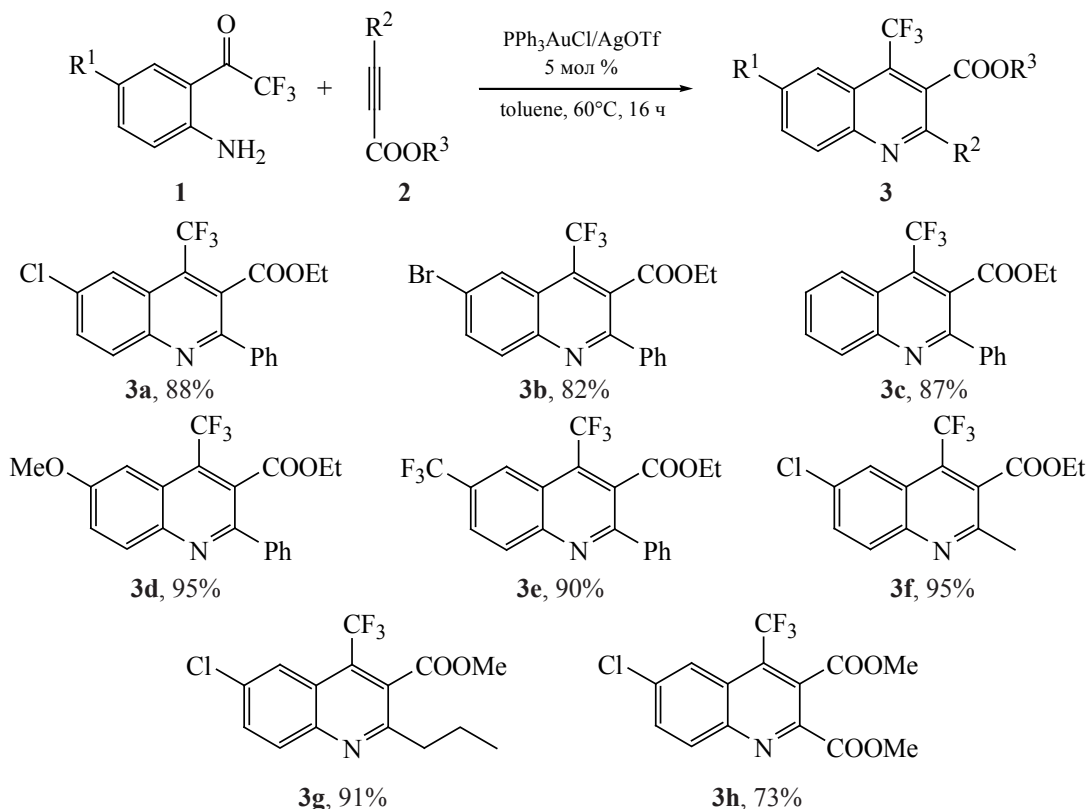
времени реакции не увеличивало выход. В толуоле, ацетонитриле и THF реакция не протекала (оп. 3–5), однако в дихлорметане продукт образовывался с выходом 35% (оп. 6). Для увеличения выхода продукта были протестированы комплексы золота. В дихлорметане при 60°C каталитическая система Ph₃PAuCl/AgOTf давала продукт с выходом 66% (оп. 7). В отличие от катализа трифлатом серебра, ДХЭ приводил к увеличению выхода соединения **3a** (90%, оп. 8). Использование ТГФ в качестве растворителя или IPrAuCl в качестве предкатализатора не увеличило выход соединения **3a** (оп. 9–10). Практически количественный выход **3a** был достигнут в толуоле в качестве растворителя (оп. 11).

В оптимальных условиях реакции нами был синтезирован ряд новых хинолинов **3** с высокими выходами (схема 1). Наличие электронодонорных или электроноакцепторных групп в кетонах **1** не оказывает влияния на выходы хинолинов. Реакция также совместима с алкилзамещенными пропионатами: соответствующие хинолины **3f–g** были получены с высокими выходами. Интересно от-

метить, что диметилацетилендикарбоксилат менее активен в оптимальных условиях реакции: выход **3h** составил 73%.

В связи с тем, что трифторметил-замещенные производные фосфоновых кислот представляют интерес с точки зрения их биологической активности [29], мы ввели в реакцию с **1a** этил-3-(диэтоксифосфорил)пропионат **2e**. При проведении реакции в указанных выше оптимальных условиях выход хинолина составил всего 5%. Важно отметить, что в этом случае образуется не тот региоизомер, который можно было бы ожидать, а этил-6-хлор-3-(диэтоксифосфорил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилат **4** (схема 2). Для увеличения выхода хинолина были протестированы другие катализаторы: трифлаты меди и серебра не катализировали реакцию; лучшая конверсия наблюдалась при использовании в качестве каталитической системы IPrAuCl/AgNTf₂, а соответствующий хинолин получался со спектральным выходом 46% за 40 ч; повышение температуры до 80°C позволило увеличить выход продукта до

Схема 1



75%. Препаративный выход хинолина **4** составил 60%.

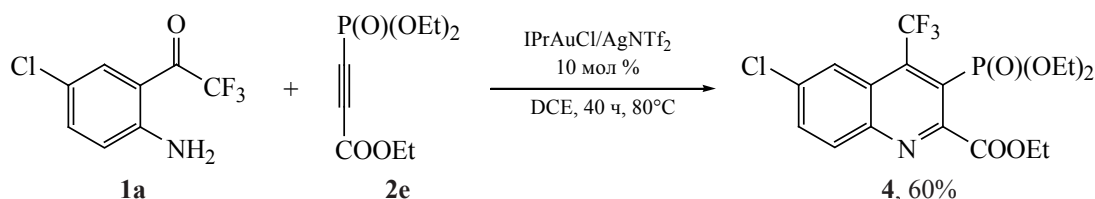
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P регистрировали на приборах Bruker Avance-400 и Agilent-400. Спектры регистрировали в CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта использовали сигнал остаточных протонов растворителя. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Thermo LTQ Orbitrap XL с использованием электрораспыления (ESI) в качестве источника ионизации. 2'-Амино-2,2,2-трифторацетофеноны **1a–e** получали по литературным методикам [25, 29]. Этил-3-(диэтоксифосфорил)пропионат получали согласно [31] из этилпропиолата. Трифенилфосфинзолото(I)

хлорид получали согласно [32]. Коммерчески доступные алкины **2a–d** трифлат серебра использовали без дополнительной очистки.

Общая методика получения 4-(трифторметил)хинолинкарбоксилатов. В стеклянную виалу с завинчивающейся крышкой снабженную магнитной мешалкой помещали 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенон **1** (0.2 ммоль), алкин **2** (0.24 ммоль), PPh_3AuCl (4.9 мг, 0.01 ммоль, 5 мол %), AgOTf (2.6 мг, 0.01 ммоль, 5 мол %), молекулярные сита $3\text{\AA}$ (150 мг) и толуол (2 мл). Виалу плотно закрывали и смесь нагревали при перемешивании в течение 16 ч при 60°C . Смесь упаривали, продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Схема 2



Этил-6-хлор-2-фенил-4-(трифторметил)хинолин-3-карбоксилат (3a). Получен из 44.8 мг **1a** и 41.8 мг этил-3-фенилпропиолата **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Выход 67 мг (88%), бесцветные кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2985, 1731 ($\text{C}=\text{O}$), 1586, 1553, 1482, 1446, 1381, 1341, 1300, 1283, 1202, 1163 (CF_3), 1133, 1101, 1036, 1020, 958, 868, 834, 803, 774, 736, 697. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.11 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.19 к (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.43–7.52 м (3H), 7.59–7.67 м (2H), 7.80 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2 Гц), 8.16–8.22 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.6, 62.6, 121.7, 123.1 к ($^1J_{\text{CF}}$ 277.3 Гц), 123.8 к (J_{CF} 3.6 Гц), 126.8 к ($^3J_{\text{CF}}$ 3.1 Гц), 128.5, 128.8, 129.6, 130.6 к ($^2J_{\text{CF}}$ 31.6 Гц), 132.1, 132.3, 135.2, 138.6, 146.7, 156.7, 166.4. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: –56.38. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 380.0642 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{NO}_2$. $[M + \text{H}]^+$ 380.0660.

Этил-6-бром-2-фенил-4-(трифторметил)хинолин-3-карбоксилат (3b). Получен из 53.6 мг **1b** и 41.8 мг этил-3-фенилпропиолата **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Выход 69.5 мг (82%), белый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2927, 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1588, 1550, 1479, 1446, 1381, 1341, 1301, 1265, 1234, 1202, 1166 (CF_3), 1136, 1101, 1076, 1034, 1019, 949, 866, 832, 799, 770, 734, 696. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.11 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 4.19 к (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 7.43–7.54 м (2H), 7.59–7.68 м (3H), 7.93 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.1 Гц), 8.11 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 8.34–8.39 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7, 62.7, 122.4, 123.0 к ($^1J_{\text{CF}}$ 276.9 Гц), 123.5, 126.8 к ($^3J_{\text{CF}}$ 2.7 Гц), 127.0 к (J_{CF} 3.6 Гц), 128.6, 128.8, 129.6, 130.5 к ($^2J_{\text{CF}}$ 31.8 Гц), 132.2, 134.9, 138.6, 146.9, 156.8. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: –56.27. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 424.0166 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{NO}_2$. $[M + \text{H}]^+$ 424.0155.

Этил-2-фенил-4-(трифторметил)хинолин-3-карбоксилат (3c). Получен из 37.8 мг **1c** и 41.8 мг этил-3-фенилпропиолата **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Выход 60 мг (87%), белый

порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2927, 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1589, 1556, 1497, 1457, 1445, 1382, 1346, 1305, 1236, 1215, 1174 (CF_3), 1129, 1098, 1035, 1017, 1003, 930, 858, 841, 799, 761, 722, 696. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.11 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 4.18 к (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 7.42–7.53 м (3H), 7.60–7.69 м (2H), 7.73 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.3 Гц), 7.87 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.3 Гц), 8.19–8.29 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7, 62.5, 121.4, 123.3 к ($^1J_{\text{CF}}$ 277.1 Гц), 124.7 к (J_{CF} 3.3 Гц), 126.0 к ($^3J_{\text{CF}}$ 2.8 Гц), 128.5, 128.7, 128.8, 129.4, 130.7, 131.2, 131.3 к ($^2J_{\text{CF}}$ 31.3 Гц), 139.0, 148.3, 156.4, 166.8. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: –56.13. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 346.1035 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$. $[M + \text{H}]^+$ 346.1049.

Этил-6-метокси-2-фенил-4-(трифторметил)хинолин-3-карбоксилат (3d). Получен из 43.8 мг **1d** и 41.8 мг этил-3-фенилпропиолата **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан). Выход 72 мг (95%), белый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2984, 1738 ($\text{C}=\text{O}$), 1623, 1558, 1499, 1468, 1416, 1382, 1349, 1308, 1242, 1202, 1182, 1161 (CF_3), 1132, 1104, 1031, 877, 863, 855, 834, 799, 722, 699. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.11 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 3.98 с (3H), 4.18 к (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 7.39–7.54 м (5H), 7.60–7.67 м (2H), 8.14 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7, 55.8, 62.4, 102.7 к (J_{CF} 3.5 Гц), 122.8, 123.6 к ($^1J_{\text{CF}}$ 276.6 Гц), 124.1, 126.2 к ($^3J_{\text{CF}}$ 2.9 Гц), 128.4, 128.6, 128.9, 129.1, 129.7 к ($^2J_{\text{CF}}$ 31.2 Гц), 132.1, 139.1, 144.7, 153.8, 159.5, 167.0. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: –57.04. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 376.1147 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$. $[M + \text{H}]^+$ 376.1156.

Этил-2-фенил-4,6-бис(трифторметил)хинолин-3-карбоксилат (3e). Получен из 51.4 мг **1e** и 41.8 мг этил-3-фенилпропиолата **2a** согласно общей методике. Очищен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан). Выход 74 мг (90%), белый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2928, 1732 ($\text{C}=\text{O}$), 1593, 1447, 1396, 1318, 1305, 1265, 1241, 1205, 1173 (CF_3), 1137, 1104, 1076, 1035, 1019, 960, 901, 842, 787, 737, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.12 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 4.21 к (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 7.48–7.53 м (3H), 7.64–7.68 м (2H), 8.04 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9 Гц), 8.38 д

(1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 8.52 к.д.к.д (1H, J_{HF} 2.0, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9, $^4J_{\text{HF}}$ 1.1, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.6, 62.8, 120.5, 122.8 к.к ($^3J_{\text{CF}}$ 8.0, J_{CF} 4.0 Гц), 122.9 к ($^1J_{\text{CF}}$ 277.1 Гц), 123.7 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.6 Гц), 127.0 к ($^3J_{\text{CF}}$ 2.9 Гц), 127.3 к ($^3J_{\text{CF}}$ 2.8 Гц), 128.6, 128.8, 129.9, 130.6 к ($^2J_{\text{CF}}$ 33.2 Гц), 132.0, 132.3 к ($^2J_{\text{CF}}$ 31.8 Гц), 138.4, 149.2, 158.8, 166.1. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -62.72 д.д ($^4J_{\text{HF}}$ 1.1, $^4J_{\text{HF}}$ 1.1 Гц), -55.99 (д, J_{HF} 2.0 Гц). Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 414.0929 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NO}_2$. [$M + \text{H}$] $^+$ 414.0923.

Этил-6-хлор-2-метил-4-(трифторметил)хинолин-3-карбоксилат (3f) [23]. Получен из 44.8 мг **1a** и 26.9 мг этилбут-2-иноата **2b** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан). Выход 58 мг (95%), бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.42 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 2.72 с (3H), 4.49 к (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 7.72 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.1 Гц), 8.02 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 8.06–8.09 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.1, 23.4, 62.9, 121.6, 123.0 к ($^1J_{\text{CF}}$ 276.7 Гц), 123.7 к (J_{CF} 3.5 Гц), 126.8 к ($^3J_{\text{CF}}$ 3.1 Гц), 129.8 к ($^2J_{\text{CF}}$ 31.9 Гц), 131.3, 132.0, 134.4, 146.6, 155.1, 166.9. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -56.96 д (J_{HF} 2.1 Гц).

Метил-6-хлор-2-пропил-4-(трифторметил)хинолин-3-карбоксилат (3g). Получен из 44.8 мг **2a** и 30.3 мг метилгекс-2-иноата **2c** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Выход 60.5 мг (91%), бесцветные кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2964, 1741 ($\text{C}=\text{O}$), 1596, 1559, 1486, 1437, 1383, 1295, 1241, 1218, 1164 (CF_3), 1136, 1092, 1064, 977, 941, 873, 834, 798, 736, 705, 667. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.02 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 1.82–1.93 м (2H), 2.86–2.92 м (2H), 4.01 с (3H), 7.74 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2 Гц), 8.07 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 8.08–8.10 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.2, 22.4, 38.6, 53.4, 121.5, 123.0 к ($^1J_{\text{CF}}$ 276.6 Гц), 123.7 к (J_{CF} 3.4 Гц), 126.3 к ($^3J_{\text{CF}}$ 2.9 Гц), 129.7 к ($^2J_{\text{CF}}$ 31.7 Гц), 131.5, 131.9, 134.4, 146.8, 158.5, 167.5. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -57.08. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 346.0812 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{NO}_2$. [$M + \text{H}$] $^+$ 346.0816.

Диметил-6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2,3-дикарбоксилат (3h). Получен из 44.8 мг

2a и 34.1 мг диметилацетилендикарбоксилата **2e** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан). Выход 51 мг (73%), белый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2926, 2852, 1733 ($\text{C}=\text{O}$), 1607, 1486, 1441, 1398, 1379, 1318, 1303, 1263, 1242, 1217, 1170 (CF_3), 1125, 1093, 1055, 966, 933, 866, 834, 813, 801, 764, 750, 693. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.04 с (3H), 4.07 с (3H), 7.88 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2 Гц), 8.17–8.21 м (1H), 8.31 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 53.7, 54.0, 122.61 к ($^1J_{\text{CF}}$ 277.2 Гц), 124.0 (J_{CF} 3.7 Гц), 124.2, 126.7 к ($^2J_{\text{CF}}$ 3.0 Гц), 132.0 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.1 Гц), 132.9, 133.1, 145.0, 146.1, 164.2, 166.0. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -57.04. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 376.0555 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{NO}_4$. [$M + \text{H}$] $^+$ 376.0563.

Этил-6-хлор-3-(диэтоксифосфорил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилат (4). В стеклянную вialsу с завинчивающейся крышкой снабженную магнитной мешалкой помещали 2'-амино-4-хлор-2,2,2-трифторацетофенон **1** (44.8 мг, 0.2 ммоль), этил-3-(диэтоксифосфорил)пропионат **2e** (46.8, 0.2 ммоль), IPrAuCl (12.4 мг, 0.02 ммоль, 10 мол %), AgNTf_2 (7.8 мг, 0.02 ммоль, 10 мол %), молекулярные сита 3 Å (150 мг) и дихлорэтан (2 мл). Вialsу плотно закрывали и смесь нагревали при перемешивании в течение 40 ч при 80°C. Реакционную смесь упаривали, продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Выход 53 мг (60%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2984, 2930, 2855, 2170, 1732 ($\text{C}=\text{O}$), 1606, 1563, 1487, 1444, 1350, 1282, 1245 ($\text{P}=\text{O}$), 1217, 1174 (CF_3), 1132, 1095, 1053, 1023 (POC), 972, 873, 764, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.35 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 1.45 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.12–4.34 м (4H), 4.51 к (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.83 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1, $^4J_{\text{HH}}$ 2.1 Гц), 8.18 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1 Гц), 8.20–8.23 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.1, 16.2 (д, $^3J_{\text{C,P}}$ 6.6 Гц), 63.0, 64.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.5 Гц), 121.2 д ($^1J_{\text{CP}}$ 184.7 Гц), 122.7 к.д ($^1J_{\text{CF}}$ 277.9, $^3J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц), 123.9 д ($^3J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц), 124.5 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.5 Гц), 132.1, 133.7, 136.3, 140.1 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.8 Гц), 146.9, 154.8 д ($^2J_{\text{CP}}$ 10.3 Гц), 166.8. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -53.59. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 10.66. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 440.0616 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 440.0636.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

3-Замещенные пропиолаты – удобные субстраты для синтеза 4-(трифторметил)хинолинкарбоксилатов по золото-катализируемой реакции с 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонами. При использовании 5 мол % $\text{PPh}_3\text{AuCl/AgOTf}$ получена серия соединений с высокими выходами (до 95%).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 19-13-00223П). Оптимизация условий реакции между **1a** и **2e** и синтез хинолина **4** выполнены при поддержке РФФИ (грант № 21-73-00147). Работа выполнена с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития Московского университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Митрофанов Александр Юрьевич, <https://orcid.org/0000-0003-3141-3599>

Калугин Данила Алексеевич, <https://orcid.org/0000-0002-7670-3648>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chu X.M., Wang C., Liu W., Liang L.L., Gong K.K., Zhao C.Y., Sun K.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *161*, 101–117. doi 10.1016/j.ejmech.2018.10.035
- Chen J., Liu H., Yang L., Jiang J., Bi G., Zhang G., Li G., Chen X. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 954–959. doi 10.1021/acsmmedchemlett.9b00118
- McDaniel T.J., Lansdell T.A., Dissanayake A.A., Azevedo L.M., Claes J., Odom A.L., Tepe J.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2441–2450. doi 10.1016/j.bmc.2016.04.005
- Taylor R.D., Maccoss M., Lawson A.D.G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859. doi 10.1021/jm4017625
- Cretton S., Breant L., Pourrez L., Ambuehl C., Marcourt L., Ebrahimi S.N., Hamburger M., Perozzo R., Karimou S., Kaiser M., Cuendet M., Christen P. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2304–2311. doi 10.1021/np5006554
- Wu X.-S., Tang Y.-R., Liu J.-L., Wang L., Ren X.-M. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 13841–13849. doi 10.1039/c9dt02928a
- Li S.P.-Y., Shum J., Lo K.K.-W. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 9692–9702. doi 10.1039/c9dt00793h
- Kotlova I.A., Kolokolov F.A., Dotsenko V.V., Akse-
nov N.A., Akse-
nova I.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 2413–2419. doi 10.1134/s1070363219120144
- Hu Z.-B., Jing Z.-Y., Li M.-M., Yin L., Gao Y.-D., Yu F., Hu T.-P., Wang Z., Song Y. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 10761–10767. doi 10.1021/acs.inorgchem.8b01389
- Liu J., Wang Y., Gong S., Duan W., Huang X. *J. Braz. Chem. Soc.* **2021**, *32*, 1270–1276. doi 10.21577/0103-5053.20210029
- Zhu X., Wang Z., Liu J., Min X., Wang T., Fan X. *Macromol. Rapid Commun.* **2019**, *40*. doi 10.1002/marc.201900135
- Cabrera P.J., Lee M., Sanford M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5599–5606. doi 10.1021/jacs.8b02142
- Desai N.C., Patel B.Y., Dave B.P. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 109–119. doi 10.1007/s00044-016-1732-6
- Upadhyay A., Kushwaha P., Gupta S., Dodda R.P., Ramalingam K., Kant R., Goyal N., Sashidhara K.V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *154*, 172–181. doi 10.1016/j.ejmech.2018.05.014
- Weyesa A., Mulugeta E. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 20784–20793. doi 10.1039/D0RA03763J
- Ajani O.O., Iyaye K.T., Ademosun O.T. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 18594–18614. doi 10.1039/D2RA02896D
- Zhou Y., Wang J., Gu Z., Wang S., Zhu W., Acenã, J.L., Soloshonok V.A., Izawa K., Liu H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00392
- Zhu W., Wang J., Wang S., Gu Z., Aceña J.L., Izawa K., Liu H., Soloshonok V.A. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 37–54. doi 10.1016/j.jfluchem.2014.06.026
- Wang J., Sánchez-Roselló, M., Aceña J.L., Del Po-
zo C., Soro-chinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A.,
Liu H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506. doi 10.1021/
cr4002879
- Jiang B., Si Y.G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9449–9451. doi 10.1021/jo0204606
- Jiang B., Dong J.J., Jin Y., Du X.L., Xu M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2693–2696. doi 10.1002/ejoc.200800121
- Wang Z.-H., Shen L.-W., Yang P., You Y., Zhao J.-Q., Yuan W.-C. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5804–5816. doi 10.1021/acs.joc.2c00128
- Du X.L., Jiang B., Li Y.C. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 7481–7486. doi 10.1016/j.tet.2013.06.017
- Dolna M., Nowacki M., Danylyuk O., Brotons-Ru-
fes A., Poater A., Michalak M. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6115–6136. doi 10.1021/acs.joc.2c00380

25. Czerwiński P., Michalak M. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7980–7997. doi 10.1021/acs.joc.7b01235
26. Zhao B.C., Zhang Q.Z., Zhou W.Y., Tao H.C., Li Z.G. *RSC Adv.* **2013**, 3, 13106–13109. doi 10.1039/c3ra41991f
27. Mitrofanov A.Yu., Bychkova V.A., Nefedov S.E., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 14507–14515. doi 10.1021/acs.joc.0c00913
28. Mitrofanov A.Yu., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 2367–2376. doi 10.1021/acs.joc.2c02780
29. Митрофанов А.Ю., Бычкова В.А., Белецкая И.П. *ЖОрХ.* 2022, 58, 665–685. [Mitrofanov A.Yu., Bychkova V.A., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 921–940.] doi 10.1134/S1070428022070016
30. Pierce M.E., Parsons R.L., Radesca L.A., Lo Y.S., Silverman S., Moore J.R., Islam Q., Choudhury A., Fortunak J.M.D., Nguyen D., Luo C., Morgan S.J., Davis W.P., Confalone P.N., Chen C.-y., Tillyer R.D., Frey L., Tan L., Xu F., Zhao D., Thompson A.S., Corley E.G., Grabowski E.J.J., Reamer R., Reider P.J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536–8543. doi 10.1021/jo981170l
31. Moglie Y., Mascaró, E., Gutierrez V., Alonso F., Radivoy G. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1813–1818. doi 10.1021/acs.joc.5b02528
32. Wang M.-Z., Wong M.-K., Che C.-M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8353–8364. doi 10.1002/chem.200800040

Gold-Catalysed Synthesis of 4-(Trifluoromethyl)quinolinecarboxylates

A. Yu. Mitrofanov*, D. A. Kalugin, and I. P. Beletskaya

*Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry,
Leninskie Gory 1/3, Moscow, 119991 Russia
e-mail: mitrofanov@org.chem.msu.ru

Received December 9, 2022; revised December 18, 2022; accepted December 19, 2022

An efficient method has been developed for the synthesis of 4-trifluoromethyl-substituted quinolinecarboxylates by the gold(I)-catalyzed reaction of 2'-amino-2,2,2-trifluoroacetophenones with substituted propiolates.

Keywords: quinolines, catalysis, gold(I) complexes, organofluorine compounds, carboxylates

СИНТЕЗ ТИОГЛЮКОЗИДА И ЕГО ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКОГО КОНЬЮГАТА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 6-БРОМ-1,4-НАФТОХИНОНА

© 2023 г. С. Г. Полоник*, Р. С. Попов, В. В. Маханьков, Ю. Е. Сабущкий

ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН»,
Россия, 690022 Владивосток, просп. 100-лет Владивостоку, 159

*e-mail: sergpol@piboc.dvo.ru

Поступила в редакцию 31.03.2022 г.

После доработки 10.04.2022 г.

Принята к публикации 13.04.2022 г.

Внутримолекулярной конденсацией 3-ацетилтиоглюкозида 6-бром-2-метокси-1,4-нафтохинона под действием метилата натрия в метаноле впервые получен бромсодержащий нафтохинон-углеводный конъюгат. Установлено, что реакция гетероциклизации сопровождается замещением тиоглюкозидного заместителя на метоксильную группу и образованием изомерного конъюгата.

Ключевые слова: 1,4-нафтохиноны, тиоглюкозиды, тетрациклические хинон-углеводные конъюгаты, блокаторы P2X7 рецепторов

DOI: 10.31857/S0514749223040031, **EDN:** AQWZMD

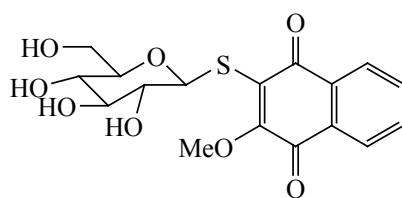
ВВЕДЕНИЕ

1,4-Нафтохиноны широко распространены в природе [1]. Вещества этой группы проявляют широкий спектр биологической активности [2], включая антибактериальную [3, 4], кардиопротективную [5], цитотоксическую и противоопухолевую [6, 7]. Биологическая активность нафтохинонов и хорошо разработанные методы их химической модификации делают эту группу соединений перспективной для поиска новых лекарственных средств [8, 9]. Нафтохиноны часто малорастворимы, что затрудняет их практическое использование. Конъюгация хинонов с нетоксичными углеводами приводит к новым структурам с новыми видами биологической активности [10–15].

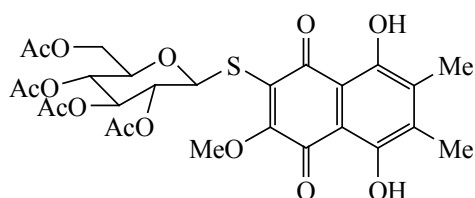
Исследования влияния тиогликозидов 1,4-нафтохинонов и их тетрациклических конъюгатов U-548, U-286, U-556 и U-557 (см. рисунок) на P2X7 рецепторы клеток мышечной нейробластомы [16] показали, что эти вещества в концентрациях 0.1–1.0 мМ способны блокировать индуцированный АТФ приток Ca^{2+} в клетки нейробластомы

мышцы, вызывать снижение продукции активных форм кислорода и нитроксильных радикалов и тем самым защищать жизнеспособность нейрональных клеток от токсического действия высоких концентраций АТФ.

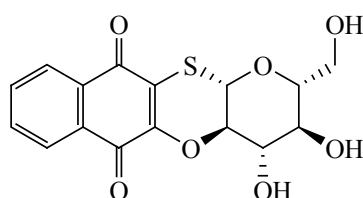
Среди исследованных соединений тетрацикл U-286 был наиболее эффективным во всем интервале изученных концентраций. Эти данные позволяют предположить, что соединения U-286, U-548, U-556 и U-557 могут быть потенциальными каркасами для новых блокаторов P2X7 рецепторов и создания на их основе лекарственных препаратов, эффективных в отношении нейропатической боли и нейродегенеративных заболеваний. По результатам молекулярного докинга [16] было сделано предположение о том, что аналоги тетрацикла U-286, несущие в ароматическом кольце объемные липофильные заместители, могут более эффективно связываться с аллостерическим сайтом, расположенным во внеклеточной области P2X7 рецептора. Подходящий липофильный заместитель для ароматического кольца тетрацикла – атом брома.



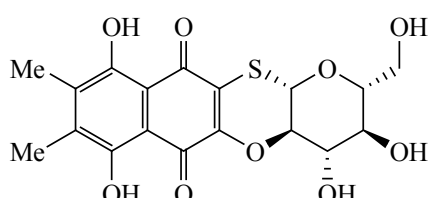
U-548



U-557



U-286



U-556

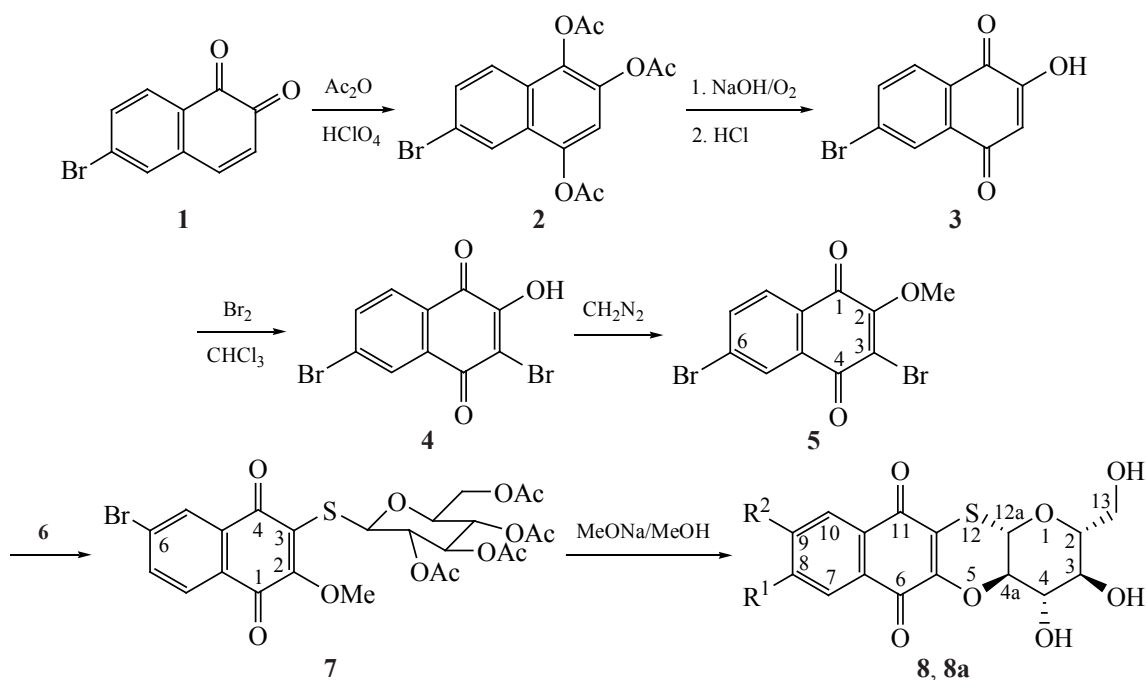
Производные 1,4-нафтохинона – блокаторы P2X7 рецепторов

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цель данного исследования – получение производных 6-бром-1,4-нафтохинона, синтез на их основе соответствующего тиоглюкозида и его конверсия в бромсодержащий аналог хинона U-286. Для этого нами был разработан 6-стадийный метод синтеза бромсодержащего тетрациклического конъюгата из соответствующего тиогликозида 1,4-нафтохинона (схема 1).

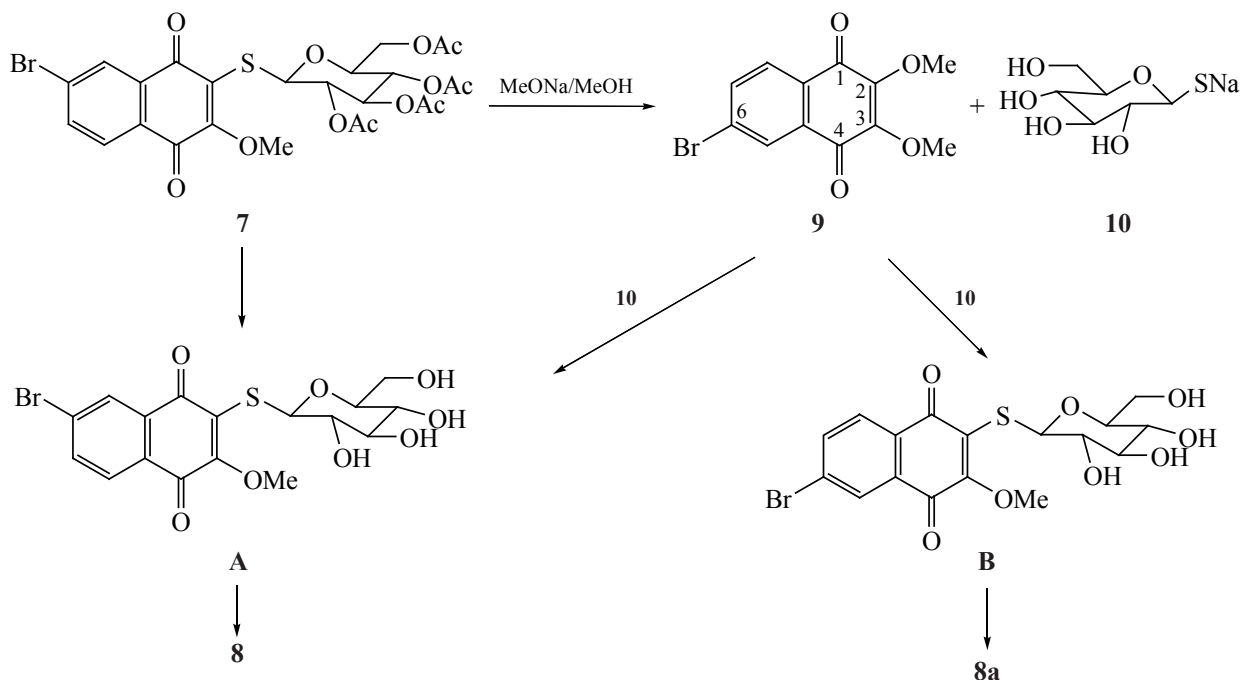
Исходным веществом для синтеза стал 6-бром-1,2-нафтохинон (1) – действующее вещество противовирусного лекарственного препарата бонафтонTM, который ацетоксилировали уксусным ангидридом при катализе хлорной кислотой. Реакция протекала с разогревом, при охлаждении реакционной смеси получили 6-бром-1,2,4-триацетоксинафталин (2) (выход 92%), который дезацетилировали водным раствором гидроксида натрия

Схема 1



8, R¹ = H, R² = Br; 8a, R¹ = Br, R² = H.

Схема 2



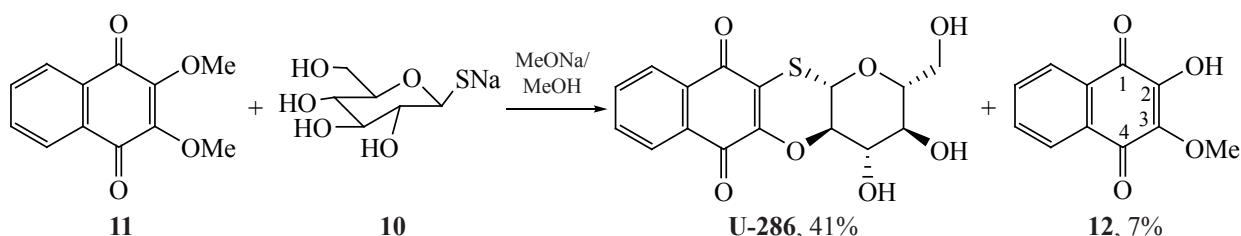
в открытой колбе с одновременным окислением тригидроксинафталина кислородом воздуха в кроваво-красный раствор натриевой соли хинона. При подкислении соли из реакционной смеси выпал желтый осадок 6-бром-2-гидрокси-1,4-нафтохинона (**3**) (выход 99%).

Бромирование хинона **3** проводили в растворе хлороформа при комнатной температуре с добавлением серной кислоты, 27%-ного раствора пероксида водорода и 4-мольных эквивалентов брома [4]. После прибавления брома реакционную смесь перемешивали в течение 30–40 мин до исчезновения исходного хинона. В итоге получили 3,6-дибром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (**4**) с выходом 81%. Метилирование дибромгидрокси-нафтохинона **4** диазومتаном в растворе этилацетата дало 3,6-дибром-2-метокси-1,4-нафтохинон (**5**) с выходом 90%.

Полученный 3,6-дибром-2-метокси-1,4-нафтохинон (**5**) конденсировали с эквимольным количеством тетра-*O*-ацетил-1-тио- β -D-глюкопиранозы (**6**) в ацетоне в присутствии карбоната калия при комнатной температуре как описано ранее [13]. Процесс вели до исчезновения исходного метоксихинона **5** и образования ацетилтиоглюкозида **7**, который выделяли методом препаративной ТСХ. Выход тиоглюкозида **7** составил 80%.

На завершающем этапе к метанольному раствору тиоглюкозида **7** прибавляли раствор метилата натрия в метаноле в мольном соотношении 10:1. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч и получали мелкокристаллический осадок оранжевого цвета. Полученный продукт по данным масс-спектропии высокого разрешения соответствовал брутто формуле $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_7\text{S}$. В ИК спектре осадка наблюдали интенсивную полосу поглощения при 3406 см^{-1} , характерную для гидроксильных групп углеводного кольца, а также полосу поглощения карбонильных групп при 1654 см^{-1} [13]. Спектр ЯМР ^{13}C содержал 16 сигналов атомов углерода, из которых 6 сигналов в диапазоне от 60.7 до 80.2 м.д. относились к атомам глюкозидной части тетрацикла, а остальные 10 сигналов – к хиноидному ядру, что соответствовало предполагаемой структуре тетрацикла **8** (схема 2). В спектре ЯМР ^1H тетрацикла **8** в области слабого поля при 8.00–8.07 м.д. наблюдали неразрешенный мультиплет ароматических протонов с интенсивностью 2H, а также 2 дублета при 7.91 и 8.02 м.д.: оба с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) J 8.0 Гц с суммарной интенсивностью 1H, при соотношении интегральных интенсивностей $\sim 1:5$. Величина КССВ (J 8.0 Гц) сигнала протона при 8.02 м.д. указывает

Схема 3



на то, что в *орто*-положении к этому протону находится другой ароматический протон из группы при 8.00–8.07 м.д. и, следовательно, дублет при 8.02 м.д. относится к протону H⁷ тетрацикла **8**. Наличие при 7.91 м.д. минорного дублета с аналогичной КССВ 8.0 Гц позволяет сделать предположение о том, что выпавший осадок представляет собой смесь 2 региоизомеров. Поскольку сигналы протонов углеводной части для обоих изомеров совпадают, то можно предположить, что изомеры отличаются по положению атома брома и минорному изомеру следует приписать изомерную структуру **8a** (схема 1).

При омылении ацетилглюкозида **7** в растворе MeONa–MeOH происходит дезацетилирование углеводной части молекулы, образование дезацетилированного тиоглюкозида **A** и последующее нуклеофильное замещение хиноидной MeO группы углеводным гидроксильным C^{2'}–ОН с выбросом метанола и образованием тетрацикла **8** (схема 2). Этот процесс может также протекать и как 1,4-присоединение/отщепление к хиноидной системе связей C=C–C=O. Поскольку известно, что тиогликозидная группа в 1,4-нафтохинонах выступает удобной уходящей группой [17], полагаем, что в условиях реакции происходит замещение тиоглюкозидного радикала метоксид-ионом и образование 2,3-диметокси-6-бромхинона **9** (схема 2). Отщепленная тиоглюкоза под действием MeONa–MeOH превращается в натриевую соль тиоглюкозы **10**, которая замещает метоксильную группу в положении 2 в 6-бром-2,3-диметокси-1,4-нафтохиноне (**9**), что приводит к образованию изомерного тиоглюкозида **B**, который затем циклизуется с образованием минорного тетрацикла **8a** (схема 2).

Для проверки этого предположения нами был проведен модельный опыт (схема 3). Стандартный образец 2,3-диметокси-1,4-нафтохинона (**11**) ввели во взаимодействие с натриевой солью 1-тио-

β-D-глюкозы **10** в условиях синтеза тетрациклических соединений **8–8a**. По истечении 20 ч при 50%-ной конверсии хинона **11** получили нерастворимый осадок тетрацикла U-286 (выход 41%) и 2-гидрокси-3-метокси-1,4-нафтохинон (**12**) с выходом 7%, который образовался при деметилировании исходного хинона **11**.

Установив путь образования минорного изомера **8a**, мы приступили к подбору оптимальных условий циклизации тиоглюкозида **7**, которые ведут к региоселективному образованию изомера **8**. Соотношение изомеров **8–8a** устанавливали по данным ЯМР ¹H спектроскопии и ВЭЖХ. Результаты исследований предоставлены в таблице.

При проведении реакции гетероциклизации в растворе метанола при мольном соотношении тиоглюкозид–метилат натрия 1:0.2 (опыт 1) в течение 1 ч получили смесь гетероциклов **8** и **8a** в соотношении ~ 5:1 с выходом 61%. Гетероциклизация тиоглюкозида **7** в смеси растворителей MeOH–тетрагидрофуран (ТГФ) при тех же мольных соотношениях реагентов позволила увеличить выход до 80% без изменения соотношения изомеров **8–8a**. Двукратное уменьшение количества метилата натрия и использование в качестве реакционной среды смеси MeOH–бензол привело к существенному замедлению реакции, снижению выхода продуктов **8–8a** при значительном увеличении доли основного гетероцикла **8** (опыты 3 и 4). Проведение реакции циклизации в смеси метанол–бензол с последовательным увеличением количества бензола при мольном соотношении тиоглюкозид–метилат натрия 10:1 позволило поднять выход до 80% и добиться приемлемого соотношения изомеров 17:1 (опыты 5 и 6). По-видимому, увеличение доли бензола снизило растворимость тетрацикла **8**, способствовало его кристаллизации и выпадению в осадок, блокировало образование диметилового эфира **9** и, тем самым, изомера **8a**.

Оптимизация условий реакции гетероциклизации ацетилтиоглюкозида **7**

Опыт	Растворитель (объем, мл)	MeONa, ммоль	Время реакции, ч	Выход тетрацикла, %	Соотношение изомеров 8–8a
1	MeOH (12)	0.02	1	61	5:1 ^a
2	MeOH (6) ТГФ (6)	0.02	3	80	5.5:1 ^b
3	MeOH (6) C ₆ H ₆ (6)	0.01	20	35 ^c	9:1 ^b
4	MeOH (3) C ₆ H ₆ (3)	0.01	50	38 ^c	9:1 ^b
5	MeOH (6) C ₆ H ₆ (6)	0.02	20	82	9:1 ^a
6	MeOH (3) C ₆ H ₆ (10)	0.02	20	80	17:1 ^a

^a Реакцию проводили на 0.1 ммоль загрузках тиоглюкозида **7**. По данным ПМР спектроскопии

^b По данным ВЭЖХ

^c Конверсия тиоглюкозида **7** составила 56–60%

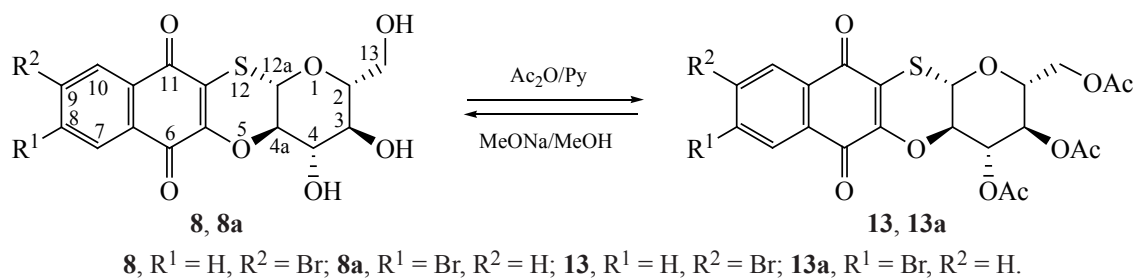
Для получения чистого образца тетрацикла **8** смесь тетрациклов **8–8a** (17:1) ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине (схема 4). Последующая кристаллизация смеси ацетилированных тетрациклов **13** и **13a** из смеси бензола и метанола дала чистый триацетат **13** с выходом 80%. После удаления ацетатных групп метилатом натрия в метаноле был получен чистый образец тетрацикла **8** для биологических испытаний.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температура плавления соединений измерена на столике Бюэтиуса и не исправлена. ИК спектры записаны на Фурье-спектрофотометре «Vector-22» в KBr и CHCl₃. Спектры ЯМР записаны в растворах CDCl₃ и DMSO-*d*₆ на спектрометрах «Bruker DRX-500» и «Avance III-700 Bruker» с рабочей частотой 500 и 700 МГц для ¹H и 125 и 176 МГц для ¹³C. Химические сдвиги приведены в м.д. по

шкале δ относительно ТМС. Двухмерные эксперименты ЯМР (COSY, HSQC, HMBC) выполняли по стандартным методикам при комнатной температуре. Масс-спектры получали на масс-спектрометре Bruker Impact II Q-TOF (Bruker Daltonics, Бремен, Германия), оборудованном источником ионизации электрораспылением, в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов. Ввод образца (раствор в метаноле; 0.1 мг·мл⁻¹) осуществляли при помощи шприцевого насоса (KD Scientific, США) при расходе 5 мкл·мин⁻¹. Детектирование ионов проводили в диапазоне 50–1500 Да. Напряжение на капилляре распылителя составляло 3.5 кВ, в качестве газа-осушителя применяли азот (4 л·мин⁻¹, 200°C). Тандемные масс-спектры в режиме электрораспыления получали с помощью метода диссоциации, индуцированной столкновениями, в качестве газа для столкновительной активации использовали азот. Ширина «окна масс» со-

Схема 4



ставляла 4 Да. Калибровку масс-спектрометра выполняли с использованием стандартного калибровочного раствора (ESI-L Low Concentration Tuning Mix, Agilent Technologies, США). Получали и обрабатывали масс-спектры с помощью программ otofControl (ver. 4.0, Bruker Daltonics, Бремен, Германия) и Data Analysis Software (ver. 4.3, Bruker Daltonics, Бремен, Германия). Аналитическую ТСХ проводили на пластинках марки Silufol. Для уменьшения остаточной адсорбции хинонов хроматографические пластинки Silufol предварительно насыщали парами HCl. Индивидуальные вещества выделяли препаративной ТСХ (ПТСХ) на стеклянных пластинах 20×25 см на силикагеле Merck 40–60 μ . Для ТСХ использовали систему растворителей гексан–бензол–ацетон (2:1:1, v/v). Для ВЭЖХ анализа использовали жидкостной хроматограф LaChrom (Merck-Hitachi), снабженный насосом L-7400, УФ-детектором, термостатом L-7300 и интегратором D-7500. Использовали колонку Agilent Technologies Zorbax Eclipse XDB-C18, 5.0 мкм (4.6×150 мм) с защитной колонкой Hupersil ODS (4.0×4.0 мм). Анализ проводили смесью растворителей А (ацетонитрил + 1%-ная CH₃COOH) и В (вода + 1%-ная CH₃COOH) в следующих режимах: 0–5 мин (10% А + 90% В) изократика; 5–35 мин градиент (10% А + 90% В) → (90% А + 10% В); 35–45 мин градиент (90% А + 10% В) → (100% В). Детектирование проводили при λ 270 нм, скорость подачи растворителей 0.9 мл/мин, температура термостата 30°C. Время удерживания минорного компонента – 18.96 мин, основного компонента – 20.04 мин.

Ацетоксилирование 6-бром-1,2-нафтохинона (бонафтона) (1). К 1.89 г (7.97 ммоль) порошка 6-бром-1,2-нафтохинона (1) в 8 мл уксусного ангидрида при перемешивании прибавляли 0.15 мл 57%-ной хлорной кислоты. Разогревшуюся после добавления кислоты реакционную смесь перемешивали 1–2 мин до растворения кристаллов бонафтона и образования прозрачного раствора. Реакционную смесь охлаждали и выдерживали 1 ч при 5°C, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали холодным MeOH, сушили в вакууме и получали бесцветные кристаллы **6-бром-1,2,4-триацетокси-нафтали-на (2)**. Выход 2.79 г (92%), т.пл. 159–160°C (метанол). ИК спектр (CHCl₃), ν , см⁻¹: 1776 (CH₃COOR), 1597, 1497, 1455, 1371, 1354,

1345, 1266, 1239, 1180, 1157, 1105, 1082, 1066, 1017. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH₃CO), 2.44 с (3H, CH₃CO), 2.47 с (3H, CH₃CO), 7.31 с (1H, H³), 7.62 д.д. (1H, H⁷, J 1.9, 9.0 Гц), 7.71 д.д. (1H, H⁸, J 9.0 Гц), 8.05 д.д. (1H, H⁵, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 20.4 (CH₃CO), 20.7 (CH₃CO), 21.0 (CH₃CO), 115.8 (C³), 121.1, 123.4 (C⁸), 124.1 (C⁵), 126.6, 131.0 (C⁷), 134.9, 138.7, 143.3, 167.7 (C=O), 167.8 (C=O), 168.5 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 402.9791 [$M + Na$]⁺. C₁₆H₁₃BrNaO₆. [$M + Na$]⁺ 402.9788.

Основно-каталитический гидролиз и окисление 6-бром-1,2,4-триацетокси-нафтали-на (2) кислородом воздуха. 6-Бром-1,2,4-триацетокси-нафталин (2) 381 мг (1 ммоль) охлаждали на бане со льдом и при перемешивании одной порцией прибавляли 6.60 мл 0.5 н. раствора метилата натрия. Реакционная смесь окрашивалась в кровавый цвет, и кристаллы быстро растворялись, раствор перемешивали 40 мин, подкисляли прибавлением по каплям концентрированной соляной кислоты до изменения красного цвета на желтый и выпадения желтого осадка. Суспензию разбавляли 15 мл воды, отфильтровывали желтый осадок, промывали водой, сушили и получали **6-бром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (3)**, желтый порошок 250 мг (99%), т.пл. 204–205°C. ИК спектр (CHCl₃), ν , см⁻¹: 3414 (ОН), 2360, 1668 (C=O), 1655 (C=O), 1584, 1521, 1420, 1393, 1325, 1297, 1238, 1196. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 6.37 с (1H, H³), 7.35 с (1H, β -ОН), 7.86 д.д. (1H, H⁷, J 2.0, 8.1 Гц), 7.97 д.д. (1H, H⁸, J 8.1 Гц), 8.25 д.д. (1H, H⁵, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 110.6 (C³), 128.0, 128.1 (C⁸), 130.0 (C⁵), 131.2, 133.9, 136.2 (C⁷), 156.4 (C²), 181.2 (C=O), 183.6 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 250.9346 [$M - H$]⁻. C₁₀H₅BrO₃. [$M - H$]⁻ 250.9349.

Бромирование 6-бром-2-гидрокси-1,4-нафтохинона (3) бромом. 6-Бром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (3) 137 мг (0.50 ммоль) растворяли в 20 мл хлороформа, к полученному раствору прибавляли 2 мл 2 н. раствора серной кислоты, 0.1 мл брома (310 мг, 1.94 ммоль), 60 мкл 27%-ного раствора пероксида водорода. Полученную двухфазную смесь CHCl₃–H₂O перемешивали 30 мин. Реакционную смесь переносили в де-

лительную воронку, промывали 10 мл 5%-ного раствора бисульфита натрия от избытка брома, водой 2×10 мл, хлороформный раствор упаривали без сушки, к остатку прибавляли 15 мл этанола и кипятили 1 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь упаривали, остаток растворяли в минимальном количестве метанола и выдерживали при +5°C в течение 2 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали холодным метанолом, сушили в вакууме и получали **3,6-дибром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (4)**. Выход 134 мг (81%), R_f 0.72, желтые иглы, т.пл. 215–217°C. ИК спектр (CHCl_3), ν , см^{-1} : 3390 (ОН), 2419, 1670 (C=O), 1637 (C=C), 1582, 1521, 1414, 1365, 1312, 1293, 1195, 1132, 1069, 1007. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.80 с (1H, β -ОН), 7.88 д.д (1H, H^7 , J 1.8, 8.2 Гц), 7.94 д (1H, H^8 , J 8.2 Гц), 8.33 д (1H, H^5 , J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 111.2, 127.4, 128.5 (C^8), 131.0 (C^5), 131.4, 133.2, 136.8 (C^7), 156.4 (C^2), 176.9 (C=O), 178.0 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 328.8445 [$M - \text{H}$] $^-$. $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Br}_2\text{O}_3$. [$M - \text{H}$] $^-$ 328.8454.

Метилирование 3,6-дибром-2-гидрокси-1,4-нафтохинона (4) диазометаном. 3,6-Дибром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (4) (176 мг, 0.53 ммоль) растворяли в 15 мл этилацетата, к полученному раствору при перемешивании прибавляли по каплям раствор диазометана в диэтиловом эфире до исчезновения исходного хинона. Реакционную смесь упаривали и получали **3,6-дибром-2-метокси-1,4-нафтохинон (5)**. Выход 164 мг (90%), желтые иглы, т.пл. 169–170°C. ИК спектр (CHCl_3), ν , см^{-1} : 1677 (C=O), 1582 (C=C), 1562, 1444, 1410, 1327, 1301, 1272, 1248, 1212, 1195, 1168, 1132, 1069, 1031. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.32 с (3H, OMe), 7.86 д.д (1H, H^7 , J 1.9, 8.3 Гц), 7.94 д (1H, H^8 , J 8.3 Гц), 8.27 д (1H, H^5 , J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (175 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 62.0 (OCH_3), 121.7, 128.5 (C^5), 129.4, 130.0, 130.2 (C^8), 131.9, 136.7 (C^7), 159.1 (C^2), 177.5 (C=O), 178.4 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 343.8677 [$M - \text{H}$] $^-$. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_3$. [$M - \text{H}$] $^-$ 343.8689.

3-(Тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил-1-тио)-6-бром-2-метокси-1,4-нафтохинон (7). 3,6-Дибром-2-метокси-1,4-нафтохинон (5) (140 мг,

0.4 ммоль) растворяли в 25 мл ацетона, к полученному раствору при перемешивании прибавляли 153 мг (0.42 ммоль) тетра-О-ацетил-1-тио- β -D-глюкопиранозы (6) и 97 мг (0.70 ммоль) карбоната калия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, отфильтровывали неорганические соли, фильтрат упаривали, из остатка препаративной ТСХ выделяли окрашенный продукт, который кристаллизовали из MeOH. Выход 199 мг (80%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 74–76°C, R_f 0.49. ИК спектр (CHCl_3), ν , см^{-1} : 1751 (CH_3COOR), 1668 (C=O), 1601, 1582, 1554, 1441, 1369, 1329, 1247, 1194, 1070, 1052. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.93 с (3H, CH_3CO), 2.01 с (3H, CH_3CO), 2.02 с (3H, CH_3CO), 2.08 с (3H, CH_3CO), 3.72 д.д.д (1H, $\text{H}^{5'}$, J 2.4, 5.4, 10.0 Гц), 4.06 д.д (1H, $\text{H}^{6'}$, J 2.4, 12.5 Гц), 4.14 д.д (1H, $\text{H}^{6'}$, J 5.5, 12.5 Гц), 4.26 с (3H, OCH_3), 5.08 д.д (1H, $\text{H}^{4'}$, J 9.5, 9.9 Гц), 5.10 д.д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 9.4, 10.0 Гц), 5.27 т (1H, $\text{H}^{3'}$, J 9.5 Гц), 5.63 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 10.0 Гц), 7.84 д.д (1H, H^7 , J 2.1, 8.0 Гц), 7.92 д (1H, H^8 , J 8.0 Гц), 8.20 д (1H, H^5 , J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 20.51 (CH_3CO), 20.55 (CH_3CO), 21.58 (CH_3CO), 20.7 (CH_3CO), 61.9 (CH_3O), 62.1 (C^6), 68.3 (C^4), 71.2 (C^2), 74.0 ($\text{C}^{3'}$), 75.9 ($\text{C}^{5'}$), 81.2 ($\text{C}^{1'}$), 127.7, 128.2 (C^8), 128.5, 129.7 (C^5), 129.8, 133.3, 136.7 (C^7), 159.2, 169.3 (CH_3CO), 169.4 (CH_3CO), 170.1 (CH_3CO), 170.5 (CH_3CO), 178.0 (C=O), 180.8 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 651.0139 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrNaO}_{12}\text{S}$. [$M + \text{Na}$] $^+$ 651.0142.

Конверсия ацетилтиоглюкозида 6-бром-1,4-нафтохинона (7) в тетрациклические бромпроизводные оксатин-6,11-диона 8 и 8а. Ацетилированный глюкозид (7) (199 мг, 0.316 ммоль) растворяли в 38 мл метанола, затем по каплям прибавляли 130 мкл (0.064 ммоль) 1.0 н. раствора метилата натрия и перемешивали в течение 20 ч. Выпавшие оранжевые кристаллы смеси **(2R,3R,4S,4aR,12aS)-9-бром-2-гидроксиметил-3,4-дигидрокси-3,4,4a,2a-тетрагидро-2H-нафто[2,3-b]пирано[2,3-e][1,4]оксатин-6,11-диона (8)** и **(2R,3R,4S,4aR,12aS)-8-бром-2-гидроксиметил-3,4-дигидрокси-3,4,4a,2a-тетрагидро-2H-нафто[2,3b]пирано[2,3e][1,4]оксатин-6,11-диона (8a)** отфильтровывали, промывали холодным метанолом и сушили. Выход 109 мг (80.4%). Соотношение изомеров **8–8a** представлено в таблице. ИК спектр

(KBr), ν , см^{-1} : 3406 (ОН), 2923, 1655 (C=O), 1581, 1385, 1319, 1297, 1275, 1243, 1196, 1147, 1130, 1086, 1045, 1002, 859. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) основного изомера (вычитали из спектра смеси), δ , м.д.: 3.45–3.54 м (3H, H^2 , H^3 , H^{13}), 3.55–3.65 м (2H, H^4 , H^{4a}), 3.71–3.79 м (1H, H^{13}), 4.73 т (1H, $\text{C}^{13}\text{H}_2\text{O}\underline{\text{H}}$, J 5.0 Гц), 5.00 д (1H, H^{12a} , J 7.3 Гц), 5.41 д (1H, $\text{C}^3\text{HO}\underline{\text{H}}$, J 5.5 Гц), 5.69 д (1H, $\text{C}^4\text{HO}\underline{\text{H}}$, J 5.2 Гц), 7.91 д (1H, H^7 , J 8.3 Гц), 8.00–8.07 м (2H, H^8 , H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 60.7 (C^{13}), 70.4 (C^3), 73.6 (C^2), 73.9 (C^4), 79.3 (C^{4a}), 82.2 (C^{12a}), 123.3, 128.0, 128.2, 128.5, 129.5, 132.5, 137.0, 150.7, 175.0 (C=O), 180.2 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 450.9456 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrNaO}_7\text{S}$. [$M + \text{Na}$] $^+$ 450.9458.

Спектры ЯМР ^1H основного и минорного изомеров в углеводной части полностью совпадают со спектром основного изомера и различается только химическими сдвигами сигналов протонов H^7 (основной изомер) и H^{10} (минорный изомер), которые наблюдаются в виде хорошо отстоящих дублетов при 7.91 и 7.87 м.д. с КССВ 8.3 Гц. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдали сигналы только основного изомера **8**.

Оптимизацию получения тетрациклического конъюгата **8** проводили на загрузках 0.1 ммоль тиоглюкозида **7** (см. таблицу). Ацетилтиоглюкозид **7** (63 мг, 0.1 ммоль) растворяли при перемешивании магнитной мешалкой при комнатной температуре в абсолютных растворителях: MeOH, бензоле, ТГФ (см. таблицу). К полученному раствору прибавляли 0.5 н. раствор метилата натрия (таблица) в метаноле, колбу плотно закрывали, содержимое перемешивали до исчезновения исходного ацетилтиоглюкозида (см. таблицу). Выпавший кирпично-красный осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом, сушили в вакууме и взвешивали. Для установления соотношения изомеров навеску осадка (1–2 мг) растворяли в $\text{DMSO-}d_6$ и анализировали методом ^1H ЯМР спектроскопии, либо методом ВЭЖХ. В опыте 3 количество не вступившего в реакцию ацетилтиоглюкозида **7** установили, выделяя исходный глюкозид **7** из маточного раствора методом препаративной ТСХ.

