

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 5
2023



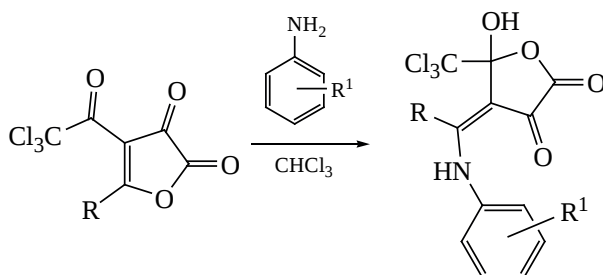
СОДЕРЖАНИЕ

Том 59, номер 5, 2023

Синтез, противомикробная и антиноцицептивная активность 4-замещенных 5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дионов

Мышкина О.А., Харитонова С.С., Баландина С.Ю., Махмудов Р.Р., Лисовенко Н.Ю.

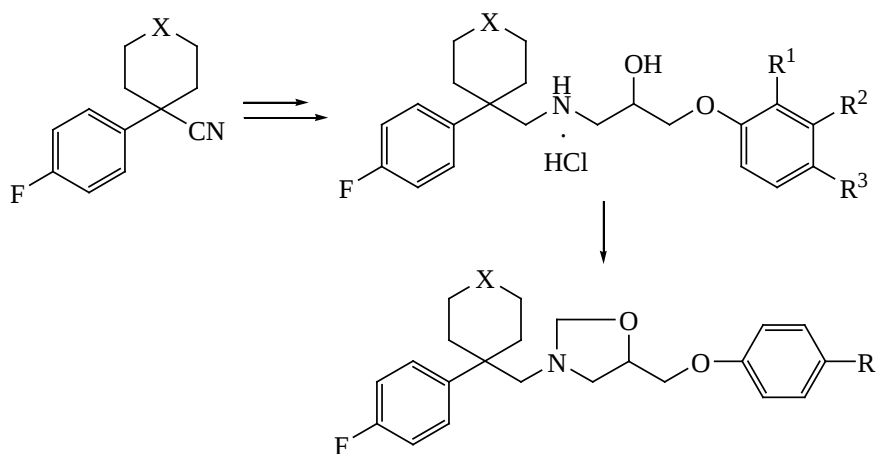
559



Синтез и биологическая активность 4-фторфенилциклогексил(тетрагидропиранил)метилзамещенных арилоксипропаноламинов

Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Меликян Г.С., Паносян Г.А., Цатинян А.С., Григорян А.С., Гаспарян Г.В.

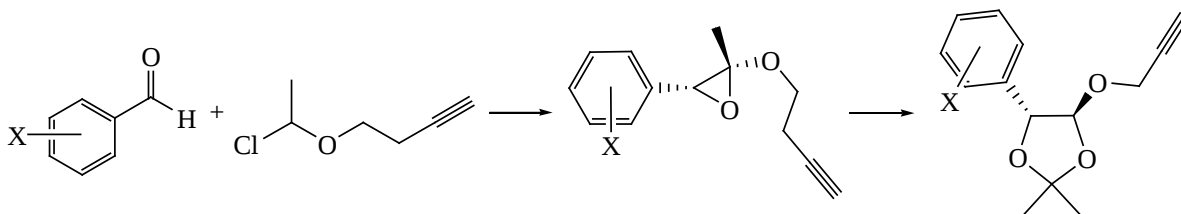
573

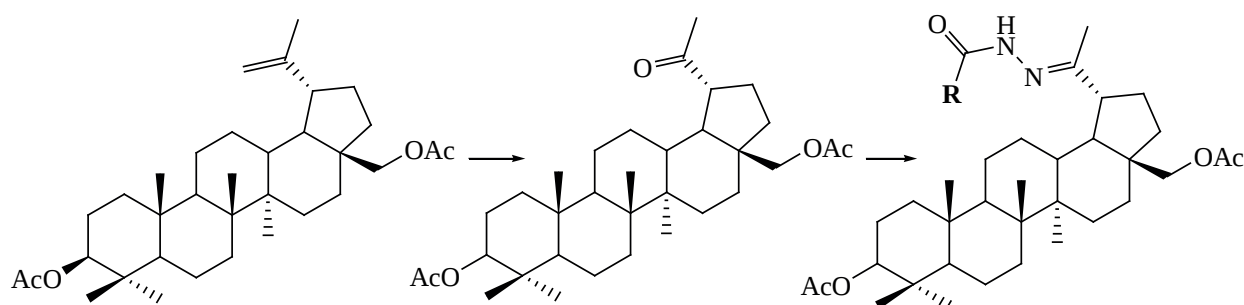
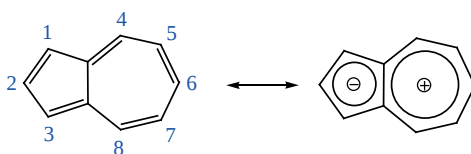
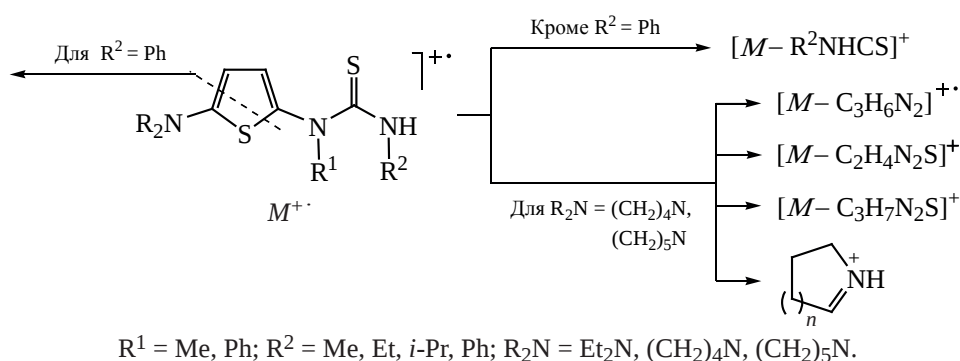
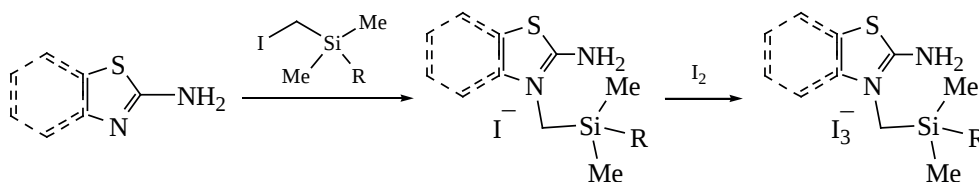


Диастереоселективный синтез 3-[2-хлор(бром)фенил]-2-метил-2-[(проп-2-ин-1-ил)окси]оксиранов и 5-[3-хлор(бром)фенил]-2,2,4-триметил-4-[(проп-2-ин-1-ил)-1,3-диоксоланов

Талыбов Г.М., Ахмедова Н.Я.

582

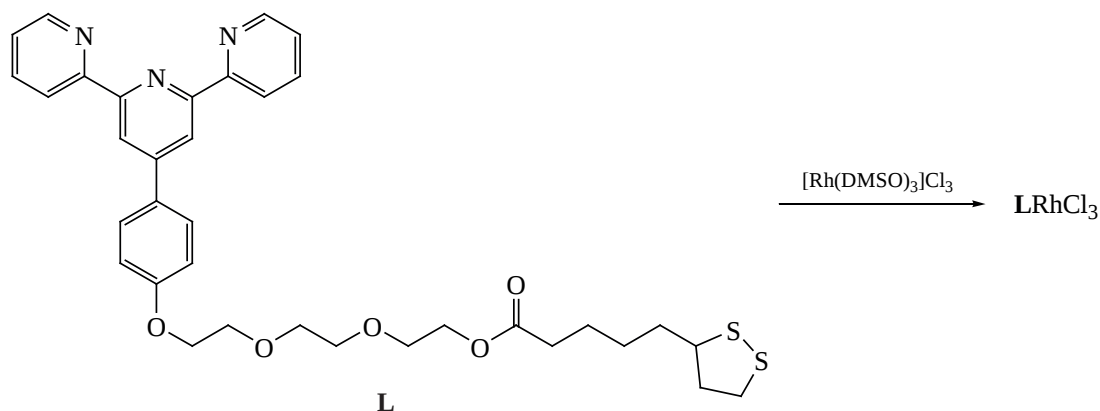




Синтез триэтиленгликользамещенного фенилтерпиридина с терминальной ауорофильной группировкой и его координационного соединения с Rh(III) для адсорбции на поверхности золота

Салимова И.О., Моисеева А.А., Зык Н.В., Белоглазкина Е.К.

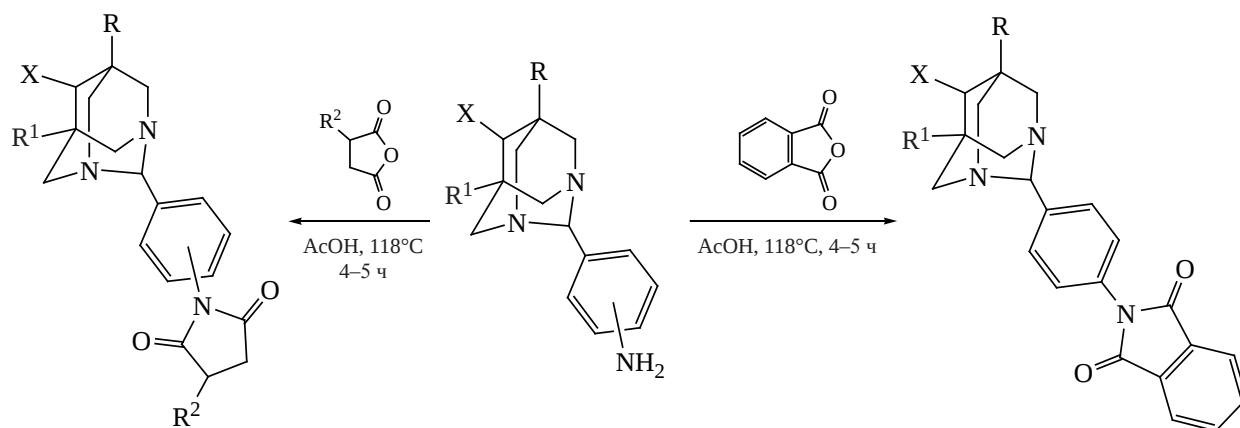
616



Синтез новых производных диазаадамантов, содержащих фенилимидную группировку в положении 2

Кочаров С.Л., Геворкян К.А., Арутюнян А.Д., Галстян М.В., Паносян Г.А., Авакимян Д.А., Степанян Г.М.

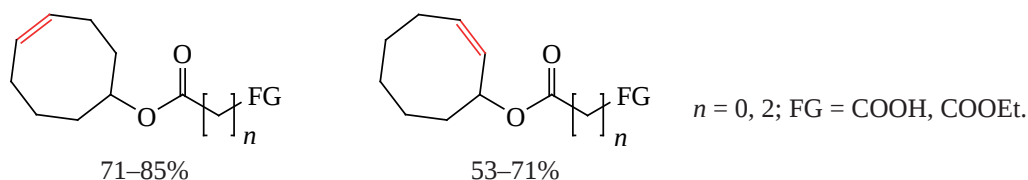
625



Синтез функциональных производных 3- и 5-замещенного циклооктена

Аджиева О.А., Финько А.В., Роечко А.В., Денисова Ю.И., Кудрявцев Я.В.

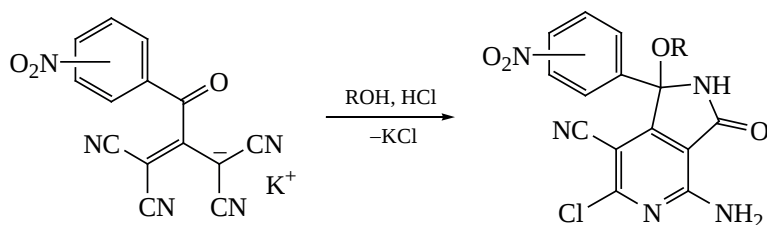
633

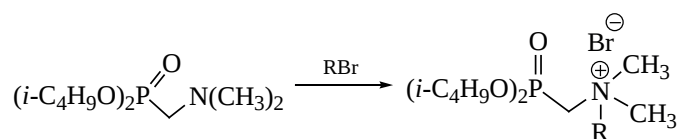
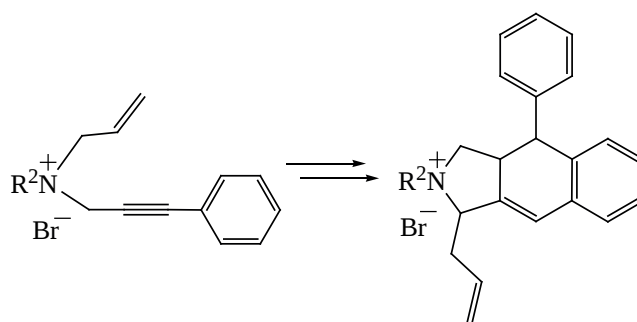
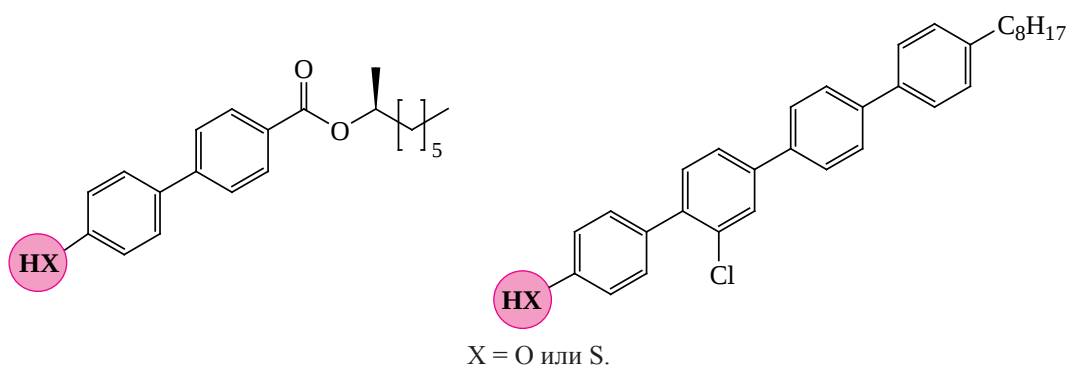
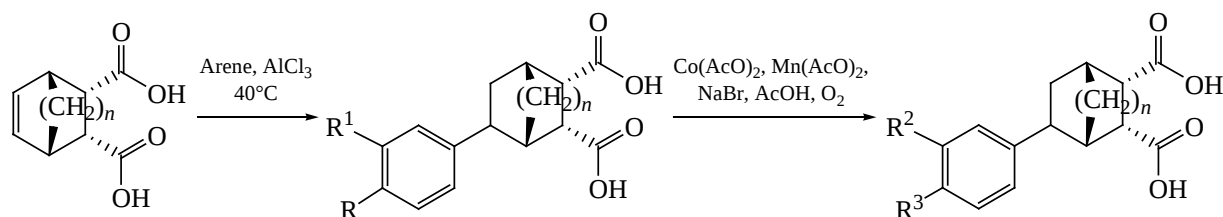


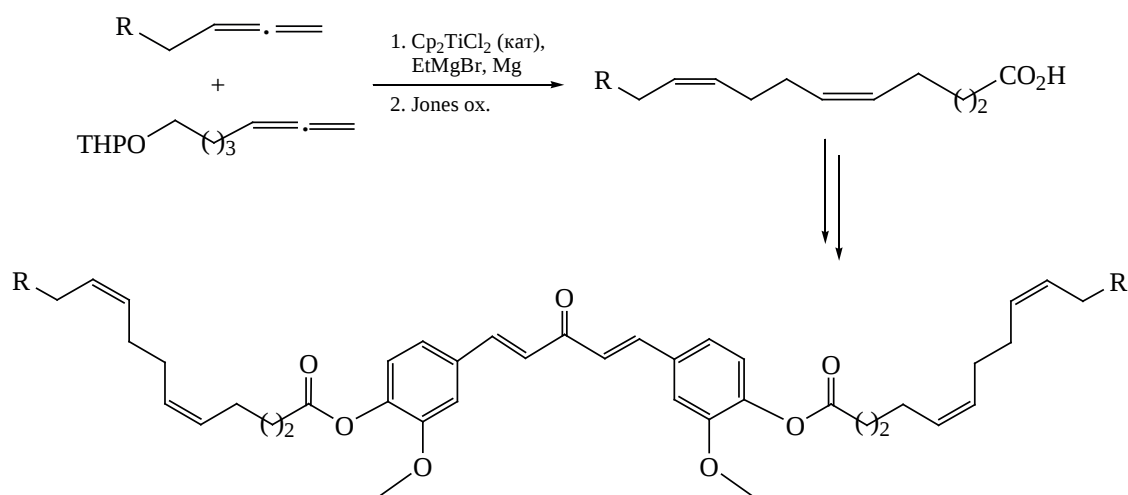
Гетероциклизация 2-(нитробензоил)-1,1,3,3-тетрацианопропенидов при действии хлороводорода в спирте

Каюков Я.С., Григорьев А.А., Карпов С.В., Каюкова О.В., Тафеенко В.А.