Ацетилирование смеси тетрациклов 8–8а уксусным ангидридом в пиридине. Суспензию смеси тетрациклов **8–8а** (27 мг, 0.063 ммоль), 2 мл

пиридина и 2 мл уксусного ангидрида перемешивали в закрытой колбе в течение 4 ч до полного растворения и выдерживали 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали на лед и перетирали до образования кристаллического осадка, осадок промывали разбавленной соляной кислотой, водой, отфильтровывали, сушили, перекристаллизовывали из смеси метанол–толуол и получали желтые кристаллы (**2R,3R,4S,4aR,12aS**)-2-ацетоксиметил-3,4-диацетокси-9-бром-3,4,4а,12а-тетрагидро-2H-нафто[2,3-*b*]пирано[2,3-*e*][1,4]оксатин-6,11-диона (**13**), выход 31 мг (89%), т.пл. 316°C. ИК спектр (CHCl_3), ν , см^{-1} : 1753 (CH_3COOR), 1673 (C=O), 1586, 1562, 1489, 1372, 1318, 1292, 1240, 1195, 1068, 1043. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.08 с (3H, CH_3CO), 2.11 с (3H, CH_3CO), 2.16 с (3H, CH_3CO), 3.91 д.д (1H, H^{4a} , J 8.3, 9.3 Гц), 3.97 д.д.д (1H, H^2 , J 2.1, 5.1, 9.8 Гц), 4.20 д.д (1H, $\text{H}^{13'}$, J 2.1, 12.5 Гц), 4.31 д.д (1H, $\text{H}^{13''}$, J 5.1, 12.5 Гц), 4.89 д (1H, H^{12a} , J 8.3 Гц), 5.23 т (1H, H^3 , J 9.8 Гц), 5.47 т (1H, H^4 , J 9.3, 9.8 Гц), 7.84 д.д (1H, H^8 , J 1.9, 8.2 Гц), 7.92 д (1H, H^7 , J 8.2 Гц), 8.17 д (1H, H^{10} , J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 20.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$), 20.6 ($\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$), 20.7 ($\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$), 61.6 (C^{13}), 68.0 (C^3), 72.0 (C^4), 74.3 (C^{12a}), 76.4 (C^{4a}), 77.2 (C^2), 124.5, 128.3 (C^8), 129.1, 129.3, 129.4 (C^5), 132.2, 137.1 (C^7), 149.5, 169.4 (CH_3CO), 169.9 (CH_3CO), 170.4 (CH_3CO), 174.4 (C=O), 180.0 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z : 576.9764 [$M + \text{Na}$] $^-$. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrO}_{10}\text{Na}$. [$M + \text{Na}$] $^-$ 576.9775.

Омыление (2R,3R,4S,4aR,12aS)-2-ацетоксиметил-3,4-диацетокси-9-бром-3,4,4а,12а-тетрагидро-2H-нафто[2,3-*b*]пирано[2,3-*e*][1,4]оксатин-6,11-диона (13**) метилатом натрия в метаноле.** Триацетат **13** (97 мг, 0.17 ммоль) растворяли при перемешивании в смеси 4 мл бензола и 10 мл абс. MeOH, прибавляли 3 мл 0.5 н. раствора MeONa и перемешивали в течение 21 ч при комнатной температуре. Выпавший кирпично-красный осадок отделяли, промывали водой, абсолютным метанолом, сушили и получали спектрально однородный по данным ВЭЖХ и ЯМР ^1H спектроскопии (**2R,3R,4S,4aR,12aS**)-9-бром-2-гидроксиметил-3,4-дигидроксид-3,4,4а,12а-тетрагидро-2H-нафто[2,3-*b*]пирано[2,3-*e*][1,4]оксатин-6,11-дион (**8**). Выход 61 мг (84%), т.пл. > 350°C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ацетоксилирование 6-бром-1,2-нафтохинона, основно-катализируемое омыление и окисление продукта ацетоксилирования воздухом дало 6-бром-2-гидрокси-1,4-нафтохинон. Последующее бромирование бромгидроксинафтохинона бромом, метилирование хиноидного гидроксила диазометаном и конденсация с тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозой привело к 3-ацетилтиоглюкозиду 6-бром-2-метокси-1,4-нафтохинона. Внутримолекулярной конденсацией 3-ацетилтиоглюкозида 6-бром-2-метокси-1,4-нафтохинона под действием метилата натрия в метаноле получили новый бромсодержащий нафтохинон-углеводный конъюгат. Впервые установлено, что реакция гетероциклизации сопровождается замещением тиоглюкозидного заместителя на метоксильную группу с образованием 2,3-диметокси-6-бром-1,4-нафтохинона. Последующее неизбирательное замещение метоксильных групп 1-тиоглюкозой ведет к появлению изомерного тетрациклического конъюгата.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Москвиной К.М. за помощь в проведении экспериментов, д.х.н. Калиновскому А.И. за запись спектров ЯМР, к.ф.-м.н. Глазунову В.П. – за запись ИК спектров.

Работа выполнена с использованием оборудования Дальневосточного центра структурных молекулярных исследований (ЯМР- и масс-спектрометрии) (ЦСМИ ТИБОХ ДВО РАН).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Полоник Сергей Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5382-8296>

Попов Роман Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1727-6164>

Маханьков Вячеслав Валентинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7885-0556>

Сабуцкий Юрий Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3815-6142>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thomson R.H. *Naturally Occurring Quinines IV*. London: Chapman & Hall, **1997**.
2. Aminin D., Polonik S. *Chem. Pharm. Bull.* **2020**, *68*, 46–57.
3. Sanchez-Calvo J.M., Barbero G.R., Guerrero-Vasquez G., Duran A.G., Macias M., Rodriguez-Iglesias M.A., Molinillo J.M.G., Macias F.A. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1274–1285. doi 10.1007/s00044-016-1550-x
4. Sabutski Yu.E., Menchinskaya E.S., Shevchenko L.S., Chingizova E.A., Chingizov A.R., Popov R.S., Denisenko V.A., Mikhailov V.V., Aminin D.L., Polonik S.G. *Molecules*. **2020**, *25*, 3577. doi 10.3390/molecules25163577
5. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Багирова В.Л. *Хим.-фарм. ж.* **2003**, *37*, 49–53. [Mishchenko N.P., Fedoreev S.A., Bagirova V.L. *Pharm. Chem. J.* **2003**, *37*, 48–52.] doi 10.1023/A:1023659331010
6. Dyshlovoy S.A., Pelageev D.N., Hauschild J., Sabutskii Yu.E., Khmelevskaya E.A., Krisp C., Kaune M., Venz S., Borisova K.L., Busenbender T., Denisenko V.A., Schlüter H., Bokemeyer C., Graefen M., Polonik S.G., Anufriev V.P., von Amsberg G. *Mar. Drugs*. **2020**, *18*, 251. doi 10.3390/md18050251
7. Wellington K.W. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 20309. doi 10.1039/C4RA13547D
8. Klotz L., Hou X., Jacob C. *Molecules*. **2014**, *19*, 14902–14918. doi 10.3390/molecules190914902
9. Constantino L., Barlocco D. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 65–85. doi 10.2174/092986706775197999
10. Su Y., Xie J., Wang Y., Hub X., Lin X. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2713–2718. doi 10.1016/j.ejmech.2010.02.002
11. Pelageev D.N., Dyshlovoy S.A., Pokhilo N.D., Denisenko V.A., Borisova K.L., von Amsberg G.K., Bokemeyer C., Fedorov S.N., Honecker F., Anufriev V.Ph. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 139–144. doi 10.1016/j.ejmech.2014.03.006
12. Lin H.-Y., Han H.-W., Bai L.-F., Qiu H.-Y., Yin D.-Z., Qi J.-L., Wang X.-M., Gu H.-W., Yang Y.-H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49796–49805. doi 10.1039/c4ra08810g
13. Полоник С.Г., Толкач А.М., Уварова Н.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **1996**, *45*, 477–479. [Polonik S.G., Tolkach A.M., Uvarova N.I. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 459–461.] doi 10.1007/BF01433995
14. Fedorov S.N., Shubina L.K., Kuzmich A.S., Polonik S.G. *Open Glycoscience*. **2011**, *4*, 1–4.
15. Ekimova I.V., Plaksina D.V., Pastukhov Y.F., Lapshina K.V., Lazarev V.F., Mikhaylova E.R., Polonik S.G.,

- Pani B., Margulis B.A., Guzhova I.V., Nudler E.N. *Exp. Neurol.* **2018**, *306*, 199–208. doi 10.1016/j.expneurol.2018.04.012
16. Pislyagin E., Kozlovskiy S., Menchinskaya E., Chingizova E., Likhatskaya G., Gorpenchenko T., Sabutskii Y., Polonik S., Aminin D. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *31*, 115975. doi 10.1016/j.bmc.2020.115975
17. Sabutskii Y.E., Denisenko V.A., Popov R.S., Polonik S.G. *Arkivoc.* **2017**, *iii*, 302–315. doi 10.24820/ark.5550190.p010.241

The Synthesis of Thioglucoside and Their Tetracyclic Conjugate Based on 6-Bromo-1,4-naphthoquinone

S. G. Polonik*, R. S. Popov, V. V. Makhankov, and Y. E. Sabutskii

G.B. Elyakov Pacific Institute Bioorganic Chemistry Far East Branch Russian Academy of Sciences, prosp. 100-let Vladivostoku, 159, Vladivostok, 690022 Russia

**e-mail: sergpol@piboc.dvo.ru*

Received March 31, 2022; revised April 10, 2022; accepted April 13, 2022

A bromine-containing naphthoquinone-carbohydrate conjugate was obtained for the first time by intramolecular condensation of 3-acetylthioglucoside of 6-bromo-2-methoxy-1,4-naphthoquinone under sodium methoxide/methanol treatment. It has been established that the heterocyclization reaction is accompanied by the substitution of the thioglucoside substituent by the methoxyl group and the formation of an isomeric conjugate.

Keywords: 1,4-naphthoquinones, thioglucosides, tetracyclic quinone-carbohydrate conjugates, P2X7 receptors blockers

О КАТАЛИЗИРУЕМЫХ КИСЛОТАМИ РЕАКЦИЯХ АЦЕТОНИРОВАНИЯ D-РИБОЗЫ

© 2023 г. З. Р. Валиуллина, Н. А. Иванова, Г. А. Шавалеева*, Н. П. Ахметдинова,
А. Н. Лобов, М. Ф. Абдуллин, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69
*e-mail: gushavaleeva@mail.ru

Поступила в редакцию 8.04.2022 г.
После доработки 19.10.2022 г.
Принята к публикации 24.04.2022 г.

Для сравнительной идентификации побочных продуктов реакции цианирования имидат-донора с триметилсилилцианидом синтезированы и охарактеризованы основные соединения, образующиеся в катализируемых H_2SO_4 , *p*-TSA (толуолсульфокислота), CSA (камфор-10-сульфокислота) и PPTS (пара-пиридинсульфокислота-3) реакциях ацетонирования D-рибозы. Структуры последних уточнены спектральными методами с применением 2D-технологий и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Ключевые слова: D-рибоза, 2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофураноза, 2,3-*O*-изопропилиден- α -D-рибофуранозы димер и ангидрид, 1,2:3,4-ди-*O*-изопропилиден- α -D-рибопираноза, ЯМР и масс-спектры

DOI: 10.31857/S0514749223040043, **EDN:** ARHPME

ВВЕДЕНИЕ

Хиральные блоки из сахаров находят широкое применение в синтезе нуклеозидов, карбануклеозидов, простаноидов и других практически важных для медицины соединений [1–4]. Среди них важными и широко используемыми в синтезе нуклеозидов, производных сахаров и других соединений является 2,3-*O*-ацетонид-D-рибоза, которая при активации промоторами образует реакционноспособный катионоподобный интермедиат, реагирующий с донорами с образованием продуктов гликозидного типа. Однако в этих реакциях возможны и побочные направления. Рассмотрены основные продукты в типовых реакциях ацетонирования D-рибозы, проведена сравнительная идентификация ряда структур; масс-спектропически подтверждено образование макроциклических тримеров и тетрамеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

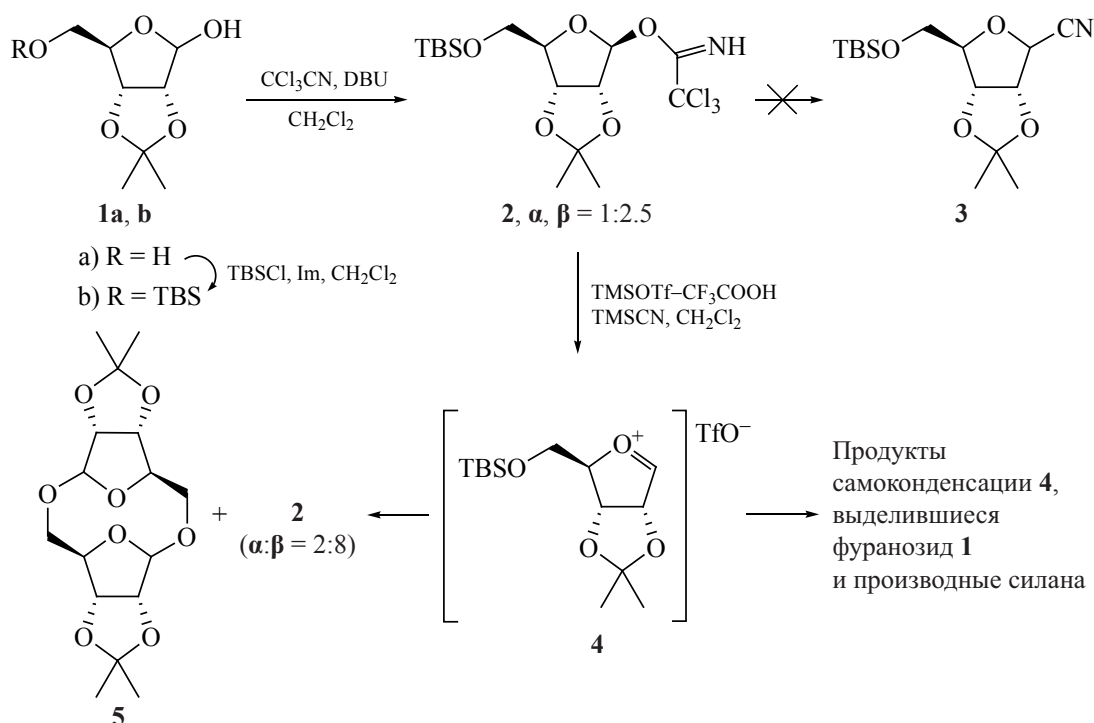
В ходе катализируемой $\text{TMSOTf-CF}_3\text{COOH}$ реакции полученного из ацетонида **1b** имидата **2**

с Me_3SiCN согласно [5] вместо ожидаемого цианоацетала **3** нами обнаружена смесь малополярных (ТСХ) продуктов, не содержащих CN-групп (схема 1).

Такой исход реакции объясняется тем, что образующийся из имидата **2** ключевой карбокатион **4**, видимо, из-за недостаточной активности реакционных партнеров, претерпевает внутри- и межмолекулярную циклизацию и олигомеризацию, приводя к побочным продуктам. В этом эксперименте удалось выделить с низким выходом малополярный согласно ТСХ продукт, который впоследствии был идентифицирован как димер **5**. Отметим, что в непрореагировавшем имидате **2** в результате изомеризации содержание α -аномера несколько снижено ($\alpha:\beta = 2:8$).

Известно, что в синтезе нуклеозидов, в реакциях гликозилирования сахаров и других химических превращениях ключевыми являются катионного типа интермедиаты **4** [6–9]. Мы предположили,

Схема 1



что подобные карбокатионы могут образовываться и в кислотно-катализируемых реакциях ацетонирования D-рибозы, и поэтому решили выделить и идентифицировать возможные в реакциях перехода соединений **1**→**5** продукты. Для моделирования условий сначала в качестве катализатора в реакциях ацетонирования была испытана серная кислота и затем ряд более слабых органических кислот.

В первом случае в охлажденный до 0°C раствор D-рибозы в безводном ацетоне (1 г/30 мл) прибавляли серную кислоту (10 мол %) и затем температуру реакционной массы в течение 30 мин повышали до комнатной. Методом ТСХ сначала детектировали ацетонид **1a** (R_f 0.12, петролейный эфир–этилацетат, 7:3) и D-рибозу (на старте). По истечении 5–6 ч, наряду с ацетонидом **1a**, были обнаружены 2 малополярных продукта с R_f 0.57 и 0.51 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Поскольку по истечении 24 ч ТСХ-картина не менялась, реакционную массу нейтрализовали Et₃N и продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (схема 2).

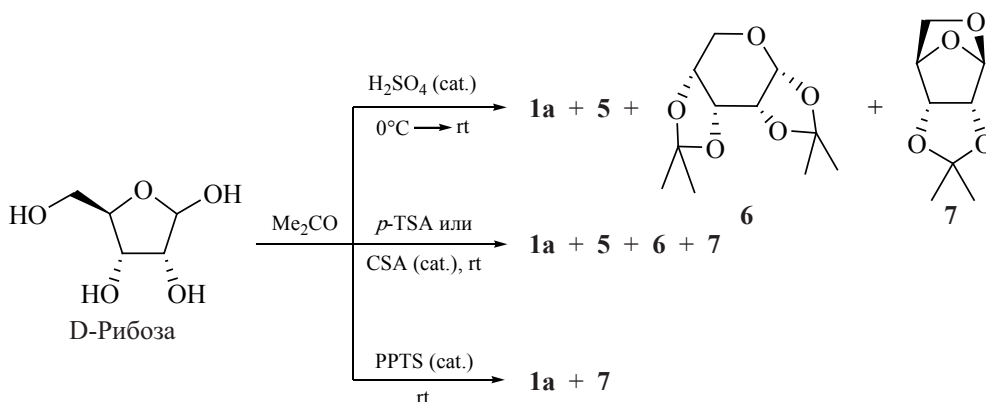
В начале ацетонид **1a** отделяли от малополярных продуктов. Спектральный ЯМР ¹H анализ малополярной смеси показал наличие 3 соедине-

ний **5**–**7** в соотношении 1:1.7:0.7, соответственно (табл. 1, рис. 1), что было определено по интенсивности сигналов CH₂O-группы. Повторной хроматографией этой смеси соединение **5** (R_f 0.57) было выделено в индивидуальном виде, а соединения **6** и **7** разделить не удалось. При катализе реакции ацетонирования D-рибозы как *p*-TSA, так и камфорсульфокислотой, наряду с основным ацетонидом **1a**, также образовывались соединения **6** и **7**. Однако в случае катализа PPTS даже при длительном выдерживании реакционной массы наблюдалось образование основного ацетонида **1a** и лишь незначительного количества ангидропроизводного **7**.

Спектральные характеристики соединения **5**, полученного как по схеме 1, так и по схеме 2 (индивидуальное, самое малополярное соединение), оказались практически идентичными. Сравнение их спектральных данных с литературными [10, 11] подтверждает образование димера **5**.

Для корректного установления структуры 1,5-ангидросахара **7** был осуществлен его встречный синтез путем внутримолекулярного циклозамыкания йодпроизводного **8** (схема 3).

Схема 2



p-TSA - *пара*-толуолсульфокислота, CSA - камфорсульфокислота,
PPTS - пиридиния *пара*-толуолсульфонат

Структуры соединений **5–7** подтверждены данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC и $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY корреляционных спектров.

Характеристичными в спектрах ЯМР ^{13}C димера **5** и 1,5-ангидросоединения **7** являются сигналы аномерного углерода C^1 : δ_{C} 107.68 м.д. для соединения **5** и δ_{C} 100.45 м.д. для соединения **7**. Анализ данных спектроскопии ЯМР ^{13}C для димера **5** и ангидропроизводного **7** свидетельствует о том, что все углеродные сигналы каркаса соединения **7** испытывают сильнополюное смещение на

$\Delta\delta_{\text{C}}$ 2.8–10.2 м.д. что однозначно свидетельствует о наличии большей стерической напряженности в структуре ангидропроизводного **7** по сравнению с димером **5** (табл. 2).

На уменьшение стерической напряженности в симметричном димере **5** указывает изменение величин констант спин-спиновой взаимодействия (КССВ) за счет диэдральных углов. Например, наблюдается изменение величины КССВ между протонами H^2 и H^3 (6.0 Гц в отличие от 4.5 Гц в соединении **7**) и появляется расщепление с величиной 1.1 Гц между узловыми протонами H^2 и H^3 из-за отклонения от диэдрального угла 90° (для

Таблица 1. Данные ЯМР ^1H и ^{13}C спектров соединений **5–7** в растворе CDCl_3

Лит. ссылка	Спектр ЯМР ^{13}C			Спектр ЯМР ^1H		
	соединения			соединения		
	5	6	7	5	6	7
–	106.80	96.54	99.80	5.05 с	5.44 д (4.5)	5.45 с
–	86.62	72.11	81.32	4.50 д (6.0)	4.44 т (4.5, 4.5)	4.29 д (5.5)
–	81.98	72.09	79.26	4.83 д.д (6.0, 1.1)	4.25 д.д (7.6, 4.5)	4.33 д (5.5)
–	87.75	69.65	77.55	4.29 т.д (1.6, 1.1)	4.47 д.т (9.1, 7.6)	4.70 д (3.8)
–	65.29	61.29	62.98	3.68 д.д (11.7, 1.6) 3.77 д.д (11.7, 1.6)	3.85 д.д (11.1, 9.1) 4.01 д.д (11.1, 7.6)	3.31 д (7.3) 3.43 д.д (7.3, 3.8)
[9]	111.94	110.89 [109.49]	112.16	–	–	–
[10]	26.48	26.14 [26.41]	25.92	1.47 с	1.55 с [1.60 (с)]	1.46 с
[11]	24.90	25.33 [25.07]	25.27	1.31 с	1.38 с [1.35 (с)]	1.29 с

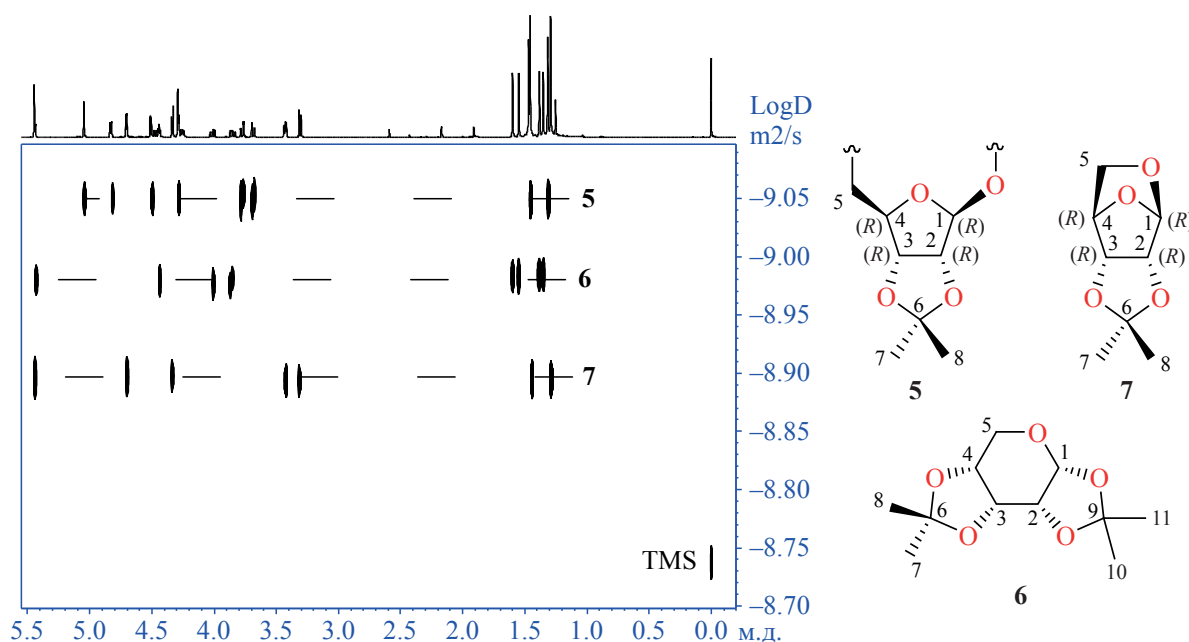


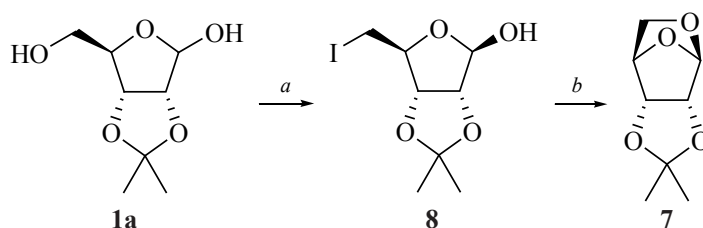
Рис. 1. Диффузионно-упорядоченный спектр DOSY на ядрах ^1H смеси соединений **5–7** в растворе CDCl_3

соединения **7** $^3J_{2-3} \approx 0$ Гц). Также заметно изменяется значение геминальной КССВ протонов метиленовой группы C_5 : 11.7 Гц для соединения **5** и 7.2 Гц для соединения **7**. В спектре NOESY димера **5**, наряду с пиками, отвечающими за взаимодействия протонов метильной группы C^8 с H^2 и H^3 , появляются кросс-пики протонов геминального метила C^7 с узловыми протонами H^1 и H^4 , что не наблюдалось для ангидропроизводного **7** (рис. 2).

Образование диацетонида **6** установлено по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC и $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY корреляционных спектров (рис. 3). Раскрытие ангидромоности $\text{C}^1\text{--C}^4$ исходного ангидропроизводного **7** с последующей перегруппировкой и образованием диацетонида **6** с изопропилиденовыми защитными груп-

пами в положениях $\text{C}^1\text{--C}^2$ и $\text{C}^3\text{--C}^4$ подтверждается 2 наборами сигналов изопропилиденовых кеталей (табл. 1). В спектре $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC наблюдается взаимодействие протона ацетального центра ($\delta_{\text{H}} 5.44$ м.д.), а также протона метиновой группы ($\delta_{\text{H}} 4.47$ м.д.), находящейся по соседству с метиленом C^5 , с четвертичными кетальными углеродами при $\delta_{\text{C}} 109.49$ и 110.89 м.д. соответственно. Для ацетального углерода наблюдаются HMBC кросс-пики с метиленовыми протонами ($\delta_{\text{H}} 4.01$ и 3.85 м.д.) и метиновым протоном H^2 при $\delta_{\text{H}} 4.44$ м.д., положение которого подтверждается КССВ *цис*-изомера ($^3J_{\text{HH}} 4.5$ Гц) с ацетальным протоном. Значения констант $^3J_{\text{HH}}$ между метиновыми протонами H^2 и H^3 (4.5 Гц), а также H^3 и H^4 (7.6 Гц) указывает на *цис*-конфигурацию этих протонов. Стереохимия диацетонида **6** с α -ориентацией обеих изопропилиденовых защитных групп также подтверждает-

Схема 3



Реагенты и условия: *a*, I_2 , Im, PPh_3 , CH_2Cl_2 ; *b*, NaNH, THF.

Таблица 2. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **5** и **7** в растворе ацетона- d_6

Спектр ЯМР ^{13}C		Спектр ЯМР ^1H	
соединения		соединения	
5	7	5	7
107.6	100.45	4.97 с	5.32 с
87.52	82.21	4.47 д (6.0)	4.21 д (5.5)
82.93	80.13	4.79 д.д (6.0, 1.1)	4.41 д (5.5)
88.51	78.35	4.22 т.д (1.6, 1.1)	4.66 д (3.6)
65.85	63.45	3.68 д.д (11.7, 1.6) 3.71 д.д (11.7, 1.6)	3.29 д.д (7.2, 3.6) 3.32 д (7.2)
112.2	112.24	—	—
26.79	26.34	1.38 с	1.34 с
24.98	25.49	1.27 с	1.23 с

ся данными NOESY спектров. Так, спектр NOESY свидетельствует о том, что метильные протоны H^8 (δ_{H} 1.38 м.д.) изопропилиденовой защитной группы при атомах C^3 – C^4 взаимодействуют с протонами H^4 и H^3 (δ_{H} 4.47 и 4.25 м.д.), при атомах C^1 – C^2 метильные протоны H^{11} (δ_{H} 1.35 м.д.) дают NOESY кросс-пик с метиновым протоном H^2 (δ_{H} 4.44 м.д.), а метильные протоны H^{10} (δ_{H} 1.60 м.д.) взаимодействуют с одним из метиленовых протонов H_A^5 (δ_{H} 3.85 м.д.).

Для отнесения сигналов соединения **6** из эксперимента с H_2SO_4 (схема 2) в смеси соединений **5**–**7** был зарегистрирован диффузионно-упорядоченный спектр DOSY на ядрах ^1H (рис. 3). Наблюдаемые коэффициенты самодиффузии позволили разрешить трехкомпонентную смесь в диффузионной шкале и подтвердить отнесение сигналов, полученных по данным ЯМР ^1H и корреляционным спектрам. Анализ коэффициентов самодиффузии показал, что наибольшей трансляционной подвижностью в растворе CDCl_3 при T 25°C с коэффициентом $D = (1.3 \pm 0.1) \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$ ожидаемо обладает анги-дроизводное **7**. Для диацетонида **6** наблюдаемый коэффициент самодиффузии составил $D = (1.0 \pm 0.1) \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$. В трехкомпонентной смеси наименьший коэффициент $D = (8.7 \pm 0.1) \times 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$ наблюдается для димерного производного **5**. С учетом близкой природы соединений **5**–**7** и общего характера сродства к растворителю наблю-

даемое изменение трансляционной подвижности находится в прямой зависимости от молекулярной массы соединений.

Выделенные сигналы соединений **5** и **7** (рис. 1) соответствовали таковым для индивидуальных соединений, а остающийся набор сигналов приписан к бис-ацетониду **6**. В результате в индивидуальном виде были выделены ацетонид **1a**, димер **5** и диацетонид **6** в виде смеси с соединением **7** в соотношении 1:0.7.

В корректности ЯМР-отнесения структур 1,5-ангидропроизводного **7** и димера **5** у нас не было сомнений, но масс-спектры этих соединений, снятых на приборе Schumadzu LCMS-2010EV, однозначно интерпретировать не удалось. В масс-спектре наблюдались молекулярные ионы с массой, превышающей в несколько раз массу мономерного соединения **5**. Кроме того, в спектрах соединения **5** от образца к образцу не было воспроизводимости. Очевидно, в спектрометре в условиях съемки протекают побочные радикальные процессы, приводящие к более устойчивым молекулярным ионам высокой массы. Например, в одном из спектров соединения **5** присутствовал основной ион $m/z = 468$ Да, который формально может образовываться из его тримера $m/z = 516$ Да в результате хелетропного выброса 3 атомов кислорода (схема 4).

В спектре также присутствуют пики с m/z : 419 Да [**9** – $\text{H}-\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$] (40%), 392 (25%), 343

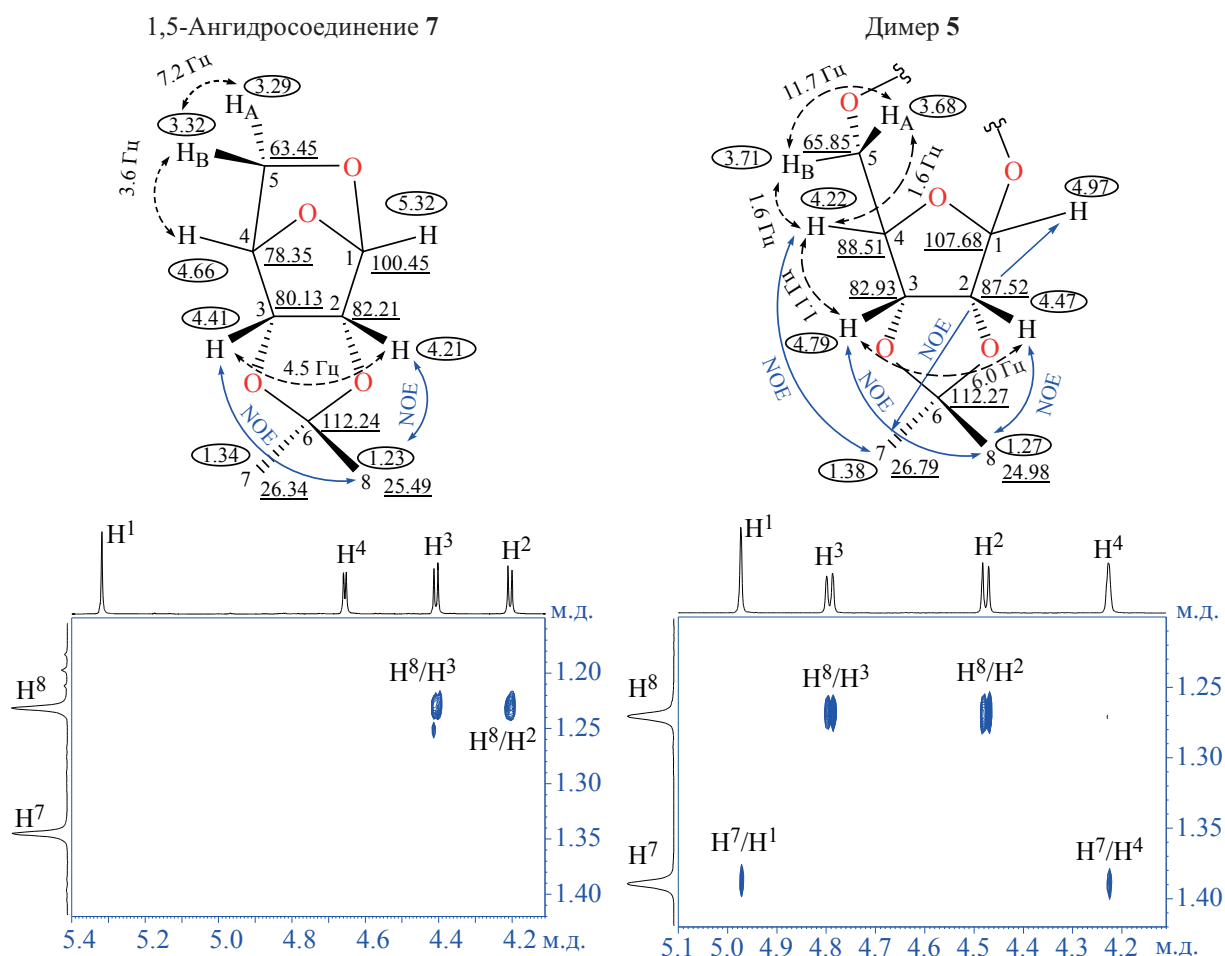


Рис. 2. Отнесение сигналов спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и COSY и NOESY взаимодействий для ангидропроизводного **7** и димера **5** в растворе ацетона- d_6

(20%) и 296 (35%). Последний ион с m/z 296 Да образуется в результате отщепления одного звена ацетонида и одного атома кислорода из тримера (схема 4).

Возможность образования более уплотненных структур в ходе съемки масс-спектров проверяли на примере смеси **5–7** на жидкостном хромато-масс-спектрометре LC/QTOF 6530C (Aligent) в

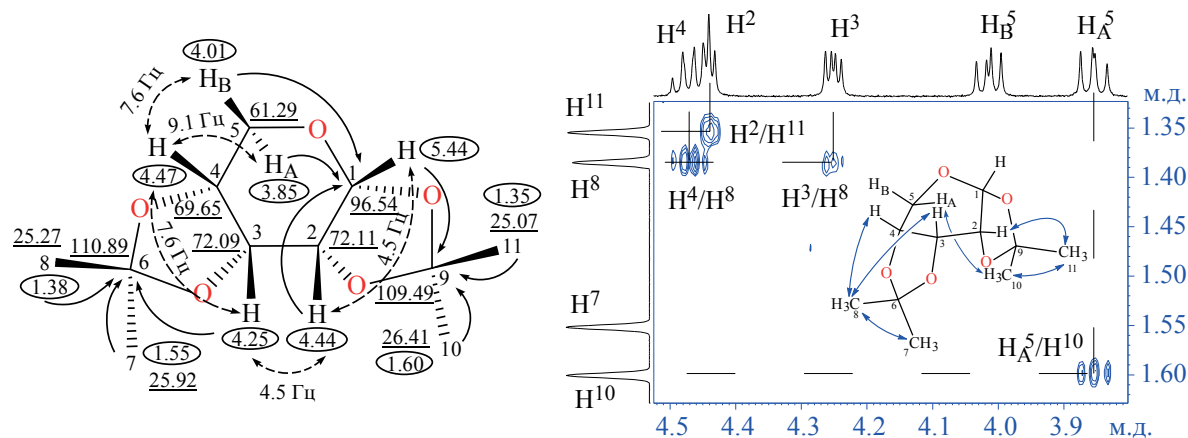
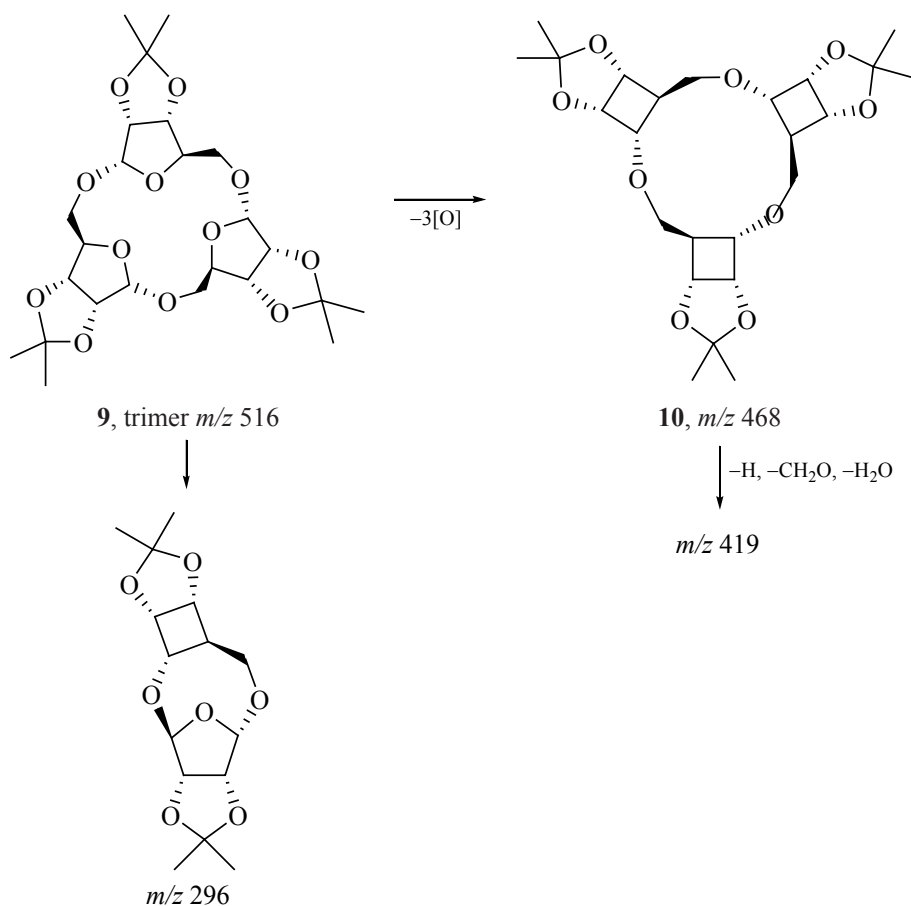


Рис. 3. Отнесение сигналов ЯМР ^1H , ^{13}C спектров и основные HMBC, COSY и NOESY взаимодействия для соединения **6**

Схема 4



условиях ионизации электрораспылением и хроматографического разделения. В результате были подтверждены не только структуры соединений **5–7**, но и наличие тримера **9** и тетрамера **10** (рис. 4).

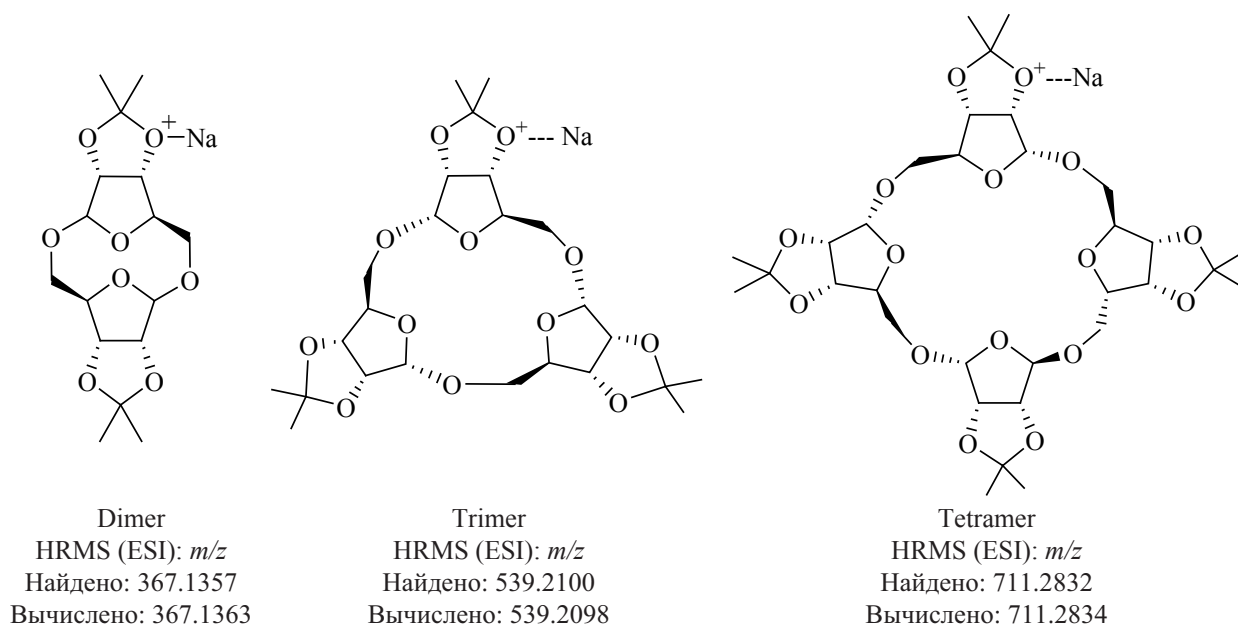
В то же время для соединений **1b**, **2** и **8** – предшественников соединений **5** и **7** – были получены вполне ожидаемые результаты масс-спектров (схемы 5, 6).

В масс-спектре базисного ацетонида **1b** при химической ионизации фрагментация начинается с атаки H^+ , электронообогащенного атома О силоксигруппы, при этом происходит отщепление $[SiMe_2Bu]^+$ и образование диола **1a**. Последующее двойное протонирование кольцевого и аномерного атомов кислорода приводит к интермедиату **11**, претерпевающему фрагментацию с образованием продукта сужения цикла **12**, дегидратацией которого далее образуется циклобутен **13**.

Подобный для соединения **1b** распад наблюдается и для йодпроизводного **8**. В масс-спектре соединения **8** не регистрируются сигналы ангиродимера **14** (m/z 582 Да), но из него в результате выброса [O] образуется блок с m/z 566 Да. Другой канал распада включает образование осколочного иона с m/z 284 Да, потеря воды дает циклобутен с m/z 266 Да.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры образцов получены на спектрометре IR Prestige-21 Shimadzu (Япония) в тонком слое. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker Avance-500 (Германия) с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на приборе LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония) в условиях химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД) (шприцевой ввод образца в растворе ацетонитрила, элюент – ацетонитрил, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме

Рис. 4. Структура ионов $[M + Na]^+$ соединения 5, тримера и тетрамера

регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и -3.5 кВ соответственно [температура капилляра интерфейса 250°C , температура нагревателя 200°C , температура испарителя 230°C , скорость потока распыляющего газа (азот) 1.5 л/мин], и на приборе LC/QTOF 6530 (Agilent) в условиях ионизации электрораспылением (ИЭР) и хроматографического разделения (элюент ацетонитрил и 0.1%-ная муравьиная кислота–вода и 0.1%-ная муравьиная кислота, скорость потока 0.25 мл/мин, хроматографическая колонка C18 Zorbax Extend-C18, 2.1 мм, 1.8 мкм) в режиме регистрации положительных и отрица-

тельных ионов при потенциале капилляра 4 кВ (скорость 10 л/мин, температура осушающего газа (азот) 325°C , давление распыляющего газа 4.2 атм). Данные элементного анализа синтезированных соединений получены на CHNS-анализаторе EURO EA-3000 (Италия). Углы вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer 341 М (США). Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (Silica-60, 0.04–0.063, 30–

Схема 5

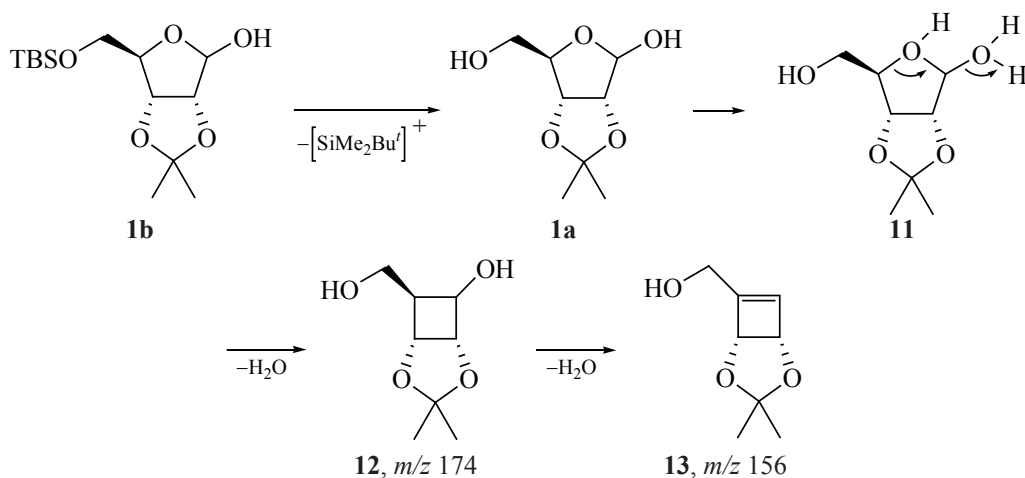
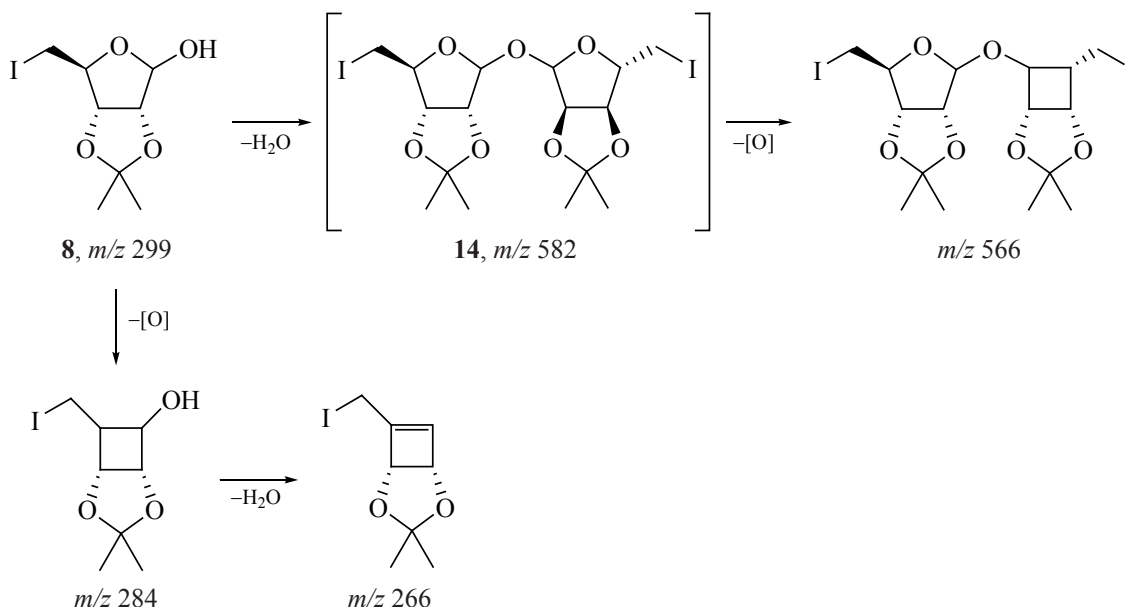


Схема 6



60 г адсорбента на 1 г вещества). В работе использованы коммерчески доступные реагенты D-рибоза и растворители квалификации «ч», безводные растворители получали по стандартным методикам.

5-O-[трет-Бутил(диметил)силил]-2,3-O-изопронилен-β-D-рибофураноза (1b). К охлажденному до 0°C раствору 1.0 г (5.2 ммоль) 2,3-O-изопронилен-D-рибофуранозы (1a), 0.71 г (10.4 ммоль) имидзола в 10 мл безводного CH₂Cl₂ при перемешивании на магнитной мешалке прибавляли 0.1 г 4-диметиламинопиридина и порциями 0.73 г (5.2 ммоль) TBSCl. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч, затем промывали последовательно водой, насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали в вакууме. После хроматографирования на колонке с SiO₂ получали 1.86 г (78%) соединения 1b, R_f 0.22 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3396, 2981, 2954, 2935, 2884, 1472, 1383, 1257, 1074, 838, 779, 738. Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂), δ, м.д.: -0.14 с (3H, CH₃Si), -0.17 с (3H, CH₃Si), 0.78 с [9H, C(CH₃)₃], 1.17 с (3H, CH₃), 1.46 с (3H, CH₃), 3.25 д.д (1H, CH, J 2.6 и 10.8 Гц), 3.47 д.д (1H, CH, J 2.6, 10.8 Гц), 4.30 т (1H, C⁴H, J 2.6 Гц), 4.43 д (1H, OH, J 10.2 Гц), 4.60 д (1H, C³H, J 5.9 Гц), 4.68 д (1H, C²H, J 5.9 Гц), 5.62 д (1H, C¹H, J 10.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CD₂Cl₂), δ, м.д.: -6.09 (CH₃), -5.91 (CH₃),

17.95 (Si-C-CH₃), 24.75 (CH₃), 25.50 (Si-C-CH₃), 26.45 (CH₂), 64.67 (CH₂O), 81.07 (C³), 86.99 (C²), 87.77 (C⁴), 103.77 (C¹), 111.80 (C_q-ацетонида). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (I_{отн.}, %): [M]⁺ не наблюдается, [M+H-OTBS]⁺ 174 (8), [M+H-H₂O-OTBS]⁺ 156 (100). Найдено, %: C 55.21; H 9.25. C₁₄H₂₈O₅Si. Вычислено, %: C 55.23; H 9.27.

5-O-[трет-Бутил(диметил)силил]-2,3-O-изопронилен-1-O-(2,2,2-трихлорэтаноймидо-ил)-α,β-D-рибофураноза (2). К раствору 0.43 г (1.4 ммоль) соединения 1b в 14 мл безводного CH₂Cl₂ прибавляли 0.64 мл (6.3 ммоль) CCl₃CN и несколько капель DBU, реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 4 ч, затем раствор упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали флеш-хроматографией на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, 1% Et₃N). Выход 0.43 г (68%) смеси 2a:2b в соотношении 1:2.5 (ЯМР ¹H по интенсивности сигналов C¹H). [α]_D²⁰ 74° (с 1, CH₂Cl₂), R_f 0.56 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3342, 2956, 2930, 2885, 1669, 1472, 1383, 1318, 1265, 1115, 1074, 970, 839, 740. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (I_{отн.}, %): [M]⁺ не наблюдается, 156 (100) [M-OTBS-C₂HCl₃NO]⁻, 446 (100) [M-H]⁻. Найдено, %: C 42.80; H 6.27; Cl 23.68; N 3.10. C₁₆H₂₈Cl₃NO₅Si. Вычислено, %: C 42.81; H 6.29; Cl 23.70; N 3.12. Колоночной хроматографией на SiO₂ были выделены индивидуальные аномеры.

β-Аномер. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6), δ , м.д.: -0.05 с (3H, CH_3Si), 0.86 т [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.10 с (3H, CH_3), 1.38 с (3H, CH_3), $3.60\text{--}3.70$ м (2H, CH_2OSi), 4.55 д.д (1H, C^4H , J 5.1, 9.3 Гц), 4.70 д (1H, C^2H , J 5.5 Гц), 4.80 д (1H, C^3H , J 5.5 Гц), 6.65 с (1H, C^1H), 8.38 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ , м.д.: -5.57 (SiCH_3), -5.72 (SiCH_3), 18.07 ($\text{Si}-\text{C}-\text{CH}_3$), 24.69 (CH_3), 25.65 ($\text{Si}-\text{C}-\text{CH}_3$), 26.23 (CH_3), 63.57 (CH_2O), 81.86 (C^3), 84.93 (C^2), 88.66 (C^4), 106.68 (C^1), 112.62 (C_q -ацетонида), 91.50 (CCl_3), 160.05 ($\text{C}=\text{NH}$).

α-Аномер. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6), δ , м.д.: 0.5 с (3H, CH_3Si), 0.90 с [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.35 с (3H, CH_3), 1.53 с (3H, CH_3), 3.75 д.д (1H, J 3.2, 12.0 Гц), 3.95 д.д (1H, CH_2OSi , J 1.8, 11.9 Гц), 4.25 м (1H, C^4H), 4.45 д.д (1H, C^2H , J 5.1, 8.6 Гц), 4.95 д.д (1H, C^3H , J 4.2, 5.0 Гц), 6.80 д (1H, C^1H , J 4.0 Гц), 8.45 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ , м.д.: -5.29 и -5.40 (SiCH_3), 18.44 [$\text{Si}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$], 25.70 [$\text{Si}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$], 26.68 (CH_3), 27.09 (CH_3), 61.34 (CH_2O), 75.35 (C^2), 78.93 (C^3), 81.75 (C^4), 104.88 (C^1), 113.01 (C_q -ацетонида), 161.61 ($\text{C}=\text{NH}$).

Превращения трихлорацетилимидата 2 в системе $\text{TMSOTf}-\text{CF}_3\text{COOH}-\text{Me}_3\text{SiCN}$. К раствору 0.073 г (0.16 ммоль) соединения **2** в 3 мл безводного CH_2Cl_2 при -78°C прибавляли 0.0185 г (0.16 ммоль) CF_3COOH , через 10 мин после интенсивного перемешивания прибавляли 0.0036 г (0.016 ммоль) TMSOTf и 0.016 г (0.16 ммоль) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Реакционную массу перемешивали 30 мин при -78°C , выдерживали 2 ч при комнатной температуре, прибавляли 0.1 экв Et_3N , раствор упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, содержащий 1% Et_3N , $1:1$). Получили 0.012 г (выход/конверсия, %: $36/60$) димера **5** в виде белых кристаллов, т.пл. $86\text{--}87^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} -46^\circ$ (c 1.0 , MeOH), R_f 0.57 (петролейный эфир–этилацетат, $7:3$), т.пл. $86\text{--}87^\circ\text{C}$ ($97\text{--}98^\circ\text{C}$ [11]), $[\alpha]_D^{20} -49^\circ$ (c 4.61 , CH_3Cl).

2,3:2',3'-Ди-О-изопропилиден-β-рибофуранозы 1,5:1,5'-диангидрид (5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2990 , 2932 , 2870 , 1380 , 1212 , 1134 , 1100 , 1037 , 997 , 872 . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.31 с (3H, C^8H_3), 1.47 с (3H, C^7H_3), 3.68 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{A-5}}$, 2J 11.7 , $^3J_{5\text{A-4}}$ 1.6 Гц), 3.77 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{B-5}}$, 2J 11.7 , $^3J_{5\text{B-4}}$ 1.6 Гц), 4.29 т.д (1H, C^4H , 3J 1.6 , 3J 1.1 Гц),

4.50 д (1H, C^2H , 3J 6.0 Гц), 4.83 д.д (1H, C^3H , $^3J_{3-2}$ 6.0 , $^3J_{3-4}$ 1.1 Гц), 5.05 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 24.90 (C^8), 26.48 (C^7), 65.29 (C^5), 81.98 (C^3), 86.62 (C^2), 87.75 (C^4), 106.80 (C^1), 111.94 (C^6). Масс-спектр (HRMS, ИЭР, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 367.1357 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8$. [$M + \text{Na}$] $^+$ 367.1363 .

Ацетонирование D-рибозы. Катализ H_2SO_4 . К охлажденному до 0°C раствору 1.09 г (7.26 ммоль) D-рибозы в 30 мл безводного ацетона по каплям прибавляли 0.4 мл (0.1 экв) серной кислоты и перемешивали при комнатной температуре 24 ч, ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По окончании реакции в реакционную смесь прибавляли 1 мл Et_3N , концентрировали в вакууме и хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, $7:3$). Получили 0.24 г (19%) г димера **5**, 0.66 г (61%) ацетонида **1a** и 0.13 г (10%) смеси неполярных продуктов **6+7**.

Катализ органическими кислотами p -TSA, CSA, PPTS. а. К смеси 2.02 г (13.5 ммоль) D-рибозы в 60 мл безводного ацетона прибавляли 0.23 г (1.35 ммоль) p -TSA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. По окончании реакции (ТСХ) в реакционную смесь прибавляли 1 мл Et_3N , концентрировали и после хроматографирования на колонке на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, $7:3$) получали 1.48 г (62%) ацетонида **1a**, 0.046 г (2.5%) димера **5** и смеси 0.084 г (7%) малополярных продуктов **6+7**.

б. По методике (а) из 0.2 г (1.33 ммоль) D-рибозы в 6 мл безводного ацетона с 0.03 г (0.13 ммоль) CSA получали 0.11 г (46%) ацетонида **1a**, 0.002 г (0.8%) димера **5** и 0.015 г (8.8%) смеси неполярных продуктов **6+7**.

с. По методике (а) из 0.43 г (2.8 ммоль) D-рибозы в 13 мл безводного ацетона с 0.072 г (0.28 ммоль) пиридиния *пара*-толуолсульфоната при конверсии 63% D-рибозы получали 0.24 г (78%) ацетонида **1a** и 0.007 г (2.5%) ангидропроизводного **7**.

1,2:3,4-Ди-О-изопропилиден-α-D-рибопираноза (6). Спектральные данные получены для смеси соединений **6+7** методом ЯМР ^1H (рис. 1 и 2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.35 с (3H, C^{11}H_3), 1.38 с (3H, C^8H_3), 1.55 с (3H, C^7H_3), 1.60 с (3H, C^{10}H_3), 3.85 д.д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}$, 2J 11.1 , $^3J_{5\text{A-4}}$ 9.1 Гц),

4.01 д.д (1H, C⁵H_B, ²J 11.1, ³J_{5B-4} 7.6 Гц), 4.25 д.д (1H, C³H, ³J₃₋₄ 7.6, ³J₃₋₂ 4.5 Гц), 4.44 т (1H, C²H, ³J 4.5 Гц), 4.47 д.т (1H, C⁴H, ³J 9.1, ³J 7.6 Гц), 5.44 д (1H, C¹H, ³J₁₋₂ 4.5 Гц). Спектр ЯМР¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 25.07 (C¹¹), 26.41 (C¹⁰), 61.29 (C⁵), 69.65 (C⁴), 72.09 (C³), 72.11 (C²), 96.54 (C¹), 109.49 (C⁹), 110.89 (C⁶).

5-Дезокси-5-йод-2,3-О-изопропилиден-β-D-рибофураноза (8). К перемешиваемой смеси 0.05 г (0.26 ммоль) ацетонида **1a**, 0.16 г (0.62 ммоль) Ph₃P, 0.05 г (0.86 ммоль) имидазола в 5 мл безводного толуола при 80°C порциями прибавляли 0.125 г (0.49 ммоль) мелкокристаллического йода. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой, сушили Na₂SO₄. Упаривали раствор и очищали остаток колоночной хроматографией на SiO₂. Выход 0.045 г (60%), маслообразное вещество. R_f 0.36 (петroleumный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3430, 1069, 1078. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 1.30 с (3H, Me), 1.40 с (3H, Me), 3.37 д.д (2H, CH₂I, J 2.6, 7.3 Гц), 4.28 д.д (1H, C⁴H, J 7.5, 8.1 Гц), 4.51 д (1H, C²H, J 5.9 Гц), 4.82 д (1H, C³H, J 5.9 Гц), 5.39 д (1H, COH, J 3.7 Гц), 5.42 д (1H, CH, J 3.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 7.92 (CH₂I), 24.19 (CH₃), 25.89 (CH₃), 83.55 (C³), 86.30 (C⁴), 87.20 (C²), 103.10 (C¹). Найдено, %: C 29.13; H 4.50. C₈H₁₃IO₄. Вычислено, %: C 29.18; H 4.55.

1,5-Ангидро-2,3-О-изопропилиден-D-рибофураноза (7). К перемешиваемой суспензии 0.01 г (0.42 ммоль) NaN в 3 мл сухого ТГФ прибавляли при 0°C по каплям раствор 0.1 г (0.35 ммоль) йодида **8**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, разлагали добавлением нескольких капель насыщенного водного раствора NH₄Cl при -10°C, концентрировали и продукт реакции экстрагировали Et₂O (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным водным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали. Продукт очищали хроматографированием на колонке с силикагелем (петroleumный эфир–этилацетат, 9:1–7:3). Выход 0.06 г (60%), белые кристаллы, т.пл. 60–61°C (60–61°C [12, 13]), [α]_D²⁰ -62.9° (с 0.088, MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: отсутствует полоса поглощения гидроксильной группы (3400

см⁻¹). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.46 с (3H, C⁷H₃), 1.29 с (3H, C⁸H₃), 3.31д (1H, C⁵H_A, ²J 7.3 Гц), 3.43 д.д (1H, C⁵H_B, ²J 7.3, ³J_{5B-4} 3.8 Гц), 4.29 д (1H, C²H, ³J₂₋₃ 5.5 Гц), 4.33 д (1H, C³H, ³J₃₋₂ 5.5 Гц), 4.70 д (1H, C⁴H, ³J_{4-5B} 3.8 Гц), 5.45 с (1H, C¹H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 25.27 (CH₃), 25.92 (CH₃), 62.98 (CH₂O), 77.55 (C⁴), 79.26 (C³), 81.32 (C²), 99.80 (C¹), 112.16 (C⁶). Найдено, %: C 55.72; H 6.98. C₈H₁₂O₄. Вычислено, %: C 55.81; H 7.02.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Катализируемые кислотами реакции ацетонирования D-рибозы, протекающие через карбокатионные интермедиаты типа **4**, указывают на образование побочных продуктов, снижающих выход и усложняющих очистку целевых соединений. В карбокатионных реакциях замещения при C¹ в соединении **2** и подобных структурах могут образовываться приведенные на схемах 1 и 2 соединения, тример и олигомерные продукты. Эти факторы следует учитывать при планировании реакций гликозилирования, в синтезах нуклеозидов и сходных ситуациях, тем более большинство упомянутых реакций за редкими исключениями протекают со средними выходами 50–70%.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме 122031400261-4 госзадания

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Лобов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-508X>

Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-4870>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simeonov S.P., Nunes J.P.M., Guerra K., Kurteva V.B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744–5893. doi 10.1021/cr500504w
2. Johnson C.R., Chen Y.F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3344–3351. doi 10.1021/jo00010a031
3. Elhalem E., Comin M.J., Leitofuter J., Garcia-Linares G. *Tetrahedron Asymmetry*. **2005**, *16*, 425–431. doi 10.1016/j.tetasy.2004.11.069
4. Gallos J.K., Stathakis C.I., Kotoulas S.S., Koumbis E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6884–6890. doi 10.1021/jo050987t
5. Li B., Wang H., Sun C., Lu S., Kang L., Jiang S. *Heterocycles*. **2021**, *102*, 1797–1802. doi 10.3987/COM-21-14499
6. Mydock L.K., Demchenko A.V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497–510. doi 10.1039/B916088D
7. Toshima K. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1282–1297. doi 10.1016/j.carres.2006.03.012
8. Boons G-J. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 1095–1121. doi 10.1016/0040-4020(95)00897-7
9. Yang L., Qin Q., Ye X.-S. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 30–49. doi 10.1002/ajoc.201200136
10. Winkler T., Ernst B. *Helv. Chim. Acta*. **1988**, *71*, 120–123. doi 10.1002/hlca.19880710114
11. Vis E., Fletcher Jr. H.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1182–1185. doi 10.1021/ja01562a040
12. Hughes N.A., Speakman P.R.H. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 176–175. doi 10.1016/S0008-6215(00)80921-0
13. Fleetwood A., Hughes N.A. *Carbohydr. Res.* **1999**, *317*, 204–209. doi 10.1016/S0008-6215(99)00064-6

About Acid Catalysed Acetonation Reactions of D-Ribose

Z. R. Valiullina, N. A. Ivanova, G. A. Shavaleeva*, N. P. Akhmetdinova, A. N. Lobov, M. F. Abdullin, and M. S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia

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

Received April 8, 2022; revised October 19, 2022; accepted April 24, 2022

For comparative identification of side products of the cyanation reaction of the imidate donor with trimethylsilyl cyanide, the main compounds formed in the acetonation reactions of D-ribose catalyzed by H₂SO₄, *p*-TSA, CSA, and PPTS were synthesized and characterized. The structures of the latter were correctly refined by spectral methods using 2D technologies and high-resolution mass spectrometry.

Keywords: D-ribose, 2,3-O-isopropylidene-D-ribofuranose, dimer and anhydride of 2,3-O-isopropylidene- α -D-ribofuranose, 1,2:3,4-di-O-isopropylidene- α -D-ribopyranose, NMR and mass spectra

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ 4-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-2*H*-ПИРАН-2-ОНА В УСЛОВИЯХ МОДИФИЦИРОВАННОЙ РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ

© 2023 г. И. В. Каневская*, Н. В. Пчелинцева, О. В. Федотова

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»,
Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83

*e-mail: irinastrashilina@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2022 г.

После доработки 21.04.2022 г.

Принята к публикации 22.04.2022 г.

Изучены особенности взаимодействия 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она с ароматическими альдегидами и мочевиной в one-pot режиме классического, а также с использованием термической и микроволновой активации вариантов реакции Биджинелли. В зависимости от условий однократных процессов получены неизвестные ранее 3-[амино(арил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны, арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны, гибридная система – 2-гидрокси-7-метил-4-(3-нитрофенил)-4,4а-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*d*]пиримидин-5-он в случае превращения с ариальдегидом, содержащим электроноакцепторный заместитель.

Ключевые слова: трехкомпонентная конденсация, термическая и микроволновая активация, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он, ароматические альдегиды, мочевины, 3-[амино(арил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны, арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны, 2-гидрокси-7-метил-4-(3-нитрофенил)-4,4а-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*d*]пиримидин-5-он

DOI: 10.31857/S0514749223040055, EDN: ARIOMH

ВВЕДЕНИЕ

Высокий потенциал замещенных 2*H*-пиран-2-онов, обусловленный их полифункциональностью, и широкий спектр биологической активности [1–3] вызывают значительный интерес к использованию этих систем как субстратов при построении гибридных полигетероциклических соединений. Замещенные 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-оны, представляя циклическими кетозэфирами, могут выступать в качестве метиленовой компоненты в модифицированном варианте трехкомпонентной реакции Биджинелли, что открывает путь к получению структур, сочетающих пирановый и пиримидиновый фармакофорные фрагменты.

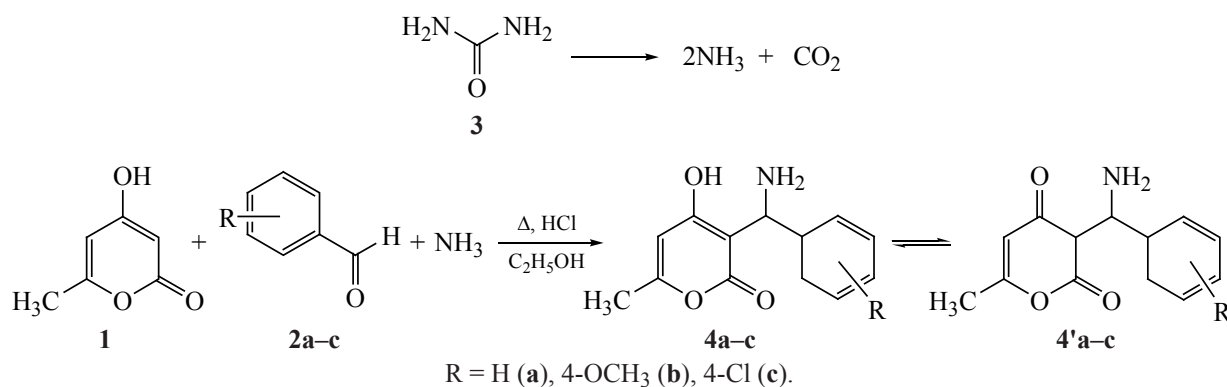
Ранее нами исследованы особенности взаимодействия 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она (1),

2-гидроксибензальдегида и мочевины в one-pot режиме с использованием термической и микроволновой активации [4]. В настоящей работе изучено влияние заместителей в альдегидной компоненте на глубину и селективность протекания модифицированной реакции Биджинелли с участием кетозэфира 1, ароматических альдегидов и мочевины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что взаимодействие кетозэфира 1, бензальдегида (2а) или его 4-замещенных аналогов 2б, с и мочевины (3) в условиях как термической, так и микроволновой активации, аналогично ранее рассмотренным случаям [4] не приводит к образованию классических продуктов реакции Биджинелли – замещенных пиримидиноновых систем. Установлено, что в результате кипячения

Схема 1



эквимольной смеси реагентов в этаноле в присутствии каталитических количеств хлороводородной кислоты возникают неизвестные ранее и труднодоступные в иных условиях 3-[амино(арил)-метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны **4a-c** с выходами 53–64% (схема 1).

Формирование полученных систем обусловлено, на наш взгляд, значительным временем реакции – до 46 ч, что приводит к гидролизу карбамида, в результате чего в качестве азакомпоненты в исследуемом превращении выступает аммиак.

По данным ЯМР спектроскопии нами установлено, что аминоарилметилпиран-2-оны **4a-c** в растворе CDCl₃ существуют в виде равновесной смеси 2 таутомерных форм **4** и **4'**. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **4a-c** отмечены синглеты протонов первичной аминогруппы при 1.16–1.27 м.д., метильной группы при 2.18–2.27 м.д., метинового протона при 3.90–3.98 м.д., винильных протонов при 5.80–6.08 м.д. и мультиплеты ароматических протонов в области 6.81–8.31 м.д. Наличие в спектрах ЯМР ¹H уширенных синглетов в слабом поле (10.90–11.25 м.д.) свидетельствует о присутствии енольной гидроксильной группы, вовлеченной во внутримолекулярную водородную связь с аминогруппой, что и стабилизирует данную таутомерную форму. Одновременно с этим наблюдаются 2 сильнополюсных дублета в области 3.96–4.11 (*J* 8.0 Гц) и 4.87–5.01 (*J* 8.0 Гц) м.д., отвечающие 2 метиновым протонам, находящимся в спин-спиновом взаимодействии, которое может реализовываться в кетонной таутомерной форме **4'**. Дополнительным подтверждением существования формы **4'** может служить наличие в спектрах ЯМР

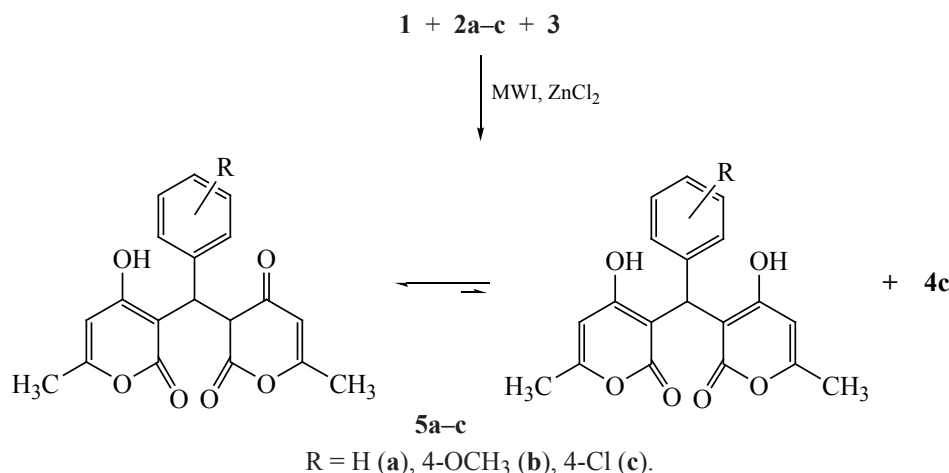
¹³C этих соединений сигналов 3 третичных *sp*³-гибридных атомов углерода в области 50–60 м.д., а также сигнала при 195.0 м.д., что отвечает резонансу *sp*²-гибридного атома углерода карбонильной группы.

Воздействие микроволнового излучения на смесь реагентов в присутствии каталитических количеств кислоты Льюиса (ZnCl₂) приводит к образованию известных [5–9] продуктов конденсации кетоэфира с альдегидами – арилметилбен-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-онов **5a-c** с высокими выходами (74–79%) (схема 2). Взаимодействие последних с азареагентами обычно протекает в более жестких условиях [10].

В рассмотренном случае азануклеофил принимает участие лишь в превращении с участием 4-хлорбензальдегида (**2c**), в котором продукты реакции идентифицированы как смесь бисаддукта **5c** с аминоарилметилпиран-2-оном **4c**, выделенным нами в условиях термической активации. Это можно объяснить, вероятно, тем, что в халконе, как интермедиате превращения, присоединение аммиака по α,β-непредельному кетофрагменту происходит легче за счет хлорфенильного заместителя по сравнению с незамещенным и 4-метоксизамещенным аналогами.

Для подтверждения выдвинутого предположения о влиянии заместителя в ароматическом фрагменте нами исследована реакция кетоэфира **1** с мочевиной и 3-нитробензальдегидом (**2d**). Электроноакцепторный заместитель последнего, как и следовало ожидать, способствует еще большей активации реакционного центра интермедиата превращения.

Схема 2



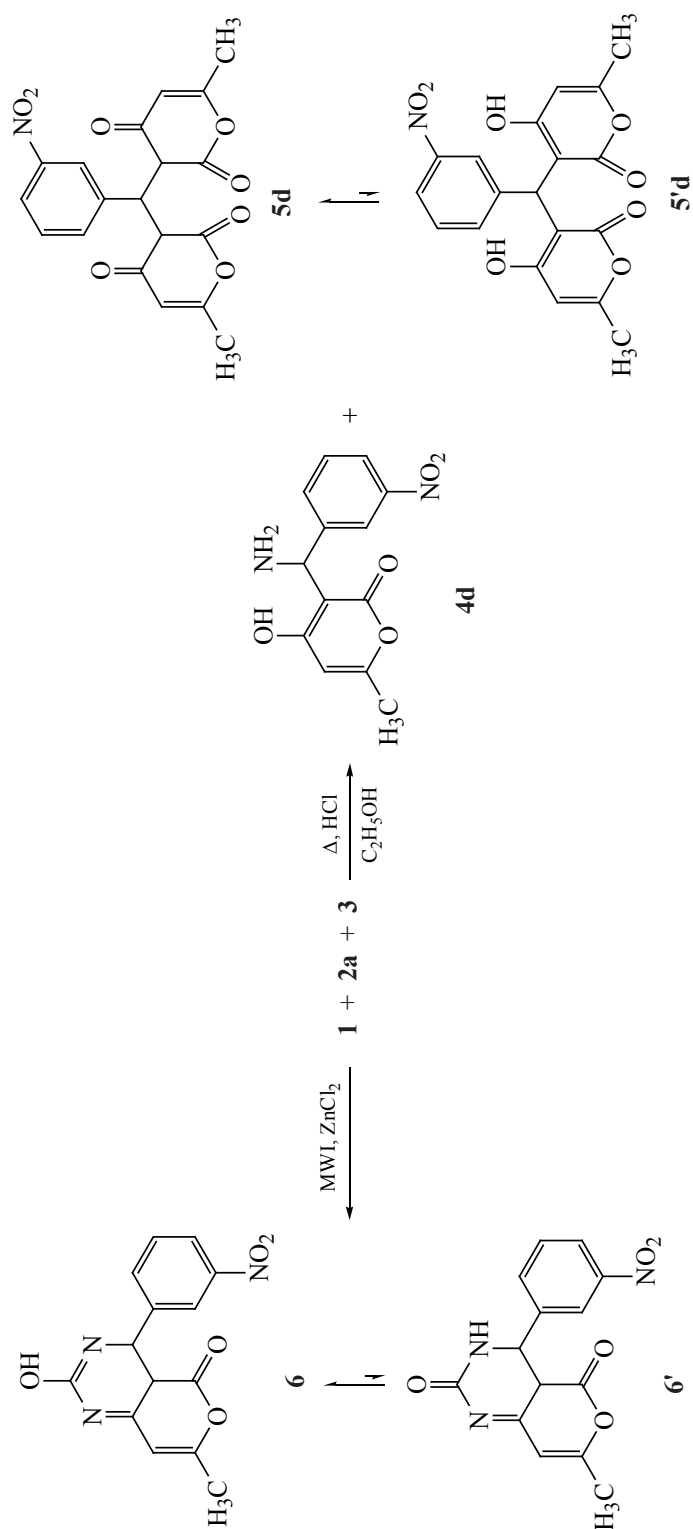
Показано, что при проведении исследуемого превращения в условиях термической активации также возникает смесь аминоарилметилпиран-2-она **4d** и бисаддукта **5d** (схема 3), что демонстрирует аналогию со свойствами 4-хлорбензальдегида в жестких условиях воздействия микроволн.

Воздействие микроволнового излучения на смесь реагентов, в отличие от рассмотренного случая, приводит к формированию гибридной системы, охарактеризованной нами как 2-гидрокси-7-метил-4-(3-нитрофенил)-4,4а-дигидро-5H-пирано[4,3-*d*]пиримидин-5-он (**6**) с выходом 76%. Данное соединение можно рассматривать как классический продукт реакции Биджинелли, находящийся в одной из возможных таутомерных форм. Особенности протекания данного превращения обусловлены, на наш взгляд, высокой реакционной способностью альдегида **2d**, что отражается в значительном сокращении времени проведения реакции с 4–5 ч до 20 мин. Активность альдегида также способствует облегчению конденсации с кетоэфиром **1** в бисаддукт **5d**, чем и объясняется возникновение последнего уже в условиях конвекционного нагрева. Короткое время реакции способствует сохранению карбамида (не успевает гидролизаться) и участию его в образовании гибридной гидропиранопиримидиновой системы **6**.

Спектральные характеристики бисаддуктов **5a–d** согласуются со спектральными характеристиками, приведенными в литературе [5–9].

В спектре ЯМР ¹H смеси аминоарилметилпиран-2-она **4c** и бисаддукта **5c** присутствуют синглеты метильных протонов при 2.21 и 2.16 м.д. с интегральными интенсивностями, отвечающими 3 и 6 протонам соответственно, синглет метинового протона при 4.02 м.д. соединения **4c**, синглет 2 протонов первичной аминогруппы при 1.67 м.д., уширенные синглеты, отвечающие протонам гидроксильных групп при 10.45 м.д. для биспиран-2-оновой структуры **5c** и при 11.91 м.д. для аминоарилпиран-2-она **4c**. Характер слабopольной части спектра позволяет предполагать реализацию для системы **4c** в растворе ДМСО-*d*₆ енольной таутомерной формы, а для биспиранового продукта **5c** – по одному из положений C⁴ гетерокольца кетонной, а по другому – енольной формы. Дополнительным подтверждением этому может служить фиксирование протонов винильных групп в виде псевдодублета при 6.27 м.д., образовавшегося вследствие магнитной неэквивалентности соответствующих протонов, наблюдавшейся нами для индивидуальных бисаддуктов **5** [9], а также регистрация 2 метиновых протонов в виде дублетов при 5.88 (*J* 7.0 Гц) и 6.12 (*J* 7.0 Гц) м.д., относящихся к биспирановой системе **5c**. Наличие в спектре ЯМР ¹³C рассматриваемой смеси продуктов 2 сигналов атомов углерода в области 145–150 м.д., отвечающих резонансу енольных групп, и одного сигнала при 187 м.д., соответствующего атому углерода карбонильной группы, при сохранении атомов углерода лактонных групп также подтверждают ранее выдвинутое предположение о таутомерной форме компонентов смеси.

Схема 3



Картина спектров ЯМР ^1H и ^{13}C смеси аминокетона **4d** и бисаддукта **5d** сходна с таковой для продуктов микроволнового превращения с участием альдегида **2c**. Следует отметить, что в этом случае, по данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , биспроизводное **5d** существует только в дикетонной таутомерной форме. Это отражается в присутствии в спектре ЯМР ^1H одного триплета при 5.82 м.д. и 2 дублетов при 5.61 (J 4.0 Гц) и 5.73 (J 4.0 Гц) м.д., отвечающих 3 метиновым протонам спин-спиновой системы типа $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, и наличием в слабом поле уширенного синглета одного протона гидроксильной группы при 10.96 м.д., характерного для амина **4d**, а в спектре ЯМР ^{13}C смеси обнаружены сигналы 3 sp^3 -гибридных атомов углерода в области 50–60 м.д.

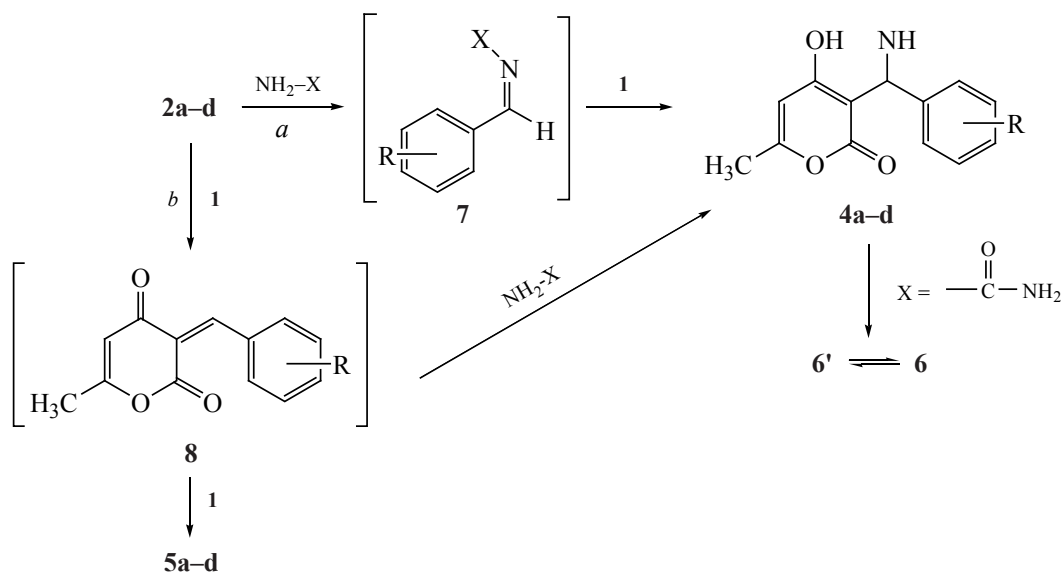
В спектре ЯМР ^1H гидропиранопиримидинона **6** отмечены синглеты 3 метильных протонов при 2.25 м.д., винильного протона при 6.29 м.д.; мультиплет 4 ароматических протонов в области 7.21–8.10 м.д. Уширенный слабополюный синглет при 11.93 м.д. соответствует енольной гидроксильной группе, а отсутствие в корреляционном спектре НМВС кросс-пиков в соответствующей области позволяет отнести эту функциональную группу к пиримидиновому фрагменту молекулы. Присутствие в спектре ЯМР ^1H 2 дублетов при 4.90 (J 36.0 Гц) и 5.98 (J 36.0 Гц) м.д., соответствующих метиновым протонам, свидетельствует о

реализации дииминной таутомерной формы **6**, дополнительным подтверждением чему может также служить отсутствие иных слабополюных сигналов в протонном спектре, которые могли бы быть отнесены к резонансу NH -протонов формы **6'**.

На основании литературных данных о механизме реакции Биджинелли [11, 12] и анализа характера образующихся продуктов можно предположить 2 вероятных направления превращений (схема 4).

Первое направление (*a*) предполагает первоначальное взаимодействие альдегида с азакомпонентой – мочевиной или продуктом ее гидролиза аммиаком с образованием имина (основания Шиффа) **7**, который далее реагирует с молекулой кетоэфира **1**, давая тетразамещенный *2H*-пиран-2-оновый аддукт **4**, в котором в случае мочевины происходит внутримолекулярная нуклеофильная атака второй аминогруппой карбонильной функции при C^4 пиран-2-онового фрагмента и циклизация в конечную пиримидиновую систему. По второму варианту (*b*) при взаимодействии альдегида **2** и кетоэфира **1** образуется высокоактивный интермедиат халконового типа **8**, который в выбранных условиях далее превращается по 2 конкурентным путям за счет нуклеофильной атаки азакомпонентой по активной двойной связи в аддукт **4** или в ходе конденсации Михаэля со второй молекулой кетоэфира **1** в симметричные бисаддукты **5**.

Схема 4



Экспериментальные данные о строении продуктов исследованных трехкомпонентных реакций, а также легкость протекания двухкомпонентной конденсации кетозфира **1** с ароматическими альдегидами через стадию образования арилиденного интермедиата **8**, как было показано ранее [8, 9, 13], позволяют предположить, что второй – халконовый путь превращения субстратов – более предпочтительный и реализуется в рассмотренных случаях.

Дополнительным свидетельством в пользу этого может служить то, что в случае 4-хлор- и 3-нитробензальдегидов идентифицируются оба продукта конкурентных процессов преобразования халконового интермедиата, в то время как при реализации иминного направления образование биспиран-2-оновой системы не представляется возможным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian 400 (Великобритания) (400, 100 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – тетраметилсилан. Элементный анализ проводили на программно-аппаратном анализаторе Vario Micro Cube (Германия). Температуру плавления определяли капиллярным методом. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Чехия), элюент: ацетон–этилацетат–*n*-гексан (1:1:3), проявитель – пары йода.

Воздействие микроволнового излучения обеспечивали автоматической микроволновой установкой для синтеза NOVA II (КНР), рабочая температура 180–190°C.

Исходные 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (98%, CAS 675-10-5), бензальдегид (99%, CAS 100-52-7), 4-метоксибензальдегид (98%, CAS 123-11-5), 4-хлорбензальдегид (98%, CAS 104-88-1), 3-нитробензальдегид (99%, CAS 99-61-6) производства фирмы «Sigma Aldrich» использовались без очистки.

3-[Амино(арил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны **4a–d и 3,3'-(арилметилен)-бис(4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны) **5a–d** (общая методика).** *a.* В круглодонную колбу объе-

мом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещали 25 мл этанола, в котором при нагревании растворяли 0.5 г (4 ммоль) эфира **1**, прибавляли 0.24 г (4 ммоль) мочевины, 4 ммоль альдегида **2**, 0.1–0.2 мл концентрированной хлороводородной кислоты и нагревали при температуре 78°C. По окончании реакции смесь упаривали на воздухе, оставшиеся кристаллы промывали водой и гексаном, сушили в вакууме.

b. В фарфоровый тигель помещали 0.5 г (4 ммоль) эфира **1**, 0.24 г (4 ммоль) азануклеофила **3**, 4 ммоль альдегида **2** и 0.1–0.2 мл раствора хлорида цинка в этаноле (0.1 г/мл). Смесь гомогенизировали и подвергали воздействию микроволнового излучения мощностью 600 Вт. По окончании реакции смесь растирали, промывали водой и гексаном, сушили в вакууме.

3-[Амино(фенил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (4a**).** Синтез проводили по методу *a* с использованием 0.42 г (4 ммоль, 0.41 мл) альдегида **2a** в течение 32 ч. Выход 0.54 г (58%), красные кристаллы, т.пл. 156–158°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.27 с (2H, NH_2), 2.20 с (3H, CH_3), 3.92 с (1H, CH), 4.10 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 5.80 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 6.08 с (1H, =CH), 6.79–8.07 м (5 $\text{H}_{\text{аром}}$), 10.95 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.7 (C^{14}), 34.7 (C^7), 103.2 (C^5), 104.6 (C^3), 126.4, 126.6, 126.7, 128.3, 128.5, 130.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 135.4 (C^6), 161.1 (C^4), 168.8 (C^2). Найдено, %: C 67.89; H 5.84; N 5.98. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 67.52; H 5.67; N 6.06.

3-[Амино(4-метоксифенил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (4b**).** Синтез проводили по методу *a* с использованием 0.54 г (4 ммоль, 0.49 мл) альдегида **2b** в течение 46 ч. Выход 0.55 г (53%), коричневые кристаллы, т.пл. 146–147°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.21 с (2H, NH_2), 2.27 с (3H, CH_3), 3.74 с (3H, OCH_3), 3.90 с (1H, CH) 4.11 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 4.87 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 5.80 с (1H, =CH), 6.81–7.87 м (4 $\text{H}_{\text{аром}}$), 10.90 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.2 (C^{14}), 33.9 (C^7), 55.8 (C^{15}), 102.6 (C^5), 103.0 (C^3), 126.1, 126.8, 127.1, 128.5, 128.9, 139.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136.0 (C^6), 159.8 (C^4), 166.7 (C^2). Найдено, %: C 64.77; H 5.61; N 5.11. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 64.36; H 5.79; N 5.36.

3-[Амино(4-хлорфенил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он (4с). Синтез проводили по методу *a* с использованием 0.56 г (4 ммоль) альдегида **2с** в течение 18 ч. Выход 0.68 г (64%), желтые кристаллы, т.пл. 162–163°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.16 с (2H, NH_2), 2.18 с (3H, CH_3), 3.98 с (1H, CH), 4.06 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 5.01 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 6.08 с (1H, =CH), 7.01–8.31 м (4H_{аром}), 11.25 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.6 (C^{14}), 31.8 (C^7), 102.4 (C^5), 102.7 (C^3), 126.4, 126.7, 127.3, 128.0, 128.4, 139.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 135.7 (C^6), 158.9 (C^4), 167.1 (C^2). Найдено, %: C 59.02; H 4.62; Cl 12.88; N 5.50. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: C 58.77; H 4.55; Cl 13.24; N 5.27.

3-[Амино(3-нитрофенил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он (4d) и 3,3'-[(3-нитрофенил)метилен]бис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он) (5d). Синтез проводили по методу *a* с использованием 0.60 г (4 ммоль) альдегида **2d** в течение 17 ч. По окончании реакции получили смесь кристаллов соединений **4d** и **5d**. Соединение **4d** выделяли перекристаллизацией из этанола. Выход 0.44 г (40%), коричневые кристаллы, т.пл. 164–165°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.67 с (2H, NH_2), 2.21 с (3H, CH_3), 3.95 с (1H, CH) 5.88 д (1H, CH, J 7.0 Гц), 6.12 д (1H, CH, J 7.0 Гц), 6.11 с (1H, =CH), 6.92–7.98 м (4H_{аром}), 11.45 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.5 (C^{14}), 31.5 (C^7), 102.9 (C^5), 103.1 (C^3), 121.1, 128.8, 134.1, 134.4, 142.6, 148.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.5 (C^6), 159.2 (C^4), 168.0 (C^2). Найдено, %: C 56.31; H 4.54; N 10.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 56.52; H 4.38; N 10.14.

Упариванием маточного раствора выделяли соединение **5d**. Выход 0.26 г (34%), бесцветные кристаллы, т.пл. 222–224°C [6]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.33 с (6H, CH_3), 5.94 с (1H, CH), 6.03 с (2H, =CH), 6.87–7.31 м (4H_{аром}), 10.97 с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.7 (C^{15}), 20.0 (C^{25}), 34.7 (C^7), 105.1, 105.3 (C^5 , C^5), 114.7, 115.2 (C^3 , C^3), 120.7, 128.5, 134.6, 134.9, 143.0, 148.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.4, 143.7 (C^6 , C^6), 159.9, 160.2 (C^2 , C^2), 166.5, 166.6 (C^4 , C^4). Найдено, %: C 58.39; H 4.44; N 3.81. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_8$. Вычислено, %: 58.76; H 4.38; N 3.61.

3,3'-(Фенилметилен)бис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он) (5a). Синтез проводили по методу *b* с использованием 0.42 г (4 ммоль, 0.41 мл) альдегида **2a** в течение 120 мин. Выход 0.52 г

(76%), бесцветные кристаллы, т.пл. 214–215°C [6]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.29 с (6H, CH_3), 5.76 с (1H, CH), 6.06 с (2H, =CH), 6.97–7.50 м (5H_{аром}), 10.73 с (2H, OH), 10.93 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.9 (C^{15}), 18.3 (C^{25}), 34.0 (C^7), 102.4, 103.1 (C^5 , C^5), 110.2, 110.4 (C^3 , C^3), 127.4, 127.8, 128.0, 128.2, 128.6, 139.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.8, 144.2 (C^6 , C^6), 160.3, 160.4 (C^2 , C^2), 166.0, 166.2 (C^4 , C^4). Найдено, %: C 67.33; H 4.58. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_6$. Вычислено, %: C 67.05; H 4.84.

3,3'-[(4-Метоксифенил)метилен]бис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он) (5b). Синтез проводили по методу *b* с использованием 0.54 г (4 ммоль, 0.49 мл) альдегида **2b** в течение 145 мин. Выход 0.55 г (74%), бесцветные кристаллы, т.пл. 205–207°C [6]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.33 с (6H, CH_3), 5.94 с (1H, CH), 6.03 с (2H, =CH), 6.87–7.31 м (4H_{аром}), 10.97 с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.0 (C^{15}), 19.6 (C^{25}), 33.4 (C^7), 105.4, 105.8 (C^5 , C^5), 111.6, 111.9 (C^3 , C^3), 127.5, 128.6, 131.9, 132.0, 139.0, 141.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.9, 144.0 (C^6 , C^6), 159.3, 159.6 (C^2 , C^2), 166.0, 166.2 (C^4 , C^4). Найдено, %: C 65.13; H 4.97. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_7$. Вычислено, %: C 64.87; H 4.86.

3,3'-[(4-Хлорфенил)метилен]бис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он) (5с). Синтез проводили по методу *b* с использованием 0.56 г (4 ммоль) альдегида **2с** в течение 170 мин. Выход 0.58 г (77%), бесцветные кристаллы, т.пл. 203–204°C [6]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.21 с (6H, CH_3), 5.83 с (1H, CH), 6.01 с (2H, =CH), 6.84–7.42 м (4H_{аром}), 10.68 с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.2 (C^{15}), 19.3 (C^{25}), 34.8 (C^7), 103.2, 103.7 (C^5 , C^5), 109.2, 109.8 (C^3 , C^3), 128.8, 129.6, 132.3, 132.7, 138.6, 141.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.2, 144.9 (C^6 , C^6), 159.8, 160.0 (C^2 , C^2), 166.3, 166.6 (C^4 , C^4). Найдено, %: C 61.03; H 3.89; Cl 9.72. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClO}_6$. Вычислено, %: C 60.88; H 4.01; Cl 9.48

2-Гидрокси-7-метил-4-(3-нитрофенил)-4,4a-дигидро-5H-пирано[4,3-*d*]пиримидин-5-он (6). Синтез проводили по методу *b* с использованием 0.60 г (4 ммоль) альдегида **2d** в течение 20 мин. Выход 0.92 г (76%), оранжевые кристаллы, т.пл. 147–148°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.25 с (3H, CH_3), 4.90 д (1H, CH, J 16.0 Гц), 5.98 д (1H, CH, J 16.0 Гц), 6.29 с (1H, =CH), 11.93 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.7 (C^9), 32.4 (C^4),

37.1 (C^{4a}), 104.5 (C⁸), 121.1, 128.6, 134.2, 134.7, 142.5, 148.0 (C_{аром}), 136.4 (C⁷), 149.3 (C^{1a}), 150.1 (C²), 165.2 (C⁵). Найдено, %: С 56.03; Н 3.76; N 13.63. C₁₄H₁₁N₃O₅. Вычислено, %: С 55.82; Н 3.68; N 13.95.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вне зависимости от характера заместителя в альдегидной компоненте наиболее предпочтительный для исследуемых субстратов – механизм превращения, предполагающий первоначальную конденсацию метиленовой и карбонильной компонент и последующее взаимодействие продуктов с азакомпонентой, при этом не исключен альтернативный путь через основание Шиффа и его взаимодействие с 1,3-дикетоном. Это говорит о многовариантности изученного мультикомпонентного превращения.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-03-00446).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Каневская Ирина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3981-8032>

Пчелинцева Нина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5830-9807>

Федотова Ольга Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3941-4027>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McGlacken G.P., Fairlamb I.J.S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 369–385. doi 10.1039/B416651P

2. Narasimhulu M., Krishna A.S., Rao J.V., Venkateswarlu Y. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 2989–2994. doi 10.1016/j.tet.2009.01.101
3. Shankar R., Chakravarti B., Singh U.S., Ansari M.I., Deshpande S., Dwivedi S.K., Bid H.K., Konwar R., Kharkwal G., Chandra V., Dwivedi A., Hajela K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 3847–3856. doi 10.1016/j.bmc.2009.04.032
4. Страшила И.В., Мажукина О.А., Федотова О.В. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 103–106. [Strashilina I.V., Mazhukina O.A., Fedotova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 102–106.] doi 10.1134/S1070428018010098
5. March P., Moreno-Mañas M., Casado J., Pleixats R., Roca J.L., Trius A. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 85–89. doi 10.1002/jhet.5570210119
6. March P., Moreno-Mañas M., Pi R., Trius A. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 335–336. doi 10.1002/jhet.5570190223
7. Zhang X., Qu Y., Fan X., Wang X., Wang J. *J. Chem. Res.* **2009**, 8, 473–477. doi 10.3184/030823409X465321
8. Страшила И.В., Арзамова Е.М., Федотова О.В. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 1162–1167. [Strashilina I.V., Arziamova E.M., Fedotova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1173–1178.] doi 10.1134/S1070428018080092
9. Pozharov M.V., Fedotova O.V., Kanevskaya I.V., Arziamova E.M. *Inorg. Chim. Acta*. **2021**, 517, 120207–120216. doi 10.1016/j.ica.2020.120207
10. Cervera M., Manas M., Pleixats R. *Tetrahedron*. **1990**, 46, 7885–7892. doi 10.1016/S0040-4020(01)90086-9
11. Sweet F.S., Fissekis J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8741–8749. doi 10.1021/ja00807a040
12. Kappe C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201–7204. doi 10.1021/jo971010u
13. Каневская И.В., Бондарцова А.С., Федотова О.В. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 1583–1589. [Kanevskaya I.V., Bondartsova A.S., Fedotova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1753–1757.] doi 10.1134/S1070428020100139

Functionalization of 4-Hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one under the Conditions of the Modified Biginelli Reaction

I. V. Kanevskaya*, N. V. Pchelintseva, and O. V. Fedotova

Institute of Chemistry, Saratov State University, Astrakhanskaya ul., 83, Saratov, 410012 Russia

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

Received April 10, 2022; revised April 21, 2022; accepted April 22, 2022

The features of the interaction of 4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one with aromatic aldehydes and urea in the one-pot mode of the classical mode, as well as using thermal and microwave activation of The Biginelli reaction variants, were studied. Depending on the conditions of single-reactory processes, previously unknown 3-[amino(aryl)methyl]-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one, arylmethylenebis-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one, hybrid system – 2-hydroxy-7-methyl-4-(3-nitrophenyl)-4,4a-dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*d*]pyrimidine-5-one in the case of transformation with aryl aldehyde containing an electron-acceptor substitute.

Keywords: three-component condensation, thermal and microwave activation, 4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one, aromatic aldehydes, urea, 3-[amino(aryl)-methyl]-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one, arylmethylenebis-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one, 2-hydroxy-7-methyl-4-(3-nitrophenyl)-4,4a-dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*d*]pyrimidine-5-one, NMR spectra

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИРИНОВ И Cd(II)-ТЕТРАФЕНИЛПОРФИРИНОВ С $MnCl_2$ В ДМФА

© 2023 г. С. В. Звездина*, Н. В. Чижова, Н. Ж. Мамардашвили

ФГБУН «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН», Россия, 153040 Иваново, ул. Академическая, 1
*e-mail: zvezdina75@mail.ru

Поступила в редакцию 19.04.2022 г.

После доработки 14.05.2022 г.

Принята к публикации 16.05.2022 г.

С целью нахождения оптимальных условий синтеза комплексов марганца(II, III) с тетрапиррольными макроциклическими соединениями исследованы реакции комплексообразования 5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирина, 5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирина и металлообмена их кадмиевых комплексов с хлоридом марганца(II) в ДМФА. *орто*-Замещенные комплексы марганца синтезированы длительным кипячением соответствующих порфиринов с избытком $MnCl_2$ в ДМФА. С использованием реакции металлообмена $Cd(II)$ -5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирина и $Cd(II)$ -5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирина получены соответствующие $Mn(III)$ -тетрафенилпорфирины. Напротив, реакции комплексообразования замещенных по пиррольным и фенильным кольцам порфиринов с хлоридом марганца в ДМФА протекают в мягких условиях с образованием комплексов $Mn(II)$ -2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирина (соединение на воздухе окисляется до смеси $Mn(II)$ и $Mn(III)$ -порфиринов) и $Mn(II)$ -2,3,7,8,12,13,17,18-октахлор-5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирина. Синтезированные соединения идентифицированы методами электронной абсорбционной, ЯМР 1H спектроскопии и масс-спектрометрии. Спектрофотометрическим методом изучена реакция металлообмена *орто*-замещенных $Cd(II)$ -порфиринов и комплексообразования 2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирина с хлоридом марганца в ДМФА, рассчитаны кинетические параметры реакций. Обнаружено значительное влияние β - и *орто*-замещения на реакции комплексообразования и металлообмена изученных соединений.

Ключевые слова: β - и *орто*-галогензамещенные порфирины и их комплексы с $Cd(II)$ -, $Mn(II)$ - и $Mn(III)$, реакции комплексообразования, металлообмена, кинетические параметры, спектральные свойства

DOI: 10.31857/S0514749223040067, **EDN:** ASBZQH

ВВЕДЕНИЕ

Многообразие структур порфиринов и их металлокомплексов открывают широкие перспективы для их применения в различных областях науки и техники [1–7].

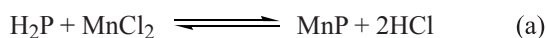
Порфирилаты марганца являются интересными объектами для исследования влияния структуры комплекса на физико-химические, каталитические и другие свойства координационных соединений биометаллов с органическими лигандами. Благодаря высокой активности в реакциях окисле-

ния и оксигенирования, комплексы марганца изучают в качестве моделей ферментов. Обнаружены марганец-порфирины, являющиеся молекулярными магнетиками, и комплексы, образующие нанопористые структуры [8], открывающие путь к синтезу новых материалов с заданными свойствами. Возрастающий интерес к использованию порфириновых комплексов марганца для терапевтических целей [9], создания каталитических систем [10, 11], биологически активных препаратов, функциональных материалов ставит задачу получения новых знаний о строении и физико-химиче-

ских свойствах этих соединений. Использование металлов с переменной валентностью в реакциях комплексообразования и металлообмена позволит изучить процессы окисления и восстановления с участием центрального иона металла в координационном центре металлопорфирина. Ранее [12–17] синтезированы комплексы марганца с порфинами и их аза-аналогами различного строения.

С целью нахождения оптимальных условий синтеза комплексов марганца на основе *орто*-замещенных тетрафенилпорфиринов проведено сравнительное исследование реакций комплексообразования 5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирина (**1**), 5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирина (**2**) и металлообмена их кадмиевых комплексов (соединения **3**, **4**) с MnCl_2 в ДМФА (схема 1).

Известно [18], что при синтезе металлопорфиринов в обычных условиях Mn(II) окисляется до Mn(III) и в комплексных соединениях с порфинами содержит ацидолиганд в качестве противоиона (уравнения а–д).



Исследования показали, что реакция комплексообразования порфирина **1** с MnCl_2 (молярное соотношение реагентов 1:20) в кипящем ДМФА протекает в течение 5 ч и приводит к образованию смеси комплексов Mn(II) и Mn(III) . В электронном спектре поглощения (ЭСП) пробы, взятой из реакционной смеси и растворенной в ДМФА, присутствуют полосы с λ_{max} 372, 396, 415, 437, 464, 565 и 775 нм. После выделения полученных соединений из реакционной смеси наблюдается окисление $\text{Mn(II)} \rightarrow \text{Mn(III)}$ с образованием $(\text{Cl})\text{Mn(III)}\text{-5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирина}$ (**5**) $[\text{Mn(III)TPPCl}_8]$.

В аналогичных условиях реакция комплексообразования 2,6-дифторзамещенного порфирина **2** с хлоридом марганца в ДМФА протекает еще медленнее. Так степень превращения исходного порфирина в комплекс марганца в течение 5 ч составила $\sim 50\%$. Вероятно, меньший размер коор-

динационной полости порфирина **2** препятствует образованию переходного состояния порфирина с сольватоккомплексом соли металла [8].

Напротив, с использованием реакции металлообмена $\text{Cd(II)}\text{-5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирина}$ (**3**) и $\text{Cd(II)}\text{-5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирина}$ (**4**) с MnCl_2 (молярное соотношение реагентов 1:10) в ДМФА легко образуется смесь соответствующих комплексов Mn(II) и Mn(III) . Комплексы марганца с тетра(2,6-дихлорфенил)порфирином получены при кипячении реакционной смеси в течение 15 с, комплексы марганца с тетра(2,6-дифторфенил)порфирином – при нагревании реакционной смеси до температуры кипения. Данный факт можно объяснить отсутствием необходимости разрыва NH -связей в реакции металлообмена лабильных комплексов кадмия.

При выделении полученных соединений из реакционной смеси наблюдается окисление $\text{Mn(II)} \rightarrow \text{Mn(III)}$ с образованием комплекса **5** и $(\text{Cl})\text{Mn(III)}\text{-5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирина}$ (**6**) $(\text{MnIII)TPPF}_8]$.

Показано, что *орто*-замещенные Mn(III) -порфирины могут частично восстанавливаться в сильно координирующем растворителе основного характера – ДМФА. Так, при растворении хлорзамещенного комплекса марганца **5** в ДМФА и выдерживании его при комнатной температуре в течение 2.5 ч образуется смесь Mn(II) и Mn(III) -порфиринов (рис. 1).

В аналогичных условиях процесс восстановления фторзамещенного комплекса марганца проходит быстрее. Так, при растворении Mn(III)TPPF_8 в ДМФА и дальнейшем его выдерживании при комнатной температуре в течение 1 ч образуется преимущественно $\text{Mn(II)}\text{-тетра(2,6-дифторфенил)порфирин}$ $[\text{Mn(II)TPPF}_8]$ (рис. 2).

При увеличении времени до 4 ч процесс восстановления $\text{Mn(III)} \rightarrow \text{Mn(II)}$ замедляется, дальнейшее выдерживание реакционной смеси в течение 3 сут приводит к образованию Mn(III) -порфирина.

Для получения восстановленных форм *орто*-замещенных комплексов марганца мы также использовали метод, предложенный ранее [19, 20]. В качестве восстановителя взят щелочной ДМФА

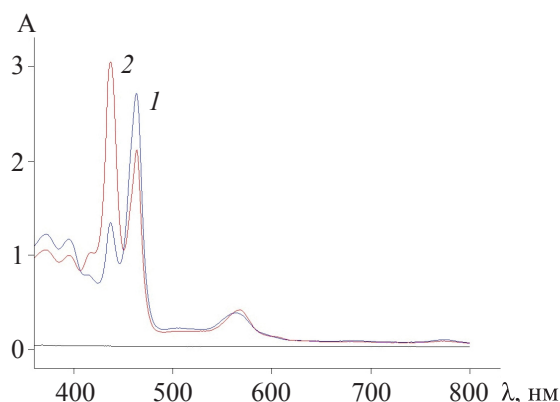
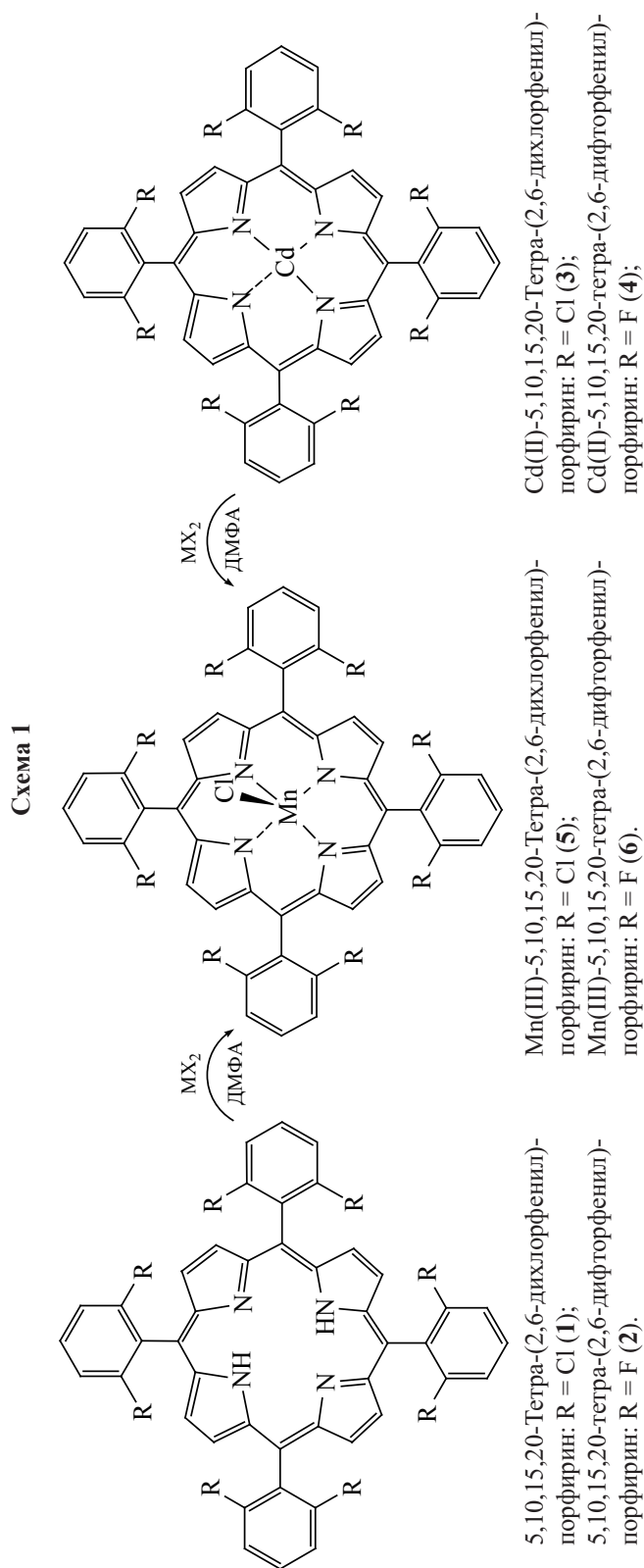


Рис. 1. ЭСП смеси Mn(II) -тетра-(2,6-дихлорфенил)-порфирина $[\text{Mn(II)TPPCl}_8]$ и Mn(III)TPPCl_8 в ДМФА: 1 – спустя 15 мин, 2 – спустя 2.5 ч

(с добавлением $\text{NaOH}_{\text{ТВ}}$). При концентрации комплексов $\sim 10^{-4}$ моль/л, $C_{\text{NaOH}} \sim 10^{-1}$ моль/л в ДМФА и перемешивании реакционной смеси в течение ~ 10 мин (для соединения **5**) и 2 мин (для соединения **6**) при комнатной температуре наблюдается восстановление $\text{Mn(III)} \rightarrow \text{Mn(II)}$ (рис. 3). При выделении Mn(II) -порфиринов из реакционной смеси наблюдается обратный процесс – окисление.

Отличительной особенностью комплексов марганца(III) является наличие взаимодействия атома металла с порфирином за счет прямого ($\text{N} \rightarrow \text{Mn}$) $\text{p}(\pi)\text{-d}(\pi)$ -взаимодействия, совпадающего по направлению с σ -связью. Введение ацидолиганда во внутреннюю координационную сферу Mn(III) -порфиринов изменяет геометрию молекул, что приводит к возникновению дополнительных полос (в нашем случае λ_{max} 478 и 474 нм) и суще-

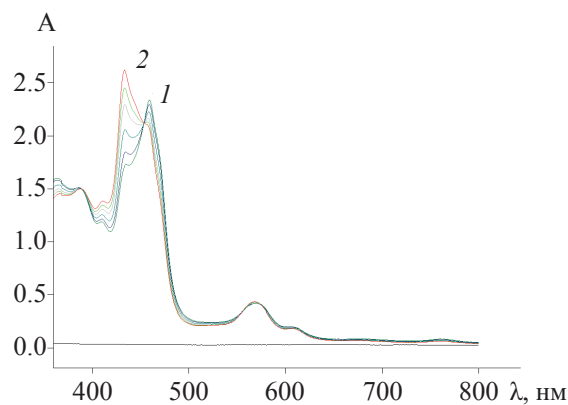


Рис. 2. ЭСП смеси Mn(II) и Mn(III) -тетра(2,6-дифторфенил)порфиринов в ДМФА: 1 – при растворении, 2 – спустя 1 ч

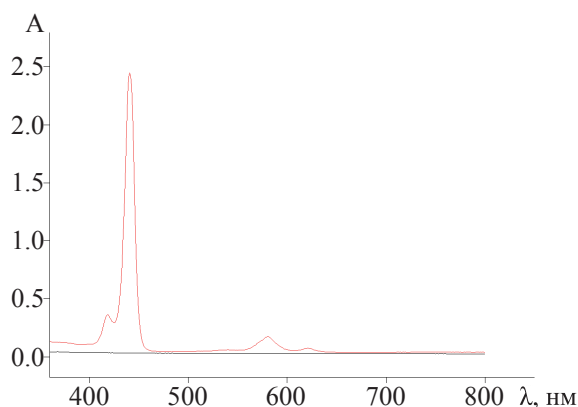


Рис. 3. ЭСП комплекса Mn(II) с тетра(2,6-дифторфенил)порфирином в ДМФА в присутствии NaOH_{тв}

ственному батохромному смещению по сравнению с комплексами марганца(II) (табл. 1).

В масс-спектрах *орто*-замещенных Mn(III)-порфиринов **5**, **6** присутствуют сигналы со значением m/z 942.7 и 812.1, соответствующие молекулярным ионам, полученным в результате диссоциации по связи Mn–Cl (рис. 1, 2, см. дополнительные материалы).

Mn(III)-порфирины проявляют парамагнитные свойства. Это приводит к тому, что в спектрах ЯМР ^1H соединений **5**, **6** сигналы фенильных и пиррольных колец значительно уширены и смещены в слабое поле по сравнению с диамагнитными нитридными комплексами марганца(V) [21].

Ранее нами синтезированы Zn(II)-2,3,7,8,-12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра(2,6-ди-

хлорфенил)порфирин (**7**) и Zn(II)-2,3,7,8,12,-13,17,18-октахлор-5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирин (**8**) [22, 23]. При обработке комплексов цинка трифторуксусной кислотой образуются 2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирин (**9**) и 2,3,7,8,12,-13,17,18-октахлор-5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирин (**10**) [22, 23].

В данной работе для получения порфиринов **9**, **10** мы использовали соляную кислоту (схема 2). Характеристики ЭСП полученных соединений в хлороформе приведены в экспериментальной части. В масс-спектрах порфиринов **9**, **10** присутствуют сигналы со значением m/z 1523.71 и 1032.67, соответствующие молекулярным ионам полученных соединений (рис. 3, 4, см. дополнительные материалы).

В спектре ЯМР ^1H порфирина **10** в CDCl_3 присутствует сигнал NH-протонов при -2.24 м.д., дублет сигналов *мета*-протонов при 7.09 м.д. и триплет сигналов *пара*-протонов при 7.57 м.д. (рис. 5, см. дополнительные материалы).

С целью изучения влияния β -замещения на координационные свойства *орто*-замещенных порфиринов исследованы реакции комплексообразования соединений **9**, **10** с хлоридом марганца в ДМФА (схема 2).

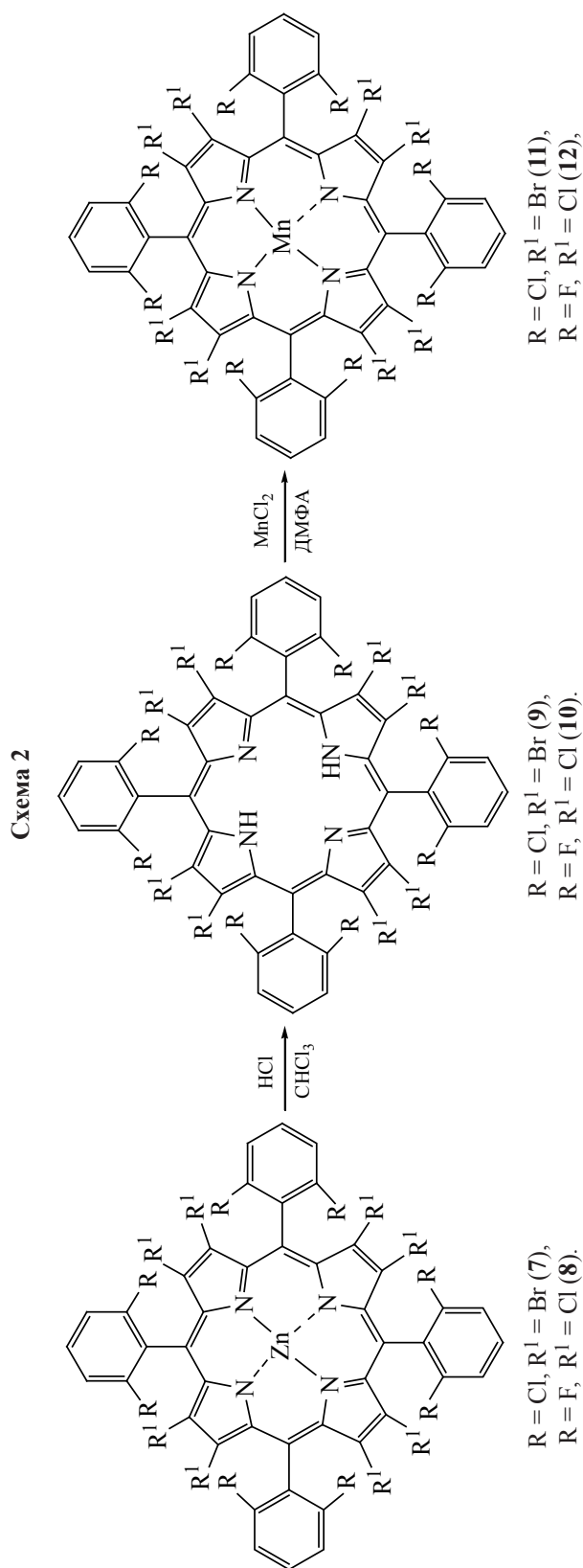
Показано, что при нагревании раствора порфирина **9** в ДМФА с MnCl_2 (мольное соотношение реагентов 1:10) до температуры кипения образует-

Таблица 1. ЭСП марганец-порфиринов **5**, **6**, **11**, **12**

Соединение	Растворитель	λ , нм (lg ϵ)
5 [Mn(III)TPPCl ₈]	CHCl ₃	371 (4.70), 398 _{пл} , 478 (4.99), 581 (4.07), 610 _{пл} , 772 (3.49)
6 [Mn(III)TPPF ₈]	CHCl ₃	368 (4.73), 395 _{пл} , 413 _{пл} , 474 (4.94), 573 (4.06), 605 _{пл} , 762 (3.42)
Mn(II)TPP ^a	DMCO	437, 530, 569, 607
Mn(II)TPPCl ₈ ^b	ДМФА + NaOH	416 _{пл} , 437 [2.932], 530 _{пл} , 570 [0.289], 609 _{пл}
Mn(II)TPPF ₈ ^b	ДМФА + NaOH	418 _{пл} , 441 [2.446], 539 _{пл} , 580 [0.175], 621 _{пл}
11 [Mn(II)TPPBr ₈ Cl ₈]	ДМФА	425 (4.64), 474 (4.91), 598 (4.12), 637 _{пл}
12 [Mn(II)TPPCl ₈ F ₈]	CHCl ₃	382 (4.67), 449 (5.01), 576 (4.07), 614 _{пл}
12 [Mn(II)TPPCl ₈ F ₈]	ДМФА	416 (4.68), 457 (4.93), 586 (4.06)

^a лит. данные [12]

^b приведены относительные интенсивности



ся Mn(II) -2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирин (11) $[\text{Mn(II)}\text{TPPBr}_8\text{Cl}_8]$. Полученное соединение устойчиво в течение суток. Дальнейшее его выдерживание при комнатной температуре приводит к частичному окислению с образованием смеси Mn(II) и Mn(III) -порфиринов. В масс-спектре $\text{Mn(II)TPPBr}_8\text{Cl}_8$ зафиксирован сигнал со значением m/z 1575.52, соответствующий молекулярному иону полученного соединения (рис. 6, см. дополнительные материалы).

Замена атомов хлора и брома в соединении 9 на более электроотрицательные атомы фтора и хлора приводит к тому, что реакция комплексообразования порфирина 10 с хлоридом марганца (мольное соотношение 1:10) в ДМФА протекает при комнатной температуре очень быстро (в течение ~ 2–3 мин) с образованием Mn(II) -2,3,7,8,12,13,17,18-октахлор-5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирина (12) $[\text{Mn(II)TPPCl}_8\text{F}_8]$.

Характеристики ЭСП β -бромзамещенного комплекса марганца(II) 11 в ДМФА и β -хлорзамещенного комплекса марганца(II) 12 в хлороформе и ДМФА приведены в табл. 1. При растворении $\text{Mn(II)TPPBr}_8\text{Cl}_8$ в хлороформе наблюдается частичное окисление $\text{Mn(II)} \rightarrow \text{Mn(III)}$. В ЭСП смеси порфиринов марганца в CHCl_3 присутствуют полосы с максимумами 399, 467, 507, 607, 615 и 658 нм.

Нами изучена кинетика комплексообразования порфирина 9 с MnCl_2 в ДМФА. Кинетические параметры этой реакции представлены в табл. 2.