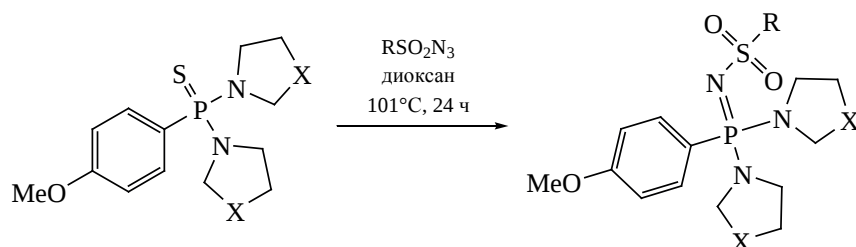
640







КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Меликян Г.С.	573	Жилицкая Л.В.	588	Недоля Н.А.	596
Авакимян Д.А.	625	Жокижанова С.К.	603	Паносян Г.А.	573
Агекян А.А.	573	Зык Н.В.	616	Паносян Г.А.	625
Аджиева О.А.	633	Илькин В.Г.	687	Паносян Г.А.	665
Айрапетян Л.В.	665	Искандеров А.Н.	603	Роечко А.В.	633
Алоян А.К.	665	Исламов И.И.	679	Саакян А.С.	655
Арутюнян А.Д.	625	Ишметова Д.В.	609	Салимова И.О.	616
Ахмедова Н.Я.	582	Ишмуратов Г.Ю.	609	Санжеева Е.Р.	596
Бакулев В.А.	687	Ишмуратова Н.М.	609	Седов А.Н.	672
Баландина С.Ю.	559	Карпов С.В.	640	Селиверстова Е.А.	687
Безбородов В.С.	655	Каюков Я.С.	640	Степанян Г.М.	625
Белоглазкина Е.К.	616	Каюкова О.В.	640	Талыбов Г.М.	582
Беляева Э.Р.	609	Клыба Л.В.	596	Тальрозе Р.В.	655
Вахитов В.А.	609	Кокибасова Г.Т.	603	Тарасова О.А.	596
Гайнеев А.М.	672	Кофанов Е.Р.	648	Тафеенко В.А.	640
Галкина И.В.	672	Кочаров С.Л.	625	Филимонов В.О.	687
Галстян М.В.	625	Кудрявцев Я.В.	633	Финько А.В.	633
Гаспарян Г.В.	573	Кузнецов Н.О.	672	Финько А.В.	655
Геворкян К.А.	625	Лисовенко Н.Ю.	559	Фирстова А.А.	648
Григорьев А.А.	640	Махмудов Р.Р.	559	Харитоновна С.С.	559
Григорян А.С.	573	Мерхатулы Н.	603	Цатинян А.С.	573
Давлетшин Р.Р.	672	Михалёнок С.Г.	655	Чухаджян Э.О.	665
Давлетшина Н.В.	672	Мкртчян А.С.	665	Шулаева М.П.	672
Денисова Ю.И.	633	Мкрян Г.Г.	573	Юсупова А.В.	679
Джемилев У.М.	679	Моисеева А.А.	616	Ярош Н.О.	588
Дорофеев И.А.	588	Мышкина О.А.	559		
Дьяконов В.А.	679	Мясоедова Ю.В.	609		

СИНТЕЗ, ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ГИДРОКСИ-5-(ТРИХЛОРМЕТИЛ)ДИГИДРОФУРАН-2,3-ДИОНОВ

© 2023 г. О. А. Мышкина, С. С. Харитонов, С. Ю. Баландина,
Р. Р. Махмудов, Н. Ю. Лисовенко*

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: lisovn@mail.ru

Поступила в редакцию 16.05.2022 г.

После доработки 27.05.2022 г.

Принята к публикации 28.05.2022 г.

Реакцией 5-замещенных 4-трихлорацетилфуран-2,3-дионов с ароматическими аминами синтезированы производные 5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дионов, которые проявляют противомикробную и антиноцицептивную активность.

Ключевые слова: 5-замещенные 4-трихлорацетилфуран-2,3-дионы, 4-замещенные 5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дионы, противомикробная и антиноцицептивная активность, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749223050014, **EDN:** DPYVUZ

ВВЕДЕНИЕ

4,5-Дизамещенные фуран-2,3-дионы – важные гетероциклические соединения, на основе которых возможна разработка удобных методов получения различных классов органических веществ, в том числе обладающих полезными свойствами [1, 2]. Недавно были синтезированы новые фуран-2,3-дионы, содержащие в своем составе трифторметильный или трихлорметильный заместители [3, 4]. Введение этих групп влияет на химические свойства фуран-2,3-дионов и может привести к получению новых соединений или материалов, пригодных для использования в фармакологии, агрохимии, химическом анализе и синтезе.

В данной работе изучено взаимодействие 5-замещенных 4-трихлорацетилфуран-2,3-дионов с ароматическими аминами, в результате чего были получены производные дигидрофурандионов. Известно, что как природные, так и синтетиче-

ские производные оксо- и иминодигидрофуранов проявляют широкий спектр биологической активности и используются не только в медицине, но и в сельском хозяйстве, парфюмерии [5, 6], а также представляют большой интерес в качестве структурных блоков для органического синтеза [7]. Так производные 2-имино-2,5-дигидрофуранонон **1**, **2** (рис. 1) обладают антибактериальной активностью в отношении грамположительных (*St. aureus*, *B. subtilis*) и грамотрицательных бактерий (*Sh. flexneri*, *E. coli*) [8]. Соединения **3** проявляют антибактериальную и антифунгальную активность [9], производные фуро[3,4-с]пиридин-3,4(1*H*,5*H*)-дионов **4** – противоопухолевое действие в отношении рака молочной железы [6], а этил-2-анилин-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбоксилат (**5**) обладает антипролиферативной активностью и индуцирует апоптоз в клетках промиелоцитарного лейкоза HL-60 [10]. В литературе описана 2-замещенная 5-оксо-4-фенил-2,5-дигидрофуран-3-карбоновая

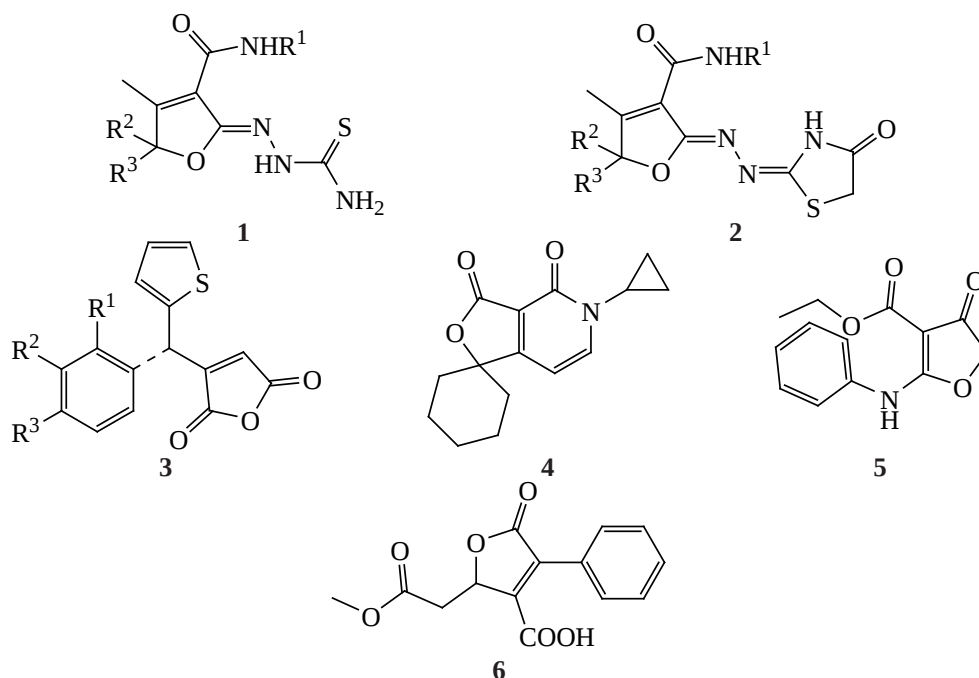


Рис. 1. Производные дигидрофурандионов, проявляющие биологическую активность

кислота **6**, проявляющая ферментативную и антиоксидантную активность [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы взаимодействием 5-замещенных 4-трихлорацетилфуран-2,3-дионов **7a–f** с ароматическими аминами были получены производные 5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дионов **8a–aj**.

Рециклизация соединений **7a–f** связана, по всей видимости, с атакой аминогруппы реагента по атому углерода C⁵ фурандионного цикла соединений **7**, разрывом связи O¹–C⁵ и дальнейшей циклизацией промежуточного интермедиата в продукты реакции **8** (схема 1).

Соединения **8a–aj** представляют собой желтые, светло-желтые или бесцветные вещества с высокими температурами плавления. Полученные соединения хорошо растворимы в ацетонитриле, ацетоне, трудно растворимы в этилацетате, хлороформе и толуоле, нерастворимы в воде и гексане.

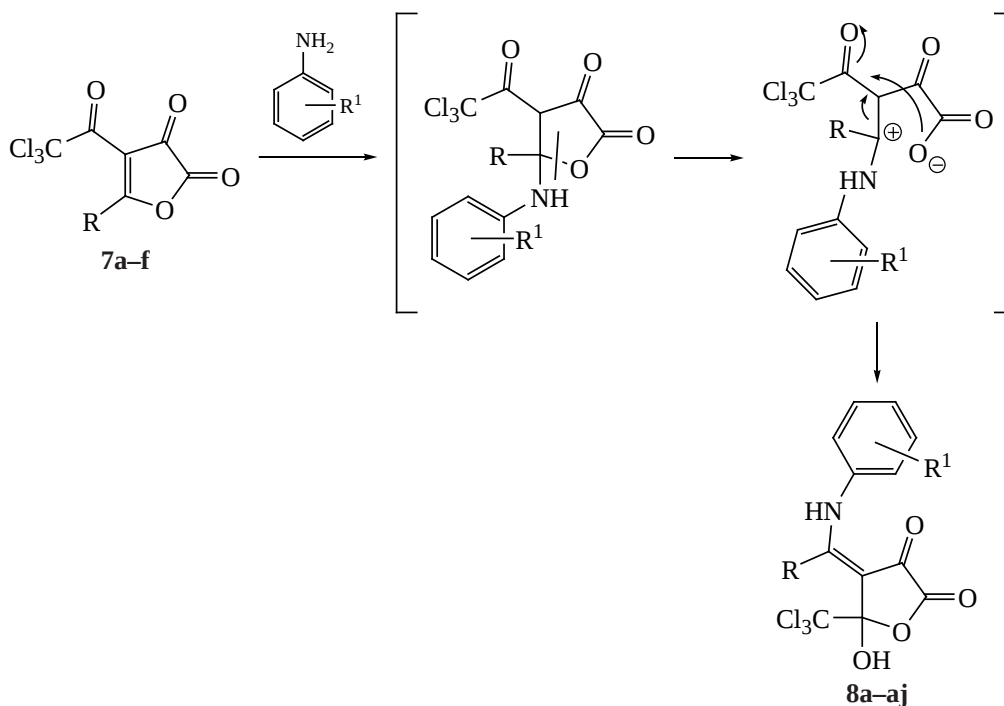
В ИК спектрах соединений **8a–aj** присутствуют валентные колебания лактонного карбонила фуранового цикла в области 1704–1781 см^{–1}, кетонного карбонила в области 1617–1677 см^{–1}, а также ва-

лентные колебания гидроксила и аминогруппы в виде широкой полосы при 3353–3159 см^{–1}.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **8**, снятых в ДМСО-*d*₆, наряду с сигналами протонов ароматических колец и их заместителей, наблюдается синглет протона вторичной аминогруппы в области 10.61–11.60 м.д., а также уширенный сигнал гидроксильной группы в области 4.16–5.78 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **8**, снятых в ДМСО-*d*₆, наблюдаются характерные сигналы атома углерода трихлорметильной группы в области 86.0–99.7 м.д., кетонного углерода фуранового цикла в области 161.7–170.9 м.д. и углерода лактонной группы в области 181.5–193.2 м.д.

Структура соединения **8y** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 2).

Соединение **8y** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Оба арильных заместителя и трихлорметильная группа разупорядочены по 2 позициям с близкой заселенностью (на рис. 2 разупорядочение не изображено). По-видимому, разупорядочение является статистическим, при котором молекулы с различным расположением разупорядоченных фрагментов чередуются друг с другом, так как в противном случае возникали

Схема 1. Взаимодействие 5-замещенных 4,4,4-трихлорацетилфуран-2,3-дионов **7a–f** с ароматическими аминами


7, R = C₆H₅ (**a**), 4-CH₃C₆H₄ (**b**), 4-CH₃OC₆H₄ (**c**), тиен-2-ил (**d**), 4-Cl-C₆H₄ (**e**), 4-Br-C₆H₄ (**f**);
8, R = C₆H₅, R¹ = H (**a**); R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = H (**b**), R = 4-CH₃OC₆H₄, R¹ = H (**c**),
 R = тиен-2-ил, R¹ = H (**d**), R = 4-Cl-C₆H₄, R¹ = H (**e**), R = 4-Br-C₆H₄, R¹ = H (**f**), R = C₆H₄, R¹ = 4-Cl (**g**),
 R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = 4-Cl (**h**), R = 4-CH₃OC₆H₄, R¹ = 4-Cl (**i**), R = тиен-2-ил, R¹ = 4-Cl (**j**),
 R = 4-Cl-C₆H₄, R¹ = 4-Cl (**k**), R = 4-Br-C₆H₄, R¹ = 4-Cl (**l**), R = C₆H₅, R¹ = 4-Br (**m**),
 R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = 4-Br (**n**), R = 4-CH₃OC₆H₄, R¹ = 4-Br (**o**), R = тиен-2-ил, R¹ = 4-Br (**p**),
 R = 4-Cl-C₆H₄, R¹ = 4-Br (**q**), R = C₆H₅, R¹ = 4-NO₂ (**r**), R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = 4-NO₂ (**s**),
 R = 4-CH₃OC₆H₄, R¹ = 4-NO₂ (**t**), R = тиен-2-ил, R¹ = 4-NO₂ (**u**), R = 4-Cl-C₆H₄, R¹ = 4-NO₂ (**v**),
 R = 4-Br-C₆H₄, R¹ = 4-NO₂ (**w**), R = C₆H₅, R¹ = 2-CF₃ (**x**), R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = 2-CF₃ (**y**),
 R = 4-CH₃OC₆H₄, R¹ = 2-CF₃ (**z**), R = тиен-2-ил, R¹ = 2-CF₃ (**aa**), R = 4-Cl-C₆H₄, R¹ = 2-CF₃ (**ab**),
 R = 4-Br-C₆H₄, R¹ = 2-CF₃ (**ac**), R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = 3-CN (**ad**), R = 4-CH₃OC₆H₄, R¹ = 3-CN (**ae**),
 R = C₆H₅, R¹ = 4-COOC₂H₅ (**af**), R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = 4-COOC₂H₅ (**ag**),
 R = 4-CH₃OC₆H₄, R¹ = 4-COOC₂H₅ (**ah**), R = тиен-2-ил, R¹ = 4-COOC₂H₅ (**ai**),
 R = 4-Cl-C₆H₄, R¹ = 4-COOC₂H₅ (**aj**).

бы слишком укороченные межмолекулярные контакты. Кратная связь C²=C³ [1.37(1) Å] заметно короче связи C³–C⁶ [1.433(8) Å], а атом водорода Н¹ преимущественно локализуется у атома азота N¹, что свидетельствует о частично цвиттер-ионном характере соединения с положительно заряженным атомом N¹ и отрицательно заряженным атомом O⁴.

На следующем этапе нашей работы был проведен первичный скрининг соединений **8a–aj** на противомикробную и антиноцицептивную активность. Результаты исследования представлены в табл. 1, 2.

Из полученных данных следует, что соединение **8w** обладает выраженным противомикробным действием, ингибирует рост культур *S. aureus* в концентрации 3.9 мкг/мл, *E. coli* в концентрации 125 мкг/мл, *C. albicans* в концентрации 62.5 мкг/мл. Гибель культур от воздействия соединения наступает в концентрациях 31.2–250 мкг/мл.

Выраженную активность проявило соединение **8ac**, которое обладает ингибирующим действием в отношении бактерий *S. aureus* в концентрации 31.2 мкг/мл, бактерицидным действием в концентрации 62.5 мкг/мл, бактериостатическим действием в отношении бактерий *E. coli* в концентра-

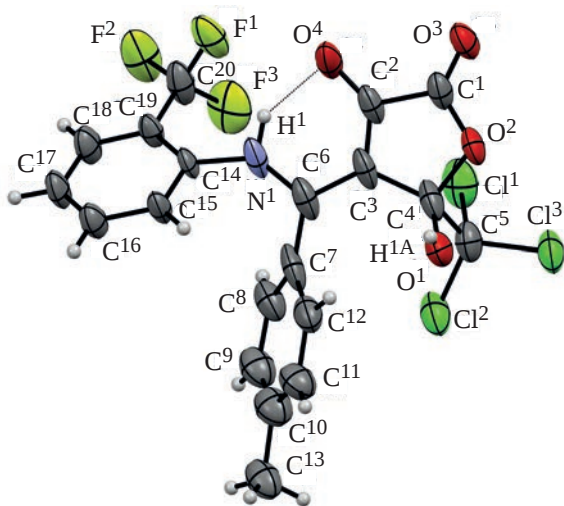


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **8у** по данным PCA в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности

ции 1000 мкг/мл, фунгистатическим действием в отношении дрожжевых грибов *C. albicans* в концентрации 62.5 мкг/мл, фунгицидным действием в концентрации 250 мкг/мл.

Соединения **8i** и **8x** обладают умеренной активностью в отношении изученных культур, ингибируют рост культуры *S. aureus* в концентрации 62.5 мкг/мл, гибель бактерий наступает от воздействия соединений в концентрации 125 мкг/мл, в отношении культуры *C. albicans* эти соединения оказывают фунгистатическое действие в концентрациях 250–500 мкг/мл, фунгицидное действие в концентрации 500–1000 мкг/мл, соответственно.

Анализ зависимости противомикробная активность–структура для соединений **8** показал, что наибольшую активность проявляют соединения, имеющие в своей структуре хлор-, нитро- и трифторметильные заместители в фенильном кольце.