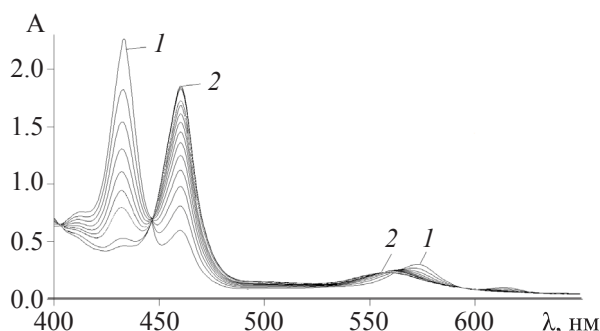
Изучить кинетику комплексообразования соединения 10 с MnCl_2 в ДМФА не удалось, поскольку реакция протекает практически мгновенно (при сливании свежеприготовленных растворов порфирина и соли металла) при 298 К.

С целью выявления закономерностей протекания металлообмена и установления возможного механизма реакции нами изучено взаимодействие *орто*-замещенных комплексов кадмия 3 и 4 с хлоридом марганца в ДМФА.

Изменение ЭСП в ходе реакции металлообмена комплекса 4 с MnCl_2 в ДМФА представлено на рис. 4. Полученные экспериментальные данные представлены в табл. 3, 4.

Таблица 2. Кинетические параметры реакции комплексообразования порфирина **9** с хлоридом Mn(II) в ДМФА ($C_{H_2P} 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л)

$C_{MnCl_2} \times 10^3$, моль/л	T , К	$k_{эф} \times 10^3$, с ⁻¹	E_a , кДж/моль	$\Delta S^\ddagger$, Дж/(моль·К)
2.5	298	0.06 ^a	34±11	-218±38
	318	1.95±0.08		
	328	2.55±0.11		
	338	4.19±0.17		

^a рассчитанное значение**Рис. 4.** Изменение ЭСП в ходе реакции металлообмена комплекса **4** с $MnCl_2$ в ДМФА при $C_{Cdp} 2.5 \times 10^{-5}$, $C_{MnCl_2} 2.5 \times 10^{-3}$ моль/л в начальный момент времени (1), через 15 мин (2), $T 338$ К

Молярный 100-кратный избыток соли $MnCl_2$ относительно комплексов **3** и **4** позволяет описать реакцию металлообмена уравнением псевдопервого порядка по комплексу Cd(II).

В ходе исследования реакции металлообмена комплекса **4** с $MnCl_2$ в ДМФА обнаружено, что порядок реакции по соли, определенный как тангенс угла наклона прямолинейной зависимости $\lg k_{эф} = f(\lg C_{соли})$ равен единице (рис. 5).

Таким образом, в общем виде кинетическое уравнение реакции металлообмена **4** с $MnCl_2$ в ДМФА можно записать:

$$-dc_{MP}/dt = k_v[MP][MCl_2], \quad (2)$$

где MP = соединение **4**, $MCl_2 = MnCl_2$.

Исходя из экспериментальных данных (табл. 4), установлено, что реакция металлообмена комплекса **4** с $MnCl_2$ в ДМФА протекает по бимолекулярному ассоциативному механизму [24].

Рассмотрено влияние *орто*-F- и *орто*-Cl-заместителей в тетрафенилпорфиринате Cd(II). Сравнением эффективных констант скоростей реакции металлообмена соединений **3** и **4** с $CoCl_2$ и $ZnCl_2$ [25] и с $MnCl_2$ в ДМФА установлено, что с $CoCl_2$ в ДМФА скорость металлообмена комплекса **4** больше, чем комплекса **3**, в 3.6 раза. С $ZnCl_2$ в ДМФА скорость металлообмена комплекса **4** больше, чем комплекса **3**, в 2.3 раза. С $MnCl_2$ скорость металлообмена комплекса **4** больше, чем комплекса **3**, в 8 раз. Данный факт, вероятнее всего, обусловлен тем, что *орто*-F-замещенные Cd(II)-тетрафенилпорфирины обладают наиболее выраженным *-I*-эффектом, по сравнению с *орто*-Cl-замещенными.

Выявлено влияние природы сольватосоли на скорость реакции металлообмена. Проведено сравнение эффективных констант скоростей ($k_{эф}^{2,98}$) реакции металлообмена комплексов **3** и **4** с $CoCl_2$, $ZnCl_2$ [25] и $MnCl_2$ в ДМФА. Показано, что изученные хлориды металлов по увеличению скорости металлообмена с комплексами **3** и **4** в ДМФА можно представить в ряд: $Mn \approx Co > Zn$. Установлено, что в ходе реакции металлообмена

Таблица 3. Скорость обмена Cd(II) и Mn(III) в комплексе **3** в ДМФА ($C_{Cdp} 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л)

$C_{MnCl_2} \times 10^3$, моль/л	T , К	$k_{эф} \times 10^3$, с ⁻¹	E_a , кДж/моль	$\Delta S^\ddagger$, Дж/(моль·К)
2.5	298	0.005 ^a	62±18	-131±62
	338	0.53±0.02		
	348	1.21±0.06		
	358	1.85±0.08		

^a рассчитанное значение

Таблица 4. Скорость обмена Cd(II) на Mn(III) в комплексе **4** в ДМФА ($C_{\text{CdP}} 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л)

$C_{\text{MnCl}_2} \times 10^3$, моль/л	T , К	$k_{\text{эф}} \times 10^3$, с $^{-1}$	$k_v \times 10^2$, л/(моль·с)	E_a , кДж/моль	$\Delta S^\ddagger$, Дж/(моль·К)
2.5	298	0.04 ^a	0.02	70±2	-108±6
	328	2.09±0.07	0.84		
	338	4.40±0.09	1.76		
	348	9.23±0.25	3.69		
2.0	298	0.03 ^a	0.02	66±9	-118±31
	328	1.84±0.07	0.92		
	338	4.17±0.10	2.09		
	348	7.46±0.40	3.73		
1.5	298	0.02 ^a	0.01	82±19	-67±64
	328	1.16±0.05	0.77		
	338	3.48±0.11	2.32		
	348	6.61±0.32	4.41		

^a рассчитанное значение

орто-замещенных Cd(II)-тетрафенилпорфиринов с MnCl_2 в ДМФА образуются комплексы состава (Cl)Mn(III)P.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

5,10,15,20-Тетра(2,6-дихлорфенил)порфирин и 5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирин (Porphychem), ацетат кадмия(II), хлорид марганца(II) (Acros), оксид алюминия (Merck), C_6D_6 , CDCl_3 (Aldrich), ДМФА (Merck), растворители (х.ч.) использовали без дополнительной обработки. ЭСП записывали на спектрофотометре Cary-100 Varian (Австралия). Спектры ЯМР ^1H (500 МГц) получали на приборе Bruker AV III-500 (Германия), (внутренний стандарт TMC). Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Maldi ToF Shimadzu Biotech Axima Confidence (матрица – дигидроксibenзойная кислота).

Использована методика [26] кинетических измерений и обработки экспериментальных данных.

Cd(II)-5,10,15,20-Тетра(2,6-дихлорфенил)-порфирин (3) синтезировали по методике [27]. ЭСП (ДМФА), λ , нм ($\lg \epsilon$): 418 (4.77), 438 (5.53), 578 (4.34), 620 (3.98). Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6), δ , м.д.: 6.97 т (4H, Phⁿ, J 7.6 Гц), 7.36 д (8H, Ph^m, J 7.6 Гц), 8.73 с (8H, пиррол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1000.7 (82) [M]⁺. $\text{C}_{44}\text{H}_{20}\text{Cl}_8\text{N}_4\text{Cd}$. M 1000.7.

Cd(II)-5,10,15,20-Тетра(2,6-дифторфенил)-порфирин (4). Смесь 0.02 г (0.0264 ммоль) пор-

фирина **2** и 0.06 г (0.264 ммоль) $\text{Cd}(\text{OAc})_2$ в 5 мл ДМФА нагревали в колбе с обратным холодильником до температуры кипения, кипятили 30 с. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили, переосаждали из гексана. Выход 0.021 г (0.0242 ммоль, 92%). ЭСП (ДМФА), λ , нм ($\lg \epsilon$): 413 (4.88), 435 (5.63), 572 (4.41), 612 (3.89). Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6), δ , м.д.: 6.96 т (4H, Phⁿ, J 7.6 Гц), 7.09 д (8H, Ph^m, J 7.6 Гц), 8.96 с (8H, пиррол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 870.88 (87) [$M + 2\text{H}$]⁺. $\text{C}_{44}\text{H}_{20}\text{F}_8\text{N}_4\text{Cd}$. M 869.08.

(Cl)Mn(III)-5,10,15,20-Тетра(2,6-дихлорфенил)порфирин (5). а. К раствору 0.02 г порфирина **1** (0.0225 ммоль) в 15 мл ДМФА прибавляли 0.056 г (0.450 ммоль) хлорида марганца.

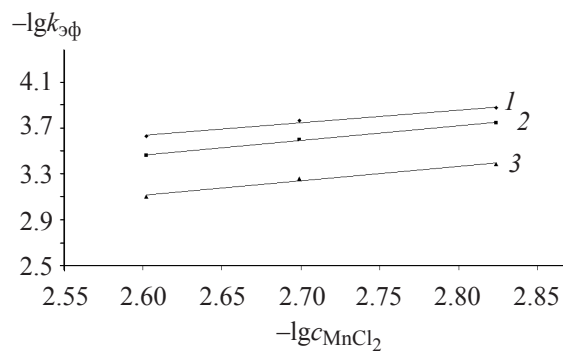


Рис. 5. Зависимость $\lg k_{\text{эф}}$ от $\lg C_{\text{MnCl}_2}$ в реакции металлообмена комплекса **4** с MnCl_2 в ДМФА при T 328 (1), 338 (2), 348 (3) К

Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником до температуры кипения, кипятили в течение 5 ч. Смесь охлаждали, прибавляли дистиллированную воду, $\text{NaCl}_{\text{тв}}$, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Остаток растворяли в минимальном количестве дихлорметана, прибавляли гексан, выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Выход 0.016 г (0.0164 ммоль, 74%).

b. К раствору 0.02 г (0.02 ммоль) комплекса **3** в 15 мл ДМФА прибавляли 0.025 г (0.2 ммоль) MnCl_2 . Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником до температуры кипения, кипятили в течение 15 с. Обработывали аналогично методике *a*. Выход 0.017 г (0.0174 ммоль, 86%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 8.06 уш.с (4H, Phⁿ), 8.31 уш.с (8H, Ph^m), 8.69 уш.с (8H, пиррол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 942.68 (98) $[\text{M} - \text{Cl}]^+$. $\text{C}_{44}\text{H}_{20}\text{Cl}_8\text{N}_4\text{Mn}$. M 943.24.

(Cl)Mn(III)-5,10,15,20-Тетра(2,6-дифторфенил)порфирин (6). Растворяли 0.02 г (0.0345 ммоль) комплекса **4** в 15 мл ДМФА, прибавляли 0.043 г (0.345 ммоль) MnCl_2 . Реакционную смесь нагревали до температуры кипения, охлаждали. Обработывали аналогично соединению **5**. Выход 0.017 г (0.0201 ммоль, 88%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.40–7.55 уш.м (12H, Ph^{m,n}), 8.13 уш.с (8H, пиррол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 812.11 (97) $[\text{M} - \text{Cl}]^+$. $\text{C}_{44}\text{H}_{20}\text{F}_8\text{N}_4\text{Mn}$. M 811.70.

2,3,7,8,12,13,17,18-Октабром-5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирин (9). К раствору 0.02 г (0.0126 ммоль) комплекса **7** в 4 мл CHCl_3 прибавляли 4 мл соляной кислоты, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Органический слой отделяли, промывали водой, раствором бикарбоната натрия, снова водой, сушили с помощью Na_2SO_4 , хроматографировали на оксиде алюминия хлороформом. Выход 0.015 г (0.0099 ммоль, 80%). ЭСП (CHCl_3), λ , нм ($\lg \epsilon$): 369 (4.43), 462 (5.13), 558 (4.21), 604_{пл}, 645 (3.92), 713 (3.73). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: –1.26 с (NH-протоны), 7.67–7.71 м (12H, Ph^{n,m}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1523.72 (96) $[\text{M} + 2\text{H}]^+$. $\text{C}_{44}\text{H}_{14}\text{Br}_8\text{Cl}_8\text{N}_4$. M 1521.60.

2,3,7,8,12,13,17,18-Октахлор-5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирин (10). К раствору

0.02 г (0.0182 ммоль) комплекса **8** в 4 мл хлороформа прибавляли 4 мл соляной кислоты, перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Обработывали аналогично соединению **9**. Выход 0.015 г (0.0145 ммоль, 78%). ЭСП (CHCl_3), λ , нм ($\lg \epsilon$): 442 (5.18), 539 (4.30), 587 (4.11), 629 (4.02). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: –2.24 с (NH-протоны), 7.09 д (8H, Phⁿ, J 7.6 Гц), 7.57 т (4H, Phⁿ, J 7.7 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1032.7 (97) $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{44}\text{H}_{14}\text{Cl}_8\text{F}_8\text{N}_4$. M 1034.3.

Mn(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-Октабром-5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирин (11). К раствору 0.02 г (0.0131 ммоль) порфирина **9** в 10 мл ДМФА прибавляли 0.017 г (0.131 ммоль) MnCl_2 . Реакционную смесь нагревали до температуры кипения, охлаждали. Обработывали аналогично соединению **5**. Выход 0.018 г (0.0114 ммоль, 88%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 5.63 д (8H, Ph^m, J 7.6 Гц), 6.07 т (4H, Phⁿ, J 7.7 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1575.52 (98) $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{44}\text{H}_{12}\text{Br}_8\text{Cl}_8\text{N}_4\text{Mn}$. M 1574.14.

Mn(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-Октахлор-5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирин (12). К раствору 0.02 г (0.0193 ммоль) порфирина **10** в 10 мл ДМФА прибавляли 0.024 г (0.193 ммоль) MnCl_2 . Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 3 мин. Обработывали аналогично соединению **5**. Выход 0.019 г (0.0175 ммоль, 92%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 4.08 т (4H, Phⁿ, J 7.7 Гц), 4.96 д (8H, Ph^m, J 7.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1086.45 (96) $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{44}\text{H}_{12}\text{Cl}_8\text{F}_8\text{N}_4\text{Mn}$. M 1087.22.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы и идентифицированы методами электронной абсорбционной, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии Mn(III)-5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирин, Mn(III)-5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирин, 2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра(2,6-дихлорфенил)порфирин, 2,3,7,8,12,13,17,18-октахлор-5,10,15,20-тетра(2,6-дифторфенил)порфирин и их комплексы с Mn(II). Выявлено значительное влияние β - и *орто*-галогенирования тетрафенилпорфиринов и их кадмиевых комплексов на координационные свойства тетрапиррольного макроцикла по отношению к MnCl_2 .

Спектрофотометрическим методом изучена реакция металлообмена *орто*-замещенных комплексов кадмия и комплексообразования пергалогенированных порфиринов с хлоридом марганца в ДМФА. Рассчитаны кинетические параметры реакций. Установлен стехиометрический механизм реакции металлообмена.

Полученные данные обмена ионами металлов исследованных тетрапиррольных макроциклических соединений представляют интерес для органической и координационной химии порфиринов и могут быть использованы в синтезе труднодоступных комплексов природных и синтетических порфиринов, при создании селективных макроциклических рецепторов под определенный тип субстрата, при изотопном обмене и конструировании металлических кластеров.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ [проект № 075-15-2021-579, в части исследования процессов комплексообразования порфиринов лигандов с катионом марганца(II) и Тема гос. задания «Тетрапиррольные макрогетероциклические соединения – взаимосвязь физико-химических и прикладных свойств» № ААА-А21-121011490061-8, в части исследования процессов переметаллирования кадмиевых комплексов порфиринов], с привлечением оборудования Верхне-волжского регионального центра физико-химических исследований.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Звездина Светлана Вениаминовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6474-5085>

Чижова Наталья Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5387-5933>

Мамардашвили Нугзар Жораевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9778-5227>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на <https://www.elibrary.ru>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипин И.С., Алфимов М.В., Арсланов В.В., Бурилов В.А., Вацадзе С.З., Волошин Я.З., Волчо К.П., Горбачук В.В., Горбунова Ю.Г., Громов С.П., Дудкин С.В., Зайцев С.Ю., Захарова Л.Я., Зиганшин М.А., Золотухина А.В., Калинина М.А., Караханов Э.А., Кашапов Р.Р., Койфман О.И., Коновалов А.И., Керенев В.С., Максимов А.Л., Мамардашвили Н.Ж., Мамардашвили Г.М., Мартынов А.Г., Мустафина А.Р., Нугманов Р.И., Овсянников А.С., Падня П.Л., Потапов А.С., Селектор С.Л., Соколов М.Н., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Стужин П.А., Суслов В.Е., Ушаков Е.Н., Федин В.П., Федоренко С.В., Федорова О.А., Федоров Ю.В., Чвалун С.Н., Цивадзе А.Ю., Штыков С.Н., Шурпик Д.Н., Щербина М.А., Якимова Л.С. *Усп. хим.* **2021**, *90*, 895–1107. [Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V., Burilov V.A., Vatsadze S.Z., Voloshin Ya.Z., Volcho K.P., Gorbachuk V.V., Gorbunova Yu.G., Gromov S.P., Dudkin S.V., Zaitsev S.Yu., Zakharova L.Ya., Ziganshin M.A., Zolotukhina A.V., Kalina M.A., Karakhanov E.A., Kashapov R.R., Koifman O.I., Konovalov A.I., Korenev V.S., Maksimov A.L., Mamardashvili N.Zh., Mamardashvili G.M., Martynov A.G., Mustafina A.R., Nugmanov R.I., Ovsyannikov A.S., Padnya P.L., Potapov A.S., Selector S.L., Sokolov M.N., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Stuzhin P.A., Suslov E.V., Ushakov E.N., Fedin V.P., Fedorenko S.V., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V., Chvalun S.N., Tsivadze A.Yu., Shtykov S.N., Shurpik D.N., Shcherbina M.A., Yakimova L.S. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 895–1107.] doi 10.1070/RCR5011
2. *Успехи химии порфиринов*. Ред. О.А. Голубчиков. СПб: Изд-во НИИ химии СПбГУ, **2001**, 3.
3. *Функциональные материалы на основе тетрапиррольных макрогетероциклических соединений*. Ред. О.И. Койфман. М.: Ленанд, **2019**.
4. Койфман О.И., Агеева Т.А., Белецкая И.П., Аверин А.Д., Якушев А.А., Томилова Л.Г., Дубинина Т.В., Цивадзе А.Ю., Горбунова Ю.Г., Мартынов А.Г., Конарев Д.В., Хасанов С.С., Любопытская Р.Н., Ломова Т.Н., Королев В.В., Зенькевич Э.И., Блаудек Т., К. фон Бордисковски, Цан Д.Р.Т., Миронов А.Ф., Брагина Н.А., Ежов А.В., Жданова К.А., Стужин П.А., Пахомов Г.Л., Русакова Н.В., Семенишин Н.Н., Смола С.С., Парфенюк В.И., Вашурин А.С., Макаров С.В., Деревеньков И.А., Мамардашвили Н.Ж., Куртиян Т.С., Мартиросян Г.Г., Бурмистров В.А., Александрийский В.В., Новиков И.В., Притымов Д.А., Грин М.А., Суворов Н.В., Цыганков А.А., Фёдоров А.Ю., Кузьмина Н.С., Нючев А.В., Отвагин В.Ф., Кустов А.В., Белых Д.В.,

- Березин Д.Б., Соловьёва А.Б., Тимашев П.С., Милаева Е.Р., Грачёва Ю.А., Додохова М.А., Сафроненко А.В., Шпаковский Д.Б., Сырбу С.А., Губарев Ю.А., Киселёв А.Н., Койфман М.О., Лебедева Н.Ш., Юрина Е.С. *Макрогетероциклы*. **2020**, *13*, 311–467. [Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P., Averin A.D., Yakushev A.A., Tomilova L.G., Dubinina T.V., Tsivadze A.Yu., Gorbunova Yu.G., Martynov A.G., Konarev D.V., Khasanov S.S., Lyubovskaya R.N., Lomova T.N., Korolev V.V., Zenkevich E.I., Blaudeck T., Ch. von Borczyskowski, Zahn D.R.T., Mironov A.F., Bragina N.A., Ezhov A.V., Zhdanova K.A., Stuzhin P.A., Pakhomov G.L., Rusakova N.V., Semenishyn N.N., Smola S.S., Parfenyuk V.I., Vashurin A.S., Makarov S.V., Dereven'kov I.A., Mamardashvili N.Zh., Kurtikyan T.S., Martirosyan G.G., Burmistrov V.A., Aleksandriiskii V.V., Novikov I.V., Pritmov D.A., Grin M.A., Suvorov N.V., Tsigankov A.A., Fedorov A.Yu., Kuzmina N.S., Nyuchev A.V., Otvaigin V.F., Kustov A.V., Belykh D.V., Berezin D.B., Solovieva A.B., Timashev P.S., Milaeva E.R., Gracheva Yu.A., Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Shpakovsky D.B., Syrбу S.A., Gubarev Yu.A., Kiselev A.N., Koifman M.O., Lebedeva N.Sh., Yurina E.S. *Macroheterocycles*. **2020**, *13*, 311–467.] doi 10.6060/mhc200814k
5. Зданович С.А., Мамардашвили Н.Ж., Голубчиков О.А. *ЖОрХ*. **1996**, *32*, 788–792. [Zdanovich S.A., Mamardashvili N.Zh., Golubchikov O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1996**, *32*, 756–761.]
6. Mamardashvili G., Mamardashvili N., Koifman O. *Molecules*. **2021**, *26*, 5292–5332. doi 10.3390/molecules26175292
7. Mamardashvili G., Kaigorodova E., Dmitrieva O., Koifman O., Mamardashvili N. *Molecules*. **2021**, *26*, 868–888. doi 10.3390/molecules26040868
8. Березин Б.Д. *Координационные соединения порфиринов и фталоцианина*. М.: Наука, **1978**. [Berezin B.D. *Coordination Compounds of Porphyrins and Phthalocyanines*. Wiley: New York-Toronto, **1981**.]
9. Budimir A., Kalmár J., Fábián I., Lente G., Bányai I., Batinić-Haberle I., Biruš M. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4405–4410. doi 10.1039/b926522h
10. Chino M., Leone L., Zambrano G., Pirro F., D'Alonzo D., Firpo V., Aref D., Lista L., Maglio O., Nastri F., Lombardi A. *Biopolymers*. **2018**, *109*, 23107–23109. doi 10.1002/bip.23107
11. Lieb D., Zahl A., Shubina T.E., Ivanović-Burmazović I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7282–7284. doi 10.1021/ja1014585
12. Valentine J.S., Quinn A.E. *Inorg. Chem. Commun.* **1976**, *15*, 1997–1999. doi 10.1021/ic50162a058
13. Camenzind M.J., Hollander F.J., Hill C.L. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 3776–3784. doi 10.1021/ic00167a021
14. Шейнин В.Б., Чиждова Н.В., Романова А.О. *ЖОХ*. **2010**, *80*, 326–331. [Sheinin V.B., Chizhova N.V., Romanova A.O. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 351–356.] doi 10.1134/S107036321002026X
15. Чиждова Н.В., Мальцева О.В., Мамардашвили Н.Ж. *ЖОХ*. **2016**, *86*, 1371–1375. [Chizhova N.V., Mal'tseva O.V., Mamardashvili N.Zh. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1907–1911.] doi 10.1134/S1070363216080211
16. Звездина С.В., Чиждова Н.В., Мамардашвили Н.Ж. *ЖОХ*. **2014**, *84*, 1194–1199. [Zvezdina S.V., Chizhova N.V., Mamardashvili N.Zh. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 1389–1393.] doi 10.1134/S1070363214070251
17. Чиждова Н.В., Звездина С.В., Каталева Ю.С., Мамардашвили Н.Ж. *ЖОХ*. **2015**, *85*, 838–841. [Chizhova N.V., Zvezdina S.V., Kataleva Yu.S., Mamardashvili N.Zh. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1132–1135.] doi 10.1134/S1070363215050217
18. Boucher L.J. *Coord. Chem. Rev.* **1972**, *7*, 289–329. doi 10.1016/S0010-8545(00)80024-7
19. Ключев С.А., Шейнин В.Б., Березин Б.Д. *ЖНХ*. **1990**, *35*, 2214–2219.
20. Ключев С.А., Врублевский А.И., Липатов Н.Г., Шейнин В.Б. Березин Б.Д. *ЖФХ*. **1992**, *66*, 827–829.
21. Buchler J.W., Drecher C., Lay K.L. *Z. Naturforsch.* **1982**, *37b*, 1155–1158.
22. Иванова Ю.Б., Чиждова Н.В., Шумилова И.А., Русанов А.И., Мамардашвили Н.Ж. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 957–965. [Ivanova Yu.B., Chizhova N.V., Shumilova I.A., Rusanov A.I., Mamardashvili N.Zh. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1054–1061.] doi 10.1134/S1070428020060147
23. Чиждова Н.В., Дмитриева О.В., Мамардашвили Н.Ж. *ЖНХ*. **2022**, *67*, 286–293. [Chizhova N.V., Dmitrieva O.A., Mamardashvili N.Zh. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2022**, *67*, 267–275.] doi 10.1134/S0036023622030056
24. Звездина С.В., Березин М.Б., Березин Б.Д. *ЖНХ*. **2007**, *52*, 1354–1358. [Zvezdina S.V., Berezin M.B., Berezin B.D. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2007**, *52*, 1269–1273.] doi 10.1134/S0036023607080177
25. Звездина С.В., Чиждова Н.В., Мамардашвили Н.Ж. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1261–1268. [Zvezdina S.V., Chizhova N.V., Mamardashvili N.Zh. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1526–1532.] doi 10.1134/S1070363221080144
26. Звездина С.В., Мамардашвили Н.Ж. *Коорд. хим.* **2012**, *38*, 333–338. [Zvezdina S.V., Mamardashvili N.Zh. *Russ. J. Coord. Chem.* **2012**, *38*, 323–328.] doi 10.1134/S1070328412050120

27. Чижова Н.В., Мамардашвили Г.М., Дмитриева О.А., Мамардашвили Н.Ж., Койфман О.И. *Макрогетероциклы*. **2019**, 12, 364–369. [Chizhova N.V.,

Mamardashvili G.M., Dmitrieva O.A., Mamardashvili N.Zh., Koifman O.I. *Macroheterocycles*. **2019**, 12, 364–369.] doi 10.6060/mhc190556m

Complex Formation of Halogen Substituted Tetraphenylporphyrins and Cd(II)-Tetraphenylporphyrins with MnCl₂ in DMF

S. V. Zvezdina*, N. V. Chizhova, and N. Z. Mamardashvili

*G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Akademicheskaya, 1, Ivanovo, 153045 Russia*

**e-mail: zvezdina75@mail.ru*

Received April 19, 2022; revised May 14, 2022; accepted May 16, 2022

Reactions of complex formation of 5,10,15,20-tetra-(2,6-dichlorophenyl)porphyrin, 5,10,15,20-tetra-(2,6-difluorophenyl)porphyrin and metal exchange of their cadmium complexes with manganese chloride(II) in dimethylformamide were investigated. *ortho*-Substituted manganese complexes were synthesized by prolonged refluxing of the corresponding porphyrins with an excess of MnCl₂ in dimethylformamide. Using the metal exchange reaction of Cd(II)-5,10,15,20-tetra-(2,6-dichlorophenyl)porphyrin and Cd(II)-5,10,15,20-tetra-(2,6-difluorophenyl)porphyrin, the corresponding Mn(III)-tetraphenylporphyrins were obtained. On the contrary, the coordination reactions of porphyrins substituted at the pyrrole and phenyl rings with manganese chloride in dimethylformamide proceed under mild conditions with the formation of complexes Mn(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-octabromo-5,10,15,20-tetra-(2,6-dichlorophenyl)porphyrin [the compound oxidizes in air to a mixture of Mn(II) and Mn(III)-porphyrins] and Mn(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-octachloro-5,10,15,20-tetra-(2,6-difluorophenyl)porphyrin. The synthesized compounds were identified using UV-Vis, ¹H NMR spectroscopy and mass-spectrometry. Metal exchange reaction of *ortho*-substituted Cd(II)-porphyrins and complex formation of 2,3,7,8,12,13,17,18-octabromo-5,10,15,20-tetra-(2,6-dichlorophenyl)porphyrin with manganese chloride in dimethylformamide were studied by the spectrophotometric method. The kinetic parameters of the reactions were calculated. A strong effect of β- and *ortho*-substitution on the reactions of complex formation and metal exchange of the studied compounds was found.

Keywords: β- and *ortho*-halogenated porphyrins and their complexes with Cd(II)-, Mn(II)- and Mn(III), complexation and metal exchange reactions, kinetic parameters, spectral properties

СИНТЕЗ 2-(3,5-ДИАЛЛИЛ-2,4,6-ТРИОКСО-1,3,5-ТРИАЗИНАН-1-ИЛ)ЭТИЛМОЧЕВИН И -КАРБАМАТОВ

© 2023 г. О. А. Колямшин^{а, *}, Ю. Н. Митрасов^б, В. А. Данилов^а,
М. В. Кузьмин^а, К. Ю. Иванова^а

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

^б ФГБОУ ВО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева»,
Россия, 428000 Чебоксары, ул. К. Маркса, 38

*e-mail: kolyamshin.oleg@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.05.2022 г.

После доработки 21.05.2022 г.

Принята к публикации 24.05.2022 г.

Взаимодействием 1-(2-аминоэтил)-3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазина с фенилизоцианатом и 1,6-гексаметилендиизоцианатом получены новые 3,5-диаллил- и 3,3',5,5'-тетрааллилзамещенные изоцианураты, содержащие в своем составе 1 и 2 карбамидные группы. Реакцией 1-(2-гидроксиэтил)-3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазина с фенилизоцианатом синтезирован 2-(3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1-ил)этил-*N*-фенилкарбамат, а алкилированием натриевой соли 3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазина бис(2-хлорэтил)гексан-1,6-диилдикарбаматом получен бис[2-(3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1-ил)этил]гексан-1,6-диилдикарбамат. Изучены физические и спектральные свойства полученных 3,5-ди- и 3,3',5,5'-тетрааллилизизоциануратов.

Ключевые слова: 3,5-диаллилизизоцианураты, 3,3',5,5'-тетрааллилизизоцианураты, мочевины, уретаны, масс-спектрометрия, ИК и ЯМР ¹H спектроскопия

DOI: 10.31857/S0514749223040079, **EDN:** ASHTEY

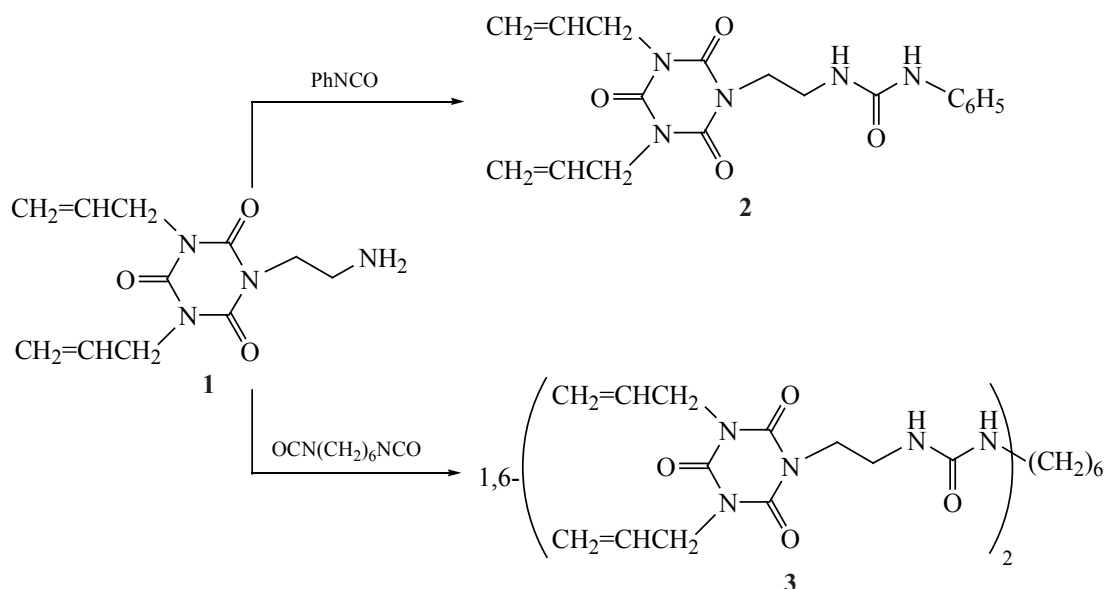
ВВЕДЕНИЕ

Известно, что производные *симм*-триазина обладают широким комплексом ценных, а порой уникальных свойств. Они проявляют разноплановую биологическую активность, их можно применять в качестве модификаторов, антиоксидантов, термостабилизаторов, антипиренов, отбеливателей, красителей и т.п. [1–4]. Большой интерес для химии высокомолекулярных соединений представляют производные *симм*-триазина, содержащие непредельные углеводородные радикалы. В частности, ди- и триаллилзамещенные производные 2,4,6-триоксо-1,3,5-триазина (изоциануровой кислоты) имеют как самостоятельное значение в качестве мономеров при получении полимеров, обладающих уникальными свойствами, так и

вспомогательное – в качестве высокоэффективных модифицирующих добавок для промышленных термо- и реактопластов [1, 5, 6]. 1-Замещенные 3,5-диаллилизизоцианураты, могут быть использованы [7] как структурные блоки для синтеза серо-содержащих макроциклических соединений с возможной биологической активностью.

В свете изложенного выше весьма актуальными представляются работы как по расширению ассортимента производных *симм*-триазина и полимеров на их основе для получения новых материалов с комплексом заданных ценных свойств, так и по изысканию новых областей применения уже известных соединений триазинового ряда. В связи с этим целью настоящей работы явилась разработка методов синтеза новых 3,5-ди- и 3,3',5,5'-тетраал-

Схема 1



лизиоциануратов, содержащих в своем составе карбамидную и уретановую группы, которые могут быть использованы в качестве эффективных модификаторов полимерных систем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза замещенных *симм*-триазинов используют превращения различных их функциональных производных. Например, алкилированием [8] 1-(ω-бромалкил)-3,5-диаллилизотиоциануратов ипритом и этаноламином синтезированы различные 1,3-диаллилизотиоцианураты. Нами в качестве исходных соединений для синтеза новых 3,5-диаллилизотиоциануратов с мочевиными и уретановыми группами в своем составе были использованы легкодоступные 1-(2-аминоэтил)- и 1-(2-гидроксиэтил)-3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазины **1**, **4**, которые подвергали взаимодействию с фенилизотиоцианатом и 1,6-гексаметилендиизоцианатом.

В случае триазина **1** синтез проводили в среде абсолютного 1,4-диоксана при температуре 40–55°C. Контроль над окончанием реакции осуществ-

ляли с помощью ТСХ. Образующиеся продукты выпадали в виде обильных кристаллических осадков, которые отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из 1,4-диоксана. Оказалось, что при использовании фенилизотиоцианата в результате реакции образуется 1-[2-(3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазиан-1-ил)этил]-3-фенилмочевина (**2**). Реакцию 1,6-гексаметилендиизоцианата с триазином **1** проводили при мольном соотношении реагентов 1:2, что позволило получить 1,1'-(гексан-1,6-диил)бис{3-[2-(3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазиан-1-ил)этил]мочевину} (**3**) (схема 1).

Взаимодействие триазина **4** с фенилизотиоцианатом проводили в более жестких условиях (85–95°C) в среде абсолютного толуола и в присутствии дибутилдилаурината олова (ДЛДБО) в качестве катализатора. В результате реакции с выходом 89% был синтезирован 2-(3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазиан-1-ил)этил-*N*-фенилкарбамат (**5**) (схема 2).

Схема 2

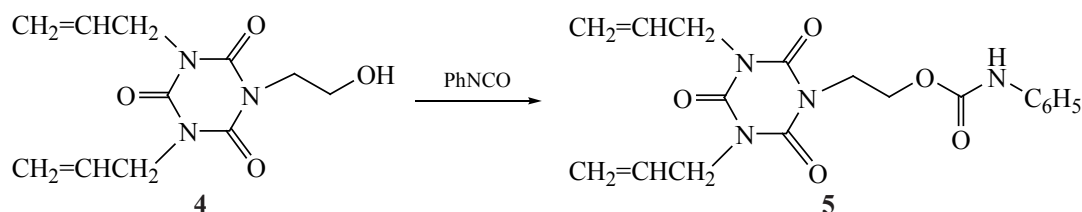
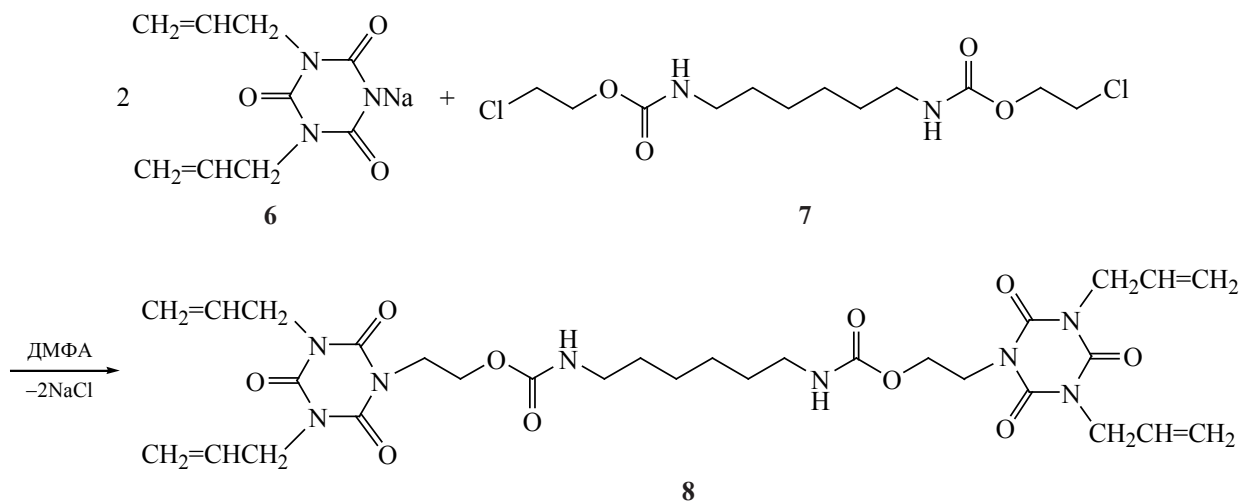


Схема 3



Весьма перспективным для решения поставленной задачи является использование реакции алкилирования натриевой соли 3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинана (6). Как показали наши исследования, при нагревании соли 6 с бис(2-хлорэтил)гексан-1,6-диилдикарбаматом (7) среде ДМФА и мольном соотношении 2:1 при температуре 120–130°C в присутствии триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБАХ) в качестве катализатора происходит нуклеофильное замещение атомов галогена, которое завершается образованием бис[2-(3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1-ил)этил]гексан-1,6-диилдикарбамата (8) (схема 3).

Функционализированные триазины 2, 3, 5, 8 представляют собой бесцветные кристаллические соединения, строение которых было однозначно подтверждено данными масс-спектрометрии, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. В ИК спектрах карбамидная группа характеризуется полосами поглощения в области 3377–3293 ($\nu_{\text{N-H}}$), 1650–1698 ($\nu_{\text{C=O}}$) и 1515–1586 ($\delta_{\text{N-H}}$) cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H протоны аллильных групп изоциануратного цикла проявляются в виде 3 групп сигналов с δ 4.32–4.34 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.7–5.1 Гц), 5.00–5.11 [$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^2J_{\text{HH}}$ 1.4, $^3J_{\text{HH}}$ 10.4–11.5 Гц (*цис*)] и 5.03–5.20 [$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^2J_{\text{HH}}$ 1.4, $^3J_{\text{HH}}$ 17.2–17.3 Гц (*транс*)] м.д., а также мультиплета с δ

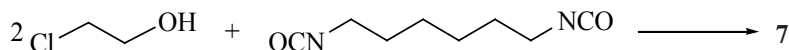
5.72–5.87 м.д. ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). Протоны карбамидной группы соединения 2 проявляются в виде триплета с δ 6.18 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)NHC}_6\text{H}_5$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц] и синглета с δ 8.44 [$\text{NHC(O)C}_6\text{H}_5$] м.д., а соединения 3 – мультиплетом в области 5.75–5.87 [NHC(O)NH] м.д. Протоны уретановой группы соединения 5 проявляются в виде синглета при 9.60 [$\text{NHC(O)C}_6\text{H}_5$] м.д., а соединения 8 – в виде триплета при 7.06 [NHC(O)O , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц] м.д. В масс-спектрах соединений имеются пики молекулярных ионов и продуктов их фрагментации.

Дихлорид 7, необходимый для синтеза карбамата 8, был получен с выходом 82% кипячением 2-хлорэтанола с 1,6-гексаметилендиизоцианатом в среде бензола в присутствии катализатора ДЛДБО (схема 4).

Дихлорид 7 представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, строение которого подтверждено данными масс-, ИК и ЯМР ^1H спектров. Карбамидная группа характеризуется в ИК-спектре полосами поглощения 3327 (N–H), 1698 (C=O), 1545 (NH), а в спектре ЯМР ^1H – триплетом с δ 7.26 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц).

Таким образом, в результате проведенных исследований синтезированы и охарактеризованы новые 3,5-ди- и 3,3',5,5'-тетрааллилизотиоцианураты с функциональными карбамидной и уретановой

Схема 4



группами в своем составе. Структура полученных соединений изучена методами масс-спектрометрии, ИК, ЯМР спектроскопии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на ИК Фурье-спектрофотометре «ФСМ 1202» (Россия) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Bruker DRX500 500.13 МГц (Bruker Corporation, Германия) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – тетраметилсилан, масс-спектры – на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, США). Анализ методом ТСХ проводили на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-В, подвижная фаза – 1,4-диоксан, проявитель – пары иода. Элементный анализ осуществляли на анализаторе фирмы Parkin Elmer 2400 CHN (Perkin Elmer Instruments, США). Температуру плавления определяли капиллярным методом. Использовали коммерческие продукты, растворители очищали перегонкой.

Исходные реагенты: толуол (ООО «Лукойл-Пермьнефтеоргсинтез», Россия), фенилизоцианат (Acros organics, Германия), гексаметилендиизоцианат (Covestro, Германия), 2-хлорэтанол (Экос-1, Россия), ТЭБАХ (Вектон, Россия), 1,4-диоксан (Экос-1, Россия), ДМФА (Экос-1, Россия).

1-(2-Аминоэтил)-3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин (1) синтезировали с выходом 58% по методике [9]. **1-(2-Гидроксиэтил)-3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин (4)** получали по методике [10], выход 97%.

1-[2-(3,5-Диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1-ил)этил]-3-фенилмочевина (2). К раствору 0.9 г (3.57 ммоль) триазина (1) в 2 мл безводного 1,4-диоксана при комнатной температуре постепенно прибавляли раствор 0.425 г (3.57 ммоль) фенилизоцианата в 1 мл 1,4-диоксана. При этом наблюдалось разогревание реакционной массы до 50–55°C и из раствора выделялся обильный кристаллический осадок. Осадок отфильтровывали, промывали 3 раза по 0.5 мл 1,4-диоксана, сушили на воздухе. Выход 0.75 г (56%), бесцветный кристаллический порошок, т.пл. 168–170°C (1,4-диоксан). R_f 0.62. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3377, 3293, 1515 (N–H), 1707, 1650 (C=O), 3041, 1603, 1405, 991, 905 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 3092, 1568, 760, 675 (C_6H_5). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.35 м [2H, $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$], 3.88 т [2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7 Гц], 4.32 д.т (4H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^2J_{\text{HH}}$ 1.4, $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц), 5.00 д.д [2H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^2J_{\text{HH}}$ 1.4, $^3J_{\text{HH}}$ 10.4 Гц (*цис*)] и 5.17 д.д [2H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^2J_{\text{HH}}$ 1.4, $^3J_{\text{HH}}$ 17.3 Гц (*транс*)], 5.72–5.80 м (2H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.18 т [1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц], 6.86–7.34 м (C_6H_5), 8.45 с [1H, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371 (3.2) $[M]^+$. Найдено, %: C 58.45; H 6.39; N 18.56. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: C 58.21; H 6.59; N 18.86.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис{3-[2-(3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1-ил)этил]мочевина} (3). К раствору 0.866 г (3.43 ммоль) триазина (1) в 2 мл безводного 1,4-диоксана при 25°C постепенно прибавляли раствор 0.289 г (1.7 ммоль) 1,6-гексаметилендиизоцианата в 2 мл 1,4-диоксана. При этом происходило разогревание реакционной массы до 35–40°C, и выпадал обильный кристаллический осадок. Через 3 ч осадок отфильтровывали, промывали трижды по 1 мл 1,4-диоксана, сушили на воздухе. Выход 0.72 г (61%), бесцветный кристаллический порошок, т.пл. 153–155°C (1,4-диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3342, 1586 (N–H), 1693 (C=O), 3080, 1626, 993 ($\text{CH}_2=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20–1.30 м (8H, 4CH_2), 2.89 к [4H, $2\text{NHCCH}_2(\text{CH}_2)_4$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц], 3.22 к [4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7 Гц], 3.79 т [4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7 Гц], 4.34 д (8H, $4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.7 Гц), 5.11 д [2H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 10.4 Гц (*цис*)], 5.20 д [2H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 17.3 Гц (*транс*)], 5.75–5.87 м [8H, $4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 + 2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 673 (0.2) $[M]^+$. Найдено, %: C 53.75; H 6.39; N 20.56. $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_{10}\text{O}_8$. Вычислено, %: C 53.56; H 6.59; N 20.82.

2-(3,5-Диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1-ил)этил-N-фенилкарбамат (5). К раствору 3.80 г (15 ммоль) триазина 4 в 10 мл абсолютного толуола при 25°C прибавляли раствор 1.79 г (15 ммоль) фенилизоцианата в 5 мл толуола. К полученному раствору прибавляли 1 каплю дибутилдилаурината олова и смесь нагревали при 85–95°C в течение 12 ч. От светло-красного раствора отгоняли толуол при 20 мм рт.ст. Выход 4.98 г (89%), густое масло, которое постепенно закристаллизовалось. Бесцветные кристаллы, т.пл.

73–74°C (гексан). R_f 0.45. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360, 1536 (N–H), 1744, 1683 (C=O), 3080, 1599, 1507, 759, 693 (C_6H_5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.07 т (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 4.31 т (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 4.34 д (4H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.0 Гц), 5.03 д [2H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 10.4 Гц (*цис*)] и 5.16 д [2H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 17.2 Гц (*транс*)], 5.73–5.81 м (2H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.98–7.41 м (5H, C_6H_5), 9.60 с [1H, $\text{NHCS(O)C}_6\text{H}_5$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 372 (14.73) $[M]^+$. Найдено, %: C 58.15; H 5.39; N 15.16. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.06; H 5.41; N 15.05.

Бис(2-хлорэтил)гексан-1,6-диилдикарбамат (7). Смесь 48.31 г (0.6 моль) 2-хлорэтанола, 50.46 г (0.3 моль) 1,6-гексаметилендиизоцианата в 200 мл бензола в присутствии 6 капель дилауринатдибутилолова кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. На следующий день выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 4 раза по 5 мл бензола и сушили на воздухе. Выход 80.5 г (82%), бесцветный кристаллический порошок, т.пл. 110–111°C (дважды из бензола). R_f 0.61. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3331, 1532 (N–H), 1681 (C=O), 1265 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20–1.40 м (8H, 4CH_2), 2.95 к (4H, $2\text{CH}_2\text{NH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 3.76 т (4H, $2\text{CH}_2\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц), 4.18 т (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц), 7.26 т [2H, 2NHCS(O)O , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 (19.72) $[M]^+$, 330 (13.21) $[M + 2]^+$. Найдено, %: C 43.65; H 6.59; Cl 21.34; N 8.59. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 43.78; H 6.74; Cl 21.54; N 8.51.

Бис[2-(3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1-ил)этил]гексан-1,6-диилдикарбамат (8). Смесь 0.99 г (4.3 ммоль) соли **6**, 0.705 г (2.14 ммоль) дихлорида **7** и 0.02 г ТЭБАХ в 4 мл ДМФА нагревали при 120–130°C в течение 4 ч. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 10 раз по 2 мл воды, сушили на воздухе. Выход 1.1 г (72%), бесцветный порошок, т.пл. 99–101°C (дважды из толуола). R_f 0.63. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3327, 1545 (N–H), 1698 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.19–1.33 м (8H, 4CH_2), 2.89 к (4H, 2NHCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 3.97 т (4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц), 4.13 т (4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц), 4.35 д (8H, $4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц), 5.12 д [4H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 11.5 Гц (*цис*)], 5.19 д [4H, $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 17.3 Гц (*транс*)], 5.77–

5.85 м (4H, $4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.06 т [2H, 2NHCS(O)O , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 675 (1.7) $[M]^+$. Найдено, %: C 53.65; H 6.39; N 16.56. $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_{10}$. Вычислено, %: C 53.40; H 6.27; N 16.61.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействием 1-(2-аминоэтил- или 2-гидроксизтил)-3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинов с фенилизоцианатом и 1,6-гексаметилендиизоцианатом синтезированы новые 2-(3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1-ил)этилмочевины и -карбаматы. Реакцией натриевой соли 3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазина с бис(2-хлорэтил)гексан-1,6-диилдикарбаматом при соотношении реагентов 2:1 выделен бис[2-(3,5-диаллил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1-ил)этил]гексан-1,6-диилдикарбамат. Молекулярное строение и химическая структура полученных соединений доказаны с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, включающих ЯМР ^1H , элементный анализ и масс-спектроскопию. Полученные полиаллилизацианураты с мочевиными и уретановыми группами в своем составе могут найти применение в качестве высокоэффективных модификаторов широкого спектра полимерных композиций.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колямшин Олег Актарьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3473-1827>

Митрасов Юрий Никитич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4083-7863>

Данилов Владимир Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9140-1747>

Кузьмин Михаил Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3880-9510>

Иванова Кристина Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5982-0570>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Погосян Г.М., Панкратов В.А., Заплишный В.Н., Мацюян С.Г. *Полиотриазины*. Ереван: АН АрмССР. 1987.

2. Мельников Н.Н. *Пестициды. Химия, технология и применение*. М.: Химия. **1987**, 639–661.
3. Yang S., Wang J., Huo S., Wang M., Wang J. *Polymer Degrad. Stabil.* **2015**, *121*, 398–406. doi 10.1016/j.polymdegradstab.2015.10.006
4. Fang L., Zhou J., Wang J., Sun J., Fang Q. *Macromol. Chem. Phys.* **2018**, 1800252. doi 10.1002/macp.201800252
5. Matsuda A., Kumano T., Takeda T., Okumura N., Mizobe N. Пат. JP2017019764A (**2017**). Яп.
6. Matsuda A., Okumura N., Fujikawa K., Kumano T., Mizobe N. Пат. JP2017052745A (**2017**). Яп.
7. Фаттахов С.Г., Шулаева М.М., Сайфина Л.Ф., Ефремов Ю.Я., Ризванов И.Х., Соловьева С.Е., Нафикова А.А., Азанчеев Н.М., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А., Резник В.С. *ЖОХ*. **2004**, *74*, 1368–1376. [Fattakhov S.G., Shulaeva M.M., Saifina L.F., Efremov Yu.Ya., Rizvanov I.Kh., Solov'eva S.E., Nafikova A.A., Azancheev N.M., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A., Reznik V.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 1267–1276.] doi 10.1007/s11176-005-0150-0
8. Резник В.С., Соловьева С.Е., Фаттахов С.Г. *ЖОХ*. **1998**, *68*, 1711–1716.
9. Колямшин О.А., Данилов В.А., Дмитриев С.Н., Кольцов Н.И. *ЖОрХ*. **2006**, *42*, 1119–1120. [Kolyamshin O.A., Danilov V.A., Dmitriev S.N., Ko'tsov N.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1103–1104.] doi 10.1134/S1070428006070360
10. Балицкая Л.Г., Хоменкова К.К., Корнев К.А. *ЖОрХ*. **1966**, *2*, 1421–1423.

Synthesis of 2-(3,5-Diallyl-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinan-1-yl)-ethyl-ureas and -Carbamates

O. A. Kolyamshin^{a,*}, Yu. N. Mitrasov^b, V. A. Danilov^a, M. V. Kuz'min^a, and K. Yu. Ivanova^a

^a Chuvash State University, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia

^b I. Yakovlev CHSPU, ul. K. Marksa, 38, Cheboksary, 428000 Russia

*e-mail: kolyamshin.oleg@yandex.ru

Received May 15, 2022; revised May 21, 2022; accepted May 24, 2022

The interaction of 1-(2-aminoethyl)-3,5-diallyl-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinan with phenylisocyanate and 1,6-hexamethylene diisocyanate gave new 3,5-diallyl- and 3,3',5,5'-tetraallylsubstituted isocyanurates containing one and two carbamide groups in their composition. The reaction of 1-(2-hydroxyethyl)-3,5-diallyl-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinan with phenyl isocyanate synthesized 1,3,5-triazinan-1-yl)ethyl-N-phenylcarbamate, and by alkylation of the sodium salt of 3,5-diallyl-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazine bis(2-chloroethyl)hexane-1,6-diyl dicarbamate was used to prepare bis-[2-(3,5-diallyl-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinan-1-yl)ethyl]hexane-1,6-diyl dicarbamate. The physical and spectral properties of the obtained 3,5-di- and 3,3',5,5'-tetraallyl isocyanurates were studied.

Keywords: 3,5-diallylisocyanurates, 3,3',5,5'-tetraallylisocyanurates, ureas, urethanes, mass spectrometry, IR and ¹H NMR spectroscopy

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-*трет*-БУТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРРОЛО[1,2-*b*][1,2,4]ТРИАЗИН-6-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2023 г. С. М. Иванов*, Д. С. Колтун, Н. Г. Колотыркина

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

*e-mail: sergey13iv1@mail.ru

Поступила в редакцию 02.06.2022 г.

После доработки 16.06.2022 г.

Принята к публикации 18.06.2022 г.

Щелочной гидролиз 6-*трет*-бутил 8-этил-7-амино-3-*трет*-бутил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]-[1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилата приводит к выделению соответствующей 8-карбоновой кислоты, обработка которой *n*-BuBr либо NBS/ТЭА ведёт к декарбоксилированию с одновременным алкилированием атомов N¹, C²–O либо бромированию положения C⁸, соответственно. Диазотированием 7-амино-3-*трет*-бутил-8-R¹-2-OR²-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилатов синтезированы 7-азидо- (R¹ = Br, CO₂Et; R¹ = H, *n*-Bu) и 7-незамещённые (R¹ = Br, CN; R² = *n*-Bu, CH₂CO₂Et, CH₂Вос) производные, а также 7-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат. Рассмотрены спектральные и рентгеноструктурные характеристики, а также противомикробная активность выделенных соединений.

Ключевые слова: пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин, 1,2,4-триазин, алкилирование, декарбоксилирование, бромирование, диазотирование, циклоприсоединение

DOI: 10.31857/S0514749223040080, **EDN:** ASIKVD

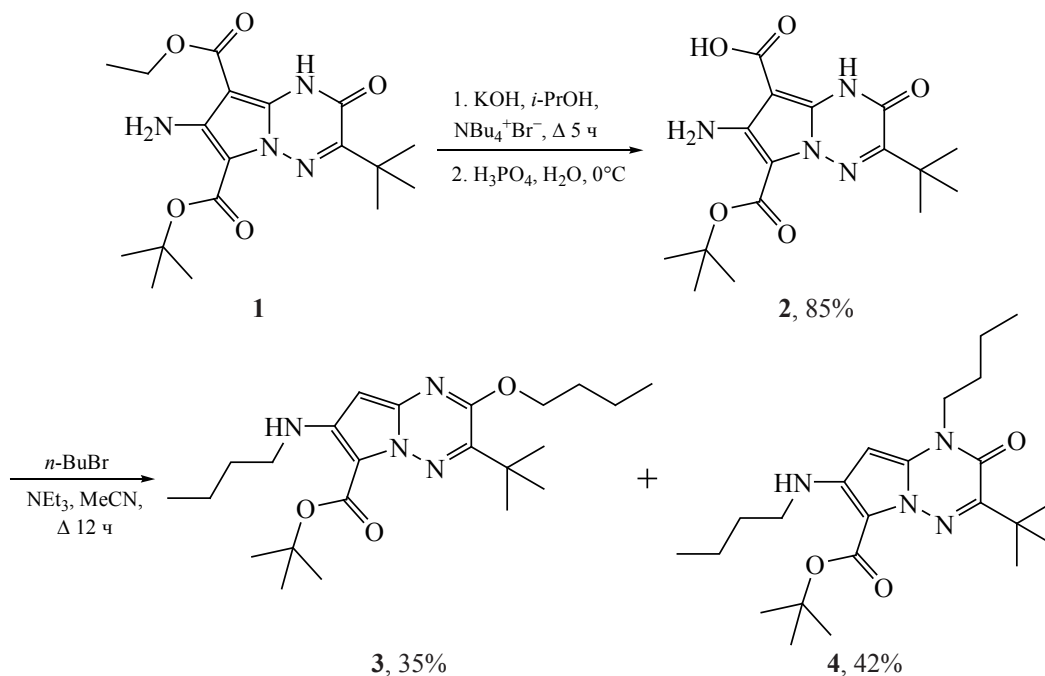
ВВЕДЕНИЕ

Шестичленные гетероциклические соединения, содержащие 1 либо 2 атома азота, распространены в составе алкалоидов растений, обладающих широким спектром биологической активности [1, 2]. Производные триазинов встречаются в природе значительно реже (фервинулин, токсифлавин [3, 4] и флувиолы [5]), тем не менее они также проявляют противомикробную, фунгицидную и противораковую активность [6]. Значительный интерес представляют пирроло[1,2,4]триазины ввиду разнообразия их химических превращений [7, 8] и биоизостерной структуры [9–11]. Так, 4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин ремдесивир активен в отношении ряда вирусов, включая вирус Эбола и коронавирусы [12]. Пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазины проявляли высокую активность в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* и *Candida tenuis*, в то время как патоген *Escherichia coli* оказал-

ся практически устойчив к соединениям данного класса [13]. Проведена *in vitro* оценка цитотоксичности пирроло[3,2-*e*][1,2,4]триазинов на линиях клеток аденокарциномы MCF7 [14]. Таким образом, актуальной задачей остаётся синтез ранее не описанных соединений на основе пирроло[1,2-*b*]-[1,2,4]триазинов и изучение их химических и биологических свойств.

Ранее нами были получены 2-алкокси- и 2-алкилтиопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазины реакциями рециклизации и гетероароматического нуклеофильного замещения [15, 16]. В настоящей работе впервые изучены реакции декарбоксилирования, галогенирования и диазотирования в ряду 7-амино-3-*трет*-бутил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилатов, осуществлён синтез и проведено циклоприсоединение 7-азидопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазинов, рассмотрены спектральные и рентгеноструктурные характеристики выделенных продуктов.

Схема 1



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

6-*трет*-Бутил-8-этил-7-амино-3-*трет*-бутил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (**1**) [15] синтезирован обработкой *n*-BuLi функционализованного 7-бромпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина, который в свою очередь получен в несколько стадий, исходя из доступного 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-она [17, 18]. Гидролиз сложного эфира **1** в концентрированном водно-спиртовом растворе щёлочи в присутствии межфазного катализатора протекал селективно по наименее пространственно затруднённой 8-этоксикарбонильной группе с выделением соответствующей 8-карбоновой кислоты **2** после осторожного подкисления реакционной смеси H₃PO₄ (схема 1).

Соединение **2** оказалось малорастворимо в среде кипящего EtOAc, что облегчило его выделение и очистку. В спектрах ЯМР кислоты **2** отсутствовали сигналы этильной группы, при этом пики *t*-Bu локализованы при 1.37 и 1.53 (¹H), и 37.9, 79.8 (¹³C АРТ, 2 CMe₃) м.д., что подтверждает строение. Нами установлено, что гетероцикл **2** при обработке избытком *n*-BuBr в кипящем ацетонитриле подвергается декарбоксилированию и алкилированию аминогруппы в положении C⁷, а также

атома N¹ либо экзоциклического атома кислорода с выделением смеси продуктов **3** и **4** примерно в равном соотношении (схема 1). Строение последних подтверждено методами ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Так, сигналы NHCH₂Pr в спектрах ЯМР ¹H обоих соединений проявились в виде дублета триплетов при 3.18–3.20 м.д. с наблюдаемыми константами спин-спиновой взаимодействия (КССВ) ³J_{H,H} 6–7 Гц. При этом пики N¹CH₂ и OCH₂ расположены при 3.90 либо 4.37 м.д., и 44 либо 66.2 м.д. в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соответственно. Сигналы C⁸–H локализованы при 5.16–5.62 (¹H) и 74.6–80.2 (¹³C АРТ ЯМР) м.д.. Масс-спектры высокого разрешения для изомерных продуктов алкилирования отличались незначительно: *m/z* [M + H]⁺ 419.3012 (**3**) и 419.3013 (**4**).

Обработка кислоты **2** *N*-бромсукцинимидом в присутствии триэтиламина привела к декарбоксилированию, сопровождающемуся галогенированием положения C⁸. С выходом 77% получен *трет*-бутил-7-амино-8-бром-3-*трет*-бутил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (**5a**), в качестве побочного продукта реакции выделено также соединение **5b** со свободным положением при атоме C⁸ (схема 2).