Скрининг соединений **8a–aj** на наличие антиноцицептивного действия показал, что соединения проявили выраженное антиноцицептивное действие и превосходят по активности препарат сравнения – метамизол натрия, самую высокую активность проявило соединение **8l**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 (Россия) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F записаны на спектрометре Bruker Avance

III HD 400 [400 (^1H), 100 (^{13}C), 376 (^{19}F) МГц] (Швейцария), внутренний стандарт – ТМС, шкалу δ калибровали относительно сигналов растворителей – $\text{DMSO-}d_6$ (δ_{H} 2.50, δ_{C} 39.5 м.д.).

Элементный анализ проводили на приборе Лесо CHNS-932 (США). Температуру плавления определяли на приборе ПТП-2 (Химлаборприбор, СССР). Однородность полученных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинах Solrbfil-TLC-A-UV в смеси гексан–этилацетат, 5:4, 1:1, проявляли парами йода. В работе использовали толуол, хлороформ квалификации «х.ч.» после дополнительной очистки [14].

Рентгеноструктурное исследование соединения 8у. PCA выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором (Великобритания) по стандартной методике [MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [13]. Сингония кристалла ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}_4$, M 494.66) моноклинная, пространственная группа $C2/c$, a 21.528(4) Å, b 7.9451(16) Å, c 26.235(8) Å, β 92.131(18)°, V 4484.2(19) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.465 г/см³, μ 0.460 мм^{−1}. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [16] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [17] с графическим интерфейсом OLEX2 [18]. Атомы водорода групп NH и OH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездник*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0998 [для 2005 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.3763 (для всех 5065 независимых отражений), S 1.028. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2168014 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Противомикробная активность соединений 8a–aj. Оценка противомикробной активности изучаемых соединений проведена методом двукратных серийных разведений в питательном бульоне [19, 20]. *In vitro* скрининг противомикробных свойств изучен на условно-патогенных штаммах

Таблица 1. Противомикробная активность соединений **8a–ah**

Соединение	Противомикробная активность, мкг/мл					
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
	МИК ^a	МБК ^b	МИК	МБК	МИК	МБК
8a	250	1000	—	—	1000	—
8b	—	—	—	—	—	—
8c	—	—	—	—	—	—
8d	—	—	—	—	—	—
8e	—	—	—	—	—	—
8g	125	250	—	—	1000	—
8h	125	500	—	—	125	250
8i	62.5	125	—	—	250	500
8j	—	—	—	—	—	—
8k	—	—	—	—	—	—
8l	250	—	—	—	1000	—
8m	—	—	—	—	—	—
8n	—	—	—	—	—	—
8p	—	—	—	—	—	—
8q	—	—	—	—	500	1000
8r	125	500	—	—	500	—
8t	250	500	1000	—	250	500
8u	250	500	500	1000	250	500
8w	3.9	31.2	125	250	62.5	250
8x	62.5	125	1000	—	500	1000
8z	125	250	—	—	62.5	250
8ab	125	250	—	—	1000	—
8ac	31.2	62.5	1000	—	62.5	250
8ad	—	—	—	—	—	—
8ae	—	—	—	—	—	—
8af	—	—	—	—	—	—
8ag	1000	—	—	—	500.0	1000.0
8ah	—	—	—	—	—	—
Диоксидин ^c	62.5	1000	3.9	62.5	—	—
Флуконазол ^c	—	—	—	—	6.25	12.5
Контроль культур	+++	+++	+++	+++	+++	+++

^a МИК – минимальная ингибирующая концентрация

^b МБК – минимальная бактерицидная концентрация; «—» – отсутствие антимикробной активности в исследованных концентрациях; «+++» – рост микроорганизмов

^c противомикробное действие исследуемых соединений сравнивали с действием диоксидина [12], флуконазола [13]

Таблица 2. Антиноцицептивная активность соединений **8l**, **8n**, **8z**, **8ae**, **8af**, **8ah**

Соединение	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2 ч, с
Контроль – 2% крахмальная слизь	50, внутривбрюшинно	10.80±0.30
Метамизол натрия	93	16.60±3.40
	50% эффективная доза (ЕД ₅₀)	$p < 0.1$
8l	50	23.20±1.36
8n	50	20.10±0.40
8z	50	20.20±1.20
8ae	50	19.60±0.24
8af	50	22.24±1.74
8ah	50	19.22±0.89

микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (штамм 906), *Escherichia coli* (штамм 1257), *Candida albicans* (РКПГУ 1353/1277). Исходные разведения готовили в изотоническом растворе хлорида натрия из суточной агаровой культуры по стандарту McFarland 0.5 Ед с использованием денситометра. Конечная концентрация клеток в опыте составляла 2.5×10^5 микробных тел/мл.

Стандартная навеска изучаемых соединений составляла 20 мг. Растворяли в 1 мл ДМСО, а затем прибавляли 9 мл дистиллированной воды, таким образом получали концентрацию 2000 мкг/мл испытуемого вещества. Далее в лунках стерильного 96-луночного плоскодонного микропланшета готовили 2 параллельных ряда двукратных серийных разведений соединений **8a–aj** в мясопептонном бульоне (МПБ), среде Сабуро. В каждой лунке содержалось 150 мкл испытуемого вещества в определенной концентрации и 150 мкл инокулята культуры. В последних рядах содержалась питательная среда и культура в равных объемах (контроль). Максимальная испытанная концентрация соответствовала 1000 мкг/мл, минимальная – 1 мкг/мл. Микропланшет помещали в термостат спектрофотометра Epoch (Bio Tek Instruments Inc., США) и замеряли оптическую плотность (ОП) при длине волны 540 нм, через 24 ч и 7 сут регистрировали ОП культуральной жидкости.

Результаты оценивали с помощью программного обеспечения Gen 5 спектрофотометра для микропланшетов Epoch. Последняя лунка ряда с задержкой роста и показателями ОП, равен ОП

контрольной лунки, соответствует минимальной подавляющей концентрации (МПК) соединения.

Антиноцицептивная активность соединений 8a–aj. Антиноцицептивную активность определяли методом термического раздражения «горячая пластина» [20]. Исследование проводили на беспородных мышах обоих полов массой 20–22 г. Животные поступили из питомника «Пушино» (Московская область). Содержание животных соответствовало правилам, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г., регламентирующие документы на содержание животных [21, 22], а также соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу Министерства здравоохранения РФ № 267 от 19.06. 2003 г «Об утверждении правил лабораторной практики»). Длительность акклиматизационного периода для животных составляла 14 дней. Кормление животных (комбикорм производства ООО «Лабораторкорм») осуществляли дважды в день. Пищевой рацион содержал все необходимые компоненты для нормальной жизнедеятельности. Контрольные и опытные группы содержали по 8 мышей. Для оценки болевой чувствительности использовали прибор (алгезиметр) модели ЕН-01 («OrchidScientific», Индия). Животных помещали на разогретую до 53.5°C металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием

анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения исследуемых соединений. Исследуемые соединения вводили внутривенно за 30 мин до тестирования в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном растворе крахмала. Максимальной длительностью латентного периода (период cutoff) выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий. Эффект оценивали через 0.5, 1 и 2 мин после введения соединений. В качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг. Результаты обрабатывали статистически с вычислением критерия Фишера–Стьюдента [23]. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$.

Соединения 8а–аj (общая методика). К 1 ммоль 5-замещенного 4-трихлорацетилфуран-2,3-диона **7а–f** [4], растворенного в 10 мл абсолютизированного хлороформа по каплям прибавляли 1 ммоль раствора анилина или замещенного анилина в 5 мл абсолютизированного хлороформа. Перемешивали 3–4 ч на магнитной мешалке, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из толуола.

5-Гидрокси-4-[(фенил(фениламино)метилен)-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8а)]. Синтезирован из 5-фенил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7а**) и анилина. Выход 0.37 г (68%), бесцветное вещество, т.пл. 185–187°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3161 (NH, OH), 1716 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1672 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.91 уш.с (1H, OH), 7.44–7.68 м (8H_{аром}), 7.93 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 10.77 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.7, 114.8, 124.3, 126.9, 128.4, 129.0, 129.3, 129.8, 133.9, 135.4, 137.6, 153.0, 164.5, 190.8. Найдено, %: С 52.56; Н 2.76; N 3.51. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 52.39; Н 2.93; N 3.39. M 412.65.

5-Гидрокси-4-[(фениламино)(*n*-толил)метилен]-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8b). Синтезирован из 5-(*n*-толил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7b**) и анилина. Выход 0.39 г (75%), светло-желтое вещество, т.пл. 213–215°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3359 (NH), 3300 (OH), 1725 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1622 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР

^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.31 с (3H, CH_3), 4.58 уш.с (1H, OH), 6.53 т (1H, J 8.0 Гц), 6.60 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.03 т (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.12–7.50 м (2H_{аром}), 7.76 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 10.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.9, 99.4, 114.2, 116.1, 120.2, 124.4, 126.8, 128.6, 128.7, 129.4, 136.8, 137.6, 158.5, 162.1, 191.2. Найдено, %: С 53.28; Н 3.49; N 3.44. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 53.48; Н 3.31; N 3.28. M 426.68.

5-Гидрокси-4-[(4-метоксифенил)(фениламино)метилен]-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8с). Синтезирован из 5-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**8с**) и анилина. Выход 0.33 г (61%), светло-желтое вещество, т.пл. 191–193°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3153 (NH, OH), 1715 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1677 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.88 с (3H, OCH_3), 5.57 уш.с (1H, OH), 7.10 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.35–7.51 м (5H_{аром}), 7.91 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 10.63 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.1, 97.7, 114.5, 115.1, 127.0, 128.4, 128.9, 129.3, 132.3, 135.4, 151.8, 158.7, 158.7, 164.2, 189.6. Найдено, %: С 51.25; Н 3.39; N 3.25. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 51.55; Н 3.19; N 3.16. M 442.68.

5-Гидрокси-4-[(фениламино)(тиен-2-ил)метилен]-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8d). Синтезирован из 5-(тиен-2-ил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7d**) и анилина. Выход 0.39 г (67%), бесцветное вещество, т.пл. 180–182°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3167 (NH, OH), 1716 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1674 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.20 уш.с (1H, OH), 7.29 т (1H_{тиен-2-ил}, J 8.0 Гц), 7.35–7.49 м (5H_{аром}), 7.86 д (1H_{тиен-2-ил}, J 4.0 Гц), 8.05 д (1H_{тиен-2-ил}, J 4.0 Гц), 10.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.6, 115.0, 121.0, 125.1, 127.0, 128.4, 129.0, 129.4, 130.1, 135.5, 144.6, 159.1, 164.6, 182.6. Найдено, %: С 45.71; Н 2.52; N 3.22; S 7.52. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 45.90; Н 2.41; N 3.35; S 7.66. M 418.68.

5-Гидрокси-4-[(4-хлорфенил)(фениламино)метилен]-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8е). Синтезирован из 5-(4-хлорфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7е**) и анилина. Выход 0.42 г (66%), светло-желтое вещество, т.пл. 174–176°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3306, 3163 (NH, OH), 1713 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1673 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.72 уш.с (1H, OH), 7.36–7.50 м (5H_{аром}), 7.64 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.90 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 10.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.7, 114.0, 127.0, 128.4, 129.0, 129.3, 130.1, 131.5, 135.5, 136.5, 138.8, 154.0, 164.4, 189.4. Найдено, %: С 48.40; Н 2.32; N 3.14. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 48.35; Н 2.48; N 3.13. M 447.10.

4-[(4-Бромфенил)(фениламино)метилен]-5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8f). Синтезирован из 5-(4-бромфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7f) и анилина. Выход 0,45 г (73%), светло-желтое вещество, т.пл. 201–202°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3306 (NH, OH), 1715 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1668 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.70 уш.с (1H, OH), 7.20 т (3H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.35–7.88 м (4H_{аром}), 8.01 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 10.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 101.7, 120.4, 124.5, 128.6, 128.7, 129.5, 130.4, 131.0, 132.0, 135.2, 137.5, 158.5, 170.1, 192.7. Найдено, %: С 43.76; Н 2.36; N 2.74. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrCl}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 43.98; Н 2.26; N 2.85. M 491.55.

5-Гидрокси-4-{[(4-хлорфенил)амино](фенил)метилен}-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8g). Синтезирован из 5-фенил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7a) и 4-хлоранилина. Выход 0.40 г (64%), бесцветное вещество, т.пл. 184–185°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3182 (NH, OH), 1716 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1674 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.98 уш.с (1H, OH), 7.44–7.58 м (6H_{аром}), 7.66 т (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.91 т (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 10.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.7, 122.6, 129.0, 129.1, 129.2, 129.7, 130.9, 132.9, 133.9, 134.3, 137.6, 159.0, 164.5, 190.6. Найдено, %: С 48.47; Н 2.62; N 3.24. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 48.35; Н 2.48; N 3.13. M 447.10.

5-Гидрокси-4-{[(4-хлорфенил)амино](*n*-толил)метилен}-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8h). Синтезирован из 5-*n*-толил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7b) и 4-хлоранилина. Выход 0.45 г (78%), желтое вещество, т.пл. 175–177°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3161 (NH, OH), 1716 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1671 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.41 с (3H, CH_3), 4.23 уш.с (1H, OH), 7.36 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.48–7.55

м (4H_{аром}), 7.81 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.1, 97.1, 122.0, 128.6, 128.8, 129.0, 129.4, 130.4, 134.6, 143.8, 144.0, 145.3, 158.4, 163.9, 190.2. Найдено, %: С 49.27; Н 2.62; N 3.30. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 49.49; Н 2.84; N 3.04. M 461.12.

5-Гидрокси-4-{[(4-хлорфенил)амино](4-метоксифенил)метилен}-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8i). Синтезирован из 5-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7с) и 4-хлоранилина. Выход 0.47 г (70%), ярко-желтое вещество, т.пл. 194–196°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296 (NH), 3164 (OH), 1716 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1671 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.87 с (3H, OCH_3), 5.60 уш.с (1H, OH), 7.09 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.43–7.55 м (4H_{аром}), 7.90 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.5, 97.1, 113.8, 119.8, 122.0, 128.5, 128.6, 130.3, 131.7, 132.3, 133.8, 136.5, 158.4, 164.0, 188.8. Найдено, %: С 47.64; Н 2.56; N 2.64. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 47.83; Н 2.75; N 2.94. M 477.12.

5-Гидрокси-4-{[(4-хлорфенил)амино]тиен-2-ил}метилен-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8j). Синтезирован из 5-(тиен-2-ил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7d) и 4-хлоранилина. Выход 0.31 г (56%), бесцветное вещество, т.пл. 186–187°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3299, 3182 (NH, OH), 1716 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1674 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.94 уш.с (1H, OH), 7.28 т (1H_{тиен-2-ил}, J 4.0 Гц), 7.43–7.55 м (3H_{аром}), 7.86–7.91 м (2H_{аром+тиен-2-ил}), 8.05 д (1H_{тиен-2-ил}, J 4.0 Гц), 10.95 (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.0, 114.4, 122.0, 128.4, 128.6, 129.4, 130.4, 132.4, 135.5, 136.5, 144.0, 158.4, 164.0, 181.8. Найдено, %: С 42.60; Н 2.26; N 3.29; S 7.25. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_4\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 42.41; Н 2.00; N 3.09; S 7.08. M 453.12.

5-Гидрокси-4-{[(4-хлорфенил)амино](4-хлорфенил)метилен}-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8k). Синтезирован из 5-(4-хлорфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7е) и 4-хлоранилина. Выход 0.33 г (80%), светло-желтое вещество, т.пл. 178–180°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3314, 3164 (NH, OH), 1714 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1674 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.74 уш.с (1H, OH), 7.40–7.55 м (4H_{аром}),

7.80 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.90 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.7, 122.6, 129.0, 129.1, 129.2, 129.6, 130.8, 131.5, 132.9, 134.3, 137.1, 159.0, 164.5, 192.9. Найдено, %: С 44.72; Н 2.26; N 2.77. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_5\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 44.90; Н 2.09; N 2.91. M 481.54.

4-[(4-Бромфенил)амино](4-хлорфенил)метилен}-5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8l). Синтезирован из 5-(4-бромфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7f) и 4-хлоранилина. Выход 0.35 г (83%), светло-желтое вещество, т.пл. 179–181°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3182 (NH, OH), 1714 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1674 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.73 уш.с (1H, OH), 7.44 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.52 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.79 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.90 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.7, 113.4, 122.5, 126.6, 128.9, 129.1, 130.9, 131.6, 132.1, 132.9, 137.1, 159.0, 164.6, 189.3. Найдено, %: С 41.29; Н 1.74; N 2.47. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{BrCl}_4\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 41.10; Н 1.92; N 2.66. M 525.99.

4-[(4-Бромфенил)амино](фенил)метилен}-5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8m). Синтезирован из 5-фенил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (8a) и 4-броманилина. Выход 0.56 г (70%), светло-желтое вещество, т.пл. 251–252°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3292 (NH, OH), 1721 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1667 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.53 уш.с (1H, OH), 7.12–7.66 м ($5H_{\text{аром}}$), 7.75 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.84 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 10.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.9, 113.7, 116.3, 120.8, 122.7, 128.6, 129.4, 130.9, 131.8, 137.5, 148.4, 159.0, 162.4, 188.8. Найдено, %: С 43.79; Н 2.43; N 2.63. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrCl}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 43.98; Н 2.26; N 2.85. M 491.55.

4-[(4-Бромфенил)амино](*n*-толил)метилен}-5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8n). Синтезирован из 5-*n*-толил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7b) и 4-броманилина. Выход 0.56 г (69%), желтое вещество, т.пл. 182–184°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3241 (NH, OH), 1716 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1674 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.41 с (3H, CH_3), 5.63 уш.с (1H, OH), 7.53–7.58 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.81–7.85 м ($4H_{\text{аром}}$), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C

(ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.1, 97.1, 116.5, 120.8, 122.2, 122.4, 128.1, 128.8, 124.1, 129.4, 130.7, 131.5, 131.6, 136.9, 156.8, 158.5, 161.7, 189.8. Найдено, %: С 45.33; Н 2.76; N 2.54. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrCl}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 45.14; Н 2.59; N 2.77. M 505.57.