Действие 1-бромбутана на соединения **5a**, **b** также ведёт к алкилированию атомов N¹ либо C²–O в зависимости от природы заместителя в положении C⁸. Так, кипячение 8-бром-7-аминопирролотриазина **5a** с *n*-BuBr даёт продукт *O*-бутирования **6a**, структуру которого удалось установить однозначно с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА) монокристалла (рис. 1, табл. 1). В то же время соединение **5b**, не содержащее атома брома, в аналогичных условиях реакции алкилируется селективно по атому N¹ с выделением соединения **6b** (схема 2). ИК спектры продуктов содержали характеристические полосы поглощения NH₂ при 3367, 3483 (**6a**) и 3369, 3502 (**6b**) см⁻¹. Сигналы группы N¹–CH₂ в соединении **6b** локализованы при 2.92 (¹H, т, ³J_{H,H} 8.0 Гц) и 36.1 (¹³C ЯМР АРТ) м.д., что подтверждает заявленное молекулярное строение.

Известно, что диазотирование моноциклических аминопирролов, помимо соответствующих солей диазония [19], может приводить к диазопирролам, а также к продуктам их дезаминирования, окисления и самоконденсации [20]. Нами впервые изучено диазотирование в ряду аминопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазинов. В частности установлено, что обработка соединения **6a**, а также 7-амино-3-*трет*-бутил-8-циано-2-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]-триазин-6-карбоксилатов **8a**, **b** [16] *трет*-бутилнитритом в кипящем 2-пропанолу ведёт к их де-

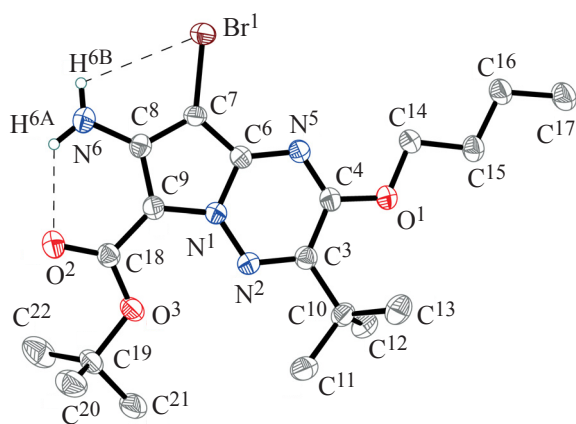


Рис. 1. Общий вид молекулы *трет*-бутил-7-амино-8-бром-2-бутокси-3-*трет*-бутилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]-триазин-6-карбоксилата (**6a**) в кристалле в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$). Атомы водорода алкильных групп и минорные компоненты разупорядоченных фрагментов не показаны. Водородные связи показаны пунктиром

Схема 2

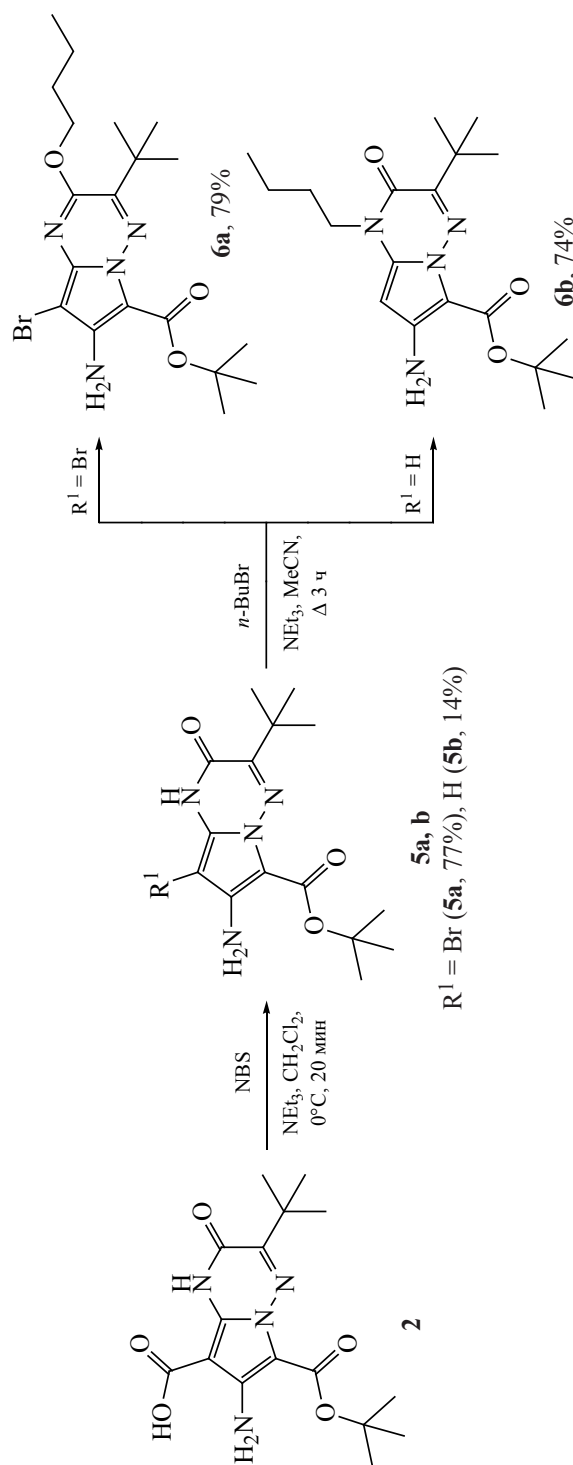


Таблица 1. Избранные длины связей в соединениях **6a** и **11**

Связь	Длина связи, Å	
	6a	11
N ¹ –C ²	1.307(2)	1.301(2)
C ² –C ³	1.452(2)	1.463(2)
C ³ –N ⁴	1.310(2)	1.304(2)
C ⁶ –C ⁷	1.403(2)	1.376(2)
C ⁷ –C ⁸	1.408(2)	1.413(2)
C ² –O	1.337(2)	1.333(2), 1.333(3)
C ⁷ –N	1.361(2)	1.4211(19)

заминированию с выделением соответствующих продуктов **9a–c** со свободным положением при атоме C⁷ (схема 3). В ИК и ЯМР спектрах данных соединений отсутствовали сигналы аминогрупп, при этом новые пики C⁷–N локализованы при 7.47–7.64 (¹H) и 122.3–122.8 (¹³C ЯМР АРТ) м.д.. Гетероциклы **9a–c** не вступали в реакции электрофильного бромирования по пиррольному циклу в различных условиях. Ожидаемых 7-бромпроизводных не зафиксировано также при диазотировании **6a** и **8a, b** в присутствии источников брома (HBr, TMSBr, CuBr₂).

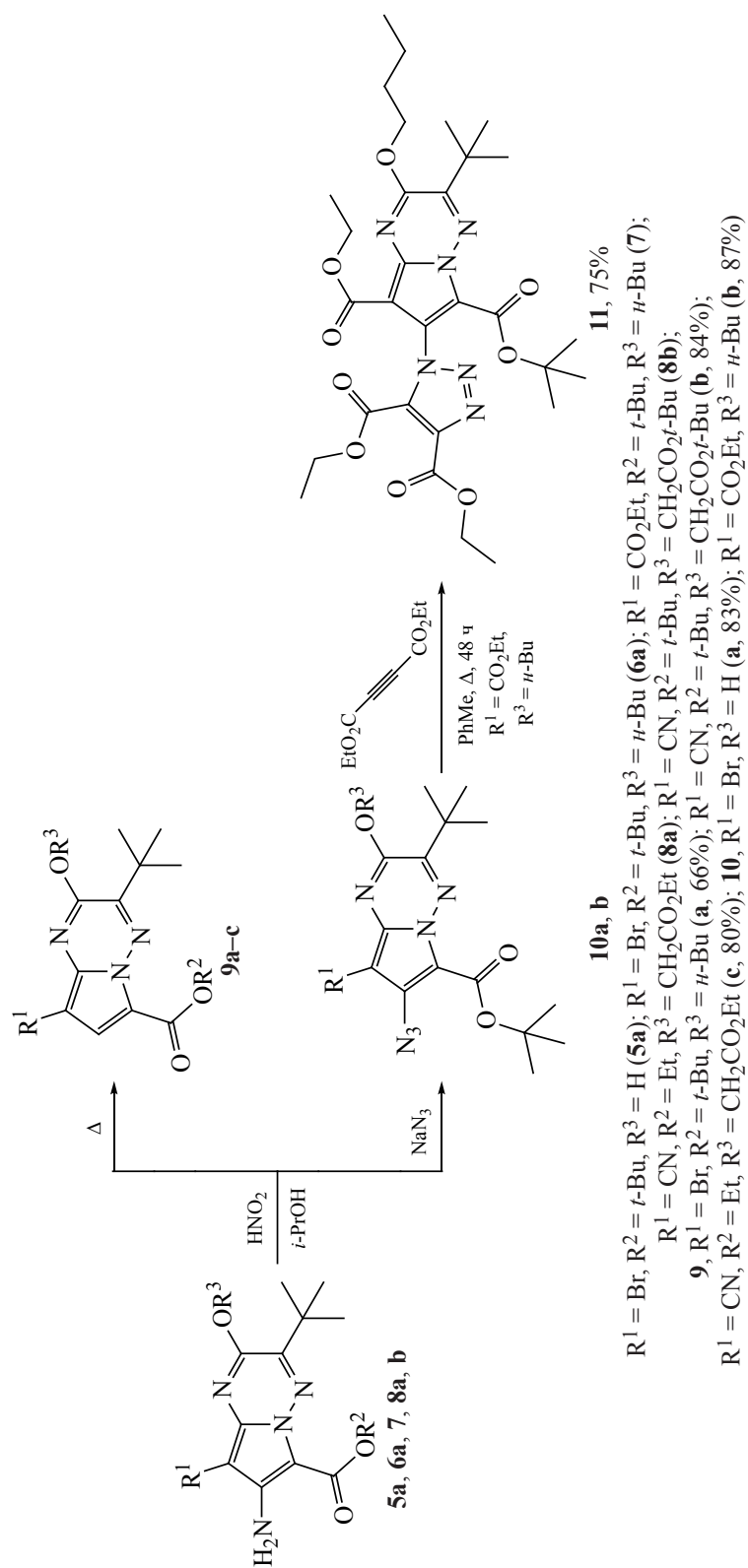
Субстраты **1, 2, 5b** со свободной группой NH цикла осмолялись при обработке диазотирующими агентами. Однако нам удалось ввести 8-бромпроизводное **5a**, а также соединение **7**, полученное *O*-бутилизацией предшественника **1**, в реакцию с *t*-BuONO в среде 2-пропанол–H₂O в присутствии фосфорной кислоты, последующее прибавление NaN₃ ведёт к образованию ожидаемых азидов **10a** и **b** соответственно с выходами 83–87% (схема 3). Характеристическая полоса поглощения группы N₃ в ИК спектрах последних расположена при 2135 (азид **10a**) либо 2128 (азид **10b**) см^{–1}. Масс-спектр подтверждает строение: *m/z* (*I*_{отн}) 483.2316 [азид **10b**, *M* + Na, 100%]. В отличие от азида **10b**, азид **10a** оказался нестабилен и спонтанно разложился при комнатной температуре в течение нескольких часов. Нами успешно осуществлена реакция [3+2]-диполярного циклоприсоединения при нагревании смеси соединения **10b** и диэтилацетилендикарбоксилата в среде толуола. С выходом 75% выделен 6-*трет*-бутил-8-этил-7-[4,5-бис(этоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]-

2-бутоксиг-3-*трет*-бутилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (**11**) (схема 3).

Строение гетероцикла **11** подтверждено методами ИК, гетероядерной ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также с помощью РСА (рис. 2, табл. 1). По данным РСА, циклы триазола и пиррола в данном соединении находятся практически в *анти*-перипланарной конформации [C⁶–C⁷–N⁶–N⁷, θ = 68.6(2)°], что затрудняет их взаимное сопряжение. Так, длина связи C⁷–N изменяется от 1.361(2) Å в структурно родственном 7-аминопроизводном **6a** (РСА, рис. 1, табл. 1) до 1.4211(19) Å в соединении **11**. Стоит отметить, что отсутствие NH либо OH протонов в триазоле **11** исключает возможность образования каких-либо водородных связей, что приводит к значительной конформационной разупорядоченности сложноэфирных группировок в кристалле.

Ряд соединений **5b, 6a, 10b, 11**, а также *трет*-бутил-2-[6-*трет*-бутил-3-цианометил-5-оксо-1,2,4-триазин-2(5*H*)-ил]ацетат (**12**) [15] были протестированы на способность угнетать рост штаммов грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* K802 Rif (рекомбинантный, устойчивый к рифампицину), *Pseudomonas fluorescens* P218, а также грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Bacillus subtilis* ВКМ В3142Д в диапазоне концентраций 4–256 мкг/мл в троекратной повторности. Умеренная противомикробная активность обнаружена для гетероциклов **6a** и **10b**. Так, значение Минимальной ингибирующей концентрации (МИК) азида **10b** на штамме *Ps. fluor.* Р 218 составило 8 мкг/мл, на штамме

Схема 3



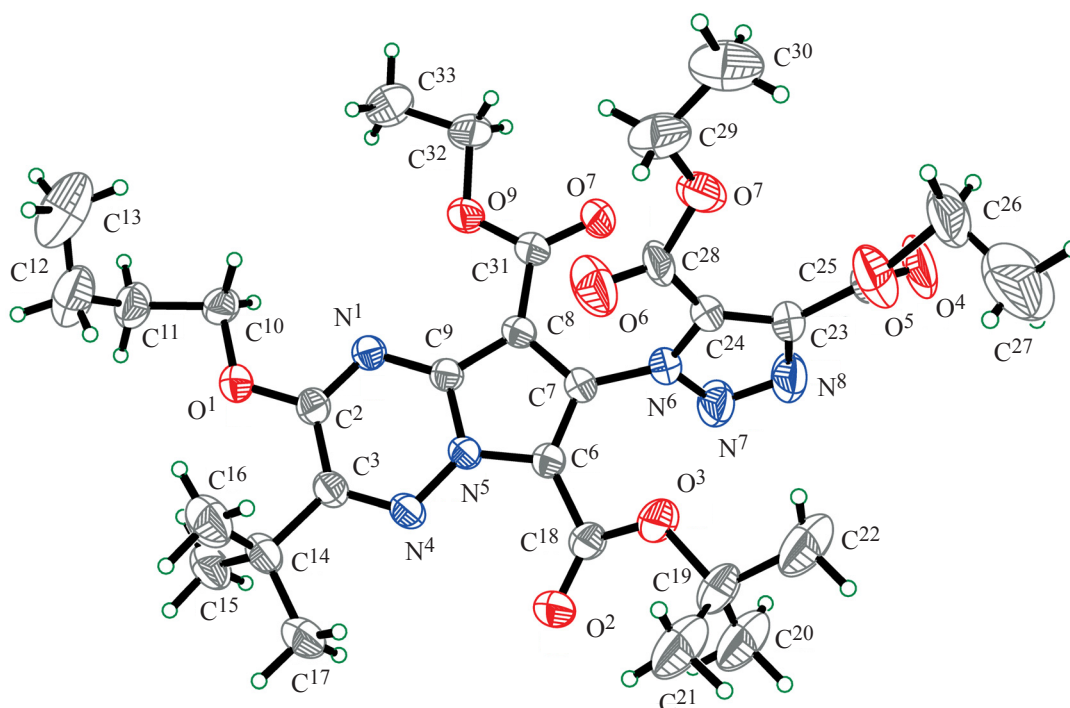


Рис. 2. Общий вид молекулы 6-*трет*-бутил-8-этил-7-(4,5-бис(этоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-2-буксокси-3-*трет*-бутилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилата (**11**) в кристалле в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$). Минорные компоненты разупорядоченных фрагментов не показаны

St. aur. ATCC-25923 – 16 мкг/мл, однако этот азид оказался неактивен в отношении штамма *E. coli* (табл. 2). Изомерные соединения **5b** и **12** также обладают противомикробной активностью, при этом замыкание пиррольного цикла (**12**→**5b**) ведёт к четырёхкратному падению активности на штамме *E. coli* (табл. 2). В то же время 8-бромзамещённый аналог **6a** проявил высокую селективность в отношении *E. coli* K 802 Rif (МИК 4-8 мкг/мл).

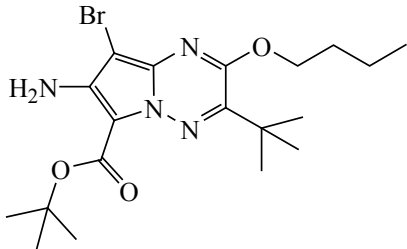
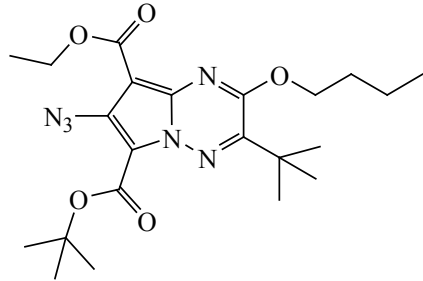
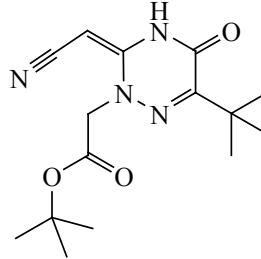
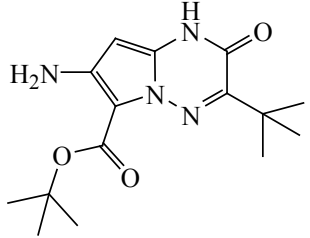
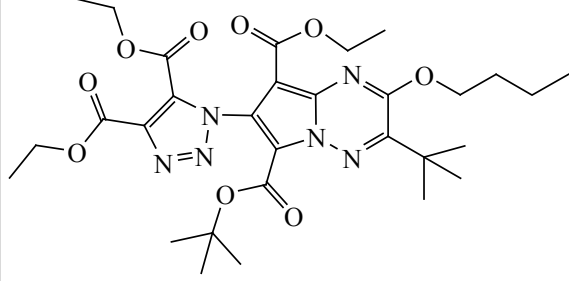
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре Agilent Cary 660 FTIR (производитель Agilent Technologies, Santa Clara, California, United States) в тонком слое либо в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C (АПТ, тест на связанные протоны) регистрировали на приборе Bruker AM-300 или Bruker DRX-500 (производитель Bruker Corporation, Billerica, Massachusetts, United States), рабочие частоты соответственно 300, 500 (^1H), 75 или 126 (^{13}C) МГц. Внутренний стандарт – ДМСО- d_5 , CHCl_3 (^1H), ДМСО- d_6 , CDCl_3 (^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе «Bruker micrOTOF II» методом электро-

распылительной ионизации. Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 В) ионах, растворитель – ацетонитрил либо метанол. Температуру плавления определяли на приборе «STUART Melting point SMP30» (производитель Stuart Bibby Scientific, Staffordshire, UK). Для хроматографии использовали Merck Silica gel for chromatography (производитель Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, United States) 60–200 мкм. Контроль чистоты продуктов производили на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F $_{254}$, проявление осуществляли в свете УФ лампы при 254 или 365 нм.

Этилацетат, гексан очищали фракционной дистилляцией при атмосферном давлении. *N*-Бромсукцинимид очищали перекристаллизацией из ледяной AcOH/MeOH с дальнейшим высушиванием над KOH в вакуум-эксикаторе. Диэтил ацетилендикарбоксилат синтезирован исходя из диэтилфумарата и Br_2 с дальнейшей обработкой EtONa , и очисткой фракционной вакуумной дистилляцией с последующей кристаллизацией при -20°C по литературным методикам [21, 22] (чистота > 99%). Все остальные реагенты и растворите-

Таблица 2. Противомикробная активность соединений **5b**, **6a**, **10b**, **11** и **12** (растворитель 0.5%-ный ДМСО в H₂O, температура 40°C)

Соединение	МИК, мкг/мл			
	грамотрицательные бактерии		грамположительные бактерии	
	<i>E. coli</i> K 802 Rif	<i>Ps. fluor.</i> P 218	<i>St. aur.</i> ATCC-25923	<i>B. sub.</i> VKM B3142 Д
6a 	8	256	128	128
10b 	> 256	8	16	> 256
12 	32	64	—	—
5b 	128	> 256	64	> 256
11 	> 256	> 256	> 256	> 256
Пефлоксацин	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8

ли приобретены в «Химмед», «ACROS Organics», либо «Sigma-Aldrich» и использованы без дальнейшей очистки (степень очистки чда, хч, осч, концентрация 30–99%).

Биологические испытания проводили на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» методом двойных серийных разведений с использованием турбидиметрического контроля роста микроорганизмов в троекратной повторности (растворитель 0.5% ДМСО в H_2O , температура 40°C), в соответствии с требованиями методических указаний «МУК 4.2.1890–04» («Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам») [23] и международного стандарта «CLSI-M07-A9-2012» [24, 25]. Соединения **1**, **8a**, **b** и **12** получали по описанным методикам [15, 16].

Для PCA кристаллы **6a** и **11** выращивали медленным испарением растворителя из соответствующих насыщенных растворов в этилацетате при комнатной температуре. Регистрацию отражений осуществляли на монокристалльном дифрактометре Bruker Quest D8 [детектор Photon-III, графитовый монохроматор, $\lambda(MoK_{\alpha})$ 0.71073 Å, ϕ - и ω -сканирования] при 150 K (соединение **6a**) либо 200 K (соединение **11**). Данные по интенсивности отражений были получены с помощью программы SAINT [26] и скорректированы с учетом поглощения излучения кристаллом полуэмпирически по эквивалентным отражениям с использованием SADABS [27]. Структуры расшифрованы прямыми методами с использованием SHELXS/SHELXT [28] и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном (для атомов водорода – изотропном) полноматричном приближении по F^2 с использованием программы SHELXL-2018 [29]. Положения атомов водорода H^{6A} и H^{6B} в соединении **6a** были найдены из разностной карты электронной плотности. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов для соединений **6a** и **11** представлены в табл. 3.

7-Амино-6-трет-бутоксикарбонил-3-трет-бутил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b][1,2,4]-триазин-8-карбоновая кислота (2). Соединение **1** (0.19 г, 0.5 ммоль), $NBu_4^+Br^-$ (2 г, 6.2 ммоль) и KOH (5 г, 89.1 ммоль) прибавляли к смеси H_2O (1 мл) и 2-пропанола (10 мл). Полученную смесь кипятили

5 ч, после чего охлаждали до 0°C, декантировали органическую фазу, которую затем разбавляли H_2O (100 мл). К полученному раствору медленно по каплям при перемешивании и охлаждении до 0°C прибавляли 85%-водный раствор H_3PO_4 до $pH \leq 4.0$. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой (10×10 мл), затем смесью $MeOH-H_2O$ (1:1, 1×10 мл), далее горячим EtOAc (50°C, 3×15 мл), сушили на воздухе и получали соединение **2**. Выход 0.15 г (85%). жёлтый порошок, т.пл. 189–191°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3480, 3362, 3182 (уш, OH и NH), 3004, 2980, 2928 (CH), 1686, 1647 (C=O), 1611, 1584, 1546, 1514, 1474, 1460, 1425, 1393, 1367, 1351, 1327, 1314, 1273, 1234, 1162, 1090, 1049, 1035, 1022, 939, 860, 759, 731, 713, 686, 656, 587, 557, 508, 441. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.37 с (9H, C^3Bu^t), 1.53 с (9H, OBu^t), 6.33 с (2H, NH_2), 11.00 уш.с (~ 2H, OH + NH цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.96, 28.98 [$2C(\underline{CH}_3)_3$], 37.93 [$C^3\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$], 79.77 [$OC(\underline{CH}_3)_3$], 83.35, 98.73, 134.72, 146.53, 150.15, 154.31, 160.73, 165.22 (C^2 , C^3 , C^6 , C^7 , C^8 , C^{8a} , CO_2H и $\underline{CO}_2Bu^t$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$ %): 373.1476 (100) [$M + Na$] $^+$. Найдено, %: C 54.83; H 6.29; N 16.02. $C_{16}H_{22}N_4O_5$. Вычислено, %: C 54.85; H 6.33; N 15.99. [$M + Na$] $^+$ 373.1482.

Соединения 3, 4, 6a, b, 7 (общая методика). К раствору соединения **2** (0.18 г, 0.5 ммоль, для получения соединений **3, 4**), соединения **1** (0.3 г, 0.79 ммоль, для синтеза соединения **7**) либо **5a**, **5b** (0.1 ммоль, для синтеза соединений **6a, 6b** соответственно) в MeCN (30 мл) прибавляли ТЭА (1.8 мл, 12.9 ммоль) и Bu^tBr (1 мл, 9.25 ммоль). Полученную смесь кипятили в атмосфере Ar 3 ч (для получения соединений **6a, b, 7**) либо 12 ч (для соединений **3, 4**), затем охлаждали, прибавляли H_2O (100 мл), EtOAc (50 мл), перемешивали и отделяли органическую фазу, водный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединённые органические фазы промывали H_2O (2×100 мл), сушили безводным $MgSO_4$, отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент EtOAc–гексан, 1:20–1:3).

трет-Бутил-2-бутоксид-3-трет-бутил-7-(бутиламино)пирроло[1,2-b][1,2,4]триазин-6-кар-

Таблица 3. Кристаллографические данные соединений **6a** и **11** и параметры рентгеноструктурных экспериментов

Параметр	Соединение	
	6a	11
Брутто-формула	C ₁₉ H ₂₉ BrN ₄ O ₃	C ₃₀ H ₄₂ N ₆ O ₉
Молекулярная масса, г·моль ⁻¹	441.37	630.69
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c
<i>a</i> , Å	10.4778(8)	15.4244(7)
<i>b</i> , Å	10.2247(7)	18.8867(8)
<i>c</i> , Å	20.1308(14)	11.6949(5)
β, град	99.476(2)	96.0707(15)
<i>V</i> , Å ³	2127.2(3)	3387.8(3)
<i>Z</i>	4	4
<i>d</i> _{выч} , г·см ⁻³	1.378	1.237
μ, мм ⁻¹	1.958	0.092
Диапазон сканирования Θ, град	2.051–34.342	1.710–31.999
Количество измеренных отражений	65877	114002
Количество независимых отражений (<i>R</i> _{int})	8916 (0.0670)	11758 (0.0446)
Количество отражений с <i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)	5826	7412
Количество уточняемых параметров	275	497
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	0.0400	0.0718
<i>wR</i> ₂ (по всем отражениям)	0.1100	0.2331
GOOF по <i>F</i> ²	1.057	1.038
CCDC	2077354	2077356

боксилат (3). Выход 75 мг (35%). Бесцветная жидкость, т.пл. < 0°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3361 (NH), 2957, 2930, 2872 (CH), 1642 (C=O), 1601, 1571, 1540, 1477, 1494, 1456, 1413, 1364, 1342, 1314, 1283, 1259, 1212, 1168, 1142, 1094, 1060, 1017, 976, 905, 860, 823, 800, 762, 747, 726, 665, 557, 514, 460, 421. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.94 т [3H, N(CH₂)₃CH₃, ³J_{H,H} 7.4 Гц], 0.99 т [3H, O(CH₂)₃CH₃, ³J_{H,H} 7.4 Гц], 1.39–1.46, 1.47–1.54, 1.59–1.67, 1.78–1.83 все м (2H + 2H + 2H + 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₃ и OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.42 с (9H, C³Bu⁴), 1.62 с (9H, OBu⁴), 3.20 д.т (2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, ³J_{H,H}

7.0, ³J_{H,H} 6.0 Гц), 4.37 т [2H, OCH₂(CH₂)₂CH₃, ³J_{H,H} 6.5 Гц], 5.62 с (1H, C⁸H), 6.39 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, APT, CDCl₃), δ, м.д.: 13.75, 13.87 [2(CH₂)₃CH₃], 19.49, 20.23 [2(CH₂)₂CH₂CH₃], 28.35, 29.05 [2C(CH₃)₃], 30.70, 31.79 (2CH₂CH₂CH₂CH₃), 37.00 [C³C(CH₃)₃], 44.18 (NCH₂), 66.19 (OCH₂), 79.84 [OC(CH₃)₃], 80.21 (C⁸H), 99.88, 137.65, 144.01, 149.65, 152.77, 161.97 (C², C³, C⁶, C⁷, C^{8a} и CO₂Bu⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 419.3012 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 65.96; H 9.18; N 13.41. C₂₃H₃₈N₄O₃. Вычислено, %: C 66.00; H 9.15; N 13.39. [*M* + H]⁺ 419.3017.

трет-Бутил-3-трет-бутил-1-бутил-7-бутил-амино-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*][1,2,4]-триазин-6-карбоксилат (4). Выход 90 мг (42%).

Бесцветная жидкость, т.пл. < 0°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3360 (NH), 2961, 2930, 2870 (CH), 1750, 1721, 1655, 1638 (C=O), 1608, 1565, 1546, 1525, 1494, 1478, 1459, 1440, 1387, 1364, 1320, 1281, 1246, 1210, 1175, 1152, 1058, 1025, 975, 943, 899, 852, 809, 786, 763, 722, 698, 659, 574, 538, 461, 425. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.95 т [3H, N(CH₂)₃CH₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.4 Гц], 0.96 т [3H, N(CH₂)₃CH₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.3 Гц], 1.36–1.49, 1.56–1.73, 1.78–1.93 все м (8H, 2NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.42 с (9H, C³Bu^t), 1.59 с (9H, OBu^t), 3.18 д.т (2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.9, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.0 Гц), 3.90 т [2H, N¹CH₂(CH₂)₂CH₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.5 Гц], 5.16 с (1H, C⁸H), 6.42 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, CDCl_3), δ , м.д.: 13.69, 13.85 [2N(CH₂)₃CH₃], 20.17, 20.21 [2N(CH₂)₂CH₂CH₃], 28.14, 29.06 [2C(CH₃)₃], 28.47, 31.93 (2NCH₂CH₂CH₂CH₃), 37.91 [C³C(CH₃)₃], 43.38, 44.15 (2NCH₂), 74.61 (C⁸H), 79.87 [OC(CH₃)₃], 99.47, 133.38, 148.57, 149.91, 150.57, 161.68 (C², C³, C⁶, C⁷, C^{8a} и CO₂Bu^t). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 419.3013 (100) [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 66.03; Н 9.17; N 13.37. C₂₃H₃₈N₄O₃. Вычислено, %: С 66.00; Н 9.15; N 13.39. [$M + \text{H}$]⁺ 419.3017.

трет-Бутил-7-амино-8-бром-2-бутокс-3-трет-бутилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (6a). Выход 35 мг (79%). Жёлтые кристаллы, т.пл. 121–122°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3483, 3367 (NH₂), 2960, 2931, 2871 (CH), 1647, 1600 (C=O), 1581, 1551, 1500, 1483, 1459, 1415, 1393, 1366, 1324, 1276, 1254, 1212, 1166, 1137, 1123, 1094, 1049, 1034, 1021, 995, 976, 889, 856, 836, 822, 762, 738, 692, 660, 588, 568, 507, 479, 420. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.00 т [3H, O(CH₂)₂CH₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.5 Гц], 1.42 с (9H, C³Bu^t), 1.49–1.56 м [2H, O(CH₂)₂CH₂CH₃], 1.62 с (9H, OBu^t), 1.80–1.86 м (2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.48 т (2H, OCH₂, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.5 Гц), 5.20 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, CDCl_3), δ , м.д.: 13.76 [O(CH₂)₂CH₃], 19.52 [O(CH₂)₂CH₂CH₃], 28.22, 28.92 [2C(CH₃)₃], 30.62 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 37.12 [C³C(CH₃)₃], 66.73 (OCH₂), 80.62 [OC(CH₃)₃], 71.44 (C⁸Br), 100.86, 133.59, 144.24, 145.67, 153.31, 161.01 (C², C³, C⁶, C⁷, C^{8a} и CO₂Bu^t). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 441.1487 (100) [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С

51.67; Н 6.64; N 12.65. C₁₉H₂₉BrN₄O₃. Вычислено, %: С 51.70; Н 6.62; N 12.69. [$M + \text{H}$]⁺ 441.1496.

трет-Бутил-7-амино-3-трет-бутил-1-бутил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*][1,2,4]-триазин-6-карбоксилат (6b). Выход 27 мг (74%). Бесцветная жидкость, т.пл. < 0°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3502, 3369 (NH₂), 2989, 2954, 2930, 2870 (CH), 1658 (C=O), 1597, 1529, 1483, 1459, 1442, 1392, 1364, 1321, 1308, 1254, 1227, 1204, 1160, 1115, 1090, 1052, 976, 928, 904, 846, 823, 767, 718, 658, 626, 516, 459, 431. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.99 т [3H, N(CH₂)₂CH₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.3 Гц], 1.42–1.55 м [2H, N(CH₂)₂CH₂CH₃, частичное перекрывание с пиком Bu^t], 1.50 с (9H, C³Bu^t), 1.66 с (9H, OBu^t), 1.69–1.82 м (2H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.92 т (2H, NCH₂, $^3J_{\text{H,H}}$ 8.0 Гц), 5.20 уш. с (2H, NH₂), 5.88 с (1H, C⁸H). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, АРТ, CDCl_3), δ , м.д. (сигнал одного из четвертичных атомов углерода цикла не наблюдался из-за уширения): 14.06 [N(CH₂)₂CH₃], 22.99 [N(CH₂)₂CH₂CH₃], 29.04, 30.03 [2C(CH₃)₃], 31.61 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 36.13 (NCH₂), 37.79 [C³C(CH₃)₃], 80.82 [OC(CH₃)₃], 84.30 (C⁸H), 136.78, 147.53, 150.81, 151.44, 161.87 (C², C³, C⁶, C⁷, C^{8a} и CO₂Bu^t). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363.2381 (100) [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 63.02; Н 8.27; N 15.48. C₁₉H₃₀N₄O₃. Вычислено, %: С 62.96; Н 8.34; N 15.46. [$M + \text{H}$]⁺ 363.2391.

6-трет-Бутил-8-этил-7-амино-2-бутокс-3-трет-бутилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (7). Выход 0.29 г (84%). Светло-жёлтые кристаллы, т.пл. 109–110°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3480, 3367 (NH₂), 2981, 2931, 2872 (CH), 1680 (C=O), 1639, 1602, 1546, 1506, 1481, 1454, 1413, 1391, 1364, 1344, 1321, 1242, 1209, 1198, 1162, 1110, 1054, 1021, 967, 945, 904, 850, 815, 791, 760, 742, 709, 672, 569, 588, 517, 470, 431. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.01 т [3H, O(CH₂)₃CH₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.4 Гц], 1.42 т (3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Гц), 1.45 с (9H, C³Bu^t), 1.47–1.59 м (2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.63 с (9H, OBu^t), 1.82–1.91 м (2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.37 к (2H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Гц), 4.55 т [2H, OCH₂(CH₂)₂CH₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.5 Гц], 6.56 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, CDCl_3), δ , м.д.: 13.72, 14.45 [O(CH₂)₃CH₃ и OCH₂CH₃], 19.46 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 28.04, 28.92 [2C(CH₃)₃], 30.58

(OCH₂CH₂CH₂CH₃), 37.20 [C³C(CH₃)₃], 59.49, 66.88 (2OCH₂), 80.58 [OC(CH₃)₃], 87.01, 100.36, 137.64, 146.57, 149.15, 154.18 (C², C³, C⁶, C⁷, C⁸, C^{8a}), 161.27, 165.04 (CO₂Et и CO₂Bu^t). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 435.2603 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 60.84; Н 7.94; N 12.86. C₂₂H₃₄N₄O₅. Вычислено, %: С 60.81; Н 7.89; N 12.89. [$M + H$]⁺ 435.2602.

Соединения 5a и b (общая методика). К суспензии соединения **2** (0.1 г, 0.29 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (10 мл) прибавляли ТЭА (0.3 мл, 2.15 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C, затем прибавляли NBS (70 мг, 0.39 ммоль) в одну порцию при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при той же температуре, затем прибавляли H₂O (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали охлажденным до 0°C раствором Na₂SO₃ (1 г, 7.93 ммоль) в H₂O (50 мл), водой (50 мл), сушили безводным MgSO₄, отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент EtOAc–гептан, 1:3–1:1).

трет-Бутил-7-амино-8-бром-3-трет-бутил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (5a). Выход 85 мг (77%). Жёлтые кристаллы, т.пл. 168–176°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3480, 3462, 3362 (NH₂), 2966, 2930, 2868, 2772 (CH), 1664, 1650, 1636 (C=O), 1590, 1508, 1463, 1407, 1386, 1363, 1325, 1248, 1221, 1198, 1172, 1129, 1086, 1016, 937, 890, 860, 829, 784, 761, 712, 640, 583, 560, 498, 464, 437. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.36 с (9H, C³Bu^t), 1.53 с (9H, OBu^t), 5.84 с, 5.86 с (2H, NH₂), 12.83 уш. с (1H, NH цикла). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, АРТ, DMSO-*d*₆), δ , м.д. (сигналы для 3 четвертичных атомов углерода цикла не наблюдались из-за уширения): 28.15, 28.97 [2C(CH₃)₃], 37.58 [C³C(CH₃)₃], 79.78 [OC(CH₃)₃], 98.92, 144.61, 160.48, 162.11 (C², C³, C⁶, C⁷, C⁸, C^{8a} и CO₂Bu^t). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 385.0860 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 46.73; Н 5.45; N 14.59. C₁₅H₂₁BrN₄O₃. Вычислено, %: С 46.76; Н 5.49; N 14.54. [$M + H$]⁺ 385.0870.

трет-Бутил-7-амино-3-трет-бутил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (5b). Выход 12 мг (14%). Светло-жёлтый порошок, т.пл. 188–189°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3464, 3431, 3393, 3356, 3334 (NH), 2968, 2931, 2870, 2777 (CH), 1674, 1648, 1628 (C=O), 1598,

1507, 1481, 1456, 1388, 1363, 1326, 1304, 1250, 1219, 1200, 1164, 1130, 1092, 1055, 1023, 995, 905, 860, 822, 790, 770, 751, 710, 685, 664, 625, 555, 521, 491, 457, 433. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.47 с (9H, C³Bu^t), 1.63 с (9H, OBu^t), 5.11 уш.с (2H, NH₂), 5.33 с (1H, C⁸H), 12.26 с (1H, NH цикла). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, АРТ, CDCl₃), δ , м.д.: 28.10, 29.05 [2C(CH₃)₃], 37.89 [C³C(CH₃)₃], 77.97 (C⁸H), 80.40 [OC(CH₃)₃], 100.89, 130.52, 146.33, 151.04, 152.61, 161.39 (C², C³, C⁶, C⁷, C^{8a} и CO₂Bu^t). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 307.1766 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 58.78; Н 7.28; N 18.34. C₁₅H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: С 58.81; Н 7.24; N 18.29. [$M + H$]⁺ 307.1765.

Соединения 9a–c и 10a, b (общая методика). К охлажденному до 0°C раствору соединения **5a**, **7**, **6a**, **8a** либо **b** (0.5 ммоль, для синтеза **10a**, **b**, либо **9a**, **b**, **c**, соответственно) в 2-пропанол (50 мл) прибавляли последовательно трет-бутилнитрит (1 мл, 8.41 ммоль) и 85%-ный водный раствор H₃PO₄ (5 мл).

Для получения соединений **9a–c** реакционную смесь перемешивали 1 ч при 40–45°C, затем охлаждали до 20°C, прибавляли H₂O (100 мл), EtOAc (30 мл), перемешивали и отделяли органическую фазу, которую промывали водой (1×100 мл), сушили безводным MgSO₄, отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент EtOAc–гексан, 1:25).

Для синтеза соединений **10a, b** реакционную смесь перемешивали 15 мин при 20°C, затем прибавляли охлажденную воду (0°C, 100 мл). Полученный раствор перемешивали 5 мин при 0°C, далее небольшими порциями при перемешивании в течение 10 мин прибавляли кристаллический NaN₃ (0.4 г, 6.15 ммоль). Перемешивали ещё 30 мин при 20°C, затем прибавляли охлажденную воду (0°C, 100 мл), отфильтровывали образовавшийся осадок, который промывали на фильтре водой (3×20 мл) и сушили на воздухе. Очищали перекристаллизацией из 100%-ного *n*-пентана.

трет-Бутил-8-бром-2-бутокси-3-трет-бутилпирроло[1,2-b][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (9a). Выход 0.14 г (66%). Жёлтые кристаллы, т.пл. 103–104°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹:

2986, 2960, 2931, 2874 (CH), 1684 (C=O), 1597, 1559, 1499, 1466, 1416, 1393, 1377, 1362, 1335, 1280, 1250, 1216, 1197, 1165, 1126, 1069, 1092, 1036, 1022, 995, 966, 948, 901, 848, 814, 775, 751, 695, 674, 585, 543, 509, 463, 424. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.03 т [3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.3 Гц], 1.49 с (9H, C^3Bu^t), 1.52–1.59 м [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 1.62 с (9H, OBu^t), 1.82–1.92 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.53 т (2H, OCH_2 , $^3J_{\text{H,H}}$ 6.5 Гц), 7.47 с (1H, C^7H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, CDCl_3), δ , м.д.: 13.76 [$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$], 19.53 [$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 28.00, 28.55 [$2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.54 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37.51 [$\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 67.03 (OCH_2), 80.98 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 82.38 (C^8Br), 122.25 (C^7H), 116.10, 133.06, 149.66, 152.26, 158.38 (C^2 , C^3 , C^6 , C^{8a} и CO_2Bu^t). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 448.1194 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 53.57; Н 6.64; N 9.84. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 53.53; Н 6.62; N 9.86. [$M + \text{Na}$] $^+$ 448.1206.

трет-Бутил-2-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтоксид)-3-трет-бутил-8-цианопирроло[1,2-*b*][1,2,4]-триазин-6-карбоксилат (9b). Выход 0.18 г (84%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 162–163°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3130, 2978, 2940, 2879 (CH), 2230 (CN), 1737, 1687 (C=O), 1600, 1566, 1511, 1489, 1457, 1418, 1397, 1368, 1350, 1299, 1282, 1258, 1222, 1202, 1163, 1094, 1034, 964, 924, 885, 860, 844, 824, 783, 759, 745, 714, 695, 639, 614, 577, 508, 463, 450, 422. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.52 с, 1.54 с, 1.62 с (9H + 9H + 9H, 3Bu^t), 4.99 с (2H, OCH_2), 7.64 с (1H, C^7H). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, АРТ, CDCl_3), δ , м.д.: 27.92, 28.12, 28.52 [$3\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 37.89 [$\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 63.95 (OCH_2), 79.98 (C^8), 82.12, 83.24 [$2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 114.12 (CN), 122.76 (C^7H), 118.11, 139.04, 151.30, 152.92, 157.78, 165.90 (C^2 , C^3 , C^6 , C^{8a} и $2\text{CO}_2\text{Bu}^t$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 453.2101 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 61.36; Н 6.98; N 13.05. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.38; Н 7.02; N 13.01. [$M + \text{Na}$] $^+$ 453.2108.

Этил-3-трет-бутил-8-циано-2-(2-этоксид-2-оксоэтоксид)пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (9с). Выход 0.15 г (80%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 75–76°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3144, 2987, 2941, 2911, 2874 (CH), 2225 (CN), 1761, 1683 (C=O), 1646, 1603, 1565, 1513, 1487, 1439, 1406, 1389, 1368, 1349, 1311, 1281, 1246, 1205, 1158, 1143, 1131, 1114, 1093, 1047, 1014, 944,

854, 810, 787, 755, 716, 700, 614, 586, 548, 516, 459, 440, 424. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.30 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Гц), 1.37 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Гц), 1.50 с (9H, Bu^t), 4.25 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Гц), 4.36 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Гц), 5.11 с (2H, $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 7.64 с (1H, C^7H). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, АРТ, CDCl_3), δ , м.д.: 14.04, 14.24 ($2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 27.59 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 37.76 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 60.73, 61.73, 63.17 (3OCH_2), 80.20 (C^8), 113.71 (CN), 122.71 (C^7H), 116.51, 138.98, 151.34, 152.90, 158.18, 166.70 (C^2 , C^3 , C^6 , C^{8a} и $2\text{CO}_2\text{Et}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 375.1657 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 57.72; Н 5.90; N 14.97. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 57.75; Н 5.92; N 14.96. [$M + \text{H}$] $^+$ 375.1663.

трет-Бутил-7-азидо-8-бром-3-трет-бутил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (10a). Жёлтые кристаллы, спонтанно осмолились при хранении в течение нескольких часов при комнатной температуре. Выход 0.17 г (83%). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3466 (уш, NH), 2969, 2928, 2871 (CH), 2135 (N_3), 1667, 1629 (C=O), 1547, 1515, 1455, 1423, 1404, 1390, 1363, 1348, 1323, 1300, 1248, 1217, 1165, 1101, 1086, 1024, 976, 937, 894, 854, 820, 788, 759, 723, 674, 633, 616, 570, 518, 451, 433. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.50 с (9H, C^3Bu^t), 1.64 с (9H, OBu^t), 11.83 уш.с (1H, NH цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, CDCl_3), δ , м.д.: 27.88, 28.56 [$2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 38.40 [$\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 70.81 (C^8Br), 82.52 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 109.11, 126.44, 131.22, 151.52, 156.09, 157.82 (C^2 , C^3 , C^6 , C^7 , C^{8a} и CO_2Bu^t). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 433.0589 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 43.75; Н 4.69; N 20.40. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 43.81; Н 4.66; N 20.44. [$M + \text{Na}$] $^+$ 433.0594.

6-трет-Бутил-8-этил-7-азидо-2-бутоксид-3-трет-бутилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (10b). Выход 0.20 г (87%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 68–69°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 2978, 2933, 2872 (CH), 2128 (N_3), 1709, 1692 (C=O), 1595, 1554, 1499, 1481, 1450, 1410, 1394, 1367, 1334, 1275, 1245, 1194, 1160, 1117, 1094, 1057, 1025, 991, 938, 890, 856, 842, 785, 763, 751, 707, 658, 608, 565, 514, 465, 432. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.02 т [3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.3 Гц], 1.43 т (3H, OCH_2CH_3 ,

$^3J_{\text{H,H}}$ 7.3 Гц), 1.47 с (9H, C^3Bu^t), 1.50–1.61 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.65 с (9H, OBu^t), 1.84–1.93 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.42 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{H,H}}$ 7.2 Гц), 4.58 т [2H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.5 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, CDCl_3), δ , м.д.: 13.71, 14.41 [$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ и OCH_2CH_3], 19.47 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.90, 28.54 [$2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.47 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37.64 [$\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 60.21, 67.51 (2OCH_2), 82.25 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 94.64, 109.55, 134.50, 136.01, 150.07, 154.12 (C^2 , C^3 , C^6 , C^7 , C^8 , C^{8a}), 158.17, 162.34 (CO_2Et и CO_2Bu^t). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 483.2316 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 57.35; Н 7.04; N 18.28. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: С 57.38; Н 7.00; N 18.25. [$M + \text{Na}$] $^+$ 483.2326.

6-трет-Бутил-8-этил-7-(4,5-бис(этоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-бутокси-3-трет-бутилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (11). К раствору соединения **10b** (0.3 г, 0.65 ммоль) в безводном толуоле (5 мл) прибавляли диэтилацетилендикарбоксилат (0.8 мл, 5.0 ммоль). Реакционную смесь кипятили в атмосфере Ar 48 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент EtOAc –гексан, 1:20–1:5). Выход 0.31 г (75%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 111–113°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2978, 2936, 2875 (CH), 1737, 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1599, 1558, 1499, 1463, 1413, 1394, 1369, 1344, 1307, 1251, 1197, 1160, 1096, 1057, 1021, 949, 918, 854, 829, 790, 729, 702, 676, 640, 617, 563, 521, 483, 458, 419. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.97 т [3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.3 Гц], 1.04 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{H,H}}$ 7.0 Гц), 1.21 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{H,H}}$ 7.0 Гц), 1.28 с (9H, C^3Bu^t), 1.38 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Гц), 1.43–1.53 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, частичное перекрывание с сигналом Bu^t), 1.46 с (9H, OBu^t), 1.80–1.89 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.03–4.11 м (2H, $\text{C}^8\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.24 к (2H, OCH_2CH_3 триазола, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.0 Гц), 4.43 к (2H, OCH_2CH_3 триазола, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.2 Гц), 4.59 т [2H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.5 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, АРТ, CDCl_3), δ , м.д.: 13.64, 13.77, 14.16 [$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ и $3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, наблюдалось слияние 2 сигналов], 19.41 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.72, 27.90 [$2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.37 [$\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 37.96 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.12, 61.65, 62.41, 68.00 (4OCH_2), 82.49

[$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 98.15, 113.84, 126.69, 133.31, 135.90, 138.81, 152.45, 154.53, 155.98, 157.70, 160.03, 160.78 (C^2 , C^3 , C^6 , C^7 , C^8 , C^{8a} , $3\text{CO}_2\text{Et}$, CO_2Bu^t и 2 четвертичн. С триазола). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 631.3081 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 57.16; Н 6.68; N 13.35. $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_9$. Вычислено, %: С 57.13; Н 6.71; N 13.33. [$M + \text{H}$] $^+$ 631.3086.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые исследованы реакции декарбоксилирования, галогенирования и диазотирования в ряду пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазинов, осуществлён синтез ранее неизвестных 8-бром- и 7-азидопроизводных, проведено термическое [3+2]-циклоприсоединение с выделением 7-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилата. Строение синтезированных соединений изучено с помощью спектральных методов исследования и РСА монокристаллов. Ряд испытанных гетероциклов проявил умеренную бактериостатическую активность на штаммах *Ps. fluor.*, *St. aur.*, *E. coli* и может быть рекомендован для испытаний на расширенной панели патогенных микроорганизмов и для дальнейшего изучения.

БЛАГОДАРНОСТИ

РСА осуществляли в отделе структурных исследований Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Сергей Максимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1233-4430>

Колтун Денис Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4199-2646>

Колотыркина Наталья Георгиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0887-686X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Debnatha B., Singh W.S., Das M., Goswami S., Singh M.K., Maiti D., Manna K. *Mater. Today Chem.* **2018**, 9, 56–72. doi 10.1016/j.mtchem.2018.05.001
2. Ain Q.-U., Khan H., Mubarak M.S., Pervaiz A. *Front Pharmacol.* **2016**, 7, 292. doi 10.3389/fphar.2016.00292

3. Su C., Yan Y., Guo X., Luo J., Liu C., Zhang Z., Xiang W.-S., Huang S.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 477–481. doi 10.1039/C8OB02847H
4. Ruanpanun P., Laatsch H., Tangchitsomkid N., Lumyong S. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *27*, 1373–1380. doi 10.1007/s11274-010-0588-z
5. Smirnov V.V., Kiprianova E.A., Garagulya A.D., Esipov S.E., Dovjenko S.A. *FEMS Microbiol. Lett.* **1997**, *153*, 357–361. doi 10.1111/j.1574-6968.1997.tb12596.x
6. Ivanov S.M. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. Eds. D.S. Black, J. Cossy, C.V. Stevens, S.J. Gharpure. **2022**, *9*, 29–180. doi 10.1016/B978-0-12-818655-8.00062-7
7. Ott G.R., Favor D.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4238–4246. doi 10.1016/j.bmcl.2017.07.073
8. Воинков Е.К., Дрокин Р.А., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н., Русинов В.Л. *ХТС*. **2020**, *56*, 1254–1273. [Voinkov E.K., Drokin R.A., Ulomsky E.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Rusinov V.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1254–1273.] doi 10.1007/s10593-020-02808-z
9. Voinkov E.K., Drokin R.A., Fedotov V.V., Butorin I.I., Savateev K.V., Lyapustin D.N., Gazizov D.A., Gorbunov E.B., Slepukhin P.A., Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Zilberberg N.V., Kungurov N.V., Ulomsky E.N., Rusinov V.L. *ChemistrySelect.* **2022**, *7*, e202104253. doi 10.1002/slct.202104253
10. Ke Z., Lu T., Liu H., Yuan H., Ran T., Zhang Y., Yao S., Xiong X., Xu J., Xu A., Chen Y. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1067*, 127–137. doi 10.1016/j.molstruc.2014.03.036
11. Shi W., Qiang H., Huang D., Bi X., Huang W., Qian H. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 814–831. doi 10.1016/j.ejmech.2018.09.050
12. Paymode D.J., Cardoso F.S.P., Agrawal T., Tomlin J.W., Cook D.W., Burns J.M., Stringham R.W., Sieber J.D., Gupton B.F., Snead D.R. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7656–7661. doi 10.1021/acs.orglett.0c02848
13. Astakhina V., Voievudskyi M., Kharchenko O., Novikov V., Komarovska-Porohnyavets E., Petukhova O. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 421–428. doi 10.1002/jhet.2204
14. Styskala J., Slouka J., Cankar P. *Heterocycles.* **2008**, *75*, 1087–1095. doi 10.3987/COM-07-11267
15. Ivanov S.M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152404. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152404
16. Иванов С.М., Тужаров Е.И., Колотыркина Н.Г. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1944–1953. [Ivanov S.M., Tuzharov E.I., Kolotyrykina N.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 2453–2461.] doi 10.1134/S1070363221120148
17. Миронович Л.М., Костина М.В. *ХТС*. **2011**, *47*, 1555–1559. [Mironovich L.M., Kostina M.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *47*, 1286–1289.] doi 10.1007/s10593-012-0904-7
18. Иванов С.М., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2017**, *66*, 727–731. [Ivanov S.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66*, 727–731.] doi 10.1007/s11172-017-1801-0
19. Parrino B., Spano V., Carbone A., Montalbano A., Barraja P., Matyus P., Cirrincione G., Diana P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7318–7321. doi 10.1016/j.tet.2014.07.051
20. Cirrincione G., Almerico A.M., Aiello E., Datto G. *Chem. Heterocycl. Compd.* Eds. E.C. Taylor, A. Weissberger. **1992**, *48*, 299–523. doi 10.1002/9780470187340.ch3
21. Ho Z.-C., Livant P., Lott W.B., Webb T.R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8226–8235. doi 10.1021/jo9909608
22. Truce W.E., Kruse R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5372–5374. doi 10.1021/ja01529a030
23. Методические указания МУК 4.2.1890-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, **2004**. 91.
24. CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard, 9th ed., CLSI document M07-A9, Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, **2012**.
25. CLSI, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Filamentous Fungi, Approved Standard, 2nd ed., CLSI document M38-A2, USA, **2008**.
26. Bruker. *APEX-III*. Bruker AXS Inc., Madison, **2018**.
27. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
28. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
29. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Chemical Properties of 3-*tert*-Butyl-2-oxo-1,2-dihydropyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-carboxylates

S. M. Ivanov*, D. S. Koltun, and N. G. Kolotyrkina

*N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Sciences,
Leninsky prosp., 47, Moscow 119991 Russia
e-mail: sergey13ivl@mail.ru

Received June 2, 2022; revised June 16, 2022; accepted June 18, 2022

Alkaline hydrolysis of 6-*tert*-butyl-8-ethyl-7-amino-3-*tert*-butyl-2-oxo-1,2-dihydropyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6,8-dicarboxylate gave the corresponding 8-carboxylic acid, treatment of which with *n*-BuBr or NBS/TEA led to the decarboxylation and alkylation of N¹, C²O or bromination of the C8 ring position, respectively. Diazotization of 7-amino-3-*tert*-butyl-8-R¹-2-OR²-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-carboxylates furnished 7-azido (R¹ = Br, CO₂Et; R¹ = H, *n*-Bu) and 7-unsubstituted (R¹ = Br, CN; R² = *n*-Bu, CH₂CO₂Et, CH₂Boc) derivatives, and also 7-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6,8-dicarboxylate. The spectral and X-Ray structural features, as well as antimicrobial activity of the synthesized compounds are considered.

Keywords: pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazine, 1,2,4-triazine, alkylation, decarboxylation, bromination, diazotization, cycloaddition

ГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ БИС(ТРИФТОРМЕТИЛ)ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ, 2-АМИНОЭТАНОЛА И 2-АМИНОФЕНОЛА

© 2023 г. Л. В. Салоутина^{а, *}, М. И. Кодесс^{а, b}, И. Н. Ганебных^а, П. А. Слепухин^{а, b},
В. И. Салоутин^{а, b}, О. Н. Чупахин^{а, b}

^а ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»,
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20

^b ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

*e-mail: saloutinalv@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.06.2022 г.

После доработки 16.02.2023 г.

Принята к публикации 18.02.2023 г.

Осуществлен синтез новых трифторметил-содержащих имидазо-1,4-оксазинов реакцией конденсации 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она с 2-аминоэтанолом (2-АЭ) и 2-аминофенолом (2-АФ). Обнаружен необычный маршрут реакции 1-метил(фенил)-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)-имидазолидин-2-онов с 2-АЭ, приводящий к гидроксизетиламино-замещенным *N*-метил(фенил)гидантоинам. Реакция указанных *N*-замещенных имидазолидинов с 2-АФ в аналогичных условиях привела к образованию продуктов перегруппировки, 5,5-бис(трифторметил)гидантоинов. Молекулярная структура 5-[(2-гидроксизтил)амино]-3-метил-5-(трифторметил)имидазолидин-2,4-диона изучена методом РСА.

Ключевые слова: перфторбиацетил, имидазолидины, аминоспирты, имидазо-1,4-оксазины, гидантоины, РСА

DOI: 10.31857/S0514749223040092, **EDN:** ASLNQI

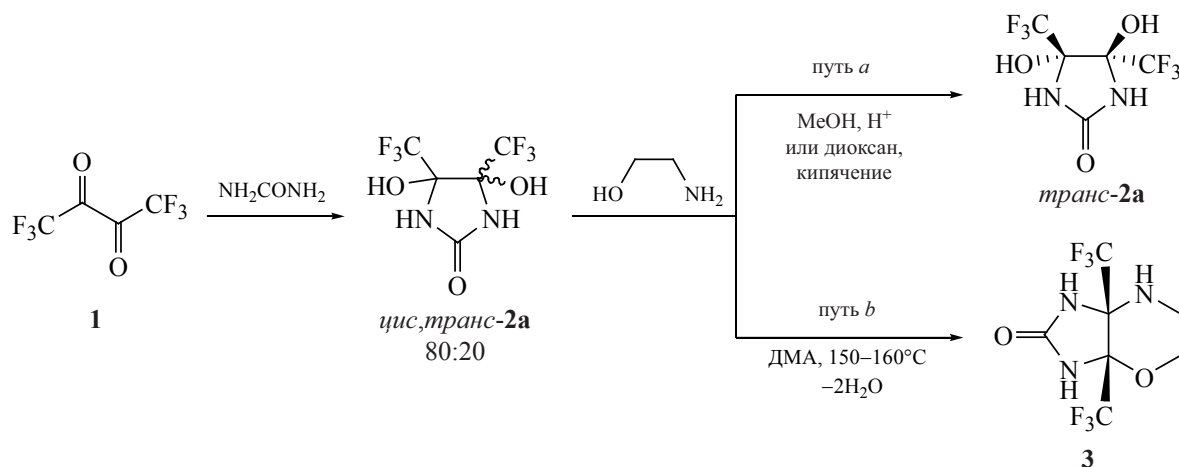
ВВЕДЕНИЕ

4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны являются удобными синтонами для получения аннелированных гетероциклических соединений путем реакции конденсации с мочевиной и их аналогами [тиомочевиной, сульфамидами, гуанидинами, (тио)семикарбазидами, KSCN] [1]. *N*-Гетероциклы на основе имидазолидин-2-онов, такие как гликольурилы, тиогликольурилы и имидазотриазины, представляют интерес в качестве биологически активных соединений [1, 2–4], кроме того, они могут быть использованы в качестве молекулярных капсул [5], стабилизаторов полимеров [6, 7], жидких кристаллов [8] и флуоресцентных веществ [9].

Фторсодержащие имидазолидин-2-оны являются менее изученными соединениями, и данные об их синтезе и свойствах ограничены.

Ранее нами был разработан способ получения 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она **2a** и его *N*-замещенных аналогов на основе перфторбиацетила (ПФБА) **1**, мочевины, *N,N'*-диалкилмочевин [10] и *N*-алкил(арил)мочевин [11, 12]. Реакцией ПФБА с тиомочевиной (ТМ) был синтезирован тио-аналог соединения **2a**, 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-тион [13]. Показано, что реакция имидазолидин-2-она **2a** с мочевиной в диметилацетамиде (ДМА) приводит к бициклическому продукту конденсации, бис(трифторметил)гликольурилу [10]. *N*-Алкил(арил)-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-оны при взаимодействии с мочевиной в аналогичных условиях дают продукты конденсации другого типа, 1-алкил(арил)-бис(трифторметил)имидазооксазолы, при этом реакция сопровождается образова-

Схема 1



нием *N*-алкил(арил)-5,5-бис(трифторметил)гидантоинов [11]. Аналогичная реакция симметричных *N,N'*-диалкилимидазолидин-2-онов с мочевиной приводит к образованию 5-гидрокси-5-трифторметилгидантоинов [10]. Взаимодействие 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-тиона с мочевиной в ДМА при повышенной температуре дает, в основном, тиогликольурил, а его реакция с ТМ или NH_4SCN приводит к тиоксоимидазотиазолону [13]. Наряду с перечисленными реакциями, 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-тион участвует и во взаимодействиях другого типа. Так, в работе [14] показано, что при действии бикарбоната аминуганидина на данный имидазолидин-2-тион в среде ДМА образуется 5,6-бис(трифторметил)-1,2,4-триазино-3-амин с выходом 47%, вероятно, как результат нуклеофильного замещения тиоуреидного фрагмента исходного тиоимидазолидина на фрагмент динуклеофила.