4-[(4-Бромфенил)амино](4-метоксифенил)метилен}-5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8o). Синтезирован из 5-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7с) и 4-броманилина. Выход 0.64 г (84%), бледно-желтое вещество, т.пл. 186–191°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3189 (NH, OH), 1743 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1624 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.88 с (3H, OCH_3), 5.60 уш.с (1H, OH), 7.08 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.43 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.67 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.89 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.5, 97.1, 113.9, 116.6, 120.9, 122.4, 129.8, 130.7, 131.6, 136.9, 151.2, 158.5, 163.6, 188.8. Найдено, %: С 43.56; Н 2.40; N 2.55. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrCl}_3\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 43.75; Н 2.51; N 2.69. M 521.57.

4-[(4-Бромфенил)амино]тиен-2-ил}метилен}-5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8p). Синтезирован из 5-(тиен-2-ил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7d) и 4-броманилина. Выход 0.67 г (64%), бесцветное вещество, т.пл. 176–178°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3291 (NH, OH), 1704 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1664 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.55 уш.с (1H, OH), 7.27 т ($1H_{\text{тиен-2-ил}}$, J 4.0 Гц), 7.41 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.53 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.86 д ($1H_{\text{тиен-2-ил}}$, J 4.0 Гц), 8.05 д ($1H_{\text{тиен-2-ил}}$, J 4.0 Гц), 10.79 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.0, 114.4, 116.3, 120.9, 122.2, 128.1, 128.6, 130.7, 131.6, 136.9, 144.0, 156.9, 163.9, 181.8. Найдено, %: С 38.43; Н 1.60; N 2.69; S 6.66. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrCl}_3\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 38.62; Н 1.82; N 2.81; S 6.44. M 497.58.

4-[(4-Бромфенил)амино]((4-хлорфенил)метилен)-5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8q). Синтезирован из 5-(4-хлорфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7е) и 4-броманилина. Выход 0.32 г (70%), бесцветное вещество, т.пл. 178–180°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3254 (NH, OH), 1714 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1674 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.74 уш.с (1H, OH), 7.58 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.74 д ($2H_{\text{аром}}$, J

8.0 Гц), 7.83 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 10.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 98.0, 106.3, 116.9, 117.9, 122.7, 128.6, 129.5, 130.9, 132.0, 137.6, 150.2, 152.4, 162.3, 190.1. Найдено, %: С 41.26; Н 1.74; N 2.51; S 7.44. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{BrCl}_4\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 41.10; Н 1.92; N 2.66; S 7.66. M 525.99.

5-Гидрокси-4-[(4-нитрофенил)амино](фенил)метилен}-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8r). Синтезирован из 5-фенил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7a) и 4-нитроанилина. Выход 0.41 г (61%), бесцветное вещество, т.пл. 177–179°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3197, 3336 (NH, OH), 1721 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1674 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.80 уш.с (1H, OH), 7.55–7.62 м ($5H_{\text{аром}}$), 7.79 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.37 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 11.23 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.6, 114.0, 120.1, 123.9, 127.6, 128.5, 129.2, 133.3, 134.5, 141.0, 143.7, 146.2, 163.8, 189.8. Найдено, %: С 47.57; Н 2.61; N 6.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 47.24; Н 2.42; N 6.12. M 457.65.

5-Гидрокси-4-[(4-нитрофенил)амино](*n*-толил)метилен}-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8s). Синтезирован из 5-*n*-толил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7b) и 4-нитроанилина. Выход 0.44 г (72%), желтое вещество, т.пл. 185–187°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3179 (NH, OH), 1719 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1677 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH_3), 5.80 уш.с (1H, OH), 6.61 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.35 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.79 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.94 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 11.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.7, 98.2, 112.9, 124.5, 126.8, 129.8, 129.9, 134.6, 136.3, 141.6, 144.9, 146.8, 156.1, 165.8, 188.7. Найдено, %: С 48.55; Н 2.53; N 5.74. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 48.38; Н 2.78; N 5.94. M 471.68.

5-Гидрокси-4-[(4-метоксифенил)(4-нитрофенил)амино]метилен}-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8t). Синтезирован из 5-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7c) и 4-нитроанилина. Выход 0.42 г (61%), желтое вещество, т.пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3318, 3184 (NH, OH), 1719 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1676 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.88 с (3H, OCH_3), 5.68 уш.с (1H, OH), 7.09 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.78 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.90 д

($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.35 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 11.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.5, 97.6, 113.9, 120.5, 123.9, 129.3, 129.8, 131.7, 131.9, 141.1, 143.6, 146.2, 158.5, 163.6, 188.6. Найдено, %: С 46.57; Н 2.57; N 5.65. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 46.79; Н 2.69; N 5.74. M 487.67.

5-Гидрокси-4-[(4-нитрофенил)амино](тиен-2-ил)метилен}-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8u). Синтезирован из 5-(тиен-2-ил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7d) и 4-нитроанилина. Выход 0.33 г (60%), бесцветное вещество, т.пл. 189–191°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3177 (NH, OH), 1721 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1674 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.64 уш.с (1H, OH), 7.27 т ($1H_{\text{тиен-2-ил}}$, J 4.0 Гц), 7.77 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.90 д ($1H_{\text{тиен-2-ил}}$, J 4.0 Гц), 8.05 д ($1H_{\text{тиен-ил}}$, J 4.0 Гц), 8.35 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 11.40 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.5, 114.2, 120.5, 123.9, 128.1, 128.6, 129.3, 134.9, 135.5, 141.1, 144.0, 146.2, 163.9, 181.5. Найдено, %: С 41.62; Н 1.78; S 6.72. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 41.45; Н 1.96; S 6.92. M 463.68.

5-Гидрокси-4-[(4-хлорфенил)(4-нитрофенил)амино]метилен}-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8v). Синтезирован из 5-(4-хлорфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7e) и 4-нитроанилина. Выход 0.31 г (63%), светло-желтое вещество, т.пл. 193–195°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3329 (NH, OH), 1699 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1672 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.25 уш.с (1H, OH), 7.62 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.78 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.88 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.34 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 11.40 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.5, 144.2, 120.5, 123.9, 128.1, 128.6, 129.3, 134.9, 135.5, 141.1, 144.0, 146.2, 163.9, 181.5. Найдено, %: С 43.71; Н 2.26; N 5.42. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 43.93; Н 2.05; N 5.69. M 492.09.

4-[(4-Бромфенил)-5-гидрокси[(4-нитрофенил)амино]метилен}-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8w). Синтезирован из 5-(4-бромфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7f) и 4-нитроанилина. Выход 0.44 г (60%), светло-желтое вещество, т.пл. 170–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3195 (NH, OH), 1781 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1714 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.25 уш.с (1H, OH), 7.07 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.75–

7.83 м ($4H_{\text{аром}}$), 8.05 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 11.21 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 98.2, 113.5, 120.8, 124.5, 127.8, 128.2, 129.3, 131.6, 136.8, 141.6, 144.2, 146.8, 164.4, 189.2. Найдено, %: С 40.42; Н 1.62; N 5.39. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{BrCl}_3\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 40.29; Н 1.88; N 5.22. M 536.54.

5-Гидрокси-4-{фенил[(2-трифторметил)фенил]амино}метилен-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8x). Синтезирован из 5-фенил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7a) и 2-(трифторметил)анилина. Выход 0.48 г (90%), бесцветное вещество, т.пл. 186–188°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3207 (NH, OH), 1716 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1677 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.76 уш.с (1H, OH), 7.57 т ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.67 т ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.72–7.85 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.93 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 11.13 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 97.8, 123.0, 125.1, 125.8, 128.6, 129.0, 129.3, 129.5, 129.8, 130.2, 130.4, 133.4, 133.9, 136.1, 137.9, 164.6, 190.5. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –61.00 (2- CF_3). Найдено, %: С 47.34; Н 2.53; N 2.57. $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 47.48; Н 2.31; N 2.91. M 480.65.

5-Гидрокси-4-(*n*-толил){2-(трифторметил)фенил}амино}метилен-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8y). Синтезирован из 5-*n*-толил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7b) и 2-(трифторметил)анилина. Выход 0.56 г (70%), ярко-желтое вещество, т.пл. 172–174°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3150 (NH, OH), 1749 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1617 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.40 с (3H, OCH_3), 5.20 уш.с (1H, OH), 7.13–7.38 м ($5H_{\text{аром}}$), 7.48 т ($1H_{\text{аром}}$, J 4.0 Гц), 7.79 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 11.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.1, 98.7, 107.1, 115.3, 124.5, 125.2, 126.6, 128.1, 128.7, 129.2, 129.8, 132.8, 133.7, 141.1, 165.1, 168.5, 188.2. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –61.38 (2- CF_3). Найдено, %: С 48.71; Н 2.47; N 2.64. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 48.56; Н 2.65; N 2.83. M 494.68.

5-Гидрокси-4-[(4-метоксифенил){2-(трифторметил)фенил}амино}метилен]-5-(трифторметил)дигидрофуран-2,3-дион (8z). Синтезирован из 5-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7c) и 2-(трифторметил)анилина. Выход 0.42 г (66%), ярко-желтое вещество, т.пл. 155–156°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3145

(NH, OH), 1804 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1622 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.87 с (3H, OCH_3), 5.03 уш.с (1H, OH), 6.92 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.07–7.10 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.19 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.81–7.82 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 11.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.6, 97.8, 107.0, 113.9, 115.2, 116.7, 119.5, 125.8, 126.7, 128.3, 129.7, 131.6, 133.1, 134.1, 141.5, 163.7, 190.0. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –61.14 (2- CF_3). Найдено, %: С 47.26; Н 2.34; N 2.86. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 47.04; Н 2.57; N 2.74. M 510.68.

5-Гидрокси-4-{тиен-2-ил[(2-трифторметил)фенил]амино}метилен-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8aa). Синтезирован из 5-(тиен-2-ил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7d) и 2-(трифторметил)анилина. Выход 0.45 г (82%), бесцветное вещество, т.пл. 185–187°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3185 (NH, OH), 1719 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1672 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.73 уш.с (1H, OH), 7.29 т ($1H_{\text{тиени-2-ил}}$, J 4.0 Гц), 7.35 т ($1H_{\text{аром}}$, J 4.0 Гц), 7.64–7.97 м ($3H_{\text{аром}}$), 8.22 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.32 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 86.3, 101.9, 122.6, 123.4, 125.3, 127.0, 128.7, 129.8, 130.4, 131.3, 131.7, 132.1, 135.5, 164.6, 170.1, 170.8, 185.2. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –61.25 (2- CF_3). Найдено, %: С 41.88; Н 1.53; N 2.98; S 6.67. $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 41.95; Н 1.86; N 2.88; S 6.59. M 486.93.

4-[5-Гидрокси-(4-хлорфенил){2-(трифторметил)фенил}амино}метилен]-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8ab). Синтезирован из 5-(4-хлорфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (7e) и 2-(трифторметил)анилина. Выход 0.32 г (64%), бесцветное вещество, т.пл. 160–162°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3195 (NH, OH), 1721 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1677 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.16 уш.с (1H, OH), 7.60 т ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.68 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.73 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.90 т ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.97 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.18 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 10.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 86.6, 101.9, 117.0, 122.6, 124.4, 125.3, 126.9, 129.6, 130.4, 131.3, 131.7, 139.1, 135.4, 162.1, 170.4, 170.9, 192.9. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –61.25 (2- CF_3). Найдено, %: С 44.55; Н 1.86; N 2.52. $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{F}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 44.30; Н 1.96; N 2.72. M 515.09.

4-{{4-Бромфенил}-5-гидрокси-[(2-трифторметил)фенил]амино}метилен-5-(трихлорметил)дигидрофуран-2,3-дион (8ас). Синтезирован из 5-(4-бромфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-фуран-2,3-диона (**7f**) и 2-(трифторметил)анилина. Выход 0.33 г (72%), бесцветное вещество, т.пл. 186–188°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3187 (NH, OH), 1721 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1676 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 4.55 уш.с (1H, OH), 7.52 т (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.73 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.83 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.90 т (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.10 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 11.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 86.6, 101.9, 119.9, 122.6, 123.4, 125.3, 126.9, 129.4, 130.0, 131.0, 131.7, 132.5, 135.7, 170.3, 193.2. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: –61.25 (2- CF_3). Найдено, %: C 40.55; H 1.55; N 2.65. $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{BrCl}_3\text{F}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 40.78; H 1.80; N 2.50. M 559.55.

3-{{[2-Гидрокси-4,5-диоксо-2-(трихлорметил)дигидрофуран-3(2H)-илиден](*n*-толил)метил}амино}бензонитрил (8ад). Синтезирован из 5-*n*-толил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7b**) и 3-аминобензонитрила. Выход 0.33 г (73%), светло-желтое вещество, т.пл. 186–187°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3189 (NH, OH), 2230 (CN), 1743 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1624 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH_3), 5.68 уш.с (1H, OH), 7.36 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.56–7.63 м (3H_{аром}), 7.71 т (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.81–7.88 (2H_{аром}), 10.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 21.7, 97.8, 112.1, 119.0, 123.6, 125.4, 125.7, 128.5, 128.7, 129.6, 130.0, 130.7, 134.3, 139.1, 157.6, 162.0, 190.1. Найдено, %: C 53.26; H 2.83; N 6.35. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 53.18; H 2.90; N 6.20. M 451.69.

3-{{[2-Гидрокси-4,5-диоксо-2-(трихлорметил)дигидрофуран-3(2H)-илиден](4-метоксифенил)метил}амино}бензонитрил (8ае). Синтезирован из 5-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7с**) и 3-аминобензонитрила. Выход 0.57 г (72%), бесцветное вещество, т.пл. 194–196°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3306, 3197 (NH, OH), 2234 (CN), 1718 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1674 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.89 с (3H, OCH_3), 5.64 уш.с (1H, OH), 7.13 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.62–7.87 м (3H_{аром}), 8.05 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.14 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 11.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 55.7, 86.1, 101.6, 112.6, 114.2, 117.4, 123.5, 128.3, 128.9, 129.0, 129.9, 131.1,

131.5, 131.8, 133.3, 164.3, 170.1, 190.9. Найдено, %: C 51.46; H 2.66; N 5.86. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 51.36; H 2.80; N 5.99. M 467.69.

Этил-4-{{[2-гидрокси-4,5-диоксо-2-(трихлорметил)дигидрофуран-3(2H)-илиден](фенил)метил}амино}бензоат (8af). Синтезирован из 5-фенил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7а**) и анестезина. Выход 0.56 г (68%), светло-желтое вещество, т.пл. 180–182°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3328 (NH, OH), 1701 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1681 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.33 т (3H, CH_2CH_3 , J 8.0 Гц), 4.38 к (2H, CH_2CH_3 , J 8.0 Гц), 5.73 уш.с (1H, OH), 7.91–8.01 м (5H_{аром}), 8.05 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.18 т (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 14.07, 60.4, 86.0, 119.7, 125.5, 126.7, 129.2, 129.4, 129.9, 130.3, 141.8, 157.2, 161.7, 163.8, 165.1, 169.9, 193.1. Найдено, %: C 52.25; H 3.21; N 2.78. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 52.04; H 3.33; N 2.89. M 484.71.

Этил-4-{{[2-гидрокси-4,5-диоксо-2-(трихлорметил)дигидрофуран-3(2H)-илиден](*n*-толил)метил}амино}бензоат (8ag). Синтезирован из 5-*n*-толил-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7b**) и анестезина. Выход 0.41 г (73%), светло-желтое вещество, т.пл. 182–184°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3106 (NH, OH), 1726 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1661 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH_2CH_3 , J 8.0 Гц), 2.42 с (3H, CH_3), 4.31 к (2H, CH_2CH_3 , J 8.0 Гц), 5.66 уш.с (1H, OH), 7.42 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.54 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.00 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.18 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 14.1, 21.2, 60.4, 86.0, 119.7, 125.5, 126.7, 129.3, 129.5, 129.9, 130.3, 141.9, 157.2, 161.7, 164.8, 165.1, 170.0, 192.4. Найдено, %: C 52.79; H 3.78; N 2.75. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 52.98; H 3.64; N 2.81. M 498.74.

Этил-4-{{[2-гидрокси-4,5-диоксо-2-(трихлорметил)дигидрофуран-3(2H)-илиден](4-метоксифенил)метил}амино}бензоат (8ah). Синтезирован из 5-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7с**) и анестезина. Выход 0.38 г (62%), светло-желтое вещество, т.пл. 185–187°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3189 (NH, OH), 1716 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1676 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.34 т (3H, CH_2CH_3 , J 8.0 Гц), 3.88 с (3H, CH_3O), 4.34 к (2H, CH_2CH_3 , J 8.0 Гц), 5.63 уш.с

(1H, OH), 7.10 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.66 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.91 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.05 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 10.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.6, 56.1, 61.3, 97.9, 120.3, 126.0, 127.2, 129.2, 129.9, 130.5, 132.3, 139.9, 157.7, 162.2, 164.1, 165.7, 170.7, 189.3. Найдено, %: С 51.45; Н 3.43; N 2.88. C₂₂H₁₈Cl₃NO₇. Вычислено, %: С 51.33; Н 3.52; N 2.72. *M* 514.74.

Этил-4-([2-гидрокси-4,5-диоксо-2-(трихлорметил)дигидрофуран-3(2H)-илиден](тиен-2-ил)метил}амино)бензоат (8ai). Синтезирован из 5-(тиен-2-ил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7d**) и анестезина. Выход 0.51 г (61%), светло-желтое вещество, т.пл. 171–173°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3182 (NH, OH), 1716 (C²=O), 1681 (C³=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.32 т (3H, CH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 4.31 к (2H, CH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 5.58 уш.с (1H, OH), 7.29 т (1H_{тиен-2-ил}, *J* 4.0 Гц), 7.52 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.64 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.22 д (1H_{тиен-2-ил}, *J* 4.0 Гц), 8.32 д (1H_{тиен-2-ил}, *J* 4.0 Гц), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.6, 60.9, 86.2, 120.3, 126.1, 127.2, 129.2, 129.8, 129.9, 130.5, 139.9, 157.8, 164.5, 165.3, 165.7, 170.0, 185.3. Найдено, %: С 46.42; Н 2.77; N 2.95; S 6.65. C₁₉H₁₄Cl₃NO₆S. Вычислено, %: С 46.50; Н 2.88; N 2.85; S 6.53. *M* 490.74.