Настоящая работа посвящена изучению взаимодействия имидазолидин-2-она **2a** [10] (схемы 1, 2), 1-метил-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она **2b** [11] (схемы 3, 4) и 1-фенил-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она **2c** [12] (схемы 3, 4) с 2-АЭ и 2-АФ с целью получения фторсодержащих *N,O*-гетероциклических соединений, перспективных для поиска биологически активных веществ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от углеводородных 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов, которые образуют продукты

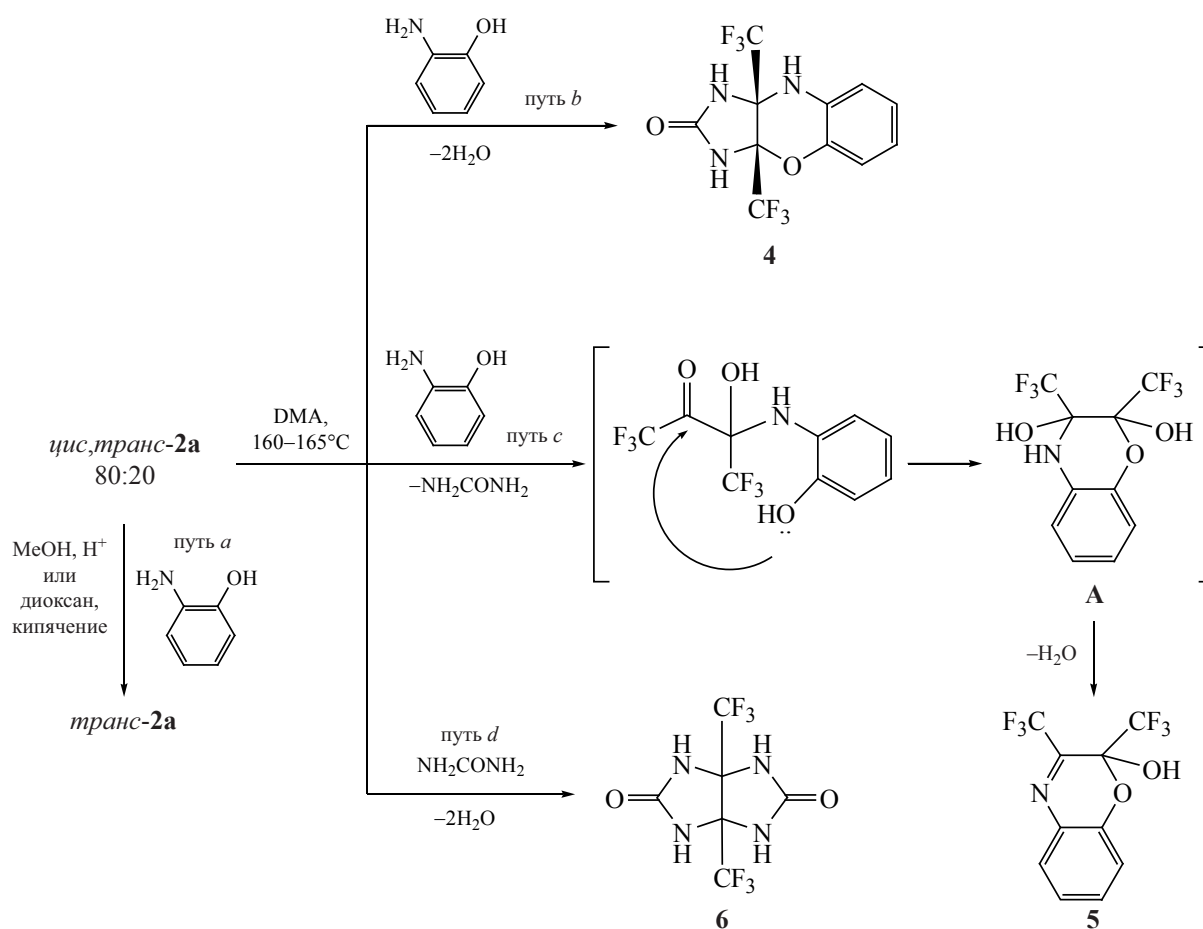
конденсации при действии динуклеофилов в кислой спиртовой среде [1], фторсодержащие имидазолидины **2a–c** (в виде *цис*-, *транс*-изомеров) не дают продуктов конденсации с 2-АЭ и 2-АФ в аналогичных условиях: *транс*-изомеры **2a–c** остаются неизменными, а *цис*-изомеры **2a–c** изомеризуются в соответствующие *транс*-изомеры. Кипячение смесей *цис*-, *транс*-изомеров имидазолидинов **2a–c** с 2-АЭ и 2-АФ в диоксане также приводит к изомеризации *цис*-изомеров в *транс*-изомеры указанных соединений (схемы 1–4, путь а).

Взаимодействие имидазолидина **2a** с 2-АЭ удалось осуществить лишь в среде биполярного апротонного растворителя, диметилацетамида (ДМА) при 150–160°C, при этом был получен 3а,7а-бис(трифторметил)гексагидроимидазо[4,5-*b*][1,4]оксазин-2(1*H*)-он **3** (схема 1, путь b).

Взаимодействие имидазолидина **2a** с 2-АФ дает более низкий выход продукта конденсации, фенилимидазооксазина **4** (схема 2, путь b), из-за протекания побочных процессов. При исследовании полученного сырья методами ЯМР ^1H и ^{19}F спектроскопии наряду с имидазооксазином **4** были обнаружены бензоксазин **5** [15] и гликольурил **6** [10] в соотношении **4**:**5**:**6** ~ 46:14:10, а также неидентифицированные продукты (~ 30%). Предполагаемый механизм образования соединений **4–6** представлен на схеме 2.

Образование соединения **5** в реакции может быть объяснено нуклеофильным $\text{S}_{\text{N}}2$ замещением уреидного фрагмента в соединении **2a** на фрагмент 2-АФ, что приводит к образованию интер-

Схема 2



медиата **A**; последний в результате дегидратации дает бензоксазин **5** [15] (схема 2, путь *с*).

Присутствие мочевины в реакционной смеси наряду с 2-АФ, которая также вступает в реакцию с исходным имидазолидином **2а**, приводит к образованию гликольбурила **6** [10] (схема 2, путь *д*).

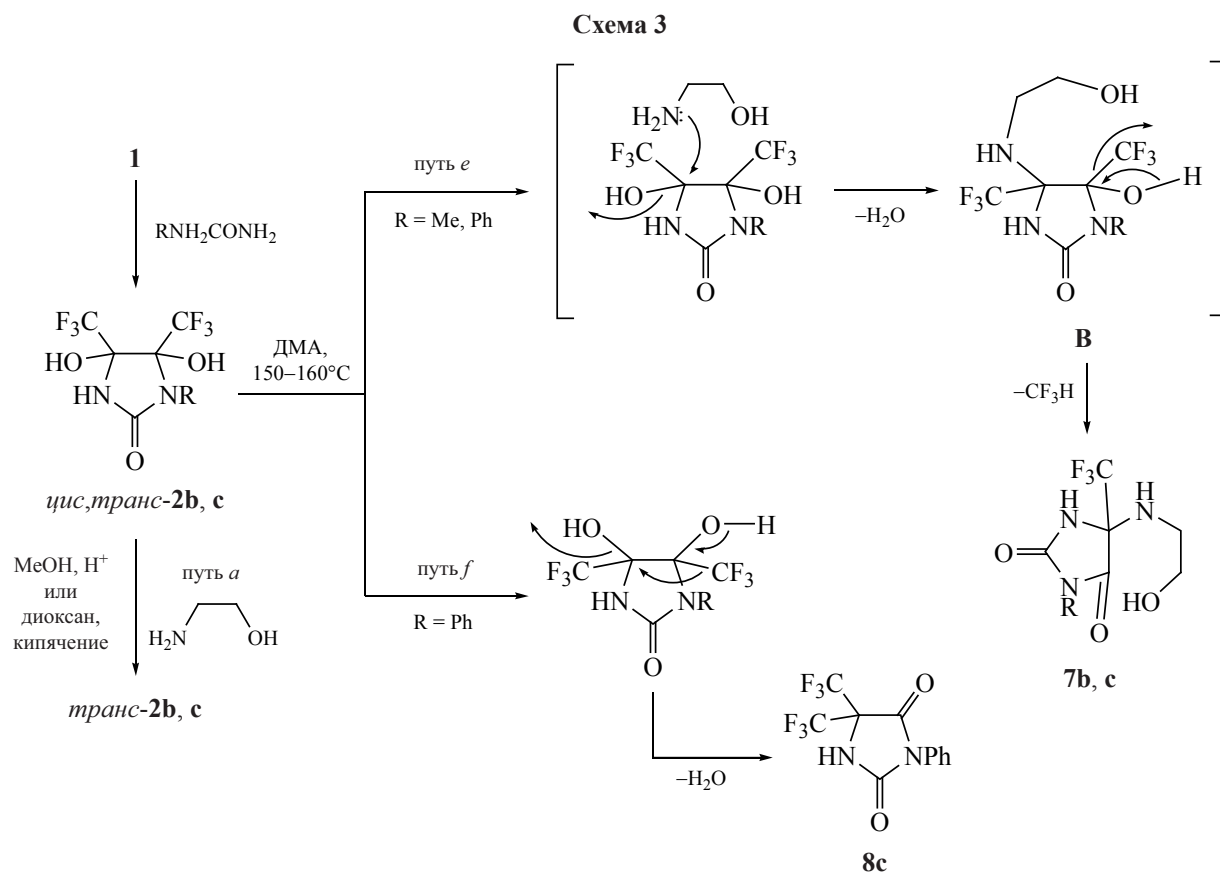
Состав и структура соединений **3**, **4**, выделенных в чистом виде с помощью колоночной хроматографии, были подтверждены ИК-спектроскопией, ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F спектроскопией и масс-спектрометрией высокого разрешения.

Сигналы CF₃-групп в спектре ЯМР ¹⁹F соединения **3** проявляются при δ_F –77.02 и –75.53 м.д. в виде квартетов с константой спин-спинового взаимодействия ⁵J_{FF} 12.9 Гц. Относительно большая величина константы дальнего спин-спинового взаимодействия атомов фтора ⁵J_{FF} в значительной степени обусловлено вкладом взаимодействия через пространство и свидетельствует о

цис-расположении групп CF₃ [11]. Наличие аналогичных сигналов в спектрах ЯМР ¹⁹F фенилимидазооксазина **4** [δ_F –76.81 м.д. (κ, ⁵J_{FF} 12.6 Гц), –76.28 м.д. (κ, ⁵J_{FF} 12.6 Гц)] позволяют предположить, что группы CF₃ в этом соединении также имеют *цис*-расположение.

Мы обнаружили, что взаимодействие *N*-метил(фенил)имидазолидинов **2b**, **с** с 2-АЭ в аналогичных условиях приводит к неожиданным продуктам – гидроксиэтиламинозамещенным гидантоинам **7b**, **с**. Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 3.

Как видно из схемы 3 (путь *е*), первичная атака свободной электронной пары атома азота группы NH₂ 2-АЭ направлена на атом углерода C⁴ соединений **2b**, **с**, в результате которой происходит конденсация с отщеплением молекулы H₂O и образованием интермедиата **B**. Последующее элиминирование CF₃H приводит к соединениям **7b**, **с**.



В отличие от имидазолидина **2b** (R = Me), который селективно образует соединение **7b**, имидазолидин **2c** (R = Ph) при нагревании с 2-АЭ дает гидантоин **8c** наряду с гидроксиэтиламиногидантоином **7c** (**7c:8c** ~ 45:55). Очевидно, образование гидантоина **8c** происходит в результате внутримолекулярной перегруппировки имидазолиди-

на **2c**, сопровождающейся миграцией группы CF_3 от атома C^5 к атому C^4 исходного гетероцикла и элиминированием молекулы H_2O (схема 3, путь *f*). Отметим, что аналогичная перегруппировка *N*-замещенного имидазолидина **2b** в гидантоин **8b** при кипячении в ДМА, а также при кипячении в ДМА в присутствии мочевины была описана нами ранее [11].

Состав и структура соединений **7b, c**, выделенных в чистом виде с помощью колоночной хроматографии, были подтверждены методами ИК-спектроскопии, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Отнесение сигналов ^1H и ^{13}C соединения **7c** было легко достигнуто с помощью 2D экспериментов ^1H - ^{13}C HSQC и HMBSC. Например, триплет ОН при 4.73 м.д. (J 5.4 Гц) и дублет дублетов NH при 3.56 м.д. (J 7.4 и 6.0 Гц) можно различить по их кросс-пикам в спектре HMBSC (рис. 1).

Кроме того, структура гидантоина **7b** была изучена с помощью рентгеноструктурного анализа

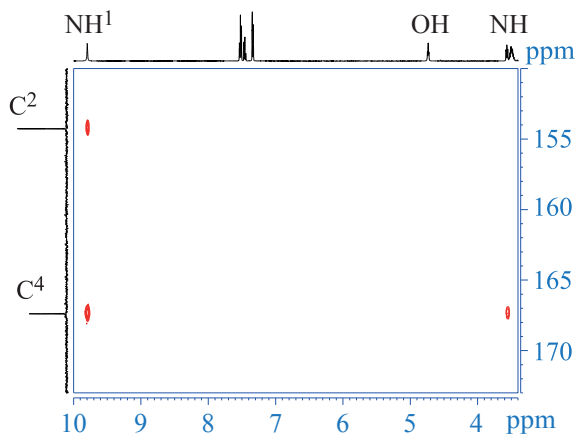


Рис. 1. Фрагмент 2D ^1H - ^{13}C HMBSC спектра (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) соединения **7c**

(рис. 2). Согласно данным РСА, соединение **7b** кристаллизовалось в centrosymmetric пространственной группе в виде рацемической смеси. Общая геометрия молекулы (расстояния и углы связи) близка к ожидаемой. Расстояния между связями C–N¹ сильно асимметричны [N¹–C⁵ 1.358 Å и N¹–C² 1.489(3) Å], что указывает на слабое сопряжение между O²C⁵N¹ и O¹C²N² амидными фрагментами. Гетероциклическая часть является плоской, атомы фтора группы CF₃ хорошо локализованы. N³-атом имеет треугольно-пирамидальную конфигурацию и расположен в гош-конформации по отношению к O³-атому аминоктанольной части. В кристаллах молекулы образуют систему межмолекулярных водородных связей (см. таблицу), которая предотвращает разупорядочение аминоктанольной группы.

Обработка имидазолидинов **2b**, **с** 2-АФ (ДМА, 150–160°C) привела к продуктам перегруппировки, гидантоинам **8b** [11] и **8c** [12, 16] (схема 4, путь *f*).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Точки плавления измерены в открытых капиллярах на приборе Stuart SMP30. ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin Elmer Spectrum Two в диапазоне 400–4000 см^{–1} с помощью приставки диффузного отражения (DRA). Значения $\nu_{\max}$ указаны в см^{–1}. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F записаны на спектрометрах Bruker DRX-400 (400, 100 и 376 МГц соответственно) и Bruker Avance 500 (500, 126 и 470 МГц соответственно) в Me₂SO-*d*₆ относительно внутренних стандартов TMS (¹H и ¹³C) и C₆F₆ (¹⁹F). Химические сдвиги ¹⁹F приведены в шкале δ относительно внешнего CCl₃F. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы с помощью квадрупольно-время-пролетного масс-спектрометра сверхвысокого разрешения «Bruker maXis impact» с ионизационным зондом электрораспыления, установленным в со-

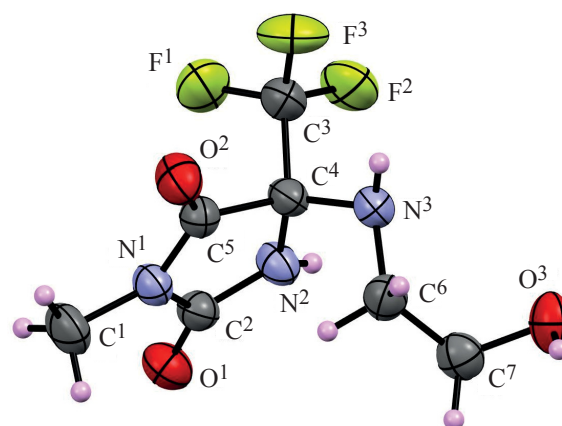


Рис. 2. Молекулярная структура гидантоина **7b** в тепловых эллипсоидах уровня вероятности 50%.

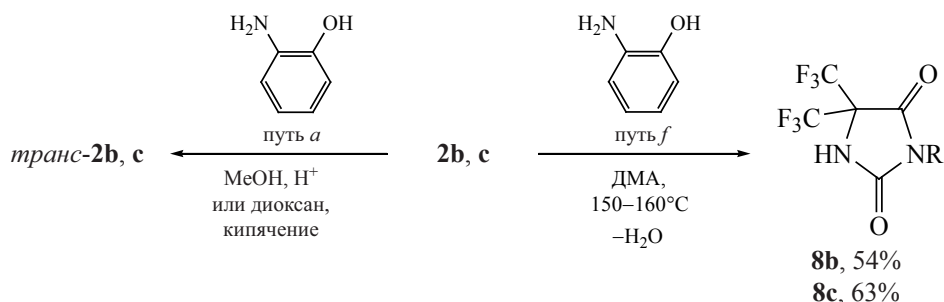
четании с системой ВЭЖХ Agilent 1260. Растворы образцов в смеси метанол–вода (9:1) вводили либо непосредственно в масс-спектрометр с помощью шприцевого насоса (расход 180 мкл/час), либо после хроматографического разделения (колонок Agilent RRHD SB-88; 1.8 мкм, 2.1×50 мм, 95% метанола или 95% ацетонитрила при расходе 0.3 мЛ/мин; 40°C). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (0.063–0.02 мм) (Merck).

РСА эксперименты проводились на дифрактометре Xcalibur 3 по стандартной методике [MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при *T* 295(2) К]. Была применена эмпирическая коррекция поглощения. Используя Olex2 [20], структура была решена с помощью пакета программ ShelXS прямым методом и уточнена с помощью пакета уточнения ShelXL [21] с использованием полноматричного метода наименьших квадратов. Все неводородные атомы были уточнены в анизотропном приближении, Н-атомы связей C–H уточнены в модели «наездника», Н-атомы OH- и NH-групп были уточнены независимо в изотропном приближении. Результаты РСА в виде cif-файла были зарегистрированы в

Водородные связи с H $\cdots$ A < r(A) + 2.000 Å и <DHA> 110°

D–H	d(D–H)	d(H $\cdots$ A)	Угол DHA	d(D $\cdots$ A)	A
N ² –H ²	0.77(4)	2.02(4)	172(3)	2.780(3)	O ³ [–x+1, –y+1, –z]
O ³ –H ³	0.83(3)	2.04(3)	168(3)	2.863(3)	O ¹ [x, y+1, z]
N ³ –H ^{3A}	0.83(4)	2.34(4)	168(3)	3.160(3)	O ² [–x+1, –y+1, –z+1]

Схема 4



R = Me [**2b** (*цис:транс* = 56:44), **8b**]; Ph [**2c** (*цис:транс* = 6:94), **8c**].

Кембриджской структурной базе данных под номером CCDC 2159184 (**7b**). Эти данные находятся в свободном доступе и могут быть получены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk. ПФБА **1** и имидазолидин-2-оны **2a–c** синтезированы с использованием известных методик [22, 10, 11, 13], соответственно, другие реагенты коммерчески доступны. Растворители, использованные в работе, очищены и осушены с использованием стандартных процедур. Соотношения продуктов реакции определяли путем сравнения интегральных интенсивностей соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F .

3а,7а-Бис(трифторметил)гексагидроимидазо[4,5-*b*][1,4]оксазин-2(1*H*)-он (3). Смесь 0.2 г (0.79 ммоль) имидазолидина **2a** (*цис:транс* ~ 80:20) и 0.06 г (0.98 ммоль) 2-АЭ в 2.5 мл ДМА перемешивали в течение 15 мин при 150–160°C, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (70 мл). Полученный раствор обрабатывали Et_2O , экстракт сушили MgSO_4 , затем эфир удаляли испарением. Полученное бесцветное масло выдерживали в течение нескольких дней до затвердевания, твердый продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент CHCl_3 –ацетон, 10:1). Выход 0.075 г (34%), белый порошок: т.пл. 211–212°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3197 ш, 3107 ш (NH), 1731 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м.д.: 2.81–2.94 м (2H, NCH_2), 3.61 т (1H, NH^7 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц), 3.78 т (2H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц), 8.15 с (1H, NH), 8.35 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м.д.: 36.3 (C^6), 60.1 (C^5), 73.9 к (C^{7a} , $^2J_{\text{CF}}$ 31.0 Гц), 84.6 к (C^{3a} , $^2J_{\text{CF}}$ 32.5 Гц), 122.1 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 286.6 Гц), 123.2 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 286.0 Гц), 158.5 (C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц), δ , м.д.: –77.02 к (3F,

CF_3 , $^5J_{\text{FF}}$ 12.9 Гц), –75.53 к (3F, CF_3 , $^5J_{\text{FF}}$ 12.9 Гц). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI), m/z : 278.0371. $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$. [$M - \text{H}$] $^-$ 278.0370.

3а,9а-Бис(трифторметил)-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*b*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (4). Реакцию 0.2 г (0.79 ммоль) соединения **2a** (*цис:транс* ~ 80:20) и 0.086 г (0.79 ммоль) 2-АФ в 2.5 мл ДМА проводили аналогично предыдущему эксперименту в течение 30 мин при 160–165°C. После обработки реакционной массы получили маслянистый осадок, который подвергли разделению и очистке с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент CHCl_3 –ацетон, 10:1). Выход 0.056 г (22%), желтый порошок: т.пл. 192–193°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3211 ш, 3092 ш (NH), 1734 (C=O), 1505, 1421 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м.д.: 6.78 д.д. (1H, H^6 , J 7.9, 7.6, 1.4 Гц), 6.90 д.д. (1H, H^5 , J 7.9, 1.2 Гц), 6.93 д.д. (1H, H^7 , J 7.8, 7.6, 1.2 Гц), 7.02 д.д. (1H, H^8 , J 7.8, 1.4 Гц), 7.35 с (1H, NH), 8.69 с (1H, NH), 9.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м.д.: 74.4 к (C^{9a} , $^2J_{\text{CF}}$ 32.3 Гц), 88.9 к (C^{3a} , $^2J_{\text{CF}}$ 34.5 Гц), 116.1 и 116.3 (C^8 , C^5), 120.1 (C^6), 121.2 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 281.1 Гц), 123.5 (C^7), 122.7 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 285.9 Гц), 129.7 (C^{8a}), 139.6 (C^{4a}), 154.1 (C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц), δ , м.д.: –76.81 к (3F, CF_3 , $^5J_{\text{FF}}$ 12.6 Гц), –76.28 к (3F, CF_3 , $^5J_{\text{FF}}$ 12.6 Гц). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI), m/z : 326.0370. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$. [$M - \text{H}$] $^-$ 326.0370.

Взаимодействие имидазолидинов 2b, c с 2-АЭ. Аналогично предыдущему опыту 0.7 ммоль имидазолидинов **2b** (*цис:транс* ~ 56:44) и **2c** (*цис:транс* ~ 6:94) обрабатывали 0.05 г (0.82 ммоль) 2-АЭ в 2 мл ДМА в течение 30 мин при 150–160°C. После очистки полученных твердых веществ методом колоночной хроматографии

(силикагель, элюент CHCl_3 –ацетон, 10:1) получено 0.074 г гидантоина **7b** (выход 42%) в случае имидазолидина **2b**, а также 0.044 г гидантоина **7c** (выход 21%), и 0.053 г гидантоина **8c** (выход 24.4%) – в случае имидазолидина **2c** (силикагель, элюент CHCl_3 –ацетон, 1:1).

5-[(2-Гидроксиэтил)амино]-3-метил-5-(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (7b), белые кристаллы: т.пл. 78–79°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3421 ш, 3339, 3067 ш (NH, OH), 1704 уш ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д.: 2.40–2.47 м (1H, NCH^{B}), 2.51–2.57 м (1H, NCH^{A}), 2.91 с (3H, NCH_3), 3.33 т (1H, NH перекрывается H_2O , $J \approx 6.0$ Гц), 3.39–3.48 м (2H, OCH_2), 4.68 т (1H, OH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц), 9.42 с (1H, NH^1). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м.д.: 24.4 (NCH_3), 43.9 (NCH_2), 60.0 (OCH_2), 76.1 к (C^5 , $^2J_{\text{CF}}$ 30.2 Гц), 122.3 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 285.3 Гц), 155.5 (C^2), 168.1 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ , м.д.: –78.20 с (CF_3). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI), m/z : 240.0599. $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$. $[M - \text{H}]^-$ 240.0601.

Кристаллы соединения **7b** получены медленной кристаллизацией из смеси: H_2O –ДМА (1:1) при 20°C. Кристаллографические данные для соединения **7b**: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (M 241.18 г/моль): триклинный, пространственная группа P-1, a 7.6098(11) Å, b 7.9642(13) Å, c 9.9342(12) Å, α 85,964(12)°, β 69,429(12)°, γ 65,132(15)°, V 509.29(14) Å³, Z 2, $\mu(\text{MoK}_\alpha)$ 0.156 mm^{-1} , d_{calc} 1.573 г/см³, измерено 4659 отражений ($7.482^\circ \leq 2\theta \leq 61.388^\circ$), 2740 независимых отражений (R_{int} 0.0473), которые использовались во всех расчетах. Итоговый R_1 0.1036, wR_2 0.1986 (по всем отражениям), R_1 0.0614, wR_2 0.1505 [$I \geq 2\sigma(I)$], GooF 1.023, $\Delta\rho_{\text{e}}$ 0.36/–0.28 $\text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$.

5-[(2-Гидроксиэтил)амино]-3-фенил-5-(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (7c), белый порошок, т.пл. 114–115°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3419 ш, 3126 ш (NH, OH), 1720 уш ($\text{C}=\text{O}$), 1597, 1504, 1468 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м.д.: 2.58–2.64 м (1H, NCH^{B}), 2.67–2.73 м (1H, NCH^{A}), 3.44–3.54 м (2H, OCH_2), 3.56 д.д (1H, NH, J 7.4, 6.0 Гц), 4.73 т (1H, OH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц), 7.34 д.д (2H, H^{o} , J 8.4, 1.3 Гц), 7.46 т.т (1H, H^{n} , J 7.3, 1.3 Гц), 7.52 д.д (2H, H^{u} , J 8.4, 7.3 Гц), 9.79 с (1H, NH^1). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м.д.: 44.1 (NCH_2), 60.2 (OCH_2), 76.1 к (C^5 , $^2J_{\text{CF}}$ 30.3 Гц), 122.4 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 286.2 Гц), 126.7 (2C^{o}), 128.7 (C^{n}), 129.2 (2C^{m}), 130.9 (C^{u}), 154.3 (C^2), 167.4 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F

(470 МГц), δ , м.д.: –78.12 с (CF_3). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI), m/z : 302.0756. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$. $[M - \text{H}]^-$ 302.0758.

Взаимодействие имидазолидинов **2b**, с 2-АФ.

Аналогично предыдущему опыту, 0.79 ммоль имидазолидинов **2b** (*цис:транс* ~ 56:44), **2c** (*цис:транс* ~ 6:94) обрабатывали 0.086 г (0.79 ммоль) 2-АФ в 2 мл ДМА. После очистки полученных твердых веществ методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент CHCl_3 –ацетон, 10:1) получено 0.105 г гидантоина **8b** (выход 53%) в случае имидазолидина **2b** и 0.15 г гидантоина **8c** (выход 61%) – в случае имидазолидина **2c**.

3-Метил-5,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (8b), светло-желтый порошок, т.пл. 160–162°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3343 ш, 3214, 3168 ш (NH), 1771, 1725 ш, 1655 ($\text{C}=\text{O}$), 1566 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м.д.: 2.99 с (3H, CH_3), 10.81 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м.д.: 25.58 (CH_3), 65.94 септет (C^5 , $^2J_{\text{CF}}$ 31.0 Гц), 120.18 к (2CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 286.8 Гц), 155.38 (C^2), 160.72 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 МГц), δ , м.д.: –72.60 с (CF_3). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI), m/z : 249.0105. $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$. $[M - \text{H}]^-$ 249.0104.

3-Фенил-5,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (8c), белые кристаллы, т.пл. 110–112°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3211 ш, 3146 ш (NH), 1745, 1676 ($\text{C}=\text{O}$), 1596, 1501 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д.: 7.38–7.42 м (2H_{аром}), 7.50–7.59 м (3H_{аром}), 11.26 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м.д.: 65.94 септет (C^5 , $^2J_{\text{CF}}$ 31.1 Гц), 120.18 к (2CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 286.5 Гц), 126.67 (C^{o}), 129.51 (C^{m}), 129.54 (C^{n}), 129.86 (C^{u}), 154.04 (C^2), 159.89 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F (376.5 МГц), δ , м.д.: –72.47 с (2 CF_3). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI), m/z : 311.0261. $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$. $[M - \text{H}]^-$ 311.0261.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез новых фторсодержащих бис(трифторметил)имидазо-1,4-оксазинов реакцией конденсации 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она с 2-АЭ и 2-АФ. При взаимодействии монозамещенных 1-метил(фенил)-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-онов с 2-АЭ в ДМА получены неожиданные продукты, гидроксиэтиламино-замещенные гидантоины. Реакция 1-метил(фенил)-4,5-ди-

гидроксид-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-онов с 2-АФ привела к образованию продуктов перегруппировки, 5,5-бис(трифторметил)гидантоинов. Синтезированные гетероциклические соединения представляют интерес для поиска новых биологически активных веществ [17–19].

БЛАГОДАРНОСТИ

Аналитические исследования проводились с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» Института органического синтеза Уральского отделения РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки России в рамках проекта АААА-А19-119011790132-7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Салоутина Людмила Высильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0468-1037>

Кодесс Михаил Исаакович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4649-3659>

Ганебных Илья Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8487-8448>

Слепухин Павел Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-9905>

Салоутин Виктор Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1976-7861>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кравченко А.Н., Баранов В.В., Газиева Г.А. *Усп. хим.* **2018**, 87, 89–108. [Kravchenko A.N., Baranov V.V., Gazieva G.A. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 89–108.] doi 10.1070/RCR4763
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М: Новая волна. **2010**, 44, 89, 447.
3. Кравченко А.Н., Баранов В.В., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Бушмаринов И.С., Нелюбина Ю.В. *Биоорг. хим.* **2012**, 38, 621–628. [Kravchenko A.N., Baranov V.V., Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Bushmari-
nov I.S., Nelyubina Yu.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, 38, 550–557.] doi 10.1134/S106816201205007X
4. Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Baranov V.V., Malyshchev O.R., Kravchenko A.N. *Mendeleev Commun.* **2018**, 28, 317–319. doi 10.1016/j.mencom.2018.05.030
5. Ajami D., Rebek J.Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5314–5315. doi 10.1021/ja060095q
6. Helwig R., Aumüller A., Neumann P., Trauth H. Пат. 3530666 (1987). ФРГ. С.А. **1987**, 107, 41059x.
7. Krause A., Aumüller A., Korola E., Trauth H. Пат. 4303522 (1994). ФРГ. С.А. **1994**, 121, 205400n.
8. Kölbel M., Menger F.M. *Adv. Mater.* **2001**, 13, 1115–1119. doi 10.1002/1521-4095(200107)13:14<1115:AID-ADMA1115>3.0.CO;2-Y
9. She N., Gao M., Cao L., Yin G., Wu A. *Synlett.* **2007**, 18, 2533–2536. doi 10.1055/s-2007-986671
10. Салоутина Л.В., Запевалов А.Я., Слепухин П.А., Кодесс М.И., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. *ХГС*. **2014**, 50, 1040–1049 [Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Slepukhin P.A., Kodess M.I., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 958–966.] doi 10.1007/s10593-014-1550-z
11. Салоутина Л.В., Запевалов А.Я., Слепухин П.А., Кодесс М.И., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, 65, 473–478. [Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Slepukhin P.A., Kodess M.I., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, 65, 473–478.] doi 10.1007/s11172-016-1324-0
12. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Ganebnykh I.N., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *AIP Conf. Proc.* **2022**, 2390, 020070. doi 10.1063/5.0069427
13. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Kodess M.I., Ganebnykh I.N., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *J. Fluorine Chem.* **2018**, 212, 144–152. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.05.015
14. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Ganebnykh I.N., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *J. Fluor. Chem.* **2019**, 227, 109362. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109362
15. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Saloutin V.I., Kodess M.I., Kirichenko V.E., Pervova M.G., Chupakhin O.N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 976–983. doi 10.1016/j.jfluchem.2005.05.001
16. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Ganebnykh I.N., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *AIP Conf. Proc.* **2022**, 2390, 020069. doi 10.1063/5.0069424
17. Thompson A.M., Bonnet M., Lee H.H., Franzblau S.G., Wan B., Wong G.S., Cooper C.B., Denny W.A. *ACS*

- Med. Chem. Lett.* **2017**, 8, 1275–1280. doi 10.1021/acsmedchemlett.7b00356
18. Sindhu T.J., Arikatt Sonia D., Vincent G., Chandran M., Bhat A.R., Krishnakumar K. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, 4, 134–143.
19. Wehner V., Stils H.-U., Osipov V.N., Golubev A.S., Sieler J., Burger K. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 4295–4302. doi 10.1016.tet.2004.03.025
20. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.*, **2009**, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
21. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, 64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
22. Krespan C.G., Smart B.E., Howard E.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1214–1217. doi 10.1021/ja00446a037

Heterocycles on the Base of Bis(Trifluoromethyl)imidazolidin-2-ones, 2-Aminoethanol and 2-aminophenol

L. V. Saloutina^{a,*}, M. I. Kodess^{a,b}, I. N. Ganebnykh^a, P. A. Slepukhin^{a,b},
V. I. Saloutin^{a,b}, and O. N. Chupakhin^{a,b}

^a Postovsky Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of Russian Academy of Sciences,
ul. S. Kovalevskoi, 22/20, Ekaterinburg, 620108 Russia

^b Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,
ul. Mira, 19, Ekaterinburg, 620002 Russia

*e-mail: saloutinalv@yandex.ru

Received June 2, 2022; revised February 16, 2023; accepted February 18, 2023

Novel trifluoromethyl-containing imidazo-1,4-oxazines have been synthesized through the condensation reaction of 4,5-dihydroxy-4,5-bis(trifluoromethyl)imidazolidin-2-one with 2-aminoethanol (2-AE) and 2-aminophenol (2-APh). Unusual route of the reaction of 1-methyl(phenyl)- 4,5-dihydroxy-4,5-bis(trifluoromethyl)imidazolidin-2-ones with 2-AE has been found, leading to hydroxyethylamino-substituted hydantoins. The interaction of the N-substituted imidazolidines with 2-APh under similar conditions led to formation of rearrangement products, 5,5-bis(trifluoromethyl)hydantoins. The molecular structure of 5-[(2-hydroxyethyl)amino]-3-methyl-5-(trifluoromethyl)imidazolidin-2,4-dione has been studied by X-ray diffraction experiment.

Keywords: perfluorobiacetyl, imidazolidines, aminoalcohols, imidazo-1,4-oxazines, hydantoins, X-ray diffraction

ДЕЦИКЛИЗАЦИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(4-НИТРОБЕНЗОИЛ)ГИДРАЗОНО-3H-ФУРАН- 2-ОНОВ, ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПЕРВИЧНЫХ СПИРТОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ

© 2023 г. Д. В. Липин^a, Е. И. Денисова^{a, b}, Д. А. Шипиловских^c, Р. Р. Махмудов^a,
Н. М. Игидов^b, С. А. Шипиловских^{a, d, *}

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

^b ФГБОУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России,
Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2

^c ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»,
Россия, 614990 Пермь, Комсомольский просп., 29

^d ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», физико-технический мегафакультет,
Россия, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский просп., 49

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Поступила в редакцию 17.06.2022 г.

После доработки 19.07.2022 г.

Принята к публикации 21.07.2022 г.

Исследована дециклизация замещенных 3-(4-нитробензоил)гидразоно-3H-фуран-2-онов под действием первичных спиртов, которая протекает с образованием соответствующих замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутаноатов. Исследована анальгетическая активность и острая токсичность полученных соединений. Установлено, что полученные соединения проявляют выраженный обезболивающий эффект, а также обладают низкой токсичностью. Согласно классификации токсичности препаратов полученные первичные замещенные 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутаноаты относятся к V классу практически нетоксичных препаратов.

Ключевые слова: 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-имино(гидразоно)-3H-фуран-2-оны, анальгетическая активность, токсичность, спирты

DOI: 10.31857/S0514749223040109, **EDN:** ASLWLU

ВВЕДЕНИЕ

Бесконтрольное и чрезмерное использование фармацевтических препаратов в различных сферах деятельности является причиной развития лекарственной резистентности [1–4], поэтому приоритетной задачей современной фармацевтики и медицинской химии является разработка новых подходов к синтезу биологически активных соеди-

нений с низкой токсичностью [5–10]. С прикладной точки зрения это делает актуальным поиск новых синтетических платформ, позволяющих на своей основе получать биологически активные вещества, которые бы смогли найти применение в качестве лекарственных препаратов [11–14].

3-Имино(гидразоно)-3H-фуран-2-оны являются одними из таких перспективных универсальных

структур [15–22], они обладают большим потенциалом структурной модификации [23–26], а также среди них были обнаружены вещества с анальгетической, противоопухолевой, антипаразитарной, противомикробной и другой активностью [27–29]. Иминофураны легко вступают в нуклеофильные реакции, которые могут протекать с образованием ациклических [30–32] и гетероциклических структур [33–35]. Большинство из описанных превращений протекает с сохранением такого важного фрагмента, как 2,4-диоксобутановая кислота интерес к производным которой остается на высоком уровне в области медицинской химии [36–45]. Данный факт подталкивает к более подробному изучению как химических свойств 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов, так и биологических свойств продуктов, полученных на их основе.

Синтез 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов представляет собой внутримолекулярную циклизацию под действием ангидридов алифатических кислот, данный синтез обладает препаративной простотой методики и высоким выходом продукта. Механизм реакции представлен раскрытием цикла и рециклизацией 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов, при взаимодействии которых с моонуклеофилами могут быть получены различные производные 2,4-диоксобутановых кислот.

Ранее нами был предложен простой синтез производных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразоно]-4-оксобутановых кислот [46, 47], а также ряда производных 3-имино(тиофен-2-ил)-3*H*-фуран-2-онов, включающих в свою

структуру такой фармакофорный фрагмент, как аминотиофен Гевальда [48–53] внутримолекулярной циклизацией замещенных 4-оксо-2-{3-(*R*)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино}бут-2-еновых кислот [54–56]. Проведенные исследования показали, что обнаруженные нами вещества обладают выраженной анальгетической [57], противовоспалительной [58], противомикробной активностью [59], а также соединения с выраженными фотолуминесцентными свойствами [60].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе нами продолжены исследования в области поиска новых биологически активных соединений с низкой токсичностью. В ходе проведенных исследований изучена дециклизация замещенных 3-(4-нитробензоил)гидразоно-3*H*-фуран-2-онов под действием первичных спиртов и расширена возможная структурная модификация замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутаноатов с различными первичными спиртами, а также изучена их анальгетическая активность и острая токсичность.

Исходные замещенные 3-(4-нитробензоил)гидразоно-3*H*-фуран-2-оны **2a–c** были получены по описанной ранее методике [61, 62], физико-химические свойства полученных соединений совпадают с описанными ранее (схема 1).

Внутримолекулярная циклизация замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутановых кислот **1a–c** протекает при медленном нагревании до 140°C в пропионовом ангидриде при перемешивании в течение 30 мин.

Схема 1

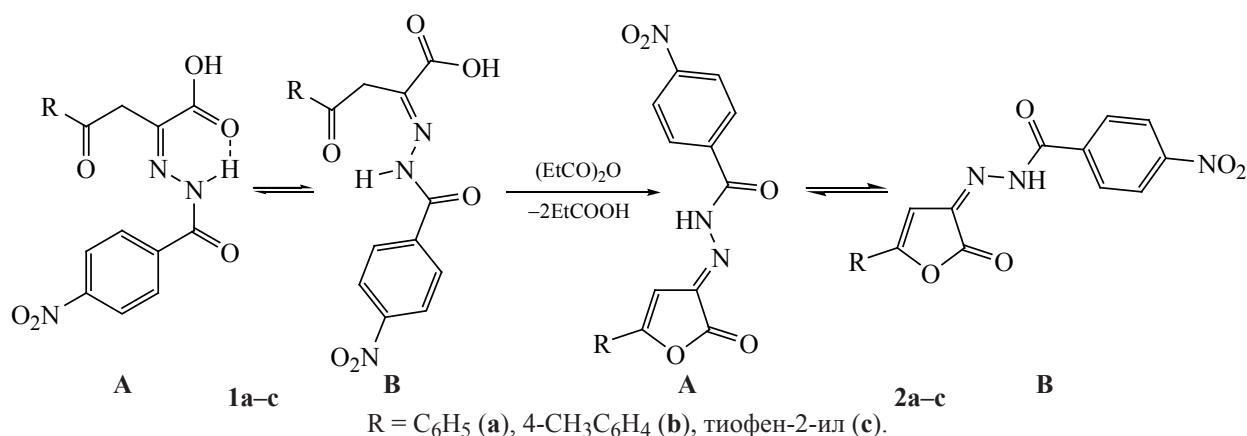
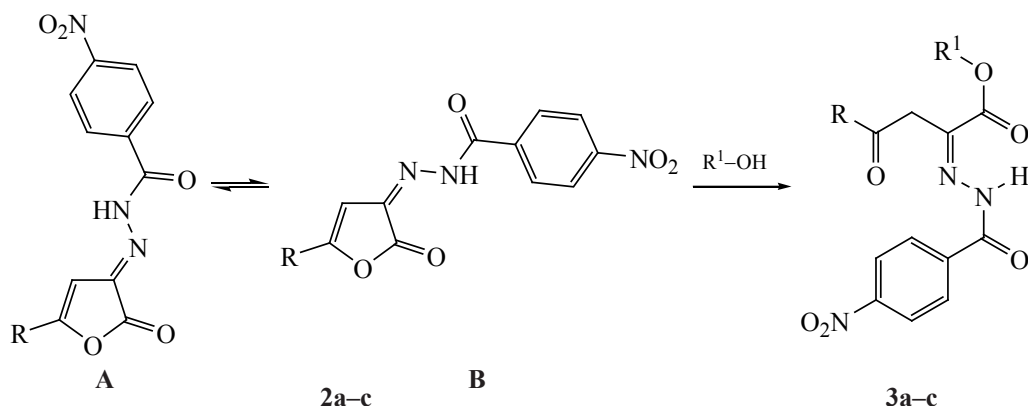


Схема 2



2, R = C₆H₅ (**a**), 4-CH₃C₆H₄ (**b**), тиюфен-2-ил (**c**).

3, R = 4-CH₃C₆H₄: фуран-2-илметил (**a**), C₈H₁₇ (**b**); R = C₆H₅: R¹ = CH₃ (**c**), CH₂C₆H₅ (**d**), 4-CH₃CH₂C₆H₅ (**e**), 4-BrCH₂C₆H₅ (**f**); R = тиюфен-2-ил; R¹ = CH₃ (**g**), 4-CH₃CH₂C₆H₅ (**h**), 4-BrCH₂C₆H₅ (**i**), 4-CH₃OCH₂C₆H₅ (**j**).

Соединения **2a–c** кристаллические вещества оранжевого цвета, полученные с выходами 67–74%, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах фуранонов **2a–c** присутствует полоса поглощения в области 1801–1821 см^{–1}, характерная для валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла и полоса поглощения в области 3262–3304 см^{–1}, характерная для валентных колебаний аминоксигруппы.

По данным спектров ЯМР ¹H в растворе ДМСО-*d*₆ соединения **2a–c** существуют в двух формах. Форма А характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 12.13–12.51 м.д. Форма В характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 12.30 м.д.

Замещенные 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутаноаты **3a–j** получали дециклизацией соответствующих замещенных 3-(4-нитробензоил)-гидразоно-3H-фуран-2-онов под действием первичных спиртов в присутствии триэтиламина при нагревании до 100°C в безводном толуоле при интенсивном перемешивании в течение 1 ч (схема 2).

Соединения **3a–j** кристаллические вещества от белого до оранжевого цвета, полученные с выходами 74–84%, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

Спектры ЯМР ¹H соединений **3a–j** в растворе CDCl₃ и ДМСО-*d*₆ характеризуются наличием

синглета протона NH-группы при 11.75–13.63 м.д., а также синглетом метиленовой группы при 3.28–4.63 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance III (рабочая частота 400 и 100 МГц) в CDCl₃ и ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil в системе эфир–бензол–ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ свете и парами йода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

Синтез замещенных R¹-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-R-бутаноатов 3a–j. Раствор 0.01 моль соединений **2a–c** и 0.05 моль соответствующего первичного спирта в 10 мл толуола интенсивно перемешивали при 90°C в течение ч. Полученный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

Фуран-2-илметил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(п-толил)бутаноат (3a). Выход 3.55 г (79%), жёлтые кристаллы, т.пл. 163–164°C (этанол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.36 с (3H, CH₃), 3.31 д (1H, CH₂, J 19.6 Гц), 3.61 д (1H, CH₂, J 19.6 Гц), 4.22 с (2H, CH₂), 6.37–6.41 м (1H_{аром}), 6.45–6.51 м (1H_{аром}), 7.21–7.25 м (2H_{аром}), 7.32–7.35 м (2H_{аром}), 7.41–7.46 м (1H_{аром}), 8.09–

8.13 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.28–8.31 м ($2H_{\text{аром}}$), 13.47 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.0, 49.4, 59.29, 110.7, 111.7, 123.1, 123.7, 128.0, 128.2, 129.4, 129.7, 131.3, 133.66, 138.2, 138.6, 139.2, 143.6, 147.0, 148.4, 149.8, 160.6, 166.9, 195.5. Найдено, %: C 61.49; H 4.25; N 9.34. $C_{23}H_{19}N_3O_7$. Вычислено, %: C 61.47; H 4.26; N 9.35.

Октил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(*n*-толил)бутаноат (3b). Выход 3.56 г (74%), жёлтые кристаллы, т.пл. 98.5–100°C (этанол). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.87 т ($3H$, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.17–1.39 ($10H$, CH_2), 1.53–1.67 м ($2H$, CH_2), 2.37 с ($3H$, CH_3), 3.31 д ($1H$, CH_2 , J 19.5 Гц), 3.61 д ($1H$, CH_2 , J 19.5 Гц), 4.28 т ($2H$, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.17–7.23 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.85–7.91 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.08–8.16 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.28–8.33 м ($2H_{\text{аром}}$), 13.70 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.0, 21.0, 21.6, 22.5, 25.7, 28.2, 29.0, 29.1, 31.63, 49.5, 66.3, 96.4, 123.0, 123.7, 128.2, 129.5, 131.4, 133.7, 138.60, 144.7, 147.4, 149.7, 160.97, 166.8, 195.5. Найдено, %: C 64.86; H 6.50; N 8.71. $C_{26}H_{31}N_3O_6$. Вычислено, %: C 64.85; H 6.49; N 8.73.

Метил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутаноат (3c). Выход 3.03 г (82%), оранжевые кристаллы, т.пл. 157.5–159°C (этанол). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.33 д ($1H$, CH_2 , J 19.5 Гц), 3.63 д ($1H$, CH_2 , J 19.5 Гц), 3.90 с ($3H$, CH_3), 7.38–7.43 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.45–7.48 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.49–7.55 м ($1H_{\text{аром}}$), 8.11–8.14 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.28–8.33 м ($2H_{\text{аром}}$), 13.63 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 49.5, 52.9, 123.1, 123.8, 128.1, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 131.3, 138.2, 142.1, 147.1, 149.8, 161.4, 166.9, 195.9. Найдено, %: C 58.52; H 4.11; N 11.39. $C_{18}H_{15}N_3O_6$. Вычислено, %: C 58.54; H 4.09; N 11.38.

Бензил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутаноат (3d). Выход 3.74 г (84%), жёлтые кристаллы, т.пл. 162.5–164°C (этанол). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.34 д ($1H$, CH_2 , J 19.5 Гц), 3.63 д ($1H$, CH_2 , J 19.5 Гц), 5.34 с ($2H$, CH_2), 7.26–7.52 м ($10H_{\text{аром}}$), 8.12–8.15 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.27–8.31 м ($2H_{\text{аром}}$), 13.56 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 49.5, 67.7, 123.1, 123.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 131.4, 133.7, 134.8, 138.1, 147.1, 149.8, 160.68, 166.9, 196.0. Найдено, %: C 64.73; H 4.31; N 9.41. $C_{24}H_{19}N_3O_6$. Вычислено, %: C 64.72; H 4.30; N 9.43.

4-Метилбензил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутаноат (3e). Выход 3.53 г (77%), жёлтые кристаллы, т.пл. 193.5–194.5°C (этанол). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.30 с ($3H$, CH_3), 3.41 с ($2H$, CH_2), 5.25 с ($2H$, CH_2), 7.17–7.23 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.28–7.33 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.36–7.39 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.50–7.58 м ($3H_{\text{аром}}$), 7.88–7.93 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.27–8.33 м ($2H_{\text{аром}}$), 11.79 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 21.2, 51.5, 67.0, 95.1, 123.5, 125.3, 128.5, 128.6, 129.5, 130.7, 132.9, 138.1, 141.0, 142.6, 146.6, 149.1, 161.1, 165.5. Найдено, %: C 65.36; H 4.60; N 9.17. $C_{25}H_{21}N_3O_6$. Вычислено, %: C 65.35; H 4.61; N 9.15.

4-Бромбензил-(*Z*)-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутаноат (3f). Выход 3.35 г (64%), белые кристаллы, т.пл. 177.5–178.5°C (этанол). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.41 с ($2H$, CH_2), 5.26 с ($2H$, OCH_2), 7.31–7.37 м ($5H_{\text{аром}}$), 7.55–7.59 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.88–7.93 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.27–8.32 м ($2H_{\text{аром}}$), 11.78 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 51.4, 66.2, 123.5, 125.3, 128.1, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9, 129.2, 130.4, 130.6, 130.7, 131.7, 131.7, 131.9, 135.4, 141.0, 142.6, 146.5, 149.2, 161.0, 165.5, 194.5. Найдено, %: C 54.96; H 3.45; N 8.03. $C_{24}H_{18}BrN_3O_6$. Вычислено, %: C 54.98; H 3.46; N 8.01.

Метил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутаноат (3g). Выход 3.11 г (83%), оранжевые кристаллы, т.пл. 172–172.5°C (этанол). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.28 с ($2H$, CH_2), 3.76 с ($3H$, CH_3), 7.26–7.34 м ($1H_{\text{аром}}$), 8.01–8.09 м ($4H_{\text{аром}}$), 8.32–8.39 м ($2H_{\text{аром}}$), 11.71 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 38.4, 52.97, 123.6, 123.7, 129.3, 130.5, 134.7, 135.8, 139.5, 143.1, 143.1, 146.8, 149.73, 162.35, 164.93, 187.47. Найдено, %: C 51.22; H 3.47; N 11.21; S 8.53. $C_{16}H_{13}N_3O_6S$. Вычислено, %: C 51.20; H 3.49; N 11.20; S 8.54.

4-Метилбензил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутаноат (3h). Выход 3.72 г (82%), жёлтые кристаллы, т.пл. 196–197°C (этанол). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.30 с ($3H$, CH_3), 3.28 с ($2H$, CH_2), 5.17 с ($2H$, CH_2), 7.11–7.32 м ($5H_{\text{аром}}$), 8.01–8.09 м ($4H_{\text{аром}}$), 8.25–8.32 м ($2H_{\text{аром}}$), 11.80 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 21.2, 67.1, 123.6, 128.5, 129.3, 129.3, 129.4, 129.5, 130.6, 130.9, 132.0, 133.1, 134.7, 134.9, 135.8, 136.1, 137.9, 139.6, 143.1,

164.2, 187.5. Найдено, %: С 59.33; Н 4.13; N 9.01; S 6.89. $C_{23}H_{19}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 59.35; Н 4.11; N 9.03; S 6.89.

4-Бромбензил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутаноат (3i). Выход 3.92 г (74%), белые кристаллы, т.пл. 193–194°C (этанол). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.61 с (2H, CH_2), 5.20 с (2H, CH_2), 7.27–7.34 м (3H_{аром}), 7.49–7.55 м (2H_{аром}), 8.03–8.06 м (4H_{аром}), 8.26–8.31 м (2H_{аром}), 11.81 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 38.3, 66.3, 121.8, 123.6, 129.3, 130.4, 130.6, 130.6, 131.7, 131.9, 134.7, 135.6, 135.8, 139.6, 143.0, 149.6, 164.1, 187.5. Найдено, %: С 49.81; Н 3.06; N 7.90; S 6.04. $C_{22}H_{16}BrN_3O_6S$. Вычислено, %: С 49.82; Н 3.04; N 7.92; S 6.05.

4-Метоксибензил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутаноат (3j). Выход 3.90 г (81%), белые кристаллы, т.пл. 182.5–184°C (этанол). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.74 с (3H, OCH_3), 4.63 с (2H, CH_2), 5.20 с (2H, CH_2), 6.84–6.92 м (3H_{аром}), 7.24–7.27 м (2H_{аром}), 8.02–8.09 м (4H_{аром}), 8.24–8.31 м (2H_{аром}), 11.81 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 38.3, 55.5, 66.9, 113.8, 120.2, 120.4, 123.6, 129.9, 130.0, 130.1, 130.6, 130.9, 134.7, 135.8, 137.6, 139.6, 143.1, 149.6, 149.6, 159.8, 164.2, 187.5. Найдено, %: С 57.37; Н 3.99; N 8.75; S 6.64. $C_{23}H_{19}N_3O_7S$. Вычислено, %: С 57.38; Н 3.98; N 8.73; S 6.66.

Исследование биологических свойств. Испытания анальгетической активности проводили в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ «Пермского государственного национального исследовательского университета». Анальгетическая активность была определена на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–22 г по методике термического раздражения «горячая пластинка» [63]. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластинку [64]. Исследования проводили через 30, 60, 90, 120 мин после введения соединения.

Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на горячей пластинке до момента возникновения оборонительного болевого рефлекса – обли-

зывания задних лапок или попытки оторвать все четыре лапы от поверхности пластинки. Время наступления этого рефлекса от начала помещения животного на пластинку измерялось в секундах (латентный период). Максимальной длительностью латентного периода (период cut off) выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий.

В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединение испытывалось на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными.

Контрольной группе животных вводили 2% крахмальную слизь. В качестве препаратов сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀), диклофенак натрия («Alfa Aesar®») в дозе 10 мг/кг. Результаты исследования анальгетической активности предоставлены в таблице.

Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединений **3a–j** определяли по методу Г.Н. Першина [65]. Соединения **3a–j** вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16–18 г в виде взвеси в 2% крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 сут. Для исследуемых соединений **3a–j** ЛД₅₀ составляет > 1500 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов соединения **3a–j** относятся к V классу практически нетоксичных препаратов [66]. Результаты исследования токсичности предоставлены в таблице.

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что первичные замещенные 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутаноаты обладают выраженной антиноцицептивной активностью и низкой токсичностью. Установлено, что полученные соединения более чем в 20 раз менее токсичны чем препарат сравнения диклофенак

Анальгетическая активность исследованных соединений **3a–j**

Соединение	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2 ч
Контроль	–	–	10.20±0.38
3a	50	> 1500	22.52±0.72
3b	50	> 1500	21.60±0.58
3c	50	> 1500	23.60±0.58
3d	50	> 1500	22.48±0.64
3e	50	> 1500	20.10±0.94
3f	50	> 1500	21.22±0.38
3g	50	> 1500	20.50±0.46
3h	50	> 1500	20.30±0.38
3i	50	> 1500	19.58±0.72
3j	50	> 1500	20.40±0.44
Метамизол натрия	93		16.60±3.40
Диклофенак натрия	10	74	26.20±0.96

^a Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0.05$.

натрия, используемый в медицинской практике. Обнаружено, что введение метильного заместителя и фенильного в 4 положение сложного эфира замещенной бутановой кислоты приводит к максимальному обезболивающему эффекту у соединения **3c**. Также установлено, что замена метильного заместителя на бензильный, а также его последующая модификация приводит к уменьшению анальгетического эффекта соединений **3d**, **e**, **f**. Минимальный анальгетический эффект был обнаружен в случае введения тиофен-2-ильного заместителя в положение сложного эфира замещенной бутановой кислоты соединения **3i**.

В ходе проведенных исследований обнаружены зависимости изменения анальгетического эффекта от структуры полученных соединений. Установлено, что все полученные в ходе выполнения проекта соединения относятся к V классу практически не токсичных препаратов, что подчеркивает перспективность их дальнейшего использования. Проведённые исследования показали перспективность проведения дальнейших исследований в данной области с целью поиска более активных соединений с низкой токсичностью.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Липин Дмитрий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2746-1395>

Шипиловских Сергей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8917-2583>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wong V.W.Y., Huang Y., Wei W.I., Wong S.Y.S., Kwok K.O. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2022**, *11*. doi 10.1186/s13756-021-01044-0
2. Ma Y., Frutos-Beltrán E., Kang D., Pannecouque C., De Clercq E., Menéndez-Arias L., Liu X., Zhan P. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 4514–4540. doi 10.1039/d0cs01084g
3. Maoyu X., Jun H., Liyang Y., Xiguan C., Xuyu Z., Yingying S. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 1664–3224. doi 10.3389/fimmu.2021.799428

4. Cao L., Zhu Y., Wang W., Wang G., Zhang Sh., Cheng H. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, 9, 2296–4185. doi 10.3389/fbioe.2021.798882
5. Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. *J. Nanobiotechnol.* **2022**, 20. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
6. Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. *J. Hematol. Oncol.* **2022**, 15. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
7. Bouz G., Doležal M. *Pharmaceuticals.* **2021**, 14, 1312. doi 10.3390/ph14121312
8. Samy K.E., Gampe C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, 62. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
9. Mouchlis V.D., Serra A., Muratov E.N., Lima M.N.N., Brooks W.H. *Advances in Drug.* Wuhan: SCIRP, **2021**.
10. Jhinjharia D., Kaushik A.C., Sahi S. *Chemoinformatics and Bioinformatics in the Pharmaceutical Sciences.* London: Academic Press. **2021**, 55–103. doi 10.1016/B978-0-12-821748-1.00009-9
11. Ciemny M., Kurcinski M., Kamel K., Kolinski A., Alam N., Schueler-Furman O., Kmiecik S. *Drug. Discov. Today.* **2018**, 23, 1530–1537. doi 10.1016/j.drudis.2018.05.006
12. Qureshi R., Zou B., Alam T., Wu J., Lee V., Yan H. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* **2022**. doi 10.1109/TCBB.2022.3141697
13. Bai Q., Liu S., Tian Y., Xu T., Jesús Banegas-Luna A., Pérez-Sánchez H., Huang J., Liu H., Yao X. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2021**, 1581. doi 10.1002/wcms.1581
14. Sehrish B., Abdul H., Mariya A.R., Shafia I., Jamshed I. *Curr. Med. Chem.* **2021**, 28, 4484–4498. doi 10.2174/0929867327666201027153617
15. Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2007**, 340, 315–319. doi 10.1002/ardp.200700043
16. Zhu G., Fu W., Han B., Shi J., Tong B., Cai Z., Zhi J., Dong Y. *Macromol. Rapid. Commun.* **2021**, 42, 2000463. doi 10.1002/marc.202000463
17. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 15788–15796. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
18. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **2017**, 53, 138–141. [Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 137–140.] doi 10.1134/S1070428017010274
19. Pelliccia S., Alfano A.I., Luciano P., Novellino E., Massarotti A., Tron G.C., Ravelli D., Giustiniano M. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 1981–1990. doi 10.1021/acs.joc.9b02709
20. Fu W., Shi J., Tong B., Cai Z., Zhi J., Dong Y. *Macromolecules.* **2019**, 52, 3319–3326. doi 10.1021/acs.macromol.9b00408
21. Горбунова И.А., Шаравьева Ю.О., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2022**, 92, 1520–1527. [Gorbunova I.A., Sharavyeva Yu.O., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., and Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, 92, 1899–1905.] doi 10.1134/S1070363222100048
22. Rios-Gutierrez M., Domingo L.R., Perez P. *RSC Adv.* **2015**, 5, 84797–84809. doi 10.1039/C5RA15662A
23. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. *Magn. Reson. Chem.* **2015**, 53, 853–856. doi 10.1002/mrc.4270
24. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Дмитриев М.В., Зверева О.В., Силайчев П.С., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2023**, 93, 188–199. [Igidov S.N., Turyshev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Dmitriev M.V., Zvereva O.V., Silaichev P.S., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93, 253–262.] doi 10.1134/S1070363223020044
25. Hu W., Li Z., Li J., Wu W., Liu H., Jiang H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3509. doi 10.1002/adsc.201700533
26. Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Ю. Егорова А.Ю. *ЖОХ.* **2012**, 48, 1230–1233. [Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov M.Y., Egorova A.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1229–1232.] doi 10.1134/s107042801209014x
27. Сюткина А.И., Шаравьева Ю.О., Чащина С.В., Шипиловских С.А., Игидов Н.М. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, 71, 496–501. [Siutkina A.I., Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ Chem. Bull.* **2022**, 71, 496–501.] doi 10.1007/s11172-022-3439-9
28. Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2021**, 91, 1587–1593. [Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, 91, 2025–2030.] doi 10.1134/S1070363221100157
29. Siutkina A.I., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Kizimova I.A., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1874–1881. doi 10.1134/s1070428021110105
30. Шипиловских С.А., Ваганова В.Ю., Махмудова Р.Р., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **2020**, 90, 513–521. [Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 90, 583–589.] doi 10.1134/S1070363220040040
31. Huang F., Liu Z., Wang Q., Lou J., Yu Z. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3660–3663. doi 10.1021/acs.orglett.7b01668
32. Rogova A., Karpov T.E., Gorbunova I.A., Sidorov R.Yu., Domracheva N., Rubtsov A.E., Shipilovs-

- kikh D.A., Muslimov A.R., Zyuzin M.V., Timin A.S., Shipilovskikh S.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**. doi 10.1021/acs.eurjmedchem.2c0xxx
33. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Дмитриев М.В., Зверева О.В., Силайчев П.С., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2023**, 93. [Igidov S.N., Turyshev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Dmitriev M.V., Zvereva O.V., Silaichev P.S., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93.]
34. Boichuk S., Galebikova A., Syuzov K., Dunaev P., Bikinieva F., Aukhadieva A., Zykova S., Igidov N., Gankova K., Novikova M., Kopnin P. *Molecules.* **2021**, 26, 5780. doi 10.3390/molecules26195780
35. Boichuk S., Galebikova A., Bikinieva F., Dunaev P., Aukhadieva A., Syuzov K., Zykova S., Igidov N., Ksenofontov A., Bocharov P. *Molecules.* **2021**, 26, 616. doi 10.3390/molecules26030616
36. Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. *Nature.* **2009**, 458, 914–918. doi 10.1038/nature07745
37. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **2014**, 50, 305–307. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 298–300.] doi 10.1134/S1070428014020286
38. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, 63, 2205–2207. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, 63, 2205–2207.] doi 10.1007/s11172-014-0722-4
39. Fernández-García Y., Horst S., Bassetto M., Brancalle A., Neyts J., Rogolino D., Sechi M., Carcelli M., Günther S., Rocha-Pereira J. *Antivir. Res.* **2020**, 183, 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
40. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. *Bioorg. Chem.* **2020**, 105, 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
41. Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 177–182. doi 10.1016/j.bmc.2011.11.014
42. Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **2018**, 54, 581–586. [Vasileva A.Y., Vaganov V.Y., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 582–587.] doi 10.1134/S1070428018040115
43. Singh K.S., Sharma R., Reddy P.A.N., Vonteddu P., Good M., Sundarrajan A., Choi H., Muthumani K., Kossenkova A., Goldman A.R., Tang H.Y., Totrov M., Cassel J., Murphy M.E., Somasundaram R., Herlyn M., Salvino J.M., Dotiwala F. *Nature.* **2021**, 589, 597–602. doi 10.1038/s41586-020-03074-x
44. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **2020**, 90, 708–714. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 90, 809–814.] doi 10.1134/S1070363220050084
45. Zhang K., Tran C., Alami M., Hamze A., Provot O. *Pharmaceuticals.* **2021**, 14, 779. doi 10.3390/ph14080779
46. Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шипиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2021**, 57, 1736–1743. [Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Yu., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1955–1960.] doi 10.1134/S1070428021120083
47. Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешникова Е.А., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2021**, 91, 1962–1968. [Lipin D.V., Denisova E.I., Devyatkin I.O., Okoneshnikova E.A., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, 91, 2469–2474.] doi 10.1134/S1070363221120161
48. Mohamed M.F.A., Youssif B.G.M., Shaykoon M.S.A., Abdelrahman M.H., Elsadek B.E.M., Aboraia A.S., Abu-Rahma G.E.A. *Bioorg. Chem.* **2019**, 91, 103127. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103127
49. Fyfe T.J., Zarzycka B., Lim H.D., Kellam B., Mistry S.N., Katrich V., Scammells P.J., Lane J.R., Capuano B. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 174–206. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01565
50. Fayed A.A., Alahmadi Y.M., Yousif M.N.M., Yousif N.M., Amer A.A., El-Faragy A.F., Ouf N.H., Gad F.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 1887–1895. doi 10.1134/s1070363219090251
51. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. *Chem. Biodivers.* **2019**, 16, 1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
52. Khalifa M.E., Algothami W.M. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1207, 127784. doi 10.1016/j.molstruc.2020.127784
53. Mahdavi B., Hosseini-Tabar S.M., Rezaei-Seresht E., Rezaei-Seresht H., Falanji F. *J. Iran. Chem. Soc.* **2020**, 17, 809–815. doi 10.1007/s13738-019-01813-0
54. Горбунова И.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2021**, 91, 1333–1339. [Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, 91, 1623–1628.] doi 10.1134/S1070363221090048
55. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *AIP Conf. Proc.* **2020**, 2280, 0018486. doi 10.1063/5.0018486
56. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 658–661. doi 10.1007/s10593-009-0334-3

57. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2022**, 92, 1378–1386. [Igidov S.N., Turyshhev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, 92, 1629–1636.] doi 10.1134/S1070363222090067
58. Шаравьёва Ю.О., Сюткина А.И., Чашина С.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р., Шипиловских С.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, 71, 538–542. [Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 71, 538–542.] doi 10.1007/s11172-022-3445-y
59. Горбунова И.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Новикова В.В., Дубровина С.С., Шипиловских Д.А., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2023**, 93, 8–15. [Gorbunova I.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Novikova V.V., Dubrovina S.S., Shipilovskikh D.A., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93, 8–15.] doi 10.1134/S1070363223010024
60. Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. *Photonics Nanostruct.* **2022**, 48, 1569–410. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
61. Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Yu., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1736–1743. doi 10.1134/S1070428021120083
62. Липин Д.В., Денисова Е.И., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОрХ*. **2022**, 58, 1354–1365. [Lipin D.V., Denisova E.I., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 1759–1768.] doi 10.1134/S1070428022120041
63. Eddy N.B., Leimbach D.J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1953**, 107, 385.
64. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ*. М.: Гриф и К. **2012**, 1.
65. Першин Г.Н. *Методы экспериментальной химиотерапии*. М.: Медицина. **1971**.
66. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. *Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник*. М.: Медицина. **1977**.
67. Бельский М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Ленинград: Медгиз. **1963**.

Decyclization of Substituted 3-(4-Nitrobenzoyl)hydrazono-3H-furan-2-ones under the Action of Primary Alcohols and Investigation of Analgesic Activity and Acute Toxicity of Reaction Products

D. V. Lipin^{a, b}, E. I. Denisova^{a, b}, D. A. Shipilovskikh^c, R. R. Makhmudov^a,
N. M. Igidov^b, and S. A. Shipilovskikh^{a, d, *}

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

^b Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya 2, Perm, 614990 Russia

^c Perm National Research Polytechnic University, Komsomolsky prosp., 29, Perm, 614990 Russia

^d ITMO University, School of Physics and Engineering, Kronverksky prosp., 49, St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received June 17, 2022; revised June 19, 2022; accepted June 21, 2022

The decyclization of substituted 3-(4-nitrobenzoyl)hydrazono-3H-furan-2-ones under the action of primary alcohols, which proceeds with the formation of the corresponding substituted 2-[2-(4-nitrobenzoyl)hydrazono]-4-oxobutanoates, has been studied. The analgesic activity and acute toxicity of the obtained compounds were studied, it was found that the obtained compounds exhibit a pronounced analgesic effect, and also have low toxicity. According to the drug toxicity classification, the obtained primary substituted 2-[2-(4-nitrobenzoyl)hydrazono]-4-oxobutanoates belong to class V of practically non-toxic drugs.

Keywords: 2,4-dioxobutanoic acids, 3-imino(hydrazono)-3H-furan-2-ones, analgesic activity, toxicity, alcohols

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ *N*-(2-ЦИКЛОАЛК-1-ЕН-1-ИЛ-6-МЕТИЛФЕНИЛ)-*N*-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-4-МЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОАМИДОВ В БЕНЗОКСАЗОЦИНЫ

© 2023 г. Р. Р. Гатауллин*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: gataullin@anrb.ru

Поступила в редакцию 16.06.2022 г.
После доработки 24.06.2022 г.
Принята к публикации 26.06.2022 г.

Приведены результаты исследования по синтезу бензоксазоцинов, конденсированных с циклоалкенами. Взаимодействием соответствующих *N*-тозил-2-(1-циклоалкен-1-ил)анилинов с 2-бромэтиловым эфиром уксусной кислоты синтезированы продукты замещения брома на ариламидную группу. Щелочным гидролизом полученные эфиры превращены в *N*-(2-циклоалк-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-(метилбензол)сульфонамиды. При взаимодействии этих амидов с молекулярным бромом образуются *N*-тозилаты бензо[*e*]циклоалка[*g*][1,4]оксазоцинов с преимущественной *aR**,*R**-стереохимией, которые в растворе медленно превращаются в *aS**,*R**-атропоизомеры достигая соотношения 2.7:1 в случае циклогексенильного, и 1.4:1 в случае циклопентенильного гомологов.

Ключевые слова: бензоксазоцин, атропоизомерия, 2-бромэтанол, толуолсульфонамид

DOI: 10.31857/S0514749223040110, **EDN:** ASZTUO

ВВЕДЕНИЕ

Бензоксазогетероциклы проявляют различные виды биологической активности [1–3], используются в качестве добавок к полимерам [4] и получены их комплексы с металлами [5]. Интерес представляют также арилконденсированные оксазоцины [6–10], некоторые из которых способны ингибировать биохимические процессы в клетках [11, 12], являются антитромботическими [13], анальгетическими агентами или модуляторами процессов нервной системы [14, 15]. Из природного источника - верхней части растения *Peristrophe lanceolaria* изолирован алкалоид со структурой бензоксазоцин-5-она [16]. Бензоксазоцины обычно получают, используя в качестве исходных соединений фталевую кислоту [17], 2-аминофенолы [18] и метатезис их *N,O*-бис-аллил прекурсоров

[19, 20], алкилфениловые эфиры [21], антраниловую кислоту [22], 2-аминобензиловый спирт [23]. Лактонизация *N*-(*орто*-алкенилфенил)глицинов, *N*-ацилалкениланилинов или 2-аминохалконов [24–27] также приводит к бензоксазоцинам. Применяя эти реакции можно синтезировать бензоксазоцины с различным расположением атомов азота и кислорода в гетероциклическом фрагменте.

Как известно [28], в семи- или восьмичленных арилконденсированных гетероциклах наличие элементов стереогенности способствует появлению атропоизомерии [29]. Она проявляется в виде равновесной смеси двух аксиальных диастереомеров [30–38] или же наблюдается необратимое превращение кинетического продукта реакции в термодинамически стабильный пространственный изомер [39].

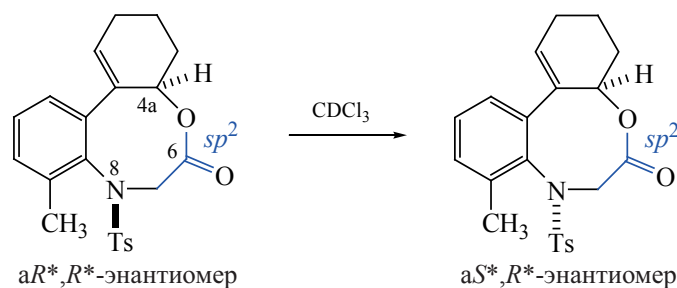


Рис. 1. Необратимая изомеризация aR^*,R^* -изомера в aS^*,R^* -изомер [39]

В N -арилсульфонил-бензо[e]циклогекса[g]-[1,4]оксазоцин-6-онах, полученных ранее [39] взаимодействием N -(2-циклогекс-1-ен-1-ил-6-метилфенил)- N -арилсульфонилглицинов с молекулярным бромом, при растворении их в $CDCl_3$ мы наблюдали последующую необратимую медленную аксиальную изомеризацию кинетического продукта циклизации, имеющего aR^*,R^* -стереохимию, в термодинамически более стабильный aS^*,R^* -атропоизомер (рис. 1).

В этом же исследовании как единственный аксиальный изомер был получен также цикlopента[g]-конденсированный (aS^*,R^*)-гомолог, который дальнейшим конформационным изменениям не подвергался. Очевидно, что в случае [39] лактонизация в восьмичленный бензоксазогетероцикл происходит за счёт образования новой $HC_{sp^3}^{4a}-O-C_{sp^2}^6$ -связи. С целью выявления роли гибридизации углеродного атома C^6 в эфирном звене оксазоцинового цикла на существование атропоизомерии и соотношение аксиальных изомеров, в представленной статье нами исследована реакция получения аналогичных бензоксазоцинов, в которых в простом $HC_{sp^3}^{4a}-O-C_{sp^3}^6H_2$ эфирном фрагменте конфигурация валентных электронов обоих углеродных атомов имеет sp^3 -гибридизацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

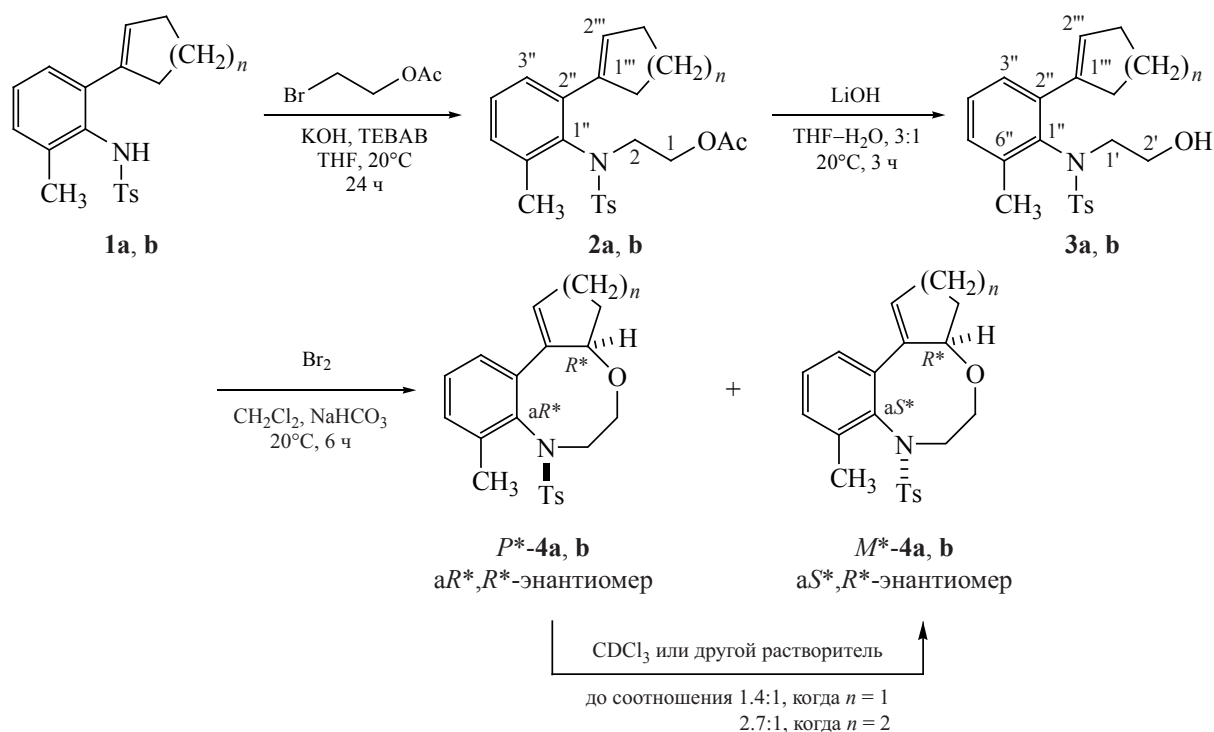
Для проведения этих исследований взаимодействием N -тозил-2-(1-циклопентен-1-ил)- **1a** [40] и N -тозил-2-(1-циклогексен-1-ил)-6-метиланилинов **1b** [39] с 2-хлорэтилацетатом в присутствии гидроксида калия и бромида триэтилбензиламмония (ТЕВАВ) в тетрагидрофуране синтезировали эфиры **2a, b**. Гидролизом эфиров **2a, b** в присутствии $LiOH$ в водном тетрагидрофуране (1:3) получали спирты **3a, b**. При взаимодействии с молекулярным бромом спирты **3a, b** подвергаются внутримо-

лекулярной этерификации с образованием смеси бензоксазоцинов P^* -**4a, b** и M^* -**4a, b**, которым, по аналогии с ранее полученными нами данными [39] приписаны предполагаемые aR^*,R^* - и aS^*,R^* -стереохимия заместителей (схема 1).

Оба гомолога бензоксазоцинов P^* -**4a, b** при нахождении в $CDCl_3$ или в другом растворителе медленно превращаются в аксиальные изомеры с aS^* -стереохимией по оси $Ag-N$ с сохранением R^* -конфигурации при хиральном атоме C^{3a} в случае цикlopентенильного **4a**, и C^{4a} в случае циклогексенильного **4b** производных. Ранее, на основании данных NOESY ЯМР 1H экспериментов [39], опираясь также на рентгеноструктурные исследования [24], стабильному 6-оксогомологу [39] бензоксазоцинов **4a** нами была приписана aS^*,R^* -стереохимия. По аналогии с этим, описываемый здесь значительно преобладающий вначале aR^*,R^* -конформер P^* -**4a** медленно превращается в aS^*,R^* -аналог M^* -**4a**.

Химические сдвиги некоторых ароматических, протонов оксазоцинового и карбоциклического фрагментов этих изомеров сильно различаются, что облегчает при таком медленном аксиальном превращении установление соотношения атропоизомеров M^* -**4a** и P^* -**4a** по изменению интегралов пиков этих протонов. Измерением интегралов сигналов протонов в спектре ЯМР 1H полученной сырой реакционной смеси установлено, что изомеры P^* -**4a** и M^* -**4a** образовались в соотношении 3:1. Построением кинетической кривой изменения концентрации веществ в смеси в растворе $CDCl_3$ установлено, что в её начальном участке происходит быстрое расходование изомера P^* -**4a**. По мере уменьшения концентрации этого изомера в смеси наблюдается замедление скорости изомеризации. Мы предполагаем, что содержание изомера P^* -**4a**

Схема 1



в смеси было намного выше, а за 6 ч реакции в хлористом метиле быстро уменьшилось из-за изомеризации в минорный аналог M^* -4a. Также было обнаружено, что, возможно, преобладающий изомер P^* -4a хуже растворяется в этаноле, чем минорный аналог M^* -4a. Это видно из рис. 2, a, который снят после кристаллизации реакционной смеси из EtOH, где, с учётом даже кратковременного повышения температуры почти до 80°C, способствующей увеличению скорости изомеризации P^* -4a в M^* -4a, соотношение изомеров составляет 4:1, а не исходные 3:1. После семидневного выдерживания раствора этой смеси кристаллов в CDCl₃ при комнатной температуре их соотношение становится 2:1 (рис. 2, b). По истечении 20 дней соотношение изомеров становится 1.4:1 и после этого практически не меняется. На рис. 2, c приведён этот же фрагмент спектра, снятый через 32 дня.

Измерением интегралов протонов в спектре ЯМР ¹H неочищенной реакционной смеси, полученной при взаимодействии спирта 3b с бромом, установлено значительное преобладание изомера P^* -4b (P^* -4b: M^* -4b ≈ 21:1). Отнесение продуктов реакции к соответствующим аксиальным изомерам осуществлено также на основании ра-

нее [39] полученных данных. Как в случае менее стабильных aR*,R*-6-оксогомологов [39] (рис. 1), так и в спектрах этих бензоксазоцинов 4b, у смеси aR*,R*-энантиомеров протоны H¹ и H^{4a} резонируют в более сильном поле, чем аналогичные сигналы aS*,R*-энантиомеров, изображенного на рис. 1, и M^* -4b (схема 1). На рис. 3, a приведен фрагмент спектра смеси изомеров P^* -4b и M^* -4b после кристаллизации из горячего этанола. Нагревание способствует повышению скорости изомеризации, и, поэтому, вероятно, при растворении в горячем спирте значительная часть аксиального изомера P^* -4b успевает превратиться в конформер M^* -4b, что приводит к изменению соотношения гетероциклов в выпавших кристаллах до 12:1. После 6 дней нахождения этой смеси кристаллов в дейтерохлороформе соотношение интегралов соответствующих пиков меняется на 5:1 (рис. 3, b). После 20 дней их соотношение становится ≈ 2.7:1 и после этого в данных условиях не меняется. На рис. 3, c приведён фрагмент спектра ЯМР ¹H этой смеси, находившейся в CDCl₃ в течение 30 дней.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты и растворители были использованы без дополнительной очистки. Препаративное хро-

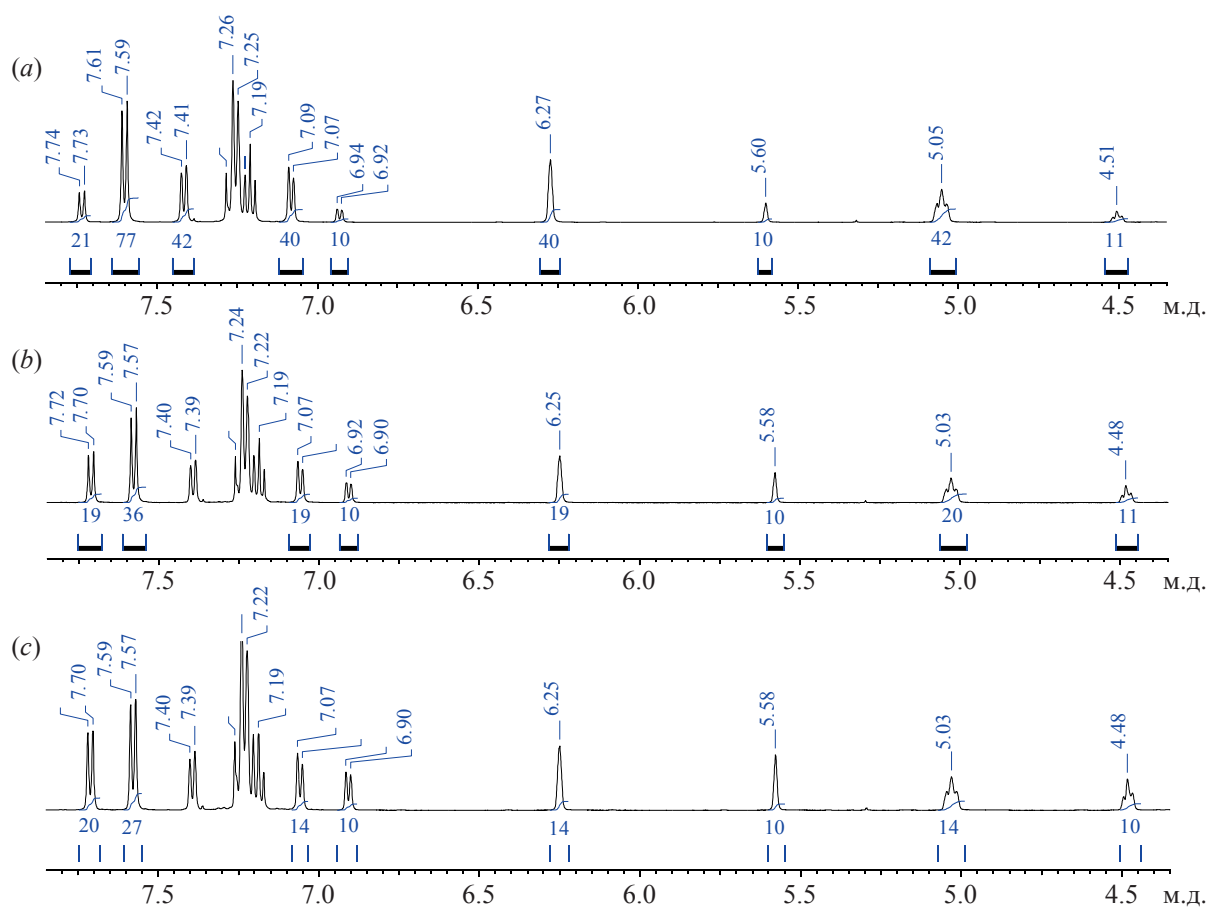


Рис. 2. Спектр раствора смеси P^* -4a и M^* -4a в CDCl_3 : (a) после кристаллизации полученной реакционной смеси из этанола (соотношение изомеров $\approx 4:1$); (b) раствор этой же смеси в CDCl_3 через 7 дней (соотношение изомеров $\approx 2:1$); (c) раствор этой же смеси в CDCl_3 через 32 дня (соотношение изомеров $\approx 1.4:1$)

матографическое разделение продуктов реакции проводили на силикагеле марки Kieselgel 60 (0.04–0.063 мм) (Macherey-Nagel GmbH & Co, KG) с последующим анализом методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ЗАО «Сорбполимер», г. Краснодар, Россия), проявлением парами йода. Температуры плавления определены на столике Boetius (VEB Wägetechnik Rapido) и не исправлены. ИК спектры записаны на спектрофотометре с преобразователем Фурье IR Prestige-21 (Shimadzu). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе Bruker Avance III (Bruker) при 500.13 и 125.13 МГц соответственно. Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовались методы гомо- и гетероядерной корреляции COSY, HMBC, HSQC и NOESY. Химический сдвиг в м.д. указан относительно сигналов растворителя, откалиброванных для CDCl_3 следующим образом: δ_{H} (CHCl_3) 7.26, δ_{C}

(CDCl_3) 77.2 м.д. Масс-спектры получены на приборе LCMS-2010EV (Shimadzu), колонка Luna $5\mu\text{C}$ (18) 150×4.6 мм, сорбент октадецилсилан, подвижная фаза $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$, 95:5 или $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$, 95:5. Элементный анализ выполнен на приборе CHNS Elemental Analyzer EURO EA-3000 (HEKAtech GmbH). Содержание галогена определяли колбовым методом Шёнигера с последующим потенциометрическим титрованием.

2-{{(2-Циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-[(4-метилфенил)сульфонил]амино}этилацетат (2a). К раствору 0.98 г (3 ммоль) тозилата 1a [40] в 10 мл тетрагидрофурана добавили 0.34 г (6 ммоль) тонкоизмельченного KOH и 0.81 г (3 ммоль) бромида триэтилбензиламмония. Суспензию перемешивали 5 мин и добавили 1.00 г (6 ммоль) 2-бромэтилового эфира уксусной кислоты. Перемешивание продолжили 72 ч. В течение этого времени наблю-

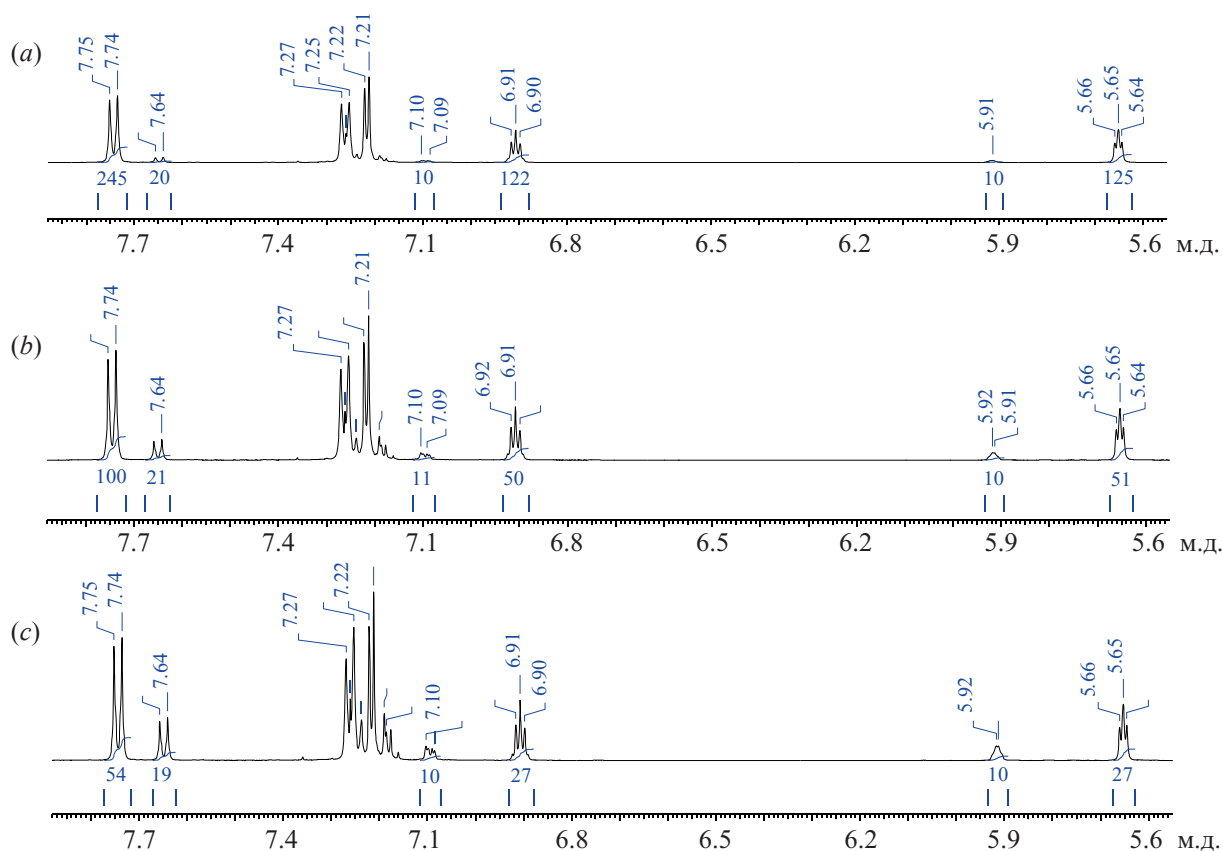


Рис. 3. Спектр раствора смеси P^*-4b и M^*-4b в $CDCl_3$: (a) после кристаллизации полученной реакционной смеси из этанола (соотношение изомеров $\approx 12:1$); (b) раствор этой же смеси в $CDCl_3$ через 6 дней (соотношение изомеров $\approx 5:1$); (c) через 30 дней (соотношение изомеров $\approx 2.7:1$)

дается постепенное выделение белого осадка. К реакционной смеси добавили 50 мл хлористого метилена и 15 мл воды, перемешивали 1 мин, переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, промывали водой (10 мл), сушили $MgSO_4$. После удаления растворителя и хроматографирования остатка на силикагеле для удаления смолистых веществ (элюент C_6H_6), получили 1.03 г (81%) эфира **2a** в виде вязкой прозрачной бесцветной массы. R_f 0.2 (C_6H_6). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1735, 1597, 1442, 1344, 1234, 1161, 1107, 1089, 1049, 977, 908, 815, 785, 715, 680, 659, 582, 570, 543. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.83–1.94 м, 2.36–2.41 м, 2.46–2.54 м, 2.65–2.71 м (6H, $C^{3''}H_2C^{4''}H_2C^{5''}H_2$), 1.87 с (3H, CH_3), 2.05 с (3H, CH_3), 2.45 с (3H, CH_3), 3.67 д.т (1H, H^{2A} , J 5.8, 14.6 Гц), 3.85 д.т (1H, H^{2B} , J 6.4, 14.6 Гц), 4.02 д.т (1H, H^{1A} , J 6.4, 11.3 Гц), 4.10 д.т (1H, H^{1B} , J 5.8, 11.3 Гц), 5.77 с (1H, $H^{2''}$), 7.07 д (2H, $H^{3''}$, $H^{5''}$, J 7.0 Гц), 7.15 т (1H, $H^{4''}$, J 7.0 Гц), 7.27 д (2H, $H^{3',5'}$,

J 8.2 Гц), 7.70 д (2H, $H^{2',6'}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.62, 20.55, 21.53 ($3CH_3$), 23.59, 33.65, 37.61 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$), 49.49 (C^2), 61.74 (C^1), 127.85, 129.25 ($C^{2',6'}$, $C^{3',5'}$), 128.00, 128.25, 130.01, 131.17 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{2''}$), 135.31, 138.66, 139.31, 140.61, 141.02, 142.74 (C^1 , C^4 , $C^{1''}$, $C^{2''}$, C^6 , $C^{1''}$), 169.84 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 414.1 (100) [$M+H$] $^+$. $C_{23}H_{27}NO_4S$.

2-{(2-Циклогекс-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-[(4-метилфенил)сульфонил]амино}этилацетат (2b). Получали аналогично вышеописанному из 1.02 г (3 ммоль) тозилата **1b** [39]. Экстрагировали 60 мл диэтилового эфира, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали 10 мл эфира. Объединённые эфирные фракции промывали водой (15 мл), сушили $MgSO_4$. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (30 г, элюент C_6H_6). Выделили 1.01 г (79%) соединения **2b** в виде про-

зрачной стекловидной массы. R_f 0.2 (C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} (KBr): 1747, 1734, 1598, 1494, 1456, 1436, 1388, 1367, 1338, 1305, 1286, 1238, 1211, 1155, 1138, 1107, 1089, 1051, 968, 910, 815, 788, 761, 742, 709, 696, 659, 601, 586, 574, 545. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.58–1.70 м, 1.92–2.09 м, 2.36–2.40 м (8H, $C^{3'''}H_2C^{4'''}H_2C^{5'''}H_2C^{6'''}H_2$), 1.82 с (3H, CH_3), 2.14 с (3H, CH_3), 2.45 с (3H, CH_3), 3.59–3.65 м, 3.85–3.94 м, 4.04–4.09 м (4H, H^{1A} , H^{1B} , H^{2A} , H^{2B}), 5.57–5.59 м ($1H$, $H^{2''}$), 6.96 д (1H, ArH, J 7.3 Гц), 7.08 д (1H, ArH, J 7.3 Гц), 7.14 т (1H, $H^{4''}$, J 7.3 Гц), 7.29 д (2H, $H^{3',5'}$, J 8.2 Гц), 7.75 д (2H, $H^{2',6'}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.98, 20.47, 21.51 ($3CH_3$), 21.83, 23.12, 25.21, 30.63 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{6''}$), 49.23 (C^2), 61.60 (C^1), 127.87, 129.23 ($C^{2',6'}$, $C^{3',5'}$), 128.00, 128.01, 128.19, 129.62 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{2''}$), 135.65, 135.97, 138.52, 139.38, 142.69, 145.87 (C^1 , C^4 , C^1 , C^2 , C^6 , C^1), 169.80 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 428.3 (100) [$M + H$] $^+$, 273.2 (40). $C_{24}H_{29}NO_4S$.

***N*-(2-Циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-метилбензолсульфон-амид (3a).** К раствору 0.83 г (2 ммоль) эфира **2a** в 30 мл ТГФ добавляли раствор 0.42 г (10 ммоль) $LiOH \cdot H_2O$ в 10 мл воды и реакционную смесь интенсивно перемешивали 3 ч на магнитной мешалке. Добавляли 10 мл воды, 70 мл хлористого метилена, перемешивали, органический слой отделяли, промывали водой (10 мл), сушили $MgSO_4$. Растворитель упаривали в вакууме, продукт очищали хроматографированием остатка на силикагеле (3 г, элюент C_6H_6). Выход 0.62 г (83%). Вязкая бесцветная прозрачная масса. R_f 0.1 (C_6H_6). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.84–1.90 м, 2.36–2.40 м, 2.46–2.53 м, 2.63–2.69 м (6H, $C^{3'''}H_2C^{4'''}H_2C^{5'''}H_2$), 2.01 с (3H, CH_3), 2.45 с (3H, CH_3), 3.50–3.72 м (4H, H^{1A} , H^{1B} , H^{2A} , H^{2B}), 5.86 с (1H, $H^{2''}$), 7.07 т (2H, $H^{3''}$, $H^{5''}$, J 7.0 Гц), 7.14 т (1H, $H^{4''}$, J 7.0 Гц), 7.27 д (2H, $H^{3',5'}$, J 8.2 Гц), 7.71 д (2H, $H^{2',6'}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.55, 21.56 ($2CH_3$), 23.47, 33.69, 37.90 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$), 54.19 (C^1), 60.31 (C^2), 127.91, 128.07, 130.23, 131.46 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{2''}$), 128.07, 129.33 ($C^{2',6'}$, $C^{3',5'}$), 135.96, 138.16, 138.92, 140.89, 141.18, 143.05 (C^1 , C^4 , C^1 , C^2 , C^6 , C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 372.1 (100) [$M + H$] $^+$. $C_{21}H_{25}NO_3S$.

***N*-(2-Циклогекс-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-метилбензолсульфонамид (3b).** Получали аналогично спирту **3a** из 0.86 г (3 ммоль) эфира **2b**. Выход 0.62 г (80%). В виде

вязкой бесцветной прозрачной стекловидной массы. R_f 0.1 (C_6H_6). При медленном улетучивании хлористого метилена из раствора соединения **3b** образовались кристаллы на стенках колбы. Т.пл. 137–139°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.54–1.65 м, 1.89–1.93 м, 2.04–2.08 м, 2.34–2.40 м (8H, $C^{3'''}H_2C^{4'''}H_2C^{5'''}H_2C^{6'''}H_2$), 2.12 с (3H, CH_3), 2.46 с (3H, CH_3), 3.56–3.64 м (4H, H^{1A} , H^{1B} , H^{2A} , H^{2B}), 5.60 с (1H, $H^{2''}$), 6.97 д (1H, ArH, J 7.3 Гц), 7.07 д (1H, ArH, J 7.3 Гц), 7.14 т (1H, ArH, J 7.3 Гц), 7.29 д (2H, $H^{3',5'}$, J 8.2 Гц), 7.76 д (2H, $H^{2',6'}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.95, 21.56 ($2CH_3$), 21.77, 23.08, 25.23, 30.90 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{4''}$), 53.98 (C^1), 60.22 (C^2), 127.92, 127.95, 128.15, 129.91 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{2''}$), 128.21, 129.31 ($C^{2',6'}$, $C^{3',5'}$), 136.13, 136.30, 137.83, 138.81, 142.95, 146.22 (C^1 , C^4 , C^1 , C^2 , C^6 , C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 386.1 (100) [$M + H$] $^+$. $C_{22}H_{27}NO_3S$

8-Метил-7-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3,3a,5,6,7-гексагидробензо[*e*]циклопента[*g*]-[1,4]оксазоцин в виде смеси *aR,*R**- и *aS**,*R**-диастереомеров *P**-4a и *M**-4a в соотношении 4:1.** К раствору 0.37 г (1 ммоль) спирта **3a** в 5 мл хлористого метилена прибавили 0.82 г (10 ммоль) гидрокарбоната натрия и при перемешивании на магнитной мешалке в течение 1 мин прибавляли 0.16 г (1 ммоль) Br_2 в 1 мл CCl_4 . Каждая прибавленная капля мгновенно обесцвечивается. Перемешивание продолжили ещё 6 ч. После этого к реакционной смеси при перемешивании добавляли воду (10 мл), продукт экстрагировали хлористым метиленом (40 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), сушили $MgSO_4$. После удаления растворителя в вакууме получили 0.37 г (100%) сырой, по спектральным данным практически чистой смеси продуктов *P**-4a и *M**-4a в соотношении 3:1 в виде пены. Кристаллизация этой пены из горячего этанола (2 мл) дает смесь продуктов *P**-4a и *M**-4a с выходом 0.28 г (76%) в соотношении 4:1 в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 135–138°C (EtOH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ_H и $\delta_{H'}$ (0.8H:0.2H'), м.д.: 1.22–1.35 м, 1.61–1.70 м, 2.01–2.09 м, 2.11–2.21 м, 2.32–2.36 м (4H, H^{2A} , H^{2A} , H^{2B} , H^{2B} , H^{3A} , H^{3A} , H^{3B} , H^{3B}), 1.79 с (2.4H, CH_3), 2.42 с (0.6H, CH_3), 2.43 с (0.6H, CH_3), 2.45 с (2.4H, CH_3), 3.23–3.29 м (1.2H, H^{6A} , H^{6A} , H^{6B}), 3.81–3.87 м (1H, H^{6B} , H^{5A}), 4.03 д.т (0.8H, H^{5A} , J 3.0, 12.3 Гц), 4.24–4.23 м (1H, H^{5B} , H^{5B}), 4.49–4.52 м (0.2H,

H^{3a}), 5.04–5.07 м (0.8H, H^{3a}), 5.60 с (0.2H, H¹), 6.27 с (0.8H, H¹), 6.93 д (0.2H, ArH', *J* 7.0 Гц), 7.08 д (0.8H, ArH, *J* 7.3 Гц), 7.19–7.26 м (2H, ArH, ArH'), 7.42 д (0.8H, ArH, *J* 7.6 Гц), 7.60 д (1.6H, ArH, *J* 8.2 Гц), 7.74 д (0.4H, ArH', *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C и δ_{C'} (0.8C:0.2 C'), м.д.: 17.78, 21.52 (2CH₃), 18.72, 21.49 (2C'H₃), 28.58, 34.08 (C², C³), 30.26, 30.29 (C², C³), 52.04 (C⁶), 54.53 (C⁶), 63.13 (C⁵), 70.27 (C⁵), 88.63 (C^{3a}), 89.58 (C^{3a}), 127.34, 129.54 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 127.86, 127.99 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 127.82, 128.58, 130.37, 130.58 (C¹, C⁹, C¹⁰, C¹¹), 128.41, 128.81, 131.04, 134.94 (C¹, C⁹, C¹⁰, C¹¹), 134.81, 138.97, 140.14, 141.23, 142.61, 143.51 (C^{7a}, C⁸, C^{11a}, C^{11b}, C^{1'}, C^{4'}), 135.83, 137.44, 138.26, 138.29, 143.34, 146.16 (C^{7a}, C⁸, C^{11a}, C^{11b}, C^{1'}, C^{4'}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 370.1 (100) [*M* + H]⁺, 214.4 (45). C₂₁H₂₃NO₃S.

9-Метил-8-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,4,4а,6,7,8-гексагидро-3H-дибензо[е,г][1,4]оксазоцин (P*-4b). Получали аналогично смеси изомеров P*-4a и M*-4a из 0.39 г (1 ммоль) спирта 3b в виде белой пены. Выход 0.38 г (100%) практически чистой сырой смеси изомеров P*-4b и M*-4b в соотношении 21:1. Полученную пенообразную массу растворяли в 1 мл горячего этанола, выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывали. Выход 0.33 г (85%). После кристаллизации соотношение изомеров P*-4b и M*-4b изменилось на 12:1. Бесцветные кристаллы с т.пл. 158–160°C (EtOH). ИК спектр (KBr, вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 1597, 1336, 1219, 1155, 1101, 1083, 1066, 1051, 970, 958, 896, 873, 815, 783, 748, 713, 665, 651, 594, 563, 542, 501. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.23–1.29 м, 1.41–1.47 м, 1.58–1.66 м, 1.76–1.84 м, 1.89–1.94 м (6H, CH₂CH₂CH₂), 2.33 с (3H, CH₃), 2.41 с (3H, CH₃), 3.18–3.22 м (2H, H^{6A}, H^{7A}), 3.68 т (1H, H^{4a}, *J* 4.0 Гц), 3.90 д.т (1H, H^{7B}, *J* 4.0, 13.8 Гц), 4.03 д.д.д (1H, H^{6B}, *J* 4.0, 10.0, 14.0 Гц), 5.65 т (1H, H¹, *J* 3.5 Гц), 6.91 т (1H, ArH, *J* 4.5 Гц), 7.21 д (2H, ArH, *J* 4.5 Гц), 7.26 д (2H, ArH, *J* 7.9 Гц), 7.74 д (2H, ArH, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.02, 25.77, 30.16 (C², C³, C⁴), 18.97 (CH₃), 21.48 (CH₃), 51.66 (C⁷), 66.64 (C⁶), 77.96 (C^{4a}), 127.68, 129.16 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 128.20, 128.99, 130.59 (C¹⁰, C¹¹, C¹²), 131.70 (C¹), 135.16, 137.85, 138.87, 139.52, 142.71, 146.09 (C^{8a}, C⁹, C^{12a}, C^{12b}, C^{1'}, C^{4'}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 384.1 (100) [*M* + H]⁺, 228.1 (95) [*M* – H₃CC₆H₄SO₂]⁺. C₂₂H₂₅NO₃S.

9-Метил-8-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,4,4а,6,7,8-гексагидро-3H-дибензо[е,г][1,4]оксазоцин (M*-4b). Смесь изомеров M*-4b и P*-4b (50 мг) в CDCl₃, в котором преобладает aR*,R*-стереоизомер P*-4b, выдерживали при комнатной температуре 45 сут или нагревали при температуре 60°C 30 ч. Затем в этом же растворителе снимали спектры ЯМР. Растворитель упаривали в вакууме. Аморфная масса в виде белой пены. *R*_f 0.2 (C₆H₆). Спектр ЯМР выписан из смеси стереоизомеров M*-4b:P*-4b в соотношении ≈ 2.6:1 вычитанием сигналов изомера P*-4b. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.74–1.78 м, 1.90–1.95 м, 2.10–2.15 м, (6H, CH₂CH₂CH₂), 1.97 с (3H, CH₃), 2.43 с (3H, CH₃), 3.24 д.т (1H, H^{7A}, *J* 8.5, 14.6 Гц), 3.79–3.81 м (2H, H^{6A}, H^{7B}), 4.22 д.т (1H, H^{6B}, *J* 1.5, 14.6 Гц), 4.26–4.30 м (1H, H^{4a}), 5.89 к (1H, H¹, *J* 2.2 Гц), 7.10 д.д (1H, ArH, *J* 2.0, 7.4 Гц), 7.25 д (2H, ArH, *J* 8.2 Гц), 7.65 д (2H, ArH, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.28, 25.54, 30.90 (C², C³, C⁴), 20.99, 21.52 (2CH₃), 53.09 (C⁷), 70.57 (C⁶), 81.27 (C^{4a}), 127.42, 129.44 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 128.12, 128.41, 128.63, 130.22, (C¹, C¹⁰, C¹¹, C¹²), 137.05, 137.93, 138.71, 141.97, 142.12, 143.26 (C^{8a}, C⁹, C^{12a}, C^{12b}, C^{1'}, C^{4'}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 384.1 (75) [*M* + H]⁺, 228.1 (100) [*M* – H₃CC₆H₄SO₂]⁺. C₂₂H₂₅NO₃S.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При взаимодействии *N*-(2-циклоалк-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-метилбензолсульфонамидов с молекулярным бромом как и в случае ранее описанных [39] *N*-арилсульфонил-*N*-[6-(1-циклоалкен-1-ил)-2-метилфенил]глицинов, образуются *N*-тозилаты гексагидробензо[е]-циклоалка[г][1,4]оксазоцинов. Первоначально, как и в ранее описанном [39] случае образуется aR*,R*-конформер в качестве преобладающего продукта реакции, который частично медленно трансформируется в аксиальный изомер с aS*,R*-стереохимией. Отмечается влияние на соотношение aR*,R*- и aS*,R*-аксиальных изомеров вида гибридизации валентных орбиталей углеродного атома C⁵ в случае конденсированного с циклопентеном и C⁶ в случае конденсированного с циклогексеном оксазоцинового цикла молекулы. Равновесные соотношения синтезированных в настоящей статье бензоксазоцинов, где эти атомы *sp*³-гибридизованы, и описанных ранее [39] гекса-

гидробензоксазоцинонов с sp^2 -гибридизованными атомами C^5 (или C^6) углеродными атомами отличаются. В случае, синтезированных в данной статье, конденсированных с циклопентеном бензоксазоцинонов в реакционной смеси обнаруживаются как aR^*,R^* -, так и aS^*,R^* -аксиальный изомер, тогда как в случае [39] бензоксазоцин-5-онового аналога был представлен единственный aS^*,R^* -конформер. В ранее [39] синтезированных конденсированных с циклогексеном бензоксазоцин-6-онах, где углеродный атом C^6 sp^2 -гибридизован, наблюдается необратимая полная изомеризация aR^*,R^* -конформера в aS^*,R^* -аналог независимо от природы алкил- или арилсульфонильной группы при атоме азота. Электронная конфигурация при атоме C^6 в синтезированных в данной статье аналогичных бензоксазоцинах имеет sp^3 -гибридизацию. Эти гетероциклы в растворе существуют в виде равновесной смеси изомеров (соотношение aR^*,R^* - и aS^*,R^* -конформеров $\approx 2.7:1$).

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» Уфимского института химии РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках программы «Новые подходы и усовершенствование известных стратегий направленного синтеза поли-, би- и моноциклических N,N -, N,O -, S,O -содержащих гетероциклов с выявлением их биологической, антикоррозионной активностей и разработкой технологии практической реализации полученных соединений с соответствующими свойствами», государственное задание (номер госрегистрации темы в ЕГИСУ 122031400274-4).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гатауллин Раил Рафкатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3269-2729>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanessian S., Jennequin T., Boyer N., Babonneau V., Soma U., la Cour C.M., Millan M.J., De Nanteuil G.

- ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 550–555. doi 10.1021/ml400528y
2. Colarusso S., Conte I., Di Filippo M., Ercolani C., Mackay A.C., Palumbi M.C., Rico Ferreira M.R., Stansfield I., Zaramella S., Narjes F., Habermann J. *Synlett.* **2011**, 1527–1532. doi 10.1055/s-0030-1260790
3. Mitra S., Banerjee T.S., Hota S.K., Bhattacharya D., Das S., Chattopadhyay P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1713–1720. doi 10.1016/j.ejmech.2011.02.024
4. Liu J., Agag T., Ishida H. *Polymer.* **2010**, 51, 5688–5694. doi 10.1016/j.polymer.2010.08.059
5. Попов Л.Д., Зайченко Н.Л., Венидиктова О.В., Валова Т.М., Барачевский В.А., Шиенок А.И., Кольцова Л.С., Левченков С.И., Коган В.А. *ЖОХ.* **2014**, 84, 843–847. [Popov L.D., Zaichenko N.L., Venidiktova O.V., Valova T.M., Barachevskii V.A., Shienok A.I., Kol'tsova L.S., Levchenkov S.I., Kogan V.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84, 934–938.] doi 10.1134/S1070363214050259
6. Moghaddam F.M., Taheri S., Mirjafary Z., Saeidian H., Kiamehr M., Tafazzoli M. *Helv. Chim. Acta.* **2011**, 94, 142–147. doi 10.1002/hlca.201000144
7. Шинкевич Е.Ю., Новиков М.С., Хлебников А.Ф., Костиков Р.Р., Kopf J., Magull J. *ЖОХ.* **2007**, 43, 1071–1084. [Shinkevich E.Yu., Novikov, M.S., Khlebnikov A.F., Kostikov R.R., Kopf J., Magull J. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 1065–1079.] doi 10.1134/S1070428007070214
8. Girgis A.S., Hosni H.M. *J. Chem. Res.* **2006**, 274–276. doi 10.3184/030823406776894274
9. Bremner J.B., Browne E.J., Gunawardana I.W.K. *Austral. J. Chem.* **1984**, 37, 129–141. doi 10.1071/CH9840129
10. Berg S.S., Toft M.P. *Synth. Commun.* **1976**, 6, 175–183. doi 10.1080/00397917608072628
11. Dockendorff C., Faloon P.W., Pu J., Yu M., Johnston S., Bennion M., Penman M., Nieland T.J.F., Dandapani S., Perez J.R., Munoz B., Palmer M.A., Schreiber S.L., Krieger M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2100–2105. doi 10.1016/j.bmcl.2015.03.073
12. Miki T., Kori M., Fujishima A., Mabuchi H., Tozawa R., Nakamura M., Sugiyama Y., Yukimasa H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 385–400. doi 10.1016/S0968-0896(01)00289-9
13. Mishra J.K., Samanta K., Jain M., Dikshit M., Panda G. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 244–247. doi 10.1016/j.bmcl.2009.10.126
14. Sanga M., Banach J., Ledvina A., Modi N.B., Mittur A. *Xenobiotica.* **2016**, 46, 1001–1016. doi 10.3109/00498254.2015.1136989

15. Schaefer G.I., Perez J.R., Duvall J.R., Shamji A.F., Schreiber S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9675–9680. doi 10.1021/ja400034k
16. Prapalert W., Santiarworn D., Liawruangrath S., Liawruangrath B., Pyne S.G. *Nat. Prod. Commun.* **2014**, *9*, 1433–1435. doi 10.1177/1934578X1400901008
17. Jangili P., Das B. *Synlett.* **2016**, *27*, 924–928. doi 10.1055/s-0035-1561203
18. Baimuratov M. R., Leonova M.V., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 298–304. doi 10.1007/s10593-021-02907-5
19. Taher A., Aderibigbe B.A., Morgans G.L., Madeley L.G., Khanye S.D., der Westhuizen L., Fernandes M.A., Smith V.J., Michael J.P., Green I.R., van Otterlo W.A.L. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 2038–2047. doi 10.1016/j.tet.2012.12.043
20. van Otterlo W.A.L., Morgans G.L., Khanye S.D., Aderibigbe B.A.A., Michael J.P., Billing D.G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9171–9175. doi 10.1016/j.tetlet.2004.10.108
21. Lakshmi Ch.S., Rehman H., Rao A.B. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 611–613. doi 10.1007/s00706-008-0101-7
22. Ibrahim N.M., Yosef H.A.A., Yakout E.-S.M.A., Mahran M.R.H. *Phosphorus, Sulfur-Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 1124–1138. doi 10.1080/10426500902855133
23. Rujirawanich J., Gallagher T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5494–5496. doi 10.1021/ol9023453
24. Gataullin R.R., Mescheryakova E.S., Sultanov R.M., Fatykhov A.A., Khalilov L.M. *Synthesis.* **2019**, *51*, 3485–3490. doi 10.1055/s-0039-1689971
25. Гатауллин Р.Р. *ЖОХ.* **2021**, *91*, 1213–1224. [Gataullin R.R. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1484–1493.] doi 10.1134/S1070363221080090
26. Agejas J., Delgado F., Vaquero J.J., García-Navío J.L., Lamas C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8025–8027. doi 10.1016/S0040-4039(02)01974-3
27. Gao Y.-Q., Hou Y., Zhu L., Chen J., Li R., Zhang S.-Y., He Y.-P., Xie W. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 6739–6742. doi 10.1039/D0CC02416C
28. Гатауллина А.Р., Гатауллин Р.Р. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 1070–1101. [Gataullina A.R., Gataullin R.R. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 1255–1284.] doi 10.1134/S1070363220070130
29. Siegel J.S. *Synlett.* **2018**, *29*, 2122–2125. doi 10.1055/s-0037-1610998
30. Tanaka R., Makino K., Tabata H., Oshitari T., Natsugari H., Takahashi H. *Synthesis.* **2021**, *53*, 4682–4688. doi 10.1055/s-0040-1720865
31. Tabata H., Tsuji Y., Yoneda T., Tasaka T., Oshitari T., Takahashi H., Natsugari H. *Synlett.* **2018**, *29*, 2141–2146. doi 10.1055/s-0037-1609868
32. Tabata H., Yoneda T., Oshitari T., Takahashi H., Natsugari H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6264–6270. doi 10.1021/jo401020y
33. Burke E.W.D., Morris G.A., Vincent M.A., Hilliera I.H., Clayden J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 716–719. doi 10.1039/C1OB06490H
34. Tabata H., Wada N., Takada Y., Oshitari T., Takahashi H., Natsugari H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5123–5131. doi 10.1021/jo2008725
35. Ishichi Y., Ikeura Y., Natsugari H. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 4481–4490. doi 10.1016/j.tet.2004.01.097
36. Albert J.S., Ohnmacht C., Bernstein P.R., Rumsey W.L., Aharony D., Masek B.B., Dembofsky B.T., Koether G.M., Potts W., Evenden J.L. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 4337–4347. doi 10.1016/j.tet.2004.03.054
37. Natsugari H., Ikeura Y., Kamo I., Ishimaru T., Ishichi Y., Fujishima A., Tanaka T., Kasahara F., Kawada M., Doi T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3982–3993. doi 10.1021/jm990220r
38. Tabata H., Akiba K., Lee S., Takahashi H., Natsugari H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4871–4874. doi 10.1021/ol801968b
39. Gataullin, R.R. *Tetrahedron.* **2021**, *96*, 132388. doi 10.1016/j.tet.2021.132388
40. Кириллова И.А., Залимова М.А., Мулюкова Р.В., Вахитова Ю.В., Хуснитдинов Р.Н., Гатауллин Р.Р. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 390–396. [Kirillova I.A., Zalimova M.M., Mulyukova R.V., Vakhitova Yu.V., Khusnitdinov R.N., Gataullin R.R. *Rus. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 418–424.] doi 10.1134/S1070363218030076

Heterocyclisation of *N*-(2-Cycloalk-1-en-1-yl-6-methylphenyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamides to Benzoxazocines

R. R. Gataullin*

Ufa Institute of Chemistry of Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

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

Received June 16, 2022; revised June 24, 2022; accepted June 26, 2022

The article cover the results of a study on the synthesis of benzoxazocines condensed with cycloalkenes. By reacting the corresponding *N*-tosyl-2-(1-cycloalken-1-yl)anilines with 2-bromoethyl ester of acetic acid, the products of substitution of bromine for the arylamide group were synthesized. The resulting esters were converted by alkaline hydrolysis into *N*-(2-cycloalk-1-en-1-yl-6-methylphenyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-(methylbenzene)-sulfonamides. The interaction of these amides with molecular bromine gives benzo[*e*]cycloalka[*g*][1,4]oxazocine *N*-tosylates with predominant a*R**,*R**-stereochemistry, which in solution slowly turn into a*S**,*R**-atropisomers reaching a ratio of 2.7:1 in the case of cyclohexenyl and 1.4:1 in the case of cyclopentenyl homologues.

Keywords: benzoxazocine, atropisomerism, 2-bromoethanol, toluenesulfonamide

СИНТЕЗ 1-АНТИПИРИЛ-1H-ПИРРОЛ-2-ОНОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ N-АНТИПИРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЕНАМИНОВ С ОКСАЛИЛХЛОРИДОМ

© 2023 г. Е. С. Денисламова^{a,*}, В. А. Лядов^a, Д. Е. Макрушин^a, В. Г. Рябов^a,
М. В. Дмитриев^b, А. Н. Масливец^b

^a ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»,
Россия, 614990 Пермь, Комсомольский просп., 29

^b ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614068 Пермь, ул. Букирева, 15

*e-mail: katherin85@rambler.ru

Поступила в редакцию 15.07.2022 г.

После доработки 27.07.2022 г.

Принята к публикации 28.07.2022 г.

Метил 4-арил-2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-иламино)-4-оксо-2-бутеноаты реагируют с оксалилхлоридом с образованием метил 3-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-5-оксо-2-хлор-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов, которые гидролизуются до метил 3-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2,4-дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов, структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: моноциклические 1H-пиррол-2,3-дионы, антипирин, нуклеофильные превращения, оксалилхлорид, α-енаминоэфиры, PCA

DOI: 10.31857/S0514749223040122, **EDN:** АТАООЕ

ВВЕДЕНИЕ

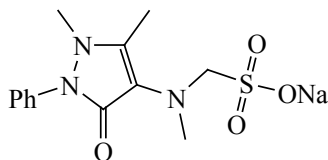
Соединения, молекулы которых содержат в структуре антипирильный фрагмент, могут обладать противовоспалительными и анальгетическими свойствами, например, практически значимыми являются анальгин и аминофеназон [1].

В работах [2, 3] описаны методы синтеза, противовоспалительная и анальгетическая активность енаминов, содержащих антипирильный фрагмент – метил 4-арил-2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фе-

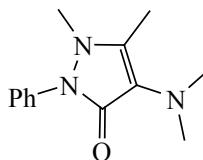
нил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-иламино)-4-оксо-2-бутеноатов.

Известно, что метил 2-арил-4-ароил-4-оксо-2-бутеноаты при взаимодействии с оксалилхлоридом образуют метил 1-арил-4-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилаты [4]. На их основе получен широкий ряд новых гетероциклических соединений, обладающих выраженной биологической активностью [4].

С целью получения метил 4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов, содержащих у

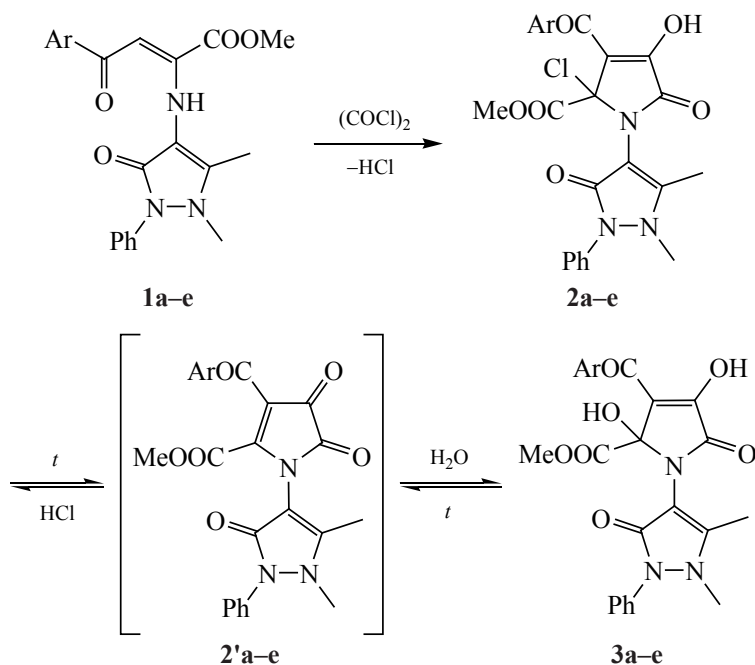


Анальгин



Аминофеназон

Схема 1



Ar = Ph (a), 4-MeOC₆H₄ (b), 4-MeC₆H₄ (c), 4-ClC₆H₄ (d), 4-BrC₆H₄ (e).