Этил-4-([2-гидрокси-4,5-диоксо-2-(трихлорметил)дигидрофуран-3(2H)-илиден](4-хлорфенил)метил}амино)бензоат (8aj). Синтезирован из 5-(4-хлорфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-диона (**7e**) и анестезина. Выход 0.47 г (64%), светло-желтое вещество, т.пл. 174–176°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3307 (NH, OH), 1714 (C²=O), 1669 (C³=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.34 т (3H, CH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 4.38 к (2H, CH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 5.78 уш.с (1H, OH), 7.54 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.68 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.00 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.18 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 11.12 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.6, 61.6, 86.5, 120.5, 126.3, 127.3, 129.6, 130.5, 130.9, 131.6, 135.4, 157.8, 164.7, 165.3, 165.7, 170.0, 192.0. Найдено, %: С 48.38; Н 2.87; N 2.89. C₂₁H₁₅Cl₄NO₆. Вычислено, %: С 48.58; Н 2.91; N 2.70. *M* 519.16.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показан простой метод синтеза 4-замещенных 5-гидрокси-5-(трихлорметил)дигидрофуран-

2,3-дионов, проявляющих противомикробную и антиноцицептивную активность.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Пермского НОЦ мирового уровня «Рациональное недропользование», 2023 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мышкина Ольга Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-6023>

Харитоновна Светлана Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1255-9728>

Баландина Светлана Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7411-9168>

Махмудов Рамиз Рагибович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2326-3976>

Лисовенко Наталья Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-4598>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Некрасов Д.Д., Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю. *Пятичленные гетероциклы с вицинальными диоксогруппами*. Пермь: Издательство Перм. ун-та, **2004**, 39–67.
2. Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Залесов В.В. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*. Пермь: Издательство Перм. ун-та, **1994**, 5–48.
3. Лисовенко Н.Ю., Козлова Е.П., Харитоновна С.С., Дмитриев М.В. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 705–709. [Lisovenko N.Yu., Kozlova E.P., Kharitonova S.S., Dmitriev M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 707–712.] doi 10.1134/S1070428018050068
4. Lisovenko N.Yu., Nasibullina E.R., Kharitonova S.S., Myshkina O.A. *Synthesis*. **2021**, *53*, 1955–1961. doi 10.1055/s-0040-1705998
5. Hovhannisyan A., Pham T.H., Bouvier D., Piroyan A., Dufau L., Qin L., Cheng Y., Melikyan G., Reboud-Ravaux M., Bouvier-Durand M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1571. doi 10.1016/j.bmcl.2014.01.072
6. Hayek S., Pietrancosta N., Hovhannisyan A., Alves de Sousa R., Bekaddour N., Ermellino L., Tramontano E., Arnold S., Sardet C., Dairou J., Diaz O., Lotteau V.,

- Nisole S., Melikyan G. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 186, 15. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111855
7. Игидов Н.М., Рубцов Н.М. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1459–1446. [Igidov N.M., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1498–1505.] doi 10.1134/S0514749219100021
 8. Карапетян Л.В., Токмаджан Г.Г., Пароникян Р.В. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 133–137. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G., Paronikyan R.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 131–134.] doi 10.31857/S051474922101016X
 9. Raghavendra K.R., Renuka N., Kumar K.A., Shashikanth S. *Pharm. Chem. J.* **2017**, 51, 661–669. doi 10.1007/s11094-017-1671-7
 10. Huang A.C., Lin C.S., Lien J.C., Lai H.C., Lin W.H., Lin C.W. *Oncol. Lett.* **2020**, 19, 2397–2403. doi 10.3892/ol.2020.11342
 11. An C.L., Kong F.D., Li Y., Ma Q.Y., Xie Q.Y. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2021**, 23, 117–122. doi 10.1080/10286020.2019.1709450
 12. Игидов Н.М., Одегова Т.Ф., Томилов М.В., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И. Пат. RU 2303025 C2 (**2007**). РФ.
 13. Лисовенко Н.Ю., Баландина С.Ю. Пат. RU 2690009 C1 (**2019**). РФ.
 14. Беккер Х., Беккерт Р., Бергер В., Гевальд К. *Органикум.* М.: Мир, **2008**, 386–390.
 15. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
 16. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, 64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
 17. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
 18. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339. doi 10.1107/S0021889808042726
 19. Першин Г.Н. *Методы экспериментальной химиотерапии.* М.: Медицина, **1971**, 109–117.
 20. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* Ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К, **2012**, 202, 509–513, 576–578.
 21. *Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных.* Ред. И.В. Белозерцева. М.: ООО «Ирбис», **2017**.
 22. *Руководство Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека».* М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, **2014**.
 23. Бельский М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.* Л.: Медгиз, **1963**.

Synthesis, Antimicrobial and Antinociceptive Activity 4-Substituted 5-Hydroxy-5-(trichloromethyl)- dihydrofuran-2,3-diones

O. A. Myshkina, S. S. Kharitonova, S. Y. Balandina, R. R. Makhmudov, and N. Y. Lisovenko*

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

*e-mail: lisovn@mail.ru

Received May 16, 2022; revised May 27, 2022; accepted May 28, 2022

As a result of the reaction of 5-substituted 4-trichloroacetylfuran-2,3-diones with aromatic amines, 4-substituted 5-hydroxy-5-(trichloromethyl)dihydrofuran-2,3-diones, were synthesized, which have antibacterial and antinociceptive activities.

Keywords: 5-substituted 4-trichloroacetylfuran-2,3-diones, 4-substituted 5-hydroxy-5-(trichloromethyl)dihydrofuran-2,3-diones, X-ray crystal structure analysis, antibacterial and antinociceptive types of activity

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ФТОРФЕНИЛЦИКЛОГЕКСИЛ- (ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ)МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛОКСИПРОПАНОЛАМИНОВ

© 2023 г. А. А. Агекян^а*, Г. Г. Мкрян^а, Г. С. Меликян^б, Г. А. Паносян^а,
А. С. Цатинян^а, А. С. Григорян^а, Г. В. Гаспарян^а

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

^б Ереванский государственный университет, Армения, 0025 Ереван, ул. А. Манукяна, 1
*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 20.04.2022 г.

После доработки 19.05. 2022 г.

Принята к публикации 20.05.2022 г.

Алкилированием нитрила 4-фторфенилуксусной кислоты дибромпентаном и 2,2-дихлордиэтиловым эфиром получены соответствующие нитрилы, восстановлением которых алюмогидридом лития выделены [1-(4-фторфенил)циклогексил]- и [4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламины. Реакцией последних с замещенными в ароматическом кольце арилоксиметилоксиранами синтезированы новые арилоксипропаноламины. Некоторые из них действием формалина переведены в 3,5-дизамещенные оксазолидины.

Ключевые слова: нитрил 4-фторфенилуксусной кислоты, дибромпентан, 2,2-дихлордиэтиловый эфир, арилоксиметилоксиран, арилоксипропаноламин, оксазолидин

DOI: 10.31857/S0514749223050026, **EDN:** DQGANF

ВВЕДЕНИЕ

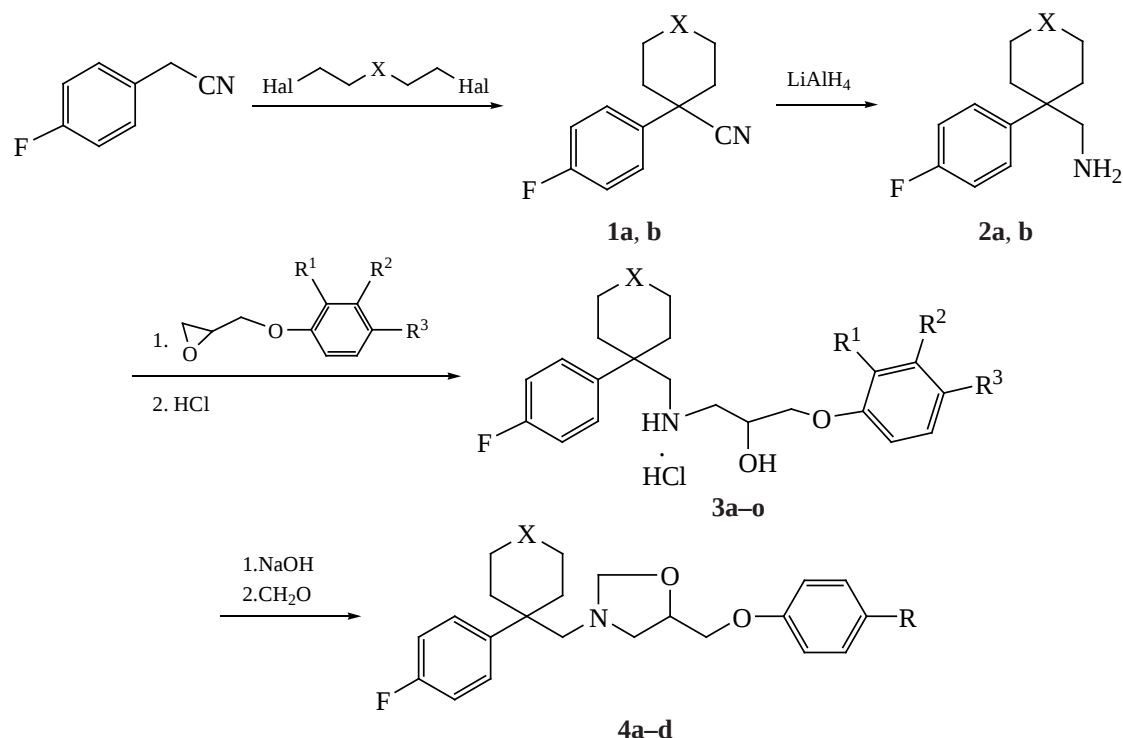
Аминоспирты имеют большое практическое значение и представляют значительный интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений. Структурные фрагменты аминоспиртов входят в состав широкого ряда встречающихся в природе молекул и синтетических лекарственных средств, проявляющих спазмолитические, седативные, местноанестезирующие, анальгетические, антигипергликемические, антиаритмические и др. свойства [1–3]. Продукты аминолитиза глицидиловых производных широко применяются в медицине при лечении глазных заболеваний, а также различных постнаркотических синдромов, они являются ингибиторами ВИЧ-протеазы и обладают фунгицидной активностью [4–6]. Поэтому интерес к синтезу соединений, содержащих ами-

носпиртовый фрагмент, не ослабевает и остается в центре внимания исследователей [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами был описан синтез аминопропанолов, содержащих фенил- и *n*-толилциклопентановые(тетрагидропирановые) фрагменты, которые обладали сильновыраженной симпатолитической и антиаритмической активностью [9, 10]. В продолжение этих исследований и в плане поиска новых биологически активных соединений в настоящей статье описан синтез арилоксипропаноламинов, в бензольном кольце аминных компонентов которых обязательно присутствует атом фтора, наличие которого часто определяет высокую биологическую активность соединений [11, 12].

Схема 1



Hal = Cl, Br; **1, 2**, X = CH₂ (**a**); X = O (**b**); **3**, X = CH₂: R¹ = R² = R³ = H (**a**); R¹ = R² = H, R³ = CH₃ (**b**); R¹ = R² = H, R³ = OCH₃ (**c**); R¹ = R² = H, R³ = Cl (**d**); R¹ = R² = H, R³ = F (**e**); R¹ = R² = Cl, R³ = H (**f**); X = O: R¹ = R² = R³ = H (**g**); R¹ = R² = H, R³ = CH₂ (**h**); R¹ = R² = H, R³ = OCH₃ (**i**); R¹ = R² = H, R³ = Cl (**j**); R¹ = R² = H, R³ = F (**k**); R¹ = R² = Cl, R³ = H (**l**); R¹ = CH₃, R² = R³ = H (**m**); R¹ = OCH₃, R² = R³ = H (**n**); R¹ = Cl, R² = R³ = H (**o**); **4**, X = CH₂: R = H (**a**); CH₃ (**b**); X = O: R = H (**c**); CH₃ (**d**).

В качестве ключевого продукта нами использован 4-фторфенилацетонитрил. В литературе описаны методы синтеза нитрилов 1-(4-фторфенил)-циклогексан- и 4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновых кислот **1a, b** реакцией 4-фторфенилацетонитрила с дибромпентаном и 2,2-дибромдиэтиловым эфиром с применением гидрида натрия в минеральном масле и последующей очисткой на колонке. Амины **2a, b** были выделены восстановлением нитрилов в этаноле в присутствии катализатора Ni/Re в автоклаве [13, 14]. Нами нитрилы **1a, b** получены с 67–70% выходами при проведении конденсации 4-фторфенилацетонитрила с 1,4-дибромпентаном и 2,2-дихлордиэтиловым эфиром в среде ДМФА в присутствии едкого натра и очищены перегонкой. Восстановление вышеуказанных нитрилов проведено алюмогидридом лития, и амины **2a, b** получены с высокими выходами. Взаимодействием последних с различными замещенными по бензольному кольцу арилоксиметилксиранами синтезированы целевые

арилоксипропаноламины, охарактеризованные в виде гидрохлоридов **3a–o**.

Соединения, содержащие аминопропанольный фрагмент, могут служить исходными в синтезе такой гетероциклической системы как оксазолидин. С этой целью гидрохлориды **3a, b** и **3g, h** действием 20% водного раствора NaOH переведены в основания, и их реакцией с формалином получены соответствующие оксазолидины **4a–d**. В ИК спектрах последних отсутствуют полосы поглощения, характерные для NH и OH групп, а в спектре ЯМР ¹H присутствуют сигналы двух протонов, соответствующие протонам группы OCH₂N в области 3.81–3.83 и 3.90–3.93 м.д. (схема 1).

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

В опытах на изолированном семявыносящем протоке крысы изучено действие солей синтези-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 5 2023

рованных соединений на сердечно-сосудистую систему по [15], в качестве контроля использованы бетанидин и пропранолол. Соединения испытывались в конечной концентрации 0.05 мкмоль/мл. Исследования показали, что соединения **3l**, **3m** и **3o** вызывают блокаду симпатических окончаний в ответ на нервный импульс и проявляют сильное и длительное симпатолитическое действие на 10 (84–96%) и на 60 (66–89%) мин, а также сильное кратковременное адренолитическое действие на 10 (78–86%) мин. Остальные соединения обладают кратковременным симпатолитическим и адренолитическим действием.

Изучено также влияние соединений на активность фермента моноаминоксидазы (МАО) в условиях *in vitro* [16]. В качестве контроля использован ингибитор МАО – индопан. За 100% принята интенсивность деаминарования серотонина в контрольных пробах. Исследования показали, что соединения **3e**, **3m** и **4d** в концентрации 1 мкмоль/мл угнетают деаминарование серотонина на 62, 76 и 72% соответственно, а соединение **4b** – на 90%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в $\text{DMSO}-d_6$, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Воëtius» (Германия). ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, подвижная фаза для гидрохлоридов **3a–o** – бутанол–уксусная кислота–вода (10:1:3), для оксазолидинов **4a–d** – бензол–ацетон, 3:1. проявитель – пары иода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту «хч».

Нитрил 1-(4-фторфенил)циклогексанкарбоновой кислоты (1a). К раствору 27.0 г (0.2 моль) 4-фторбензилцианида в 150 мл абс. диметилформамида при перемешивании прибавляли 16 г (0.6 моль) порошкообразного NaOH, через 0.5 ч прибавляли 46.0 г (0.2 моль) дибромпентана с такой скоростью, чтобы температура поднималась не выше 55–60°C и перемешивали при этой температуре 4 ч. По охлаждении к смеси прибавляли 100 мл бензола и 200 мл воды, органический слой отделяли, водный экстрагировали 2 раза бензолом.

Объединенные бензольные экстракты промывали водой, сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель и остаток перегоняли в вакууме. Выход 27.2 г (67.2%), т.кип. 130–135°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.51 (бензол–эфир, 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.33 м (1H), 1.75–1.91 м (7H) и 2.15–2.19 м (2H, C_6H_{10}), 7.08–7.15 м (2H) и 7.41–7.48 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 77.12; H 6.87; N 6.77. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}$. Вычислено, %: C 76.82; H 6.94; N 6.89.

Нитрил 4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (1b). Получен аналогично нитрилу **1a** из 27.0 г (0.2 моль) 4-фторбензилцианида и 28.6 г (0.2 моль) дихлордиэтилового эфира. Выход 29.0 г (70.7%), т.кип. 145–149°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.53 (бензол–эфир, 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.96–2.15 м [4H, $\text{C}(\text{CH}_2)_2$], 3.38–3.48 м (2H) и 3.70–3.80 м [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 7.16–7.21 м (2H) и 7.32–7.37 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 70.45; H 5.78; N 6.71. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}$. Вычислено, %: C 70.23; H 5.89; N 6.82.

[1-(4-Фторфенил)циклогексил]метиламин (2a). К суспензии 5.3 г (0.14 моль) алюмогидрида лития в 150 мл абс. эфира прибавляли 14.2 г (0.07 моль) нитрила **1a** в 100 мл бензола и реакционную смесь кипятили 18 ч. Комплекс разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат сушили, отгоняли растворитель и остаток перегоняли. Выход 10.2 г (70.3%), т.кип. 120–125°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.48 (бензол–ацетон, 1:2, пары NH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.68 уш.с (2H, NH_2), 1.23–1.41 м (3H), 1.45–1.59 м (5H) и 2.02–2.12 м (2H, C_6H_{10}), 2.56 с (2H, CH_2), 6.95–7.04 м (2H) и 7.25–7.32 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.5 (2 CH_2), 26.1 (CH_2), 33.1 (2 CH_2), 42.6, 54.1 (NCH_2), 114.2 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 20.5 Гц), 128.2 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 7.5 Гц), 140.2 д ($J_{\text{C,F}}$ 3.5 Гц), 160.1 д ($J_{\text{C,F}}$ 243.7 Гц). Найдено, %: C 75.61; H 8.64; N 6.59. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FN}$. Вычислено, %: C 75.33; H 8.75; N 6.76.

[4-(4-Фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламин (2b). Получен аналогично амину **2a** из 14.4 г (0.07 моль) нитрила **1b**. Выход 10.6 г (71.6%), т.кип. 132–137°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.50 (бензол–ацетон, 1:2, пары NH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.47 уш.с (2H, NH_2), 1.80 д.д.д (2H, CH_2 , J 13.8, 8.9, 3.8 Гц), 1.99–2.07 м (2H, CH_2), 2.68 с (2H, NCH_2), 3.41 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.5, 8.9, 2.9 Гц),

3.66 д.д.д (2Н, OCH_2 , J 11.5, 5.5, 3.8 Гц), 6.98–7.07 м (2Н) и 7.24–7.31 м (2Н, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.2 (2CH_2), 40.6, 52.8 (NCH_2), 63.1 [2C , $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 114.4 д (2C , $J_{\text{C,F}}$ 20.6 Гц), 128.3 д (2C , $J_{\text{C,F}}$ 7.5 Гц), 139.7 д ($J_{\text{C,F}}$ 3.2 Гц), 160.3 д ($J_{\text{C,F}}$ 244.1 Гц). Найдено, %: С 68.64; Н 7.85; N 6.82. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FNO}$. Вычислено, %: С 68.88; Н 7.71; N 6.69.

Общая методика получения гидрохлоридов 3а–о. Смесь 2.0 г (9.7 ммоль) амина **2а** или 2.1 г (10 ммоль) амина **2б**, 11 ммоль замещенного арилоксиметилоксирана и 2–3 капли воды в 30 мл изопропилового спирта кипятили 20 ч. Отгоняли растворитель досуха, остаток растворяли в 30 мл абс. эфира и действием эфирного раствора хлористого водорода получали гидрохлориды, которые отфильтровывали, промывали эфиром и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Гидрохлорид 1-фенокси-3-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)пропан-2-ола (3а). Получен из амина **2а** и 1.65 г 2-(феноксиметил)оксирана. Выход 2.3 г (60.5%), т.пл. 126°C, R_f 0.49. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.68 м (6Н), 1.76–1.89 м (2Н) и 2.25–2.39 м (2Н, C_6H_{10}), 2.76–2.88 м (1Н) и 2.95–3.04 м (1Н, CH_2), 3.05–3.19 м (2Н, CH_2), 3.81 д.д (1Н, CH_2 , J 9.8, 6.1 Гц) и 3.93 д.д (1Н, OCH_2 , J 9.8, 4.8 Гц), 4.22–4.32 м (1Н, CH), 5.76 уш.с (ОН), 6.83–6.91 м (3Н, *o*- и *n*-Н C_6H_5), 7.05–7.13 м (2Н, C_6H_4), 7.18–7.26 м (2Н, *m*-Н C_6H_5), 7.46–7.53 м (2Н, C_6H_4), 8.52 уш.с (1Н) и 8.74 уш.с (1Н, NH, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2 (2CH_2), 25.3 (CH_2), 33.1 (2CH_2), 40.4, 51.9 (NCH_2), 58.7 (NCH_2), 64.1 (CH), 69.3 (OCH_2), 114.0 (2C), 115.0 д (2C , $J_{\text{C,F}}$ 20.6 Гц), 120.2, 128.7, 128.9, 129.0 д (2C , $J_{\text{C,F}}$ 7.8 Гц), 137.0 д ($J_{\text{C,F}}$ 3.1 Гц), 157.9, 160.8 д ($J_{\text{C,F}}$ 245.4 Гц). Найдено, %: С 67.35; Н 7.30; Cl 9.14; N 3.41. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNO}_2 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 67.08; Н 7.42; Cl 9.03; N 3.56.

Гидрохлорид 1-(*n*-толилокси)-3-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)пропан-2-ола (3б). Получен из амина **2а** и 1.8 г 2-[(*n*-толилокси)метил]оксирана. Выход 2.5 г (63%), т.пл. 99–101°C, R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.68 м (6Н), 1.75–1.88 м (2Н) и 2.24–2.38 м (2Н, C_6H_{10}), 2.26 с (3Н, CH_3), 2.75–3.01 м (2Н, CH_2), 3.04–3.19 м (2Н, CH_2), 3.75 д.д (1Н, J 9.8, 6.2 Гц) и 3.89 д.д (1Н, OCH_2 , J 9.8, 4.8 Гц), 4.24 уш.с (1Н, CH), 5.76 уш.с (ОН), 6.71–6.76 м (2Н) и 6.98–7.03

м (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.04–7.13 м (2Н) и 7.46–7.53 м (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 8.48 уш.с (1Н) и 8.70 уш.с (1Н, NH, HCl). Найдено, %: С 67.44; Н 7.51; Cl 8.78; N 3.57. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FNO}_2 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 67.72; Н 7.66; Cl 8.69; N 3.43.

Гидрохлорид 1-(4-метоксифенокси)-3-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)пропан-2-ола (3с). Получен из амина **2а** и 2.0 г 2-[(4-метоксифенокси)метил]оксирана. Выход 2.6 г (65%), т.пл. 149–151°C, R_f 0.54. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.27–1.67 м (6Н), 1.76–1.88 м (2Н) и 2.25–2.39 м (2Н, C_6H_{10}), 2.74–2.87 м (1Н) и 2.91–3.03 м (1Н, CH_2), 3.05–3.17 м (2Н, CH_2), 3.72 с (3Н, CH_3), 3.74 д.д (1Н, J 9.8, 6.2 Гц) и 3.87 д.д (1Н, OCH_2 , J 9.8, 4.8 Гц), 4.18–4.27 м (1Н, CH), 5.72 уш.с (ОН), 6.72–6.81 м (4Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.05–7.13 м (2Н) и 7.46–7.53 м (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 8.50 уш.с (1Н) и 8.72 уш.с (1Н, NH, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2 (2CH_2), 25.3 (CH_2), 33.2 (2CH_2), 40.2, 51.9 (NCH_2), 54.3 (CH_3), 58.7 (NCH_2), 64.1 (CH), 70.1 (OCH_2), 113.9 (2C), 115.1 (2C), 115.0 д (2C , $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 129.1 д (2C , $J_{\text{C,F}}$ 7.8 Гц), 137.0 д ($J_{\text{C,F}}$ 3.1 Гц), 152.0, 153.2, 160.8 д ($J_{\text{C,F}}$ 245.4 Гц). Найдено, %: С 65.44; Н 7.16; Cl 8.41; N 3.19. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FNO}_3 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 65.16; Н 7.37; Cl 8.36; N 3.30.

Гидрохлорид 1-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)-3-(4-хлорфенокси)пропан-2-ола (3д). Получен из амина **2а** и 2.0 г 2-[(4-хлорфенокси)метил]оксирана. Выход 2.9 г (70%), т.пл. 127–128°C, R_f 0.50. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.67 м (6Н), 1.77–1.88 м (2Н) и 2.25–2.38 м (2Н, C_6H_{10}), 2.75–3.02 м (2Н, CH_2), 3.04–3.19 м (2Н, CH_2), 3.82 д.д (1Н, J 9.9, 5.8 Гц) и 3.92 д.д (1Н, OCH_2 , J 9.9, 4.9 Гц), 4.21–4.31 м (1Н, CH), 5.77 уш.с (ОН), 6.85–6.90 м (2Н) и 7.17–7.22 м (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.04–7.13 м (2Н) и 7.46–7.53 м (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 8.52 уш.с (1Н) и 8.72 уш.с (1Н, NH, HCl). Найдено, %: С 61.42; Н 6.78; Cl 16.37; N 3.35. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClFNO}_2 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 61.68; Н 6.59; Cl 16.55; N 3.27.

Гидрохлорид 1-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)-3-(4-фторфенокси)пропан-2-ола (3е). Получен из амина **2а** и 1.85 г 2-[(4-фторфенокси)метил]оксирана. Выход 2.5 г (63%), т.пл. 135–136°C, R_f 0.51. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.67 м (6Н), 1.76–1.88 м (2Н) и 2.25–2.38 м (2Н, C_6H_{10}), 2.75–2.88 м (1Н) и 2.90–3.03 м (1Н, CH_2), 3.04–3.19 м (2Н, CH_2), 3.79 д.д (1Н, J 9.8, 5.9 Гц) и

3.90 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.8, 4.8 Гц), 4.20–4.30 м (1H, CH), 5.77 уш.с (OH), 6.83–6.90 м (2H) и 6.92–7.00 м (2H, OC₆H₄F), 7.04–7.12 м (2H) и 7.46–7.53 м (2H, C₆H₄F), 8.48 уш.с (1H) и 8.71 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.2 (2CH₂), 25.3 (CH₂), 33.1 (CH₂), 33.2 (CH₂), 40.4, 51.8 (NCH₂), 58.7 (NCH₂), 64.2 (CH), 70.1 (OCH₂), 115.0 д (2C, *J*_{C,F} 20.7 Гц), 115.1 д (2C, *J*_{C,F} 22.5 Гц), 115.3 д (2C, *J*_{C,F} 8.0 Гц), 129.1 д (2C, *J*_{C,F} 7.7 Гц), 137.0 д (*J*_{C,F} 3.0 Гц), 154.2 д (*J*_{C,F} 2.2 Гц), 156.5 д (*J*_{C,F} 238.6 Гц), 160.8 д (*J*_{C,F} 245.4 Гц). Найдено, %: С 64.38; Н 6.69; Cl 8.78; N 3.29. C₂₂H₂₇F₂NO₂·HCl. Вычислено, %: С 64.15; Н 6.85; Cl 8.61; N 3.40.

Гидрохлорид 1-(2,3-дихлорфенокси)-3-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил)аминопропан-2-ола (3f). Получен из амина **2a** и 2.4 г 2-[(2,3-дихлорфенокси)метил]оксирана. Выход 2.7 г (60%), т.пл. 148–149°C, *R*_f 0.49. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.24–1.68 м (6H), 1.76–1.88 м (2H) и 2.24–2.37 м (2H, C₆H₁₀), 2.81–2.95 м (1H) и 2.99–3.19 м [3H, N(CH₂)₂], 3.96 д.д (1H, *J* 9.9, 5.8 Гц) и 4.06 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.9, 4.6 Гц), 4.27–4.37 м (1H, CH), 5.77 уш.с (OH), 7.03–7.09 м (2H) и 7.21 т (1H, C₆H₃, *J* 8.2 Гц), 7.05–7.13 м (2H) и 7.46–7.53 м (2H, C₆H₄F), 8.50 уш.с (1H) и 8.69 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 57.34; Н 5.69; Cl 22.77; N 3.19. C₂₂H₂₆Cl₂FNO₂·HCl. Вычислено, %: С 57.09; Н 5.88; Cl 22.98; N 3.03.

Гидрохлорид 1-фенокси-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил)аминопропан-2-ола (3g). Получен из амина **2b** и 1.65 г 2-(феноксиметил)оксирана. Выход 2.3 г (58%), т.пл. 177–179°C, *R*_f 0.48. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.05–2.14 м (2H) и 2.22–2.38 м (2H, CH₂), 2.78–3.06 м (2H) и 3.19–3.36 м (2H, NCH₂), 3.37–3.49 м (2H) и 3.70–3.79 м [2H, O(CH₂)₂], 3.81 д.д (1H, *J* 9.8, 6.1 Гц) и 3.93 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.8, 4.8 Гц), 4.23–4.32 м (1H, CH), 5.74 уш.с (OH), 6.83–6.91 м (3H, *o*- и *n*-H, C₆H₅), 7.08–7.16 м (2H, C₆H₄), 7.19–7.26 м (2H, *m*-H C₆H₅), 7.48–7.55 м (2H, C₆H₄), 8.59 уш.с (1H) и 8.74 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.4 (CH₂), 33.6 (CH₂), 38.5, 51.7 (NCH₂), 57.4 (NCH₂), 62.6 (2C, OCH₂), 64.1 (CH), 69.4 (OCH₂), 114.1, 114.9, 115.1 д (2C, *J*_{C,F} 20.5 Гц), 120.1, 128.8, 128.9, 129.2 д (2C, *J*_{C,F} 7.5 Гц), 136.3 д (*J*_{C,F} 3.5 Гц), 157.9, 161.0 д (*J*_{C,F} 243.5 Гц). Найдено, %: С 67.35; Н 7.30; Cl Найдено, %: С 63.94; Н 6.68; Cl 8.75; N

3.67. C₂₁H₂₆FNO₃·HCl. Вычислено, %: С 63.71; Н 6.87; Cl 8.96; N 3.54.

Гидрохлорид 1-(*n*-толилокси)-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил)аминопропан-2-ола (3h). Получен из амина **2b** и 1.8 г 2-[(*n*-толилокси)метил]оксирана. Выход 2.6 г (63%), т.пл. 197–198°C, *R*_f 0.50. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.13 м (2H) и 2.22–2.37 м (2H, CH₂), 2.26 с (3H, CH₃), 2.77–3.06 м (2H) и 3.18–3.35 м (2H, NCH₂), 3.37–3.49 м (2H) и 3.69–3.78 м [2H, O(CH₂)₂], 3.76 д.д (1H, *J* 9.8, 6.2 Гц) и 3.89 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.8, 4.8 Гц), 4.20–4.30 м (1H, CH), 5.71 уш.с (OH), 6.71–6.77 м (2H) и 6.98–7.04 м (2H, C₆H₄Me), 7.08–7.16 м (2H) и 7.47–7.56 м (2H, C₆H₄F), 8.58 уш.с (1H) и 8.73 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 64.24; Н 7.25; Cl 8.51; N 3.56. C₂₂H₂₈FNO₃·HCl. Вычислено, %: С 64.46; Н 7.13; Cl 8.65; N 3.42.

Гидрохлорид 1-(4-метоксифенокси)-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил)аминопропан-2-ола (3i). Получен из амина **2b** и 2.0 г 2-[(4-метоксифенокси)метил]оксирана. Выход 2.8 г (65.6%), т.пл. 189–191°C, *R*_f 0.52. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.14 м (2H) и 2.22–2.37 м (2H, CH₂), 2.76–3.06 м (2H) и 3.19–3.35 м (2H, NCH₂), 3.38–3.48 м (2H) и 3.68–3.79 м [2H, O(CH₂)₂], 3.72 с (3H, CH₃), 3.75 д.д (1H, *J* 9.7, 6.2 Гц) и 3.87 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.7, 4.7 Гц), 4.19–4.29 м (1H, CH), 5.70 уш.с (OH), 6.73–6.82 м (4H, C₆H₄OMe), 7.08–7.16 м (2H) и 7.47–7.56 м (2H, C₆H₄F), 8.57 уш.с (1H) и 8.72 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.5, 33.7, 38.4, 51.8, 54.8, 57.3, 62.6 (2C), 64.2, 70.1, 114.0 (2C), 115.1 (2C), 115.2 д (2C, *J*_{C,F} 21.0 Гц), 129.2 д (2C, *J*_{C,F} 7.9 Гц), 136.3 д (*J*_{C,F} 3.4 Гц), 152.0, 153.4, 161.0 д (*J*_{C,F} 245.4 Гц). Найдено, %: С 62.31; Н 6.72; Cl 8.45; N 3.16. C₂₂H₂₈FNO₄·HCl. Вычислено, %: С 62.04; Н 6.86; Cl 8.32; N 3.29.

Гидрохлорид 1-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил)амино-3-(4-хлорфенокси)пропан-2-ола (3j). Получен из амина **2b** и 2.0 г 2-[(4-хлорфенокси)метил]оксирана. Выход 2.9 г (67.2%), т.пл. 214–215°C, *R*_f 0.54. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.00–2.14 м (2H) и 2.22–2.37 м (2H, CH₂), 2.76–3.06 м (2H) и 3.19–3.36 м (2H, NCH₂), 3.36–3.49 м (2H) и 3.69–3.79 м [2H, O(CH₂)₂], 3.83 д.д (1H, *J* 9.9, 5.8 Гц) и 3.91 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.9, 4.8 Гц), 4.22–4.32 м (1H, CH), 5.75 уш.с (OH), 6.85–

6.91 м (2H) и 7.18–7.24 м (2H, C₆H₄Cl), 7.08–7.16 м (2H) и 7.47–7.56 м (2H, C₆H₄F), 8.58 уш.с (1H) и 8.75 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 58.34; Н 6.21; Cl 16.35; N 3.36. C₂₁H₂₅ClFNO₃·HCl. Вычислено, %: С 58.61; Н 6.09; Cl 16.48; N 3.25.

Гидрохлорид 1-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)-3-(4-фторфенокси)пропан-2-ола (3k). Получен из амина **2b** и 1.85 г 2-[(4-фторфенокси)метил]оксирана. Выход 2.7 г (65%), т.пл. 198–200°C, R_f 0.53. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.14 м (2H) и 2.22–2.37 м (2H, CH₂), 2.77–3.05 м (2H) и 3.19–3.36 м (2H, NCH₂), 3.37–3.48 м (2H) и 3.70–3.78 м [2H, O(CH₂)₂], 3.80 д.д (1H, J 9.9, 5.9 Гц) и 3.90 д.д (1H, OCH₂, J 9.9, 4.9 Гц), 4.21–4.30 м (1H, CH), 5.74 уш.с (OH), 6.84–6.90 м (2H) и 6.92–7.01 м (2H, OC₆H₄F), 7.08–7.16 м (2H) и 7.48–7.55 м (2H, C₆H₄F), 8.57 уш.с (1H) и 8.73 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 61.26; Н 6.20; Cl 8.73; N 3.25. C₂₁H₂₅F₂NO₃·HCl. Вычислено, %: С 60.94; Н 6.33; Cl 8.57; N 3.38.