атома азота антипирильный заместитель, нами изучено взаимодействие метил 4-арил-2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-иламино)-4-оксо-2-бутеноатов с оксалилхлоридом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При кипячении раствора метил 4-арил-2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-иламино)-4-оксо-2-бутеноатов **1a-e** и оксалилхлорида в безводном дихлорметане в течение 5–10 мин вместо ожидаемых метил 3-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов **3a-e** образуются метил 3-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-5-оксо-2-хлор-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилаты **2a-e** (схема 1).

Карбоксилаты **2a-e** – светло-желтые кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, ДМФА, ацетонитриле, труднорастворимые в этилацетате и ацетоне, нерастворимые в воде и алканах, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором хлорида железа(III).

Уменьшение времени проведения реакции, разбавление, понижение температуры не изменяют ее направления.

При кипячении соединений **2a-e** в среде толуола в течение 30 мин и добавлении в полученный раствор 0.03 мл воды в 5 мл ТГФ образуются метил 3-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилаты **4a-e** (схема 1), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **4e** (см. рисунок).

Соединения **4a-e** – бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМФА, ДМСО, ацетоне, труднорастворимые в хлороформе, толуоле, нерастворимые в воде и алканах, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором хлорида железа(III).

Согласно данным РСА соединение **4e** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с хлороформом в соотношении 1:1 (молекула хлороформа на рисунке не изображена). Пиррольный и пиразольный циклы плоские в пределах 0.03 Å,

Метил 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-3-(4-метилбензоил)-4-гидрокси-5-оксо-2-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилат (2с). Синтезирован аналогично соединению **2а** из 2.024 г (5.5 ммоль) енамина **1с** и 0.699 г (5.5 ммоль) оксалилхлорида. Выход 2.423 г (89%), т.пл. 177–179°C (разл., дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.18 с (3H, MeC), 2.39 с (3H, MeC₆H₄), 3.21 с (3H, MeN), 3.64 с (3H, OMe), 7.31–7.72 м (9H, Ph, C₆H₄), 12.13 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.6, 21.1, 35.2, 52.5, 101.3, 119.6, 124.4, 126.8, 128.6, 129.0, 129.1 (2C), 134.5, 135.1, 143.0, 155.0, 161.2 (2C), 164.9, 168.4, 187.9. Найдено, %: C 60.14; H 4.45; N 8.26. C₂₅H₂₂ClN₃O₆. Вычислено, %: C 60.55; H 4.47; N 8.47.

Метил 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-3-(4-хлорбензоил)-4-гидрокси-5-оксо-2-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилат (2d). Синтезирован аналогично соединению **2а** из 2.140 г (5.5 ммоль) енамина **1d** и 0.699 г (5.5 ммоль) оксалилхлорида. Выход 2.526 г (89%), т.пл. 186–188°C (разл., дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.17 с (3H, MeC), 3.19 с (3H, MeN), 3.63 с (3H, OMe), 7.33–7.80 м (9H, Ph, C₆H₄), 12.18 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.6, 35.1, 52.6, 101.2, 119.1, 124.4, 126.8, 128.2, 129.1 (2C), 130.7, 134.5, 136.4, 137.4, 155.0, 161.2 (2C), 164.6, 168.1, 187.1. Найдено, %: C 54.06; H 3.65; N 8.48. C₂₄H₁₈Cl₂N₃O₆. Вычислено, %: C 55.83; H 3.71; N 8.14.

Метил 3-(4-бромбензоил)-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-5-оксо-2-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилат (2е). Синтезирован аналогично соединению **2а** из 2.387 г (5.5 ммоль) енамина **1е** и 0.699 г (5.5 ммоль) оксалилхлорида. Выход 2.684 г (87%), т.пл. 176–178°C (разл., дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.18 с (3H, MeC), 3.21 с (3H, MeN), 3.64 с (3H, OMe), 7.34–7.73 м (9H, Ph, C₆H₄), 12.11 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.6, 35.2, 52.6, 101.1, 119.0, 124.4, 126.5, 129.1 (2C), 130.8, 134.5, 136.7, 137.4, 155.0, 161.1 (2C), 164.6, 168.2, 187.3. Найдено, %: C 51.17; H 3.45; N 7.21; Br 14.54. C₂₄H₁₈BrClN₃O₆. Вычислено, %: C 51.40; H 3.42; N 7.49; Br 14.25.

Метил 3-бензоил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2,4-дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат (4а). Метил 3-бензоил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-5-оксо-2-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилат **2а** массой 0.1 г (0.207 ммоль) растворили в 25 мл толуола и кипятили в течение 20 мин до появления интенсивной бордовой окраски. В полученный раствор прибавляли смесь 5 мл ТГФ и 0.03 мл (1.667 ммоль) воды. При этом цвет раствора изменился на светло-желтый. Полученную смесь кипятили в течение 30 мин (контроль методом ТСХ). По окончании реакции полученный раствор упаривали, твердый остаток перекристаллизовали в смеси ацетонитрил–бензол 1:1. Полученные белые кристаллы отфильтровали и высушили. Выход 0.043 г (45%), т.пл. 153–155°C (разл., ацетонитрил–бензол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.17 с (3H, MeC), 3.20 с (3H, MeN), 3.63 с (3H, OMe), 7.19 с (1H, C²OH), 7.34–7.72 м (10H, 2Ph), 12.14 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.6, 35.6, 52.5, 101.2, 119.4, 124.3, 126.8, 128.1, 129.1 (2C), 132.6, 134.6, 137.6, 155.2, 161.2 (2C), 164.8, 168.3, 188.4. Найдено, %: C 62.56; H 4.55; N 9.41. C₂₄H₂₁N₃O₇. Вычислено, %: C 62.20; H 4.57; N 9.07.

Метил 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-3-(4-метоксибензоил)-2,4-дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат (4b). Синтезирован аналогично соединению **4а** из 0.1 г (0.195 ммоль) пирролона **2b**. Выход 0.052 г (54%), т.пл. 144–146°C (разл., ацетонитрил–бензол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.17 с (3H, MeC), 3.20 с (3H, MeN), 3.63 с (3H, OMe), 3.86 с (3H, MeOC₆H₄), 7.16 с (1H, C²OH), 7.30–7.82 м (9H, Ph, C₆H₄), 12.08 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 186.8, 169.0, 164.9, 163.0, 161.2 (2C), 154.9, 134.6, 131.4, 130.4, 129.1 (2C), 126.8, 124.4, 119.9, 113.4, 101.3, 55.6, 52.5, 35.2, 10.5. Найдено, %: C 60.47; H 4.55; N 8.80. C₂₅H₂₃N₃O₇. Вычислено, %: C 60.85; H 4.70; N 8.52.

Метил 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-3-(4-метилбензоил)-2,4-дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат (4с). Синтезирован аналогично соединению **4а** из 0.1 г (0.202 ммоль) пирролона **2с**. Выход 0.044 г (46%), т.пл. 153–154°C (разл., ацетонитрил–бензол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.17 с (3H, MeC), 3.20 с (3H, MeN), 3.63 с (3H, OMe), 7.19 с (1H, C²OH), 7.34–7.72 м (10H, 2Ph), 12.14 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.6, 35.6, 52.5, 101.2, 119.4, 124.3, 126.8, 128.1, 129.1 (2C), 132.6, 134.6, 137.6, 155.2, 161.2 (2C), 164.8, 168.3, 188.4. Найдено, %: C 62.56; H 4.55; N 9.41. C₂₄H₂₁N₃O₇. Вычислено, %: C 62.20; H 4.57; N 9.07.

Метил 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-3-(4-метилбензоил)-2,4-дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат (4с). Синтезирован аналогично соединению **4а** из 0.1 г (0.202 ммоль) пирролона **2с**. Выход 0.044 г (46%), т.пл. 153–154°C (разл., ацетонитрил–бензол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.17 с (3H, MeC), 3.20 с (3H, MeN), 3.63 с (3H, OMe), 7.19 с (1H, C²OH), 7.34–7.72 м (10H, 2Ph), 12.14 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.6, 35.6, 52.5, 101.2, 119.4, 124.3, 126.8, 128.1, 129.1 (2C), 132.6, 134.6, 137.6, 155.2, 161.2 (2C), 164.8, 168.3, 188.4. Найдено, %: C 62.56; H 4.55; N 9.41. C₂₄H₂₁N₃O₇. Вычислено, %: C 62.20; H 4.57; N 9.07.

δ , м.д.: 2.17 с (3H, MeC), 2.39 с (3H, MeC₆H₄), 3.20 с (3H, MeN), 3.64 с (3H, OMe), 7.12 с (1H, C²OH), 7.30–7.72 м (9H, Ph, C₆H₄), 12.15 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 10.6, 21.1, 35.1, 52.5, 101.3, 119.5, 124.3, 126.8, 128.6, 129.1 (3C), 134.6, 135.1, 143.0, 155.0, 161.1, 161.2, 164.9, 168.4, 187.8. Найдено, %: C 62.71; H 4.65; N 8.94. C₂₅H₂₀N₃O₇. Вычислено, %: C 62.89; H 4.86; N 8.80.

Метил 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-3-(4-хлорбензил)-2,4-дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (4d). Синтезирован аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.194 ммоль) пирролона **2d**. Выход 0.047 г (49%), т.пл. 152–153°C (разл., ацетонитрил–бензол). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.17 с (3H, MeC), 3.20 с (3H, MeN), 3.64 с (3H, OMe), 7.17 с (1H, C²OH), 7.34–7.81 м (9H, Ph, C₆H₄), 12.23 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 10.6, 35.1, 52.6, 101.2, 124.3, 126.7, 128.2, 129.1 (2C), 130.7, 134.6, 136.4, 137.4, 155.0, 161.3 (2C), 164.7, 168.2, 187.0. Найдено, %: C 57.32; H 4.29; N 8.80. C₂₄H₂₀ClN₃O₇. Вычислено, %: C 57.90; H 4.05; N 8.44.

Метил 3-(4-бромбензил)-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (4e). Синтезирован аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.178 ммоль) пирролона **2e**. Выход 0.042 г (43%), т.пл. 129–131°C (разл., ацетонитрил–бензол). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.17 с (3H, MeC), 3.20 с (3H, MeN), 3.63 с (3H, OMe), 7.09 с (1H, C²OH), 7.34–7.72 м (9H, Ph, C₆H₄), 12.25 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 10.6, 35.2, 52.5, 101.2, 118.9, 124.3, 126.4, 126.8, 129.0 (2C), 130.8, 135.9, 136.8, 155.0, 161.2 (2C), 164.7, 168.2, 187.2. Найдено, %: C 52.94; H 3.55; N 7.80. C₂₄H₂₀BrN₃O₇. Вычислено, %: C 53.15; H 3.72; N 7.75.

Рентгеноструктурное исследование соединения (4e). Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [9]. Сингония кристалла (C₂₄H₂₀BrN₃O₇·CHCl₃, *M* 661.71) триклинная, пространственная груп-

па *P*–1, *a* 11.749(2), *b* 11.7551(15), *c* 11.795(2) Å, α 93.145(14)°, β 113.880(19)°, γ 106.174(14)°, *V* 1404.4(5) Å³, *Z* 2, $d_{\text{выч}}$ 1.565 г/см³, μ 1.797 мм^{–1}. Структура расшифрована с помощью программы SUPERFLIP [10] и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [11] с графическим интерфейсом OLEX2 [12]. Атомы водорода групп OH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0624 [для 3442 отражений с *I* > 2 σ (*I*)], *wR*₂ 0.1874 (для всех 6598 независимых отражений), *S* 1.029. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2182355 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан простой и удобный способ синтеза функционально замещенных 1*H*-пиррол-2-онов, в структуре которых при атоме азота содержится антипирильный фрагмент. Полученные соединения являются перспективными как для последующей функционализации, так и для исследования их биологической активности.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Денисламова Екатерина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1220-3625>

Лядов Вадим Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7267-7577>

Макрушин Дмитрий Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0706-0976>

Рябов Валерий Германович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8897-7371>

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 конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна. **2011**, 164–166.
2. Рубцов А.Е., Махмудов Р.Р., Ковыляева Н.В., Просяник Н.И., Бобров А.В., Залесов В.В. *Хим.-фарм.ж.* **2002**, 36, 31–35. [Rubtsov A.E., Makhmudov R.R., Kovylyayeva N.V., Prosyani N.I., Bobrov A.V., Zalesov V.V. *Pharm. Chem. J.* **2002**, 36, 31–35.] doi 10.1023/A:1022669432631
3. Рубцов А.Е., Залесов В.В. *ЖОрХ.* **2007**, 43, 739–744. [Rubtsov A.E., Zalesov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 735–741.] doi 10.1134/S1070428007050156
4. Масливец А.Н., Машевская И.В. *2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы*. Пермь: Пермский госуниверситет, **2005**.
5. Jayashree A., Narayana B., Uppine G.B., Ghate V.M., Lewis S.A., Prakash B., Kunhann S.B., Kumar M.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 2398. doi. 10.1002/jhet.3627
6. Червяков А.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 801–803. [Chervyakov A.V., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 807–809.] doi 10.1134/S1070428018050263
7. Лядов В.А., Денисламова Е.С. *Вест. Перм. Нац. Исслед. Политех. Универ. Хим. Технол. биотехнол.* **2020**, 4, 109. doi 10.15593/2224-9400/2020.4.09
8. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
9. Palatinus L., Chapuis G. *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, 40, 786–790. doi. 10.1107/S0021889807029238
10. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
11. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of 1-Antipyryl-1*H*-pyrrol-2-ones by Interaction *N*-Antipyryl Substituted Enamines with Oxalyl Chloride

E. S. Denislamova^{a, *}, V. A. Lyadov^a, D. E. Makrushin^a, V. G. Ryabov^a,
M. V. Dmitriev^b, and A. N. Maslivets^b

^a Perm National Research Polytechnic University, prosp. Komsomolskii, 29, Perm, 614990 Russia

^b Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614068 Russia

*e-mail: katherin85@rambler.ru

Received July 15, 2022; revised July 27, 2022; accepted July 28, 2022

Methyl 4-aryl-2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-ylamino)-4-oxo-2-butenates react with oxalyl chloride to form methyl 3-aroyle-2-chloro-1-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-hydroxy-5-oxo-2, 5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylates, which are hydrolyzed to methyl 3-aroyle-1-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylates, the structure of which was confirmed by X-ray diffraction analysis.

Keywords: monocyclic 1*H*-pyrrole-2,3-diones, antipyrine, nucleophilic transformations, oxalyl chloride, α -enaminoethers, X-ray diffraction analysis

СИНТЕЗ И РЕАКЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ТРИБЕНЗИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНИМИНОХЛОРИДА С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛЯРОФИЛАМИ

© 2023 г. А. А. Махмудова*

Азербайджанский государственный педагогический университет, Азербайджан, 1000 Баку, ул. Гаджибейли, 68

*e-mail: iradam@rambler.ru

Поступила в редакцию 12.07.2022 г.

После доработки 23.07.2022 г.

Принята к публикации 26.07.2022 г.

Разработан новый способ получения многофункциональных пиразолов реакцией 1,3-диполярного при соединения трибензилсульфонимино хлорида к полярофилам. Имин получен взаимодействием трибензиламина с *N*-хлорбензолсульфамидом (хлорамин-Б). Проведенное исследование показало, что активизация метиленовых групп трибензиламина при помощи электроноакцепторной сульфамидной группы и ароматического ядра приводит к увеличению скорости реакции циклизации.

Ключевые слова: пиразол, пиридазин, сульфамид, трибензиламин, трибензилсульфонил-иминохлорид, полярофил, хлорамин-Б

DOI: 10.31857/S0514749223040134, **EDN:** ATCYFN

ВВЕДЕНИЕ

Пиразол содержащие сульфамиды обладают различными видами биологической активности. Так, 3,2,1-бензоксоконденсированные бициклические сульфонамидопиразолы могут применяться в качестве мощных селективных и эффективных ингибиторов γ -секретазы [1]. Другие функциональнозамещенные пиразолы обладают анальгетическим действием и могут применяться при воспалении [2]. Сульфамиды, содержащие карбамидный фрагмент и пиразоловый гетероцикл, проявили высокую противодиабетическую активность [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным методом синтеза пиразолов является гетероциклизация функционально замещенных гидразинов с 1,3-полярофилами [4, 5].

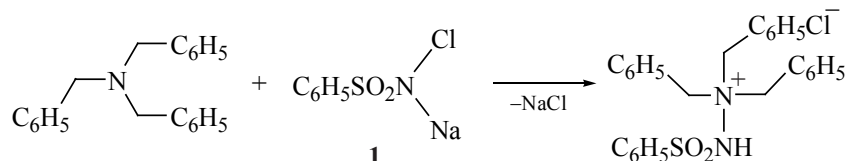
Для синтеза производных диазолсульфонамида [6] проведена трехкомпонентная реакция ацилгидразина, изоцианата и сульфонилхлорида в присутствии фосфина.

При проведении реакции гетероциклизации толилизацианата с 2-(4-*R*-бензоилметил)-3-(фуран-2-ил) акрилгидразидом были получены пиразолы [7]. В этой реакции сульфамидный фрагмент не участвует.

2-Аминофенил-1*H*-пиразол использован в качестве отщепляемой бидентантной направляющей группы для медь-инициируемого аэробного окислительного амидирования $C(sp^2-H)$ связи [8]. Однако синтез гетарилсульфамидов, содержащих разнообразные гетероциклы и полигетероциклические соединения, реакцией четвертичных аммониевых солей с полярофилами исследован недостаточно. Разработаны методы синтеза пиридин-*N*-иминов, полученных реакцией пиридина с гидразинсульфонатом [9], аминосульфокислотами [10]. Разработан новый метод синтеза *N*-иминов [11]. Пиридин-*N*-имины также получены реакцией пиридина с *N*-монохлораминами [12].

Исследована реакция гетероциклизации пиридин-*N*-имина с производными алкенов и алкинов [13, 14]. Пиридин-*N*-имины легко циклизуются

Схема 1



даже с диполярофилами, образуя пиразолопиридины [15–18].

В литературе нами не найдены данные по синтезу *N*-иминов с использованием других третичных аминов и их свойствах в реакциях диполярного присоединения.

Нами исследована реакция присоединения трибензиламина к хлорамину-Б (схема 1) [19].

Под влиянием электрооакцепторного сульфамидного фрагмента протоны метиленовых групп бензила активизируются и в присутствии щелочи в протонном растворителе синхронно гетероциклизуются с полярофилами. Образование пиразольного или пиридазинового гетероцикла зависит от состава и структуры полярофилов.

При взаимодействии трибензиламинобензолсульфонилиминохлорида (**1**) с полярофилами образуются пиразолы (схема 2).

Вероятно, в реакции имина **1** с хлорсодержащими полярофилами, такими как 1,2-дихлор-3-бензолсульфамидопропан (**2**), 2-бромпропионовая кислота (**3**), 1-хлор-2,3-дигидроксипропан (**4**) и хлорацетонитрил, гетероциклизация начинается с замещения галоида водородом сульфамидного фрагмента с последующей циклизацией через метиленовую группу бензила.

В ПМР спектрах *N*'-метилфенил-2-*N*''-фенилсульфамид-3-метил-4-оксо-5-фенилпиразола в растворе ДМСО, протоны метильных групп

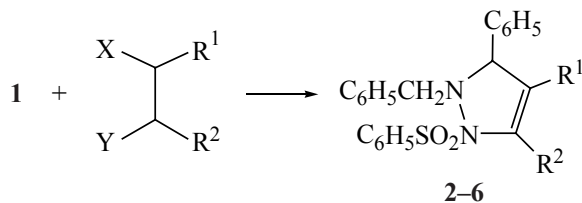
проявляются в области 2.00 м.д. протоны $\text{CH}_2\text{--N}$, 2Н находятся в области 3.90 м.д., а протоны 3 ароматических колец проявляются вместе в области 7.20–7.39 м.д. Интегральная интенсивность соответствует количеству протонов в молекуле.

А в случае 1-*N*'-фенилметил-2-*N*'-фенилсульфониламид-4-метиленфенилсульфамид-5-фенилпиразола, в ПМР спектрах протоны метиленовой группы пиразола в виде синглета находятся в области 1.50 м.д., 2СН протоны пиразола в виде дуплета находятся в области 2.95 м.д. Протоны $\text{CH}_2\text{--N}$ под действием электрооакцепторного сульфамидного фрагмента попадают в более слабую область – 3.60 м.д. рядом с пиком ДМСО. Водород N–H в виде дуплета проявляется при 5.20 м.д. Протоны 4 фенильных групп проявляются совместно в области 7.20–7.70 м.д.

Несмотря на 1,3-диполярность ацетилацетона, реакция гетероциклизации проходит с образованием пятичленного цикла. Вероятно, сначала в присутствии щелочи образуется карбанион. С участием водорода сульфамидной группы отщепляется вода и происходит присоединение образовавшегося непредельного кетона к метиленовой группе бензила с замыканием цикла. В отличие от ацетилацетона, 2-пентанон-4-метил-4-окси (диацетоновый спирт) с имином образует пиридазин **7** (схема 3).

При реакции гетероциклизации трибензиламинобензолсульфонилиминохлорида (**1**) с 1-хлорме-

Схема 2



$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**2**); $\text{R}^1 = \text{COCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**3**); $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**4**);
 $\text{R}^1 = \text{O}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**5**); $\text{R}^1 = \text{NH}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**6**).

Схема 3

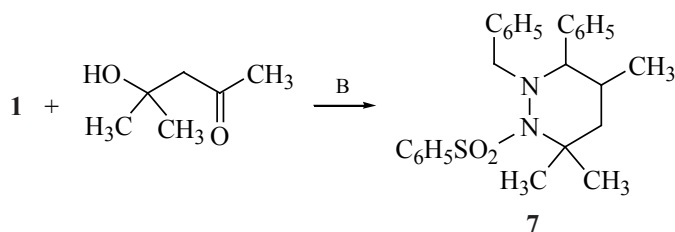
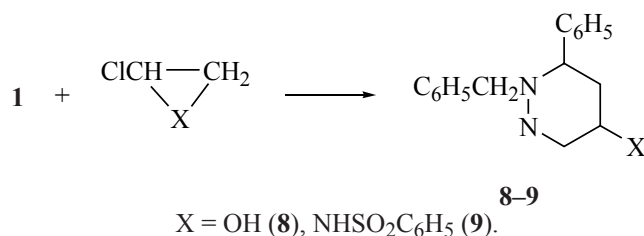


Схема 4



тилбензолсульфонилазиридином и эпихлоргидрином происходит синхронная гетероциклизация с образованием тетрагидрапиридазинов (схема 4).

В ПМР спектре 1-*N*¹-метилфенил-2-*N*²-фенилсульфамидо-4-гидрокси-6-фенилпиридазола протоны 2CH₂- и 2CH-групп проявляются совместно с ДМСО в области 3.06–3.80 м.д. Протон аминогрупп в виде дуплета находится в области 5.46 м.д. Протоны 4 ароматических колец в неразрешенном виде проявляются в области 7.02–7.56 м.д. фенилпиридазола.

Реакция имина **1** с димедоном проходит синхронно с получением бензпиразола **10** (схема 5).

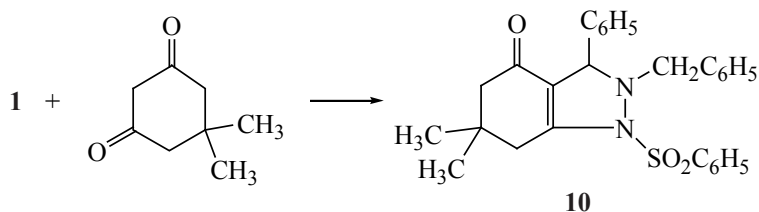
Проведенное исследование показало, что увеличение напряженности реакционного центра молекулы вследствие отталкивания сульфамидной группы и ароматического ядра приводит к увеличению скорости реакции. Создание сульфамидсодержащих активных диполярофилов дает возможность синхронного присоединения их к полярофилам по принципу [3+2] или [4+2], что позволяет легко синтезировать 5- и 6-членные гетероциклы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе «Nicolet iS-10» (США), спектры ЯМР ¹H синтезированных сульфамидов регистрировали на спектрометре Tesla-BC 567 с рабочей частотой 90 МГц. Масс-спектрометрический анализ 1-*N*¹-метилфенил-2-*N*²-фенилсульфонил-4-гидроксифенилпиридазин-4-она проводили на хромато-масс-спектрометре марки Agilent-5977 (США) с плазменно-ионизационным детектором. Величина подаваемой пробы – 1–2 л, продолжительность анализа – 30 мин. Анализ проводили в капиллярных колонках размером 50×0.25 мм, заполненных неподвижной жидкой фазой «Silikon HP-1», при программированном интервале температуры 60–300°C со скоростью 1–2 мл/мин, газ-носитель – гелий.

Трибензиламинобензолсульфонилиминохлорид (1). Смесь 28.7 г (0.1 моль) трибензиламина со 100 мл этанола подкисляли соляной кислотой до pH 5.0 и при 65–70°C прибавляли 29.4 г (0.11 моль) хлорамина-Б. Прибавляли 20 мл воды. Смесь кипятили 1–2 ч, отгоняли смесь этанол–вода

Схема 5



до половины объема, охлаждали (до 0°C) до полного осаждения кристаллов, после чего перекристаллизовывали из этанола. Выход 38.7 г (80.9%), т.пл. 85–87°C. Найдено, %: N 5.28. $C_{27}H_{27}N_2O_2S$. Вычислено, %: N 5.85.

1-N'-Фенилметил-2-N'-фенилсульфонил-амид-4-метил-фенилсульфамид-5-фенилпиразол (2) (общая методика). Растворяли 4.8 г (1 ммоль) трибензиламинобензол сульфонилиминохлорида (1) в 10–15 мл абсолютного этанола, добавляли 2.3 г 1,2-дихлор-3-N-бензолсульфонилпропана (1 ммоль) и чуть больше рассчитанного количества щелочи – 0.4 г. Реакционную массу кипятили 3–4 ч, фильтровали в горячем виде, охлаждали, осажденные кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 85%-ного этанола. Выход 70.8%, т.пл. 115–117°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1450 (SO_2N), 1160. Найдено, %: N 7.27; S 11.37. $C_{29}H_{29}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: N 7.68; S 11.70.

1-N'-Метилфенил-2-N''-фенилсульфамид-3-метил-4-оксо-5-фенилпиразол (3). Растворяли 4.8 г (1 ммоль) трибензиламинобензолсульфонилиминохлорида (1) в 10–15 мл абсолютного этанола, добавляли 1 ммоль или 1.5 г 2-бромпропионовой кислоты, щелочи – 0.4 г. Реакционную массу кипятили 3–4 ч, фильтровали в горячем виде, охлаждали, осажденные кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 85%-ного этанола. Выход 74.2%, т.пл. 102–104°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1695 ($C=O$), 1451 (SO_2N), 1150. Найдено, %: N 6.79; S 7.12. $C_{25}H_{23}N_2O_3S$. Вычислено, %: N 7.68; S 11.70.

1-N'-Метилфенил-2-N''-фенилсульфамид-3-метил-4-гидроксиметил-5-фенилпиразол (4). 4.8 г (1 ммоль) трибензиламинобензолсульфонилиминохлорида (1) растворяли в 10–15 мл абсолютного этанола, добавляли 1.1 г 1-хлор-2,3-дигидропропана (1 ммоль), щелочи – 0.6 г. Реакционную массу кипятили 3–4 ч, фильтровали в горячем виде, охлаждали, осажденные кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 69.4%, т.пл. 106–108°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3381 ($C-OH$), 1454 (SO_2N), 1120. Найдено, %: N 7.02; S 7.68. $C_{23}H_{24}N_3O_4S$. Вычислено, %: N 6.86; S 7.84.

1-N'-Метилфенил-2-N''-фенилсульфамид-3-метил-6-фенилпиразолон-4 (5) получен по общей методике, однако в качестве полярофила

брали ацетилацетона в количестве 1 г и 0.1 ммоль щелочи. Выход 71.2%, т.пл. 163–165°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1659 ($C=O$), 1453 (SO_2N), 1119. Найдено, %: N 7.23; S 7.56. $C_{23}H_{22}N_2O_3S$. Вычислено, %: N 6.90; S 7.88.

1-N'-Метилфенил-2-N''-фенилсульфамид-4-амино-5-фенилпиразол (6) получен по аналогичной методике, однако в качестве полярофила брали хлорацетонитрила (1.02 г) и чуть больше рассчитанного количества щелочи – 0.4 г. Выход 73.9%, т.пл. 82–84°C. Найдено, %: N 10.57; S 7.92. $C_{22}H_{21}N_3O_2S$. Вычислено, %: N 10.74; S 8.18.

1-N'-Метил-фенил-2-N'-фенилсульфамид-3,3,4-триметил-6-фенилпиридазол (7). Методика синтеза аналогична способу получения пиразолов. Однако, в качестве полярофила брали (диацетонный спирт) и чуть больше рассчитанного количества щелочи NaOH 0.44 г (1.1 ммоль). Выход 59.8%, т.пл. 185–187°C. Найдено, %: N 6.69; S 7.87. $C_{26}H_{28}N_2O_2S$. Вычислено, %: N 6.48; S 7.41.

1-N'-Метил-фенил-2-N''-фенилсульфамид-4-гидрокси-6-фенилпиридазол (8) получен по аналогичной методике, однако вместо 4-метил-4-оксипентанон-2 брали эпихлоргидрин и 0.44 г NaOH (1.1 ммоль). Выход 67.9%, т.пл. 113–115°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3392 ($C-OH$), 1461 (SO_2N), 1156. Найдено, %: N 7.29; S 11.46. $C_{23}H_{23}N_2O_3S$. Вычислено, %: N 7.68; S 11.70.

1-N'-метил-фенил-4-фенилсульфонил-амид-6-фенил дигидрокси-придазин (9) и 1-N'-метил-фенил-2-N'-фенилсульфамид-5,5-диметил-бензпиразол-7,9-дион (10) получены по аналогичной методике, однако вместо 4-метил-4-оксипентанон-2 соответственно брали 2-хлоразидинбензолсульфамида и димедон. Для соединения 9 выход составил 69.8%, т.пл. 112–114°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3348 ($C-NH$), 1450 (SO_2N), 1150. Найдено, %: N 7.79; S 5.92. $C_{29}H_{29}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: N 8.16; S 6.21.

Для соединения 10 выход составил 68.3%, т.пл. 183–185°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1709.5 ($C=O$), 1454 (SO_2N), 1175. Найдено, %: N 5.63; S 6.59. $C_{27}H_{28}N_2O_3S$. Вычислено, %: N 5.98; S 6.84.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый способ получения многофункциональных пиразолов реакцией 1,3-дипо-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 4 2023

лярного присоединения трибензилсульфонилиминохлорида к полярофилам. Проведенное исследование показало, что активизация метиленовых групп трибензиламина при помощи электроноакцепторной сульфамидной группы и ароматического ядра приводит к увеличению скорости реакции циклизации. Создание сульфамидсодержащих активных диполярофилов дает возможность синхронного присоединения их к полярофилам по принципу [3+2] или [4+2], что позволяет легко синтезировать 5- и 6-членные гетероциклы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмудова Адила Али Елдаш кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2326-1994>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ye X.M., Konradi A.W., Sun M., Yuan Sh., Aubelle D.L., Dappen M., Dressen D., Garofalo A.W., Jagodzinski J.J., Latimer L., Probst G.D., Sham H.L., Wone D., Xu Y.-z., Ness D., Brigham E., Kwong G.T., Willtis C., Tonn G., Goldbach E., Quinn K.P., Zhang H.H., Sauer J.-M., Bova M., Basi G.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 996–1000. doi 10.1016/j.bmcl.2012.12.039
2. Lundy K.M., Cheng H., Sakya S.M., Li J., Minich M.L., Uchida Ch. Пат. US6531492B1 (**2000**). США.
3. Soliman R., Faid-Allah H.M., El Sadany S.K. *J. Pharm. Sci.* **1987**, 76, 626–632. doi 10.1002/jps.2600760808
4. Talley J.J., Penning T.D., Collins P.W., Rogier D.J. Jr., Malecha J.W., Miyashiro J.M., Bertenshaw S.R., Khanna I.K., Graneto M.J., Rogers R.S., Carter J.S., Docter S.H., Stella S.Yu. Пат. US6586603B1 (**2002**). США.
5. Talley J.J., Penning T.D., Collins P.W., Rogier D.J. Jr., Malecha J.W., Miyashiro J.M., Bertenshaw S.R., Khanna I.K., Graneto M.J., Rogers R.S., Carter J.S., Docter S.H., Stella S.Yu. Пат. US6492411B1 (**2002**). США.
6. Baxendale I.R., Ley S.V., Martinelli M. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 5323–5349. doi 10.1016/j.tet.2005.03.062
7. Hamad A.-S.S., Hashem A.I. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 33, 1325–1328. doi 10.1002/jhet.5570390634
8. Lee W.-C.C., Shen Y., Gutierrez D.A., Li J.J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2660–2663. doi 10.1021/acs.orglett.6b01105
9. Omietanski G.M., Sisler H.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1211–1213. doi 10.1021/ja01587a033
10. Killer R.N., Smith P.A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 899–902. doi 10.1021/ja01209a060
11. Tamura Y., Minamikawa J., Miki Y., Matsugashita S., Ikeda M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4133–4135. doi 10.1016/S0040-4039(01)94256-X
12. Мамедов С.А., Фарзалиев В.М., Шахгельдиева Л.М., Ладохина Н.П., Фатализде Ф.А. *Азерб. хим. ж.* **2007**, 3, 100–103. [Mamedov S.A., Farzaliyev V.M., Shakhgeldieva L.M., Ladokhina N.P., Fatalizade F.A. *Azerbaijan Chem. J.* **2007**, 3, 100–103.]
13. Rovnyak G., Shu V., Schwartz J. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 327–331. doi 10.1002/jhet.5570180219
14. Tamura Y., Sumida Y., Miki S., Ikeda M. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1.* **1975**, 406–409. doi 10.1039/P19750000406
15. Харанеко А.О., Харанеко О.И. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 341–346. [Kharaneko A.O., Kharaneko O.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 291–295.] doi 10.1134/S1070428019030023
16. Игнатович Ж.В., Ермолинская А.Л., Ольховик В.К., Матвеев Ю.В., Королева Е.В. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 583–590. [Ignatovich Zh.V., Ermolinskaya A.L., Ol'khovik V.K., Matveenko Yu.V., Koroleva E.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 487–492.] doi 10.1134/S1070428019040110
17. Никонова В.С., Калиев А.Р., Бородин Т.Н., Смирнов В.И., Розенцвейг И.Б., Корчевин Н.А. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1926–1932. [Nikonova V.S., Kaliev A.R., Borodina T.N., Smirnov V.I., Rosenzweig I.B., Korchevin N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1912–1917.] doi 10.1134/S1070428019120170
18. Мамедов С.А., Шахгельдиева Л.М., Мамедова С.И., Ладохина Н.П., Гусейнов И.Ш. *ЖОрХ.* **2012**, 46, 1385–1386. [Mamedov S.A., Shakhgel'dieva L.M., Mamedova S.I., Ladokhina N.P., Guseinov I.Sh. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 46, 1382–1383.] doi 10.1134/S1070428012100223
19. Mamedova G., Mahmudova A., Mamedov S., Erden Y., Taslimi P., Tüzün B., Tas R., Farzaliyev V., Sujayev A., Alwasel S.H., Gulçin I. *Bioorg. Chem.* **2019**, 93, 103313. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103313

Synthesis and Heterocyclization Reaction of Tribenzylbenzene Sulfonylimino Chloride with Various Polarophiles

A. A. Makhmudova*

*Institute of Chemistry of Additives named after A.Kuliyev of the National Academy of Sciences of Azerbaijan,
ul. Hajibayli, 68, Baku, 1000 Azerbaijan
e-mail: iradam@rambler.ru

Received July 12, 2022; revised July 23, 2022; accepted July 26, 2022

A new method has been developed for the preparation of multifunctional pyrazoles by the reaction of 1,3-dipolar addition of tribenzylsulfonyliminochloride to polarophiles. This imine was obtained by reacting tribenzylamine with *N*-chlorobenzenesulfamide (chloramine-B). Regardless of the structure and composition of polarophiles, the cyclization reaction takes place in the presence of alkali for 6–8 h of boiling, which proves the activation of the methylene groups of tribenzylamine with the help of an electron-withdrawing sulfamide group.

Keywords: pyrazole, pyridazine, sulfamide, tribenzylamine, tribenzylsulfonylamine chloride, polarophile, chloramine-B

УДК 547.855.7

СИНТЕЗ [(4-МЕТИЛ-6-ОКСО-1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2-ИЛ)СУЛЬФАНИЛ]АЦЕТАМИДОВ

© 2023 г. А. К. Ширяев*, А. М. Гуляева, В. А. Ширяев, У. М. Аристова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», Россия, 443100 Самара, ул. Куйбышева, 153

*e-mail: shiryayev.ak@samgtu.ru

Поступила в редакцию 02.04.2022 г.

После доработки 18.04.2022 г.

Принята к публикации 20.04.2022 г.

Реакцией этил[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата с алифатическими аминами получены соответствующие ацетамиды; реакция с гидразин-гидратом и анилином приводит к 2-гидразинил- и к 2-анилинопиримидину соответственно.

Ключевые слова: пиримидин, урацил, этилхлорацетат, амиды, адамантан

DOI: 10.31857/S0514749223040146, **EDN:** ATCZAT

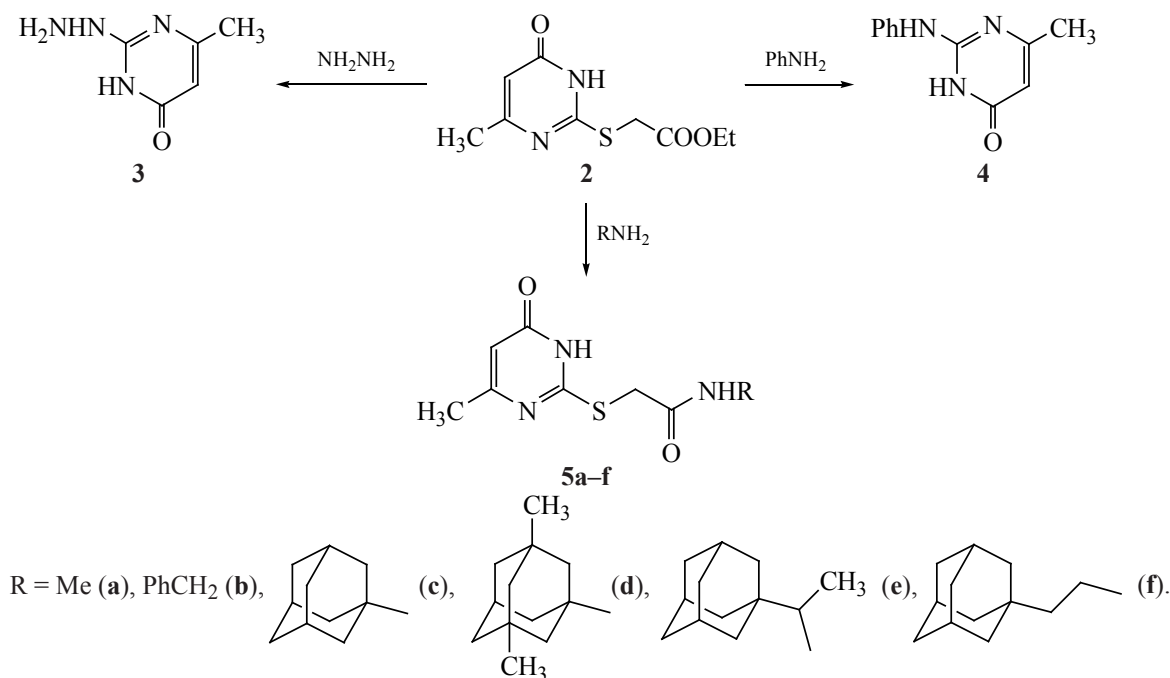
Пиримидиновые основания являются одним из основных компонентов нуклеиновых кислот, среди производных пиримидина, включая модифицированные пиримидиновые нуклеозиды [1, 2], найдены соединения, активные в отношении рака [3, 4], туберкулеза [5], вируса иммунодефицита человека [6, 7], других заболеваний и инфекций [8, 9].

6-Метил-2-тиоурацил позволяет получать разнообразные *S*-алкилпроизводные, проявляющие антиконвульсантную активность [10]. Ранее нами было проведено алкилирование пиримидин-2-тионов этилхлорацетатом с получением как *S*-замещенных пиримидинов [11], так и продуктов их циклизации – тиазолопиримидинов [12]. Продукты *S*-алкилирования пиримидин-2-тионов этилхлорацетатом содержат 2 центра нуклеофильной атаки – атом C^2 цикла и атом углерода сложноэфирной группы. С целью изучения селективности реакции мы провели исследование реакций этил[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата с различными аминами и гидразин-гидратом.

Этил[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетат (**2**) ранее был получен алкилированием 6-метил-2-тиоурацила (**1**) эфирами бромуксусной [13–15] или хлоруксусной [16, 17] кислот с умеренными выходами. Реакцию проводили в этаноле в присутствии этилата натрия [13, 15], в ДМФА в присутствии триэтиламина [14] или карбоната натрия [16], а также в растворе едкого натра [17]. Мы нашли, что при действии этилхлорацетата на 6-метил-2-тиоурацил в водном спирте в присутствии карбоната калия при комнатной температуре получается 2-(алкилсульфанил)пиримидин (**2**) с хорошим выходом.

Известно, что реакция 2-(алкилсульфанил)пиримидина (**2**) с гидразин-гидратом в кипящем этаноле дает 2-гидразинил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-он (**3**) [18, 19], однако оказалось, что реакция хорошо идет и при комнатной температуре. При проведении реакции сложного эфира (**2**) с гидразин-гидратом при пониженной температуре и/или при добавлении эквимольного количества реагента также был получен 2-гидразинилпирими-

Схема 1



дин (**3**), а соответствующий гидразид получить не удалось. При кипячении в спирте пиримидина (**2**) с анилином также заместилась алкилсульфанильная группа (схема 1) и был выделен 2-анилинопиримидин (**4**).

Нами установлено, что при реакции 2-(алкилсульфанил)пиримидина (**2**) с метиламином, бензиламином и аминами адамантанового ряда получаются соответствующие амиды **5a-f**. В случае адамантановых аминов, вероятно, объемные группы в структуре реагента препятствуют атаке нуклеофила по атому углерода цикла, и реакция идет по сложноэфирной группе. Метиламин и бензиламин не являются стерически затрудненными реагентами, и направление реакции по атому углерода сложноэфирной группы можно объяснить электронными факторами. Расчет электронной структуры 2-(алкилсульфанил)пиримидина (**2**) на уровне B3LYP/6-31G(d) показал, что заряд на атоме углерода карбоксильной группы больше, чем на атоме C² цикла: +0.624 (Малликен), +0.188 (Левдин), +1.635 (Бейдер) для C=O и +0.348 (Малликен), +0.005 (Левдин), +1.083 (Бейдер) для атома C². Это значит, что алифатический амин, являясь более жестким нуклеофилом по сравнению с ароматическими аминами [20, 21], должен атаковать атом углерода сложноэфирной группы. С дру-

гой стороны, виртуальная электронная плотность НВМО на атоме C² (0.587) выше, чем на атоме углерода карбоксильной группы (0.032), что должно направлять атаку более мягкого нуклеофила на атом C².

В спектрах ЯМР ¹³C амидов **5a-f** присутствуют характерные сигналы группы CH₂S в области 34–37 м.д., а в ИК спектрах – характерные полосы поглощения связей C=O в области 1660–1650 см⁻¹.

Этил[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетат (2). В смеси 5 мл этанола и 10 мл воды растворяли 700 мг (4.9 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила (**1**) и 1 г (7.2 ммоль) карбоната калия. Далее по каплям при перемешивании прибавляли 0.6 мл (5.6 ммоль) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Затем раствор подкисляли 1%-ной серной кислотой до кислой реакции среды, выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из этилацетата. Выход 340 мг (68%), бесцветные кристаллы, т.пл. 143–145°C (142–144°C [17]). ИК спектр, ν_{max} , см⁻¹: 2927 (NH), 1735 (C=O), 1643 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 1.24 т (3H, CH₃, ³J_{NH} 7.1 Гц), 2.19 с (3H, CH₃), 3.91 с (2H, CH₂S), 4.17 к (2H, CH₂O, ³J_{NH} 7.1 Гц),

6.03 с (1H, CH), 12.16 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.2 (CH₃), 24.0 (CH₃), 32.8 (CH₂S), 61.9 (CH₂O), 108.5 (CH), 159.1 (CMe), 165.5 (NCN), 165.8 (C=O), 168.3 (C=O). Найдено, %: С 47.21; Н 5.29; N 12.39. C₉H₁₂N₂O₃S. Вычислено, %: С 47.35; Н 5.30; N 12.27. *M* 228.27

2-Гидразинил-6-метилпиримидин-4(3H)-он (3). К раствору 3 г (13 ммоль) этил[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата (2) в 30 мл этанола прикапывали 1 мл (19.5 ммоль) гидразин-гидрата и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток кристаллизовали из этанола. Выход 1.56 г (86%), бесцветные кристаллы, т.пл. 240–242°C (разл.) {250°C (разл.) [18]}. ИК спектр, ν_{max} , см⁻¹: 3332–2439 (NH), 1625 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.96 с (3H, CH₃), 4.58 уш.с (2H, NH₂), 5.33 с (1H, CH), 8.73 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.0 (CH₃), 100.2 (CH), 157.6 (CMe), 162.5 (NCN), 166.5 (C=O). Найдено, %: С 42.77; Н 5.71; N 39.85. C₅H₈N₄O. Вычислено, %: С 42.85; Н 5.75; N 39.98. *M* 140.14.

2-Анилино-6-метилпиримидин-4(3H)-он (4). К раствору 300 мг (1.3 ммоль) этил[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата (2) в 5 мл этанола прибавляли 0.15 мл (1.6 ммоль) анилина и реакционную массу кипятили в течение 12 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, к остатку прибавляли петролейный эфир, выпавшие кристаллы отфильтровывали. Выход 120 мг (46%), светло-розовые кристаллы, т.пл. 243–246°C (разл.) (239–242°C [25]). ИК спектр, ν_{max} , см⁻¹: 1651 (C=O), 1622 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.09 с (3H, CH₃), 5.67 с (1H, CH), 6.93–7.00 м (1H, Ph), 7.22–7.30 м (2H, Ph), 7.75–7.63 м (2H, Ph), 8.85 уш.с (1H, NH), 10.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.3 (CH₃), 102.5 (CH), 120.0 (Ph), 122.9 (Ph), 129.2 (Ph), 139.5 (Ph), 153.2 (CMe), 164.1 (NCN), 166.2 (C=O). Найдено, %: С 65.79; Н 5.66; N 20.83. C₁₁H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 65.66; Н 5.51; N 20.88. *M* 201.22.

N-Метил-2-[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетамид (5a). К раствору 60 мг (2.6 ммоль) натрия в 10 мл этанола

прибавляли 200 мг (3 ммоль) гидрохлорида метиламина и 250 мг (1.1 ммоль) этил[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата (2). Реакционную смесь кипятили в течение 6 ч, выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и кристаллизовали из этилацетата. Выход 170 мг (79%), бесцветные кристаллы, т.пл. 210–213°C. ИК спектр, ν_{max} , см⁻¹: 3333 (NH), 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.11 с (3H, CH₃), 2.56 д (3H, NCH₃, $^3J_{\text{NH}}$ 2.4 Гц), 3.78 с (2H, CH₂S), 5.95 с (1H, CH), 8.05 уш.с (1H, NH), 12.32 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.7 (CH₃), 26.5 (CH₃), 34.2 (CH₂S), 107.2 (CH), 162.4 (CMe), 164.5 (NCN), 168.0 (C=O). Найдено, %: С 44.96; Н 5.31; N 19.88. C₈H₁₁N₃O₂S. Вычислено, %: С 45.06; Н 5.20; N 19.70. *M* 213.26.

N-Бензил-2-[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетамид (5b). К раствору 200 мг (0.87 ммоль) этил[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата (2) в этаноле прикапывали 0.2 мл (1.86 ммоль) бензиламина и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее этанол отгоняли в вакууме, к остатку прибавляли этилацетат, выпавший осадок отфильтровывали и кристаллизовали из этанола. Выход 75 мг (30%), бесцветные кристаллы, т.пл. 192–194°C. ИК спектр, ν_{max} , см⁻¹: 1652 (C=O), 1620 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.03 с (3H, CH₃), 3.87 с (2H, CH₂S), 4.26 д (2H, CH₂N, $^3J_{\text{NH}}$ 6.0 Гц), 5.95 с (1H, CH), 7.16–7.22 м (3H, Ph), 7.22–7.29 м (2H, Ph), 8.60 уш.с (1H, NH), 12.60 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.7 (CH₃), 34.3 (CH₂S), 43.0 (CH₂N), 107.3 (CH), 127.3 (Ph), 127.6 (Ph), 128.7 (Ph), 139.7 (Ph), 161.9 (CMe), 164.3 (NCN), 164.8 (C=O), 167.6 (C=O). Найдено, %: С 58.15; Н 5.45; N 14.48. C₁₄H₁₅N₃O₂S. Вычислено, %: С 58.11; Н 5.23; N 14.52. *M* 289.35.

N-(Адамант-1-ил)-2-[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетамид (5c). Раствор 300 мг (1.3 ммоль) этил[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата (2) и 240 мг (1.6 ммоль) адамантил-1-амина в 5 мл этанола перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем этанол отгоняли на роторном испарителе и остаток кристаллизовали

из 1 мл этанола. Выход 220 мг (51%), бесцветные кристаллы, т.пл. 226–227°C. ИК спектр, $\nu_{\max}$, см^{-1} : 1654 (C=O), 1622 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.45–1.53 м (6H, Ad), 1.65–1.75 м (6H, Ad), 1.96 с (3H, CH_3), 1.97–2.05 м (3H, Ad), 3.31 с (2H, CH_2S), 5.56 с (1H, CH), 6.30 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 23.5 (CH_3), 29.1 (Ad), 35.9 (Ad), 37.0 (CH_2S), 41.9 (Ad), 50.0 (Ad), 106.0 (CH), 163.3 (CMe), 167.2 (C=N), 170.8 (C=O), 173.2 (C=O). Найдено, %: C 61.29; H 7.03; N 12.66. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 61.23; H 6.95; N 12.60. *M* 333.45.

***N*-(3,5-Диметиладамант-1-ил)-2-[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетамид (5d)** получен аналогично соединению **5c** из 290 мг (1.6 ммоль) 3,5-диметиладамант-1-амина. Выход 270 мг (58%), бесцветные кристаллы, т.пл. 209–211°C. ИК спектр, $\nu_{\max}$, см^{-1} : 1651 (C=O), 1573 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.79 с (6H, 2 CH_3), 1.00–1.15 м (2H, Ad), 1.20–1.25 м (4H, Ad), 1.30–1.45 м (4H, Ad), 1.57 с (2H, Ad), 2.04 с (3H, CH_3), 2.05–2.12 м (1H, Ad), 3.45 с (2H, CH_2S), 5.78 с (1H, CH), 8.30 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 23.5 (CH_3), 29.6 (CH_3 , Ad), 30.1 (Ad), 32.4 (Ad), 36.6 (CH_2S), 39.1 (Ad), 42.0 (Ad), 46.7 (Ad), 50.0 (Ad), 52.5 (Ad), 108.2 (CH), 163.4 (NCMe), 164.0 (NCN), 165.1 (C=O), 172.0 (C=O). Найдено, %: C 63.21; H 7.43; N 11.55. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.13; H 7.53; N 11.62. *M* 361.50.

***N*-[1-(Адамант-1-ил)этил]-2-[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетамид (5e)** получен аналогично соединению **5c** из 290 мг (1.6 ммоль) 1-(адамант-1-ил)этиламина. Выход 250 мг (53%), бесцветные кристаллы, т.пл. 235–237°C. ИК спектр, $\nu_{\max}$, см^{-1} : 1653 (C=O), 1590 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.05 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 1.40–1.66 м (12H, Ad), 1.87–1.97 м (3H, Ad), 2.04 с (3H, CH_3), 2.71 к (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 3.46 с (2H, CH_2S), 5.79 с (1H, CH), 6.70 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 13.4 (CH_3), 23.4 (CH_3), 28.0 (Ad), 34.6 (Ad), 36.7 (CH_2S), 36.8 (Ad), 37.6 (Ad), 55.9 (CHN), 108.2 (CH), 163.4 (NCMe), 164.0 (C=N), 165.0 (C=O), 171.9 (C=O). Найдено, %: C 63.15; H 7.55; N 11.50. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.13; H 7.53; N 11.62. *M* 361.50.

***N*-[2-(Адамант-1-ил)этил]-2-[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетамид (5f)** получен аналогично соединению **5c** из 290 мг (1.6 ммоль) 2-(адамант-1-ил)этиламина. Выход 190 мг (41%), бесцветные кристаллы, т.пл. 179–181°C. ИК спектр, $\nu_{\max}$, см^{-1} : 1649 (C=O), 1590 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.20–1.30 м (2H, CH_2), 1.40–1.66 м (12H, Ad), 1.87–1.97 м (3H, Ad), 2.04 с (3H, CH_3), 2.67–2.77 м (2H, CH_2N), 3.47 с (2H, CH_2S), 5.79 с (1H, CH), 8.10 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 23.4 (CH_3), 28.3 (Ad), 31.7 (Ad), 34.4 (CH_2), 34.6 (CH_2N), 36.4 (CH_2S), 36.9 (Ad), 37.6 (Ad), 108.3 (CH), 163.4 (NCMe), 163.9 (C=N), 164.7 (C=O), 165.0 (C=O), 171.8 (C=O). Найдено, %: C 63.27; H 7.41; N 11.48. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.13; H 7.53; N 11.62. *M* 361.50.

ИК спектры соединений записывали в режиме подавления сигнала H_2O и CO_2 в интервале волновых чисел 400–4000 см^{-1} на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) с использованием приставки НВПО Specac (США). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на приборе JEOL JNM ECH-400 (Япония) с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в растворе $\text{DMCO-}d_6$ (внутренний стандарт $\text{DMCO-}d_6$); химические сдвиги определены по шкале δ , м.д. Элементный анализ проводили на приборе EuroEA Elemental Analyzer (Германия). 6-Метил-2-тиоурацил (**1**) был получен по методике [22]. Квантово-химические расчеты проводили с помощью программы GAMESS [23], заряды по Бейдеру рассчитывали с помощью программы AIMALL [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакция этил[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата с алифатическими аминами приводит к соответствующим 2-(пиримидинилсульфанил)ацетидам.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научно-го оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-

73-00254). Исследование спектральных характеристик выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ширияев Вадим Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6710-0722>

Ширияев Андрей Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-869X>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Väre V.Y.P., Eruysal E.R., Narendran A., Sarachan K.L., Agris P.F. *Biomolecules*. **2017**, 7, 1–32. doi 10.3390/biom7010029
2. Burke M.P., Borland K.M., Litosh V.A. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 1231–1241.
3. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. *Nat. Rev. Cancer*. **2003**, 3, 330–338. doi 10.1038/nrc1074
4. Ralhan R., Kaur J. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2007**, 17, 1061–1075. doi 10.1517/13543776.17.9.1061
5. de Melo C.S., Singh V., Myrick A., Simelane S.B., Taylor D., Brunschwig C., Lawrence N., Schnappinger D., Engelhart C.A., Kumar A., Parish T., Su Q., Myers T.G., Boshoff H.I.M., Clifton E.B.III, Sirgel F.A., van Helden P.D., Buchanan K.I., Bayliss T., Green S.R., Ray P.C., Wyatt P.G., Basarab G.S., Eyermann C.J., Chibale K., Ghorpade S.R. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 719–740. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01727
6. Nawrozki M.B., Forgione M., Yablokov A.S., Lucidi A., Tomaselli D., Patsilnakos A., Panella C., Hailu G.S., Kirillov I.A., Badia R., Riveira-Muñoz E., Crespan E., Rivera J.I.A., Cirilli R., Ragno R., Esté J.A., Maga G., Mai A., Dante Rotili D. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 604–621. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01238
7. Novikov M.S., Ivanova O.N., Ivanov A.V., Ozerov A.A., Valuev-Elliston V.T., Temburnikar K., Gurskaya G.V., Kochetkov S.N., Pannecouque C., Balzarini J., Seley-Radtke K.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5794–5802. doi 10.1016/j.bmc.2011.08.025
8. Patil S.B. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2018**, 9, 44–52. doi 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(1).44-52
9. Kumar S., Deep A., Narasimhan B. *Curr. Bioactive Compd.* **2019**, 15, 289–303. doi 10.2174/1573407214666180124160405
10. Severina H.I., Skupa O.O., Voloshchuk N.I., Suleiman M.M., Georgiyants V.A. *Pharmacia*. **2019**, 66, 141–146. doi 10.3897/pharmacia.66.e38137
11. Ширияев А.К., Колесникова Н.Г., Кузнецова Н.М., Лашманова Е.А. *ХТС*. **2013**, 49, 1812–1817. [Shiryaev A.K., Kolesnikova N.G., Kuznetsova N.M., Lashmanova E.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 1681–1686.] doi 10.1007/s10593-014-1420-8
12. Ширияев А.К., Барановская Н.С., Еремин М.С. *ХТС*. **2012**, 48, 1662–1667. [Shiryaev A.K., Baranovskaya N.S., Eremin M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1550–1554.] doi 10.1007/s10593-013-1172-x
13. Brun E.M., Garces-Garcia M., Escuin E., Morais S., Puchades R., Maquieira A. *Environ. Sci. Technol.* **2004**, 38, 1115–1123. doi 10.1021/es034892p
14. Pollinger J., Gellrich L., Schierle S., Kilu W., Schmidt J., Kalinowsky L., Ohrndorf J., Kaiser A., Heering J., Proschak E., Merk D. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 2112–2126. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01848
15. Abdel-Fattah A.-S.M., Negm A.M., Gaafar A.E.M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1992**, 72, 145–156. doi 10.1080/10426509208031548
16. Kemp M.M., Wang Q., Fuller J.H., West N., Martinez N.M., Morse E.M., Weirwer M., Schreiber S.L., Bradner J.E., Koehler A.N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4164–4169. doi 10.1016/j.bmcl.2011.05.098
17. Wyrzykiewicz E., Buczek J., Golankiewicz K. *Org. Mass Spectrometry*. **1981**, 16, 221–226. doi 10.1002/oms.1210160507
18. El Ashry E.S.H., Awad L.F., Telebb M., Ibrahim N.A., Abu-Seriec M.M., Abd Al Moaty M.N. *Bioorg. Chem.* **2020**, 96, 103616. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103616
19. El Ashry E.S.H., Awad L.F., Badawy M.E.I., Rabea E.I., Ibrahim N.A., Abd Al Moaty M.N. *J. Mol. Struct.* **2022**, 1249, 131551. doi 10.1016/j.molstruc.2021.131551
20. Pearson R.G., Songstad J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1827–1836. doi 10.1021/ja00984a014
21. Mayr H., Ofial A.R. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1807–1821. doi 10.1351/pac200577111807
22. Gu S.-X., Yang S.-Q., He Q.-Q., Ma X.-D., Chen F.-E., Dai H.-F., DeClercq E., Balzarini J., Pannecouque C. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 7093–7099. doi 10.1016/j.bmc.2011.10.002
23. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boat J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.J., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. *J. Comput. Chem.* **1993**, 14, 1347–1363. doi 10.1002/jcc.540141112

24. *AIMall* (Version 19.10.12), Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2019 (aim.tkgristmill.com).
25. Botta M., De Angelis F., Finizia G., Gambacorta A., Nicoletti R. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 27–34. doi 10.1080/00397918508063774

Synthesis of [(4-Methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)sulfanyl]acetamides

A. K. Shiryaev*, A. M. Gulyaeva, V. A. Shiryaev, and U. M. Aristova

Samara State Technical University, ul. Kuybisheva, 153, Samara, 443100 Russia

**e-mail: shiryaev.ak@samgtu.ru*

Received April 2, 2022; revised April 18, 2022; accepted April 20, 2022

The reaction of ethyl-[(4-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)sulfanyl]acetate with aliphatic amines gives corresponding acetamides; the reaction with hydrazine hydrate and aniline leads to 2-hydrazinyl- and 2-anilinopyrimidine respectively.

Keywords: pyrimidine, uracil, ethyl chloroacetate, amides