Гидрохлорид 1-(2,3-дихлорфенокси)-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)пропан-2-ола (3l). Получен из амина **2b** и 2.4 г 2-[(2,3-ди-хлорфенокси)метил]оксирана. Выход 2.7 г (58%), т.пл. 148–149°C, R_f 0.49. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.02–2.14 м (2H) и 2.23–2.37 м (2H, CH₂), 2.86–3.12 м (2H) и 3.22–3.36 м (2H, NCH₂), 3.38–3.48 м (2H) и 3.71–3.80 м [2H, O(CH₂)₂], 3.97 д.д (1H, J 10.0, 5.8 Гц) и 4.06 д.д (1H, OCH₂, J 10.0, 4.6 Гц), 4.31–4.40 м (1H, CH), 5.86 уш.с (OH), 7.03–7.09 м (2H) и 7.21 т (1H, C₆H₃, J 8.2 Гц), 7.08–7.16 м (2H) и 7.49–7.56 м (2H, C₆H₄F), 8.62 уш.с (1H) и 8.72 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.4, 33.7, 38.5, 51.6, 57.4, 62.6 (2C), 64.0, 70.9, 111.8, 115.2 д (2C, J_{C,F} 20.8 Гц), 120.7, 121.8, 127.4, 129.2 д (2C, J_{C,F} 7.9 Гц), 132.5, 136.3 д (J_{C,F} 3.0 Гц), 155.0, 161.0 д (J_{C,F} 246.0 Гц). Найдено, %: С 54.45; Н 5.31; Cl 22.68; N 3.17. C₂₁H₂₄Cl₂FNO₃·HCl. Вычислено, %: С 54.27; Н 5.42; Cl 22.88; N 3.01.

Гидрохлорид 1-(о-толилокси)-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)пропан-2-ола (3m). Получен из амина **2b** и 1.8 г 2-[(о-толилокси)метил]оксирана. Выход 2.5 г (60.8%), т.пл. 147–149°C, R_f 0.52. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.15 м (2H) и 2.21–2.38 м (2H, CH₂), 2.17 с (CH₃), 2.80–3.12 м (2H) и 3.20–3.35 м (2H, NCH₂), 3.37–3.50 м (2H) и 3.71–3.79 м [2H, O(CH₂)₂], 3.82

д.д (1H, J 9.8, 6.2 Гц) и 3.94 д.д (1H, OCH₂, J 9.8, 4.7 Гц), 4.26–4.35 м (1H, CH), 5.73 уш.с (OH), 6.74–6.83 м (2H), 7.02–7.16 м (4H) и 7.48–7.56 м (2H, C₆H₄), 8.58 уш.с (1H) и 8.78 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.8, 33.5, 33.7, 38.5, 51.8, 57.4, 62.6 (2C), 64.3, 69.5, 110.8, 115.2 д (2C, J_{C,F} 20.8 Гц), 120.0, 125.7, 126.3, 129.2 д (2C, J_{C,F} 7.8 Гц), 129.9, 136.3 д (J_{C,F} 3.2 Гц), 156.0, 161.0 д (J_{C,F} 245.5 Гц). Найдено, %: С 64.31; Н 7.27; Cl 8.45; N 3.56. C₂₂H₂₈FNO₃·HCl. Вычислено, %: С 64.46; Н 7.13; Cl 8.65; N 3.42.

Гидрохлорид 1-(2-метоксифенокси)-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)пропан-2-ола (3n). Получен из амина **2b** и 2.0 г 2-[(2-метоксифенокси)метил]оксирана. Выход 2.5 г (58.5%), т.пл. 145–146°C, R_f 0.53. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.14 м (2H) и 2.22–2.37 м (2H, CH₂), 2.82–2.99 (1H), 3.04–3.14 м (1H) и 3.21–3.36 м (2H, NCH₂), 3.37–3.49 м (2H) и 3.70–3.80 м [2H, O(CH₂)₂], 3.79 с (OCH₃), 3.79 д.д (1H, J 9.8, 6.2 Гц) и 3.93 д.д (1H, OCH₂, J 9.8, 4.7 Гц), 4.22–4.32 м (1H, CH), 5.71 уш.с (OH), 6.79–6.92 м (4H, C₆H₄OMe), 7.05–7.14 м (2H) и 7.47–7.55 м (2H, C₆H₄F), 8.60 уш.с (1H) и 8.69 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 62.31; Н 6.72; Cl 8.45; N 3.16. C₂₂H₂₈FNO₄·HCl. Вычислено, %: С 62.04; Н 6.86; Cl 8.32; N 3.29.

Гидрохлорид 1-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)-3-(2-хлорфенокси)пропан-2-ола (3o). Получен из амина **2b** и 2.0 г 2-[(2-хлорфенокси)метил]оксирана. Выход 2.6 г (60.2%), т.пл. 165–166°C, R_f 0.51. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.14 м (2H) и 2.23–2.38 м (2H, CH₂), 2.83–3.13 м (2H) и 3.22–3.36 м (2H, NCH₂), 3.38–3.48 м (2H) и 3.70–3.80 м [2H, O(CH₂)₂], 3.92 д.д (1H, J 9.9, 6.0 Гц) и 4.04 д.д (1H, OCH₂, J 9.9, 4.6 Гц), 4.29–4.39 м (1H, CH), 5.83 уш.с (OH), 6.84–6.92 м (1H), 7.04–7.08 м (1H), 7.19–7.25 м (1H) и 7.28–7.32 м (1H, C₆H₄Cl), 7.08–7.15 м (2H) и 7.48–7.56 м (2H, C₆H₄F), 8.61 уш.с (1H) и 8.73 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.4, 33.7, 38.5, 51.7, 57.4, 62.6 (2C), 64.1, 70.4, 113.7, 115.2 д (2C, J_{C,F} 21.0 Гц), 121.1, 121.8, 127.5, 129.2, 129.3 д (2C, J_{C,F} 8.0), 136.2 д (J_{C,F} 3.0 Гц), 153.5, 161.0 д (J_{C,F} 245.3 Гц). Найдено, %: С 58.42; Н 6.19; Cl 16.59 N 3.14. C₂₁H₂₅ClFNO₃·HCl. Вычислено, %: С 58.61; Н 6.09; Cl 16.48; N 3.25.

Общая методика получения оксазолидинов 4a–d. Смесь 0.005 моль основания аминопропанола, полученного из гидрохлоридов **3a**, **b** и **3g**, **h** и 5 мл 23% формалина в 20 мл этанола кипятили 24 ч. Отгоняли спирт, экстрагировали бензолом (2×30 мл), бензольный раствор сушили, отгоняли растворитель и остаток перекристаллизовывали.

3-{[1-(4-Фторфенил)циклогексил]метил}-5-феноксиметилксазолидин (4a). Получен из 1.8 г основания аминоспирта, выделенного из гидрохлорида **3a**. Выход 0.9 г (48.4%), т.пл. 69–71°C (гексан), R_f 0.55. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.40 м (3H), 1.46–1.66 м (5H) и 2.08–2.20 м (2H, C_6H_{10}), 2.53 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.3, 6.3 Гц), 2.56 д (1H, J 13.5 Гц) и 2.60 д (1H, CH_2C , J 13.5 Гц), 2.71 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.0, 6.0 Гц), 3.74 д.д (1H, OCH_2Ar , J 9.8, 5.4 Гц), 3.81 д (1H, OCH_2N , J 4.8 Гц), 3.85 д.д (1H, OCH_2Ar , J 9.8, 5.2 Гц), 3.91 д (1H, OCH_2N , J 4.8 Гц), 3.93–3.97 м (1H, CH), 6.75–6.87 м (3H), 7.05–7.10 м (2H) и 7.23–7.29 м (4H, Ar). Найдено, %: C 74.53; H 7.78; N 3.89. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_2$. Вычислено, %: C 74.77; H 7.64; N 3.79.

5-[(*n*-Толилокси)метил]-3-{[1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}оксазолидин (4b). Получен из 1.86 г (0.005 моль) основания аминоспирта, выделенного из гидрохлорида **3b**. Выход 1.0 г (52%), т.пл. 75–76°C (гексан), R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.40 м (3H), 1.46–1.66 м (5H, CH_2) и 2.08–2.20 м (2H, CH_2 , C_6H_{10}), 2.26 с (3H, CH_3), 2.53 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.2, 6.4 Гц), 2.56 д (1H, J 13.5 Гц) и 2.60 д (1H, NCH_2C , J 13.5 Гц), 2.71 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.2, 5.8 Гц), 3.74 д.д (1H, OCH_2 , J 9.8, 5.5 Гц), 3.83 д (1H, OCH_2N , J 4.7 Гц), 3.85 д.д (1H, OCH_2 , J 9.8, 5.2 Гц), 3.93 д (1H, OCH_2N , J 4.7 Гц), 3.95–4.03 м (1H, CH), 6.66–6.71 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 6.93–7.01 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ и $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.28–7.34 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.9, 21.4 (2C), 26.0, 33.2, 33.3, 42.5, 57.4, 68.6, 69.3, 72.2 (CH), 88.1 (NCH_2O), 113.8 (2C), 114.1 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 20.5 Гц), 128.4 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 7.5 Гц), 128.7, 129.1 (2C), 140.3 д ($J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 156.0, 161.0 д ($J_{\text{C,F}}$ 245.5 Гц). Найдено, %: C 75.35; H 7.76; N 3.77. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FNO}_2$. Вычислено, %: C 75.16; H 7.88; N 3.65.

5-Феноксиметил-3-{[4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}оксазолидин (4c). Получен из 1.86 г основания аминоспирта, выделенного из гидрохлорида **3g**. Выход 0.95 г (50%),

т.пл. 57–59°C (гексан), R_f 0.56. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78–1.89 м (2H) и 2.04–2.16 м [2H, $\text{C}(\text{CH}_2)_2$], 2.51 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.3, 6.3 Гц), 2.64 д (1H, J 13.5 Гц) и 2.70 д (1H, CH_2C , J 13.5 Гц), 2.71 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.3, 6.7 Гц), 3.36–3.46 м (2H) и 3.62–3.70 м [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 3.79 д.д (1H, CH_2OAr , J 9.8, 5.4 Гц), 3.81 д (1H, NCH_2O , J 4.8 Гц), 3.86 д.д (1H, CH_2OAr , J 9.8, 5.2 Гц), 3.90 д (1H, NCH_2O , J 4.8 Гц), 4.01 д.д.д.д (1H, CH, J 6.7, 6.3, 5.4, 5.2 Гц), 6.77–6.89 м (3H), 7.04–7.09 м (2H) и 7.15–7.24 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.4, 33.5, 40.3, 57.2, 63.0 (2C), 68.0, 68.5, 72.2 (CH), 87.9 (NCH_2O), 114.0 (2C), 115.0 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 20.5 Гц), 120.2, 128.8 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 7.5 Гц), 129.0 (2C), 137.9 д ($J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 157.9, 160.0 д ($J_{\text{C,F}}$ 244.2 Гц). Найдено, %: C 71.32; H 7.21; N 3.59. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_3$. Вычислено, %: C 71.14; H 7.06; N 3.77.

5-[(*n*-Толилокси)метил]-3-{[4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}оксазолидин (4d). Получен из 1.87 г основания аминоспирта, выделенного из гидрохлорида **3h**. Выход 0.95 г (49.2%), т.пл. 73–75°C (пентан), R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.02–2.14 м (2H) и 2.23–2.38 м (2H, CH_2), 2.26 с (3H, CH_3), 2.52 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.0, 6.6 Гц), 2.55 д (1H) и 2.59 д (1H, NCH_2C , J 13.4 Гц), 2.70 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.0, 7.0 Гц), 3.36–3.48 м (2H) и 3.67–3.76 м [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 3.75 д.д (1H, OCH_2 , J 9.8, 5.5 Гц), 3.82 д (1H, OCH_2N , J 4.8 Гц), 3.84 д.д (1H, OCH_2 , J 9.8, 5.2 Гц), 3.92 д (1H, OCH_2N , J 4.8 Гц), 3.96–4.04 м (1H, CH), 6.65–6.70 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 6.98–7.06 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ и $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.29–7.35 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Найдено, %: C 71.87; H 7.21; N 3.49. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$. Вычислено, %: C 71.66; H 7.32; N 3.63.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны оптимальные условия синтеза нитрилов 4-фторфенилциклогексан- и 4-фторфенилтетрагидропиранкарбоновых кислот в присутствии едкого натра в среде диметилформамида. На базе аминов, полученных восстановлением вышеуказанных нитрилов, осуществлен синтез целевых 1-фторфенилциклогексил(тетрагидропиранил)метиламино-3-арилоксипропанолов. Изучена возможность перехода к гетероциклическим системам циклизацией некоторых синтезированных аминоспиртов в производные оксазолидина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агекян Ася Агековна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-4951>

Мкрян Геворг Гургенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-9524>

Меликян Гагик Суменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5631-1674>

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

Цатинян Аник Суменовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0923-2380>

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

Гаспарян Грачик Ваграмович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8555-3733>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yuzhakov S.D., Glushkov R.G., Mashkovskii M.D. *J. Pharm. Chem.* **1991**, 25, 283–295. doi 10.1007/bf00772116
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. *бета-Адреноблокаторы*. М.: Информатик, **1996**.
3. Satyanarayana M., Tiwari P., Tripathi B.K., Srivastava A., Pratap R.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 883–889. doi 10.1016/j.bmc.2003.12.026
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2010**, 262–278.
5. Bonini C., Chiummiento L., Di Blasio N., Funicello M., Lupattelli P., Tramutola F., Berti F., Ostric A., Mieratus S., Freceer V., Kong D.-X. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 4792–4802. doi 10.1016/j.bmc.2014.06.055
6. Sun Q.-Y., Zhang W.-N., Xu J.-M., Cao Y.-B., Wu Q.-Y., Zhang D.-Z., Liu Ch.-M., Yu Sh.-Ch., Jiang Y.-Y. *J. Eur. Med. Chem.* **2007**, 42, 1151–1157. doi 10.1016/j.ejmech.2006.11.003
7. O'Reilly M., Kirkwood N.K., Kenyon E.J., Huckvale R., Cantillon D.M., Waddell S.J., Ward S.E., Richardson G.P., Kros C.J., Derudas M. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 5312–5329. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01325
8. Gupta Y., Kumar S., Zak S.E., Jones K.A., Upadhyay C., Sharma N., Azizi S.-A., Kathayat R.S., Herbert A.S., Durvasula R., Dickinson B.C., Dye J.M., Rath B., Kempaiah P. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2021**, 47, 116393. doi 10.1016/j.bmc.2021.116393
9. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Гукасян Т.Г., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Маркарян К.Ж., Григорян А.В., Маркарян Э.А. *Хим. ж. Арм.* **2010**, 63, 398–403.
10. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Гаспарян Г.В. *ЖОрХ*. **2016**, 52, 226–230. [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Tsatinyan A.S., Noravyan O.S., Gasparyan G.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 209–213.] doi 10.1134/s1070428016020081
11. Inagaki H., Miyauchi S., Miyauchi R.N., Kawato H.C., Ohki H., Matsushashi N., Kawakami K., Takahashi H., Takemura M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1005–1015. doi 10.1021/jm020328y
12. Van de Water A., Janssens W., Van Neuten J., Xhonneux R., De Gree J., Verahegen H., Reneman R., Janssen P.A. *J. Card. Pharmacol.* **1988**, 11, 552–563. doi 10.1097/00005344-198805000-00007
13. Watanuki S., Matsuura K., Tomura Y., Okada M., Okazaki T., Ohta M., Tsukamoto S. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5628–5638. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.030
14. Lacivita E., Schepetkin I.A., Stama M.L., Kirpotina L.N., Colabufo N.A., Perrone R., Khlebnikov A.I., Quinn M.T., Leopoldo M. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 3913–3924. doi 10.1016/j.bmc.2014.12.007
15. Авакян О.М. *Симпто-адреналовая система*. М.: Наука, **1977**.
16. Горкин В.З. *Методы, основанные на измерении освобождаемого аммиака*. М.: Медицина, **1981**.

Synthesis and Biological Activity of 4-Fluorophenylcyclohexyl-(tetrahydropyranyl)methyl-Substituted Aryloxypropanolamines

A. A. Aghekyan^{a, *}, G. G. Mkryan^a, G. S. Melikyan^b, H. A. Panosyan^a, A. S. Tsatinyan^a,
A. S. Grigoryan^a, H. V. Gasparyan^a

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

^b *Yerevan State University, ul. A. Manukyan, 1, Yerevan, 0025 Armenia*

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

Received April 20, 2022; revised May 19, 2022; accepted May 20, 2022

By alkylation of 4-fluorophenylacetonitrile with dibromopentane and 2,2-dichlor-diethylether the corresponding nitriles were obtained, with which reduction by lithium aluminium hydride [1-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]- and [1-(4-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]methanamines were isolated. By the reaction of the latters with substituted in aromatic cycles aryloxymethyloxiranes new aryloxypropanolamines were been synthesized. Some of them by the action of formaline were transformed to the corresponding oxazolidines.

Keywords: 4-fluorophenylacetonitrile, dibromopentane, 2,2-dichlor-diethylether, aryloxymethyloxirane, aryloxypropanolamine, oxazolidine

ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 3-[2-ХЛОР-(БРОМ)ФЕНИЛ]-2-МЕТИЛ-2-[(ПРОП-2-ИН-1-ИЛ)-ОКСИ]ОКСИРАНОВ И 5-[3-ХЛОР(БРОМ)ФЕНИЛ]-2,2,4-ТРИМЕТИЛ-4-[(ПРОП-2-ИН-1-ИЛ)]-1,3-ДИОКСОЛАНОВ

© 2023 г. Г. М. Талыбов*, Н. Я. Ахмедова

Азербайджанский технический университет, Азербайджан, 1073 Баку, просп. Г. Джавида, 25

*e-mail: gtalibov61@gmail.com

Поступила в редакцию 20.04.2022 г.

После доработки 10.05.2022 г.

Принята к публикации 13.05.2022 г.

Взаимодействие галогензамещенных бензальдегидов с 3-(1-хлорэтокси)проп-1-ином приводит к диастереоселективному синтезу непредельных эфиров 2-гидроксиоксирана, образование которых подтверждено их реакцией с ацетоном в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с образованием замещенных 1,3-диоксоланов.

Ключевые слова: диастереоселективный синтез, галогензамещенные бензальдегиды, 3-(1-хлорэтокси)-проп-1-ин, непредельные эфиры 2-гидроксиоксирана, замещенные 1,3-диоксолана

DOI: 10.31857/S0514749223050038, **EDN:** DQIERE

ВВЕДЕНИЕ

Высокая реакционная способность соединений с тройной связью, а также оксиранового кольца предопределяют их широкое применение в различных областях органического синтеза [1] и медицинской химии [2, 3].

Впервые для синтеза пропаргиловых эфиров нами осуществлено взаимодействие 2-оксирановых эфиров с участием карбонильных соединений и α -галогенэфиров [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

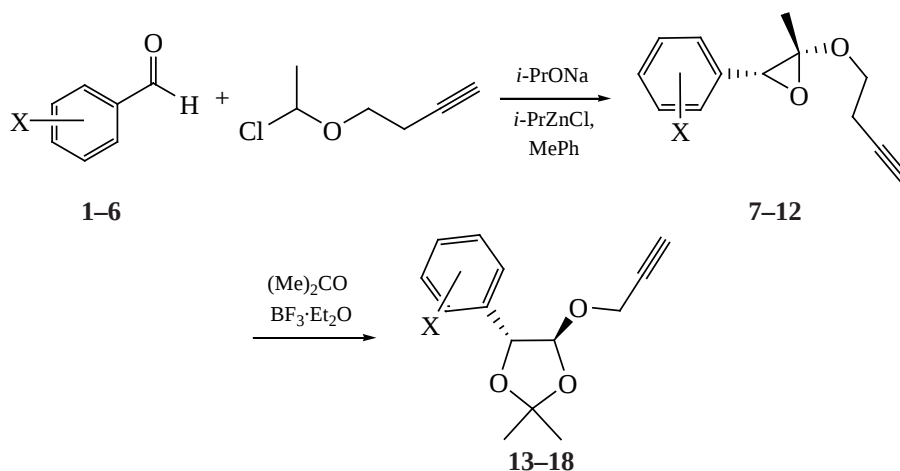
Нами обнаружено, что взаимодействие галогензамещенных бензальдегидов **1–6** с 3-(1-хлорэтокси)проп-1-ином приводит к образованию непредельных эфиров 2-гидроксиоксирана **7–12**. Кроме того, образование эпоксидов **7–12** подтверждено также реакцией с ацетоном в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с образованием замещенных 1,3-диоксоланов **13–18** (схема 1).

В ИК спектрах присутствуют характеристические полосы поглощения валентных колебаний

C–H эпоксидного кольца при 2983–3284 cm^{-1} , полоса симметричного валентного и пульсационного колебания эпоксидного кольца около 1254 cm^{-1} , полосы валентных колебаний связи C–C при 945–815 cm^{-1} , а также при 841–754 cm^{-1} .

Наиболее интенсивные полосы внеплоскостных деформационных колебаний связи C–H в ИК спектрах для ароматических соединений наблюдаются в интервале частот 887–697 cm^{-1} , а полосы плоскостных колебаний проявляются в области 1300–1000 cm^{-1} . Скелетные колебания, включая колебания C–C цикла, поглощают в областях 1608–1585 и 1500–1400 cm^{-1} . Полосы скелетных колебаний часто проявляются в виде дублетов в зависимости от природы заместителей в кольце. Полосы валентных колебаний C–H в ароматических соединениях наблюдаются при 3100–3000 cm^{-1} . Слабые полосы составных частот и обертонов проявляются в интервале 2000–1650 cm^{-1} ; вид этих полос характеризует тип замещения в кольце. Полоса поглощения, которая часто проявляется в спектрах замещенных ароматических соединений,

Схема 1



X = Cl (1–3, 7–9, 13–15), Br (4–6, 10–12, 16–18).

тических соединений при $600\text{--}420\text{ см}^{-1}$, относится к вне плоскостным деформационным колебаниям ароматического кольца.

Слабая полоса валентных колебаний связей $\text{C}\equiv\text{C}$ ацетиленовых соединений наблюдается в области $2260\text{--}2100\text{ см}^{-1}$. Валентные колебания связей C-H в спектрах монозамещенных алкинов проявляются в области $3333\text{--}3267\text{ см}^{-1}$. Деформационные колебания C-H алкинов и их монозамещенных производных дают интенсивную широкую полосу поглощения в области $700\text{--}610\text{ см}^{-1}$. Первый обертона деформационного колебания C-H проявляется в виде малоинтенсивной широкой полосы в области $1370\text{--}1220\text{ см}^{-1}$.

Сильное поглощение галогенированных углеводородов обусловлено валентными колебаниями связи углерод–галоген: поглощение связи C-Cl для соединений **7–9** наблюдается в интервале $697\text{--}550\text{ см}^{-1}$, связей C-Br для соединений **10–12** – при $693\text{--}694\text{ см}^{-1}$.

В ИК спектрах последних имеются интенсивные полосы диоксоланового кольца при 1143 , 1122 , 1053 , 1020 см^{-1} .

Кроме того, образование эпоксидов **7–12** подтверждено также реакцией с ацетоном в присутствии $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, в которой образуются замещенные 1,3-диоксоланы **13–18**. В их ИК спектрах последних имеются интенсивные полосы диоксоланового кольца при 1141 , 1122 , 1053 , 1021 см^{-1} [10]. В спектре ЯМР ^1H при 1.22 и 1.35 м.д. наблюдаются

синглеты 2 неэквивалентных метильных групп из-за асимметричного атома углерода.

Данные ^1H ЯМР спектроскопии свидетельствуют о том, что в диастереомерах **7–12** константы спин-спинового взаимодействия были равны J $4.83\text{--}4.85$ Гц протона в положении 3 и метильных протонов в положении 2.

Строение и состав полученных целевых соединений **7–18** подтверждены данными ИК и ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений в тонком слое сняты на приборе Specord 75 IR. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C в $\text{DMSO-}d_6$ записаны на приборе Bruker SF-300 [300.13 (^1H), 75 (^{13}C) МГц] (Германия), внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000 (United Kingdom).

Контроль протекания реакций проведен на хроматографе Хромос 1000, колонка $1\text{ м}\times 3\text{ мм}$, неподвижная фаза SE-30 (5%), на хроматоне N-AW-DMCS ($0.16\text{--}0.20\text{ мм}$) (РФ), рабочая температура $50\text{--}300^\circ\text{C}$, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Хроматографическое разделение соединений проведено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 ($0.063\text{--}0.2\text{ мкм}$) (РФ). Все полученные продукты реакции легко отделялись от примесей, чистота продуктов подтверждена методом ЯМР.

Все полученные продукты реакции легко отделялись от примесей и получены с чистотой

99.99%. Синтезированные соединения представляют собой прозрачные жидкости темно-желтого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде, стабильные при хранении при комнатной температуре.

Соединения 7–12 (общая методика). В инертной атмосфере азота к 40 мл изопропилового спирта при перемешивании прибавляли 6 г (0.26 г-атом) Na и продолжали перемешивание до полного его растворения. Затем прибавляли 40 мл толуола, 10.4 г (0.1 моль) 3-(1-хлорэтокси)проп-1-ина, 15.1 г (0.15 моль) 2-хлорбензальдегида и в отдельной колбе приготовленную смесь изопропил цинка хлорида (2 ммоль) и диизопропилцинк (2 ммоль) в толуоле (1 мл). При этом температура смеси повышалась до 30–35°C. Смесь перемешивали 12 ч при температуре 75–80°C, охлаждали, промывали водой, органический слой отделяли и сушили Na_2SO_4 . После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме. Реакционную смесь отфильтровывали, экстрагировали в 30 мл AcOEt и сушили Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали методом колоночной хроматографии. Элюент – гексан– AcOEt , 8:1 и 4:1. Светло-желтое масло.

(2R,3R)-3-(2-Хлорфенил)-2-метил-2-[(проп-2-ин-1-ил)окси]оксиран (7). Выход 11.7 г (65%), т.кип. 94–96°C (2 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3286 ($\equiv\text{CH}$), 3084, 3066, 3032 (оксиран), 3031, 2112 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1604, 1491, 1254, 1108 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 984, 770 (Ph), 703, 697, 420. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34 д (3H, CH_3 , 4J 0.2 Гц), 2.55 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.25 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.85 т (1H, OCH , 4J 0.2 Гц), 7.25–7.75 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.2 (Me), 56.3 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 69.4 ($\equiv\text{CH}$), 75.3 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 80.6 (OCH), 92.7 (OCHO), 126.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 64.68; H 4.77; Cl 15.64. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: C 64.73; H 4.98; Cl 15.92.

(2R,3R)-3-(3-Хлорфенил)-2-метил-2-[(проп-2-ин-1-ил)окси]оксиран (8) получен аналогично соединению 7 из 10.4 г (0.1 моль) 3-(1-хлорэтокси)проп-1-ина, 15.1 г (0.15 моль) 3-хлорбензальдегида. Выход 11.6 г (64%), т.кип. 96–98°C (2 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3285 ($\equiv\text{CH}$), 3082, 3065, 3031 (оксиран), 3300 ($\equiv\text{CH}$), 2110 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1608, 1492, 1254, 1107 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1000, 984, 883,

703, 771 (Ph), 451. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33 д (3H, CH_3 , 4J 0.2 Гц), 2.52 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.23 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.84 т (1H, OCH , 4J 0.2 Гц), 7.22–7.76 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.1 (Me), 56.4 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 69.3 ($\equiv\text{CH}$), 75.5 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 80.5 (OCH), 92.6 (OCHO), 126.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 64.61; H 4.74; Cl 15.81. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: C 64.73; H 4.98; Cl 15.92.

(2R,3R)-3-(4-Хлорфенил)-2-метил-2-[(проп-2-ин-1-ил)окси]оксиран (9) получен аналогично соединению 7 из 13.2 г (0.1 моль) 3-(1-хлорэтокси)проп-1-ина, 15.1 г (0.15 моль) 4-хлорбензальдегида. Выход 11.9 г (68%), т.кип. 93–95°C (2 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2983 (оксиран), 3284, ($\equiv\text{CH}$), 3085, 3063, 3030, 2110 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1603, 1491, 1254, 1105 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1054, 983, 887, 702, 771 (Ph), 698, 420. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33 д (3H, CH_3 , 4J 0.2 Гц), 2.52 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.24 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.83 т (1H, OCH , 4J 0.2 Гц), 7.23–7.76 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.1 (Me), 56.2 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 69.3 ($\equiv\text{CH}$), 75.4 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 80.5 (OCH), 92.6 (OCHO), 126.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 64.53; H 4.32; Cl 15.43. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: C 64.73; H 4.98; Cl 15.92.

(2R,3R)-3-(2-Бромфенил)-2-метил-2-[(проп-2-ин-1-ил)окси]оксиран (10) получен аналогично соединению 7 из 10.4 г (0.1 моль) 3-(2-бромэтокси)проп-1-ина, 15.1 г (0.15 моль) 2-бромбензальдегида. Выход 12.1 г (71%), т.кип. 101–103°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3082, 3063, 3034 (оксиран), 3030 ($\equiv\text{CH}$), 2110 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1603, 1491, 1254, 1107 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 984, 702, 771 (Ph), 698, 420. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31 д (3H, CH_3 , 4J 0.2 Гц), 2.52 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.23 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.83 т (1H, OCH , 4J 0.2 Гц), 7.20–7.77 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.1 (Me), 56.2 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 69.3 ($\equiv\text{CH}$), 75.4 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 80.5 (OCH), 92.6 (OCHO), 126.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 53.63; H 4.17; Br 29.84. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$. Вычислено, %: C 53.96; H 4.15; Br 29.91.

(2R,3R)-3-(3-Бромфенил)-2-метил-2-[(проп-2-ин-1-ил)окси]оксиран (11) получен аналогично

но соединению **7** из 10.4 г (0.1 моль) 3-(3-бром-этокси)проп-1-ина, 15.1 г (0.15 моль) 2-бромбензальдегида. Выход 11.4 г (63%), т.кип. 103–105°C (2 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3286 ($\equiv\text{CH}$), 3082, 3066, 3031, 2984 (оксиран), 2110 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1603, 1491, 1300, 1254, 1107 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 984, 881, 771 (Ph), 703, 697. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33 д (3H, CH_3 , 4J 0.2 Гц), 2.54 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.23 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.84 т (1H, OCH , 4J 0.2 Гц), 7.23–7.71 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.2 (Me), 56.3 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 69.4 ($\equiv\text{CH}$), 75.3 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 80.6 (OCH), 92.7 (OCHO), 126.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 229.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 53.74; H 4.12; Br 30.04. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$. Вычислено, %: C 53.96; H 4.15; Br 29.91.

(2R,3R)-3-(4-Бромфенил)-2-метил-2-[(проп-2-ин-1-ил)окси]оксиран (12) получен аналогично соединению **7** из 10.4 г (0.1 моль) 3-(4-бром-этокси)проп-1-ина, 15.1 г (0.15 моль) 2-бромбензальдегида. Выход 11.7 г (62%), т.кип. 103–105°C (2 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2985 (оксиран), 3285, 2112 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3083, 3065, 3031, 1604, 1491, 1254, 1108 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1000, 983, 887, 771 (Ph), 703, 697. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33 д (3H, CH_3 , 4J 0.2 Гц), 2.54 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.25 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.83 т (1H, OCH , 4J 0.2 Гц), 7.23–7.76 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.2 (Me), 56.3 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 69.4 ($\equiv\text{CH}$), 75.3 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 80.6 (OCH), 92.5 (OCHO), 126.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 53.87; H 4.12; Br 29.79. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$. Вычислено, %: C 53.96; H 4.15; Br 29.91.

(4R,5R)-5-(2-Хлорфенил)-2,2,4-триметил-4-[(проп-2-ин-1-ил)]-1,3-диоксолан (13). К 2.12 г (0.04 моль) ацетона постепенно прибавляли 5 капель эфира трехфтористого бора, затем небольшими порциями 3.4 г (0.02 моль) соединения **7**, следили за тем, чтобы температура смеси не превышала 40°C. Смесь перемешивали 1.5 ч при 50–60°C, нейтрализовали 5%-ным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали эфиром, сушили сульфатом натрия. После удаления эфира остаток перегоняли в вакууме. Выход 1.82 г (68%), т.кип. 89–91°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3289 и 2106 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3087, 3064, 3031, 1607, 1495, 1143, 1122, 1053, 986, 772, 704 (Ph), 1020 (Ht), 1110 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 (3H, Me), 1.37 с (3H, Me), 1.95 д (3H, Me, 4J 0.2 Гц), 2.55 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.21 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.74 д (1H, CHO , 4J 0.2 Гц), 7.34–7.56 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.4 (Me), 22.7 (Me), 24.3 (3H, Me), 58.1 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 70.3 ($\equiv\text{CH}$), 74.3 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 82.3 (OCH), 96.4 (OCHO), 125.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 144.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 64.22; H 6.43; Cl 12.44. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$. Вычислено, %: C 64.17; H 6.10; Cl 12.63.

Аналогично из реагентов **8–12** олучали соединения **14–18**.

(4R,5R)-5-(2-Хлорфенил)-2,2,4-триметил-4-[(проп-2-ин-1-ил)]-1,3-диоксолан (14). Выход 1.81 г (67%), т.кип. 92–94°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3287, 3086, 3064, 3031, 2105 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 1605, 1495, 1121, 1053, 1021 (Ht), 1101 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 986, 771, 704 (Ph). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.24 (3H, Me), 1.36 с (3H, Me), 1.94 д (3H, Me, 4J 0.2 Гц), 2.53 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.22 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.73 д (1H, CHO , 4J 0.2 Гц), 7.32–7.57 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.3 (Me), 22.5 (Me), 24.2 (3H, Me), 58.1 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 70.2 ($\equiv\text{CH}$), 74.4 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 82.3 (OCH), 96.5 (OCHO), 125.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 144.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 64.14; H 6.17; Cl 12.34. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$. Вычислено, %: C 64.17; H 6.10; Cl 12.63.

(4R,5R)-5-(3-Хлорфенил)-2,2,4-триметил-4-[(проп-2-ин-1-ил)]-1,3-диоксолан (15). Выход 1.83 г (69%), т.кип. 93–95°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3288 и 2106, ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3087, 3062, 3031, 1607, 1495, 114122, 1110 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1053, 1021 (Ht), 985, 772, 704 (Ph). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.23 (3H, Me), 1.35 с (3H, Me), 1.94 д (3H, Me, 4J 0.2 Гц), 2.54 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.22 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.75 д (1H, CHO , 4J 0.2 Гц), 7.35–7.57 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.5 (Me), 22.6 (Me), 24.4 (3H, Me), 58.2 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 70.2 ($\equiv\text{CH}$), 74.4 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 82.3 (OCH), 96.3 (OCHO), 125.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 144.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 64.45; H 6.24; Cl 12.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$. Вычислено, %: C 64.17; H 6.10; Cl 12.63.

(4R,5R)-5-(2-Бромфенил)-2,2,4-триметил-4-[(проп-2-ин-1-ил)]-1,3-диоксолан (16). Выход

1.85 г (72%), т.кип. 97–99°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3289 и 2106 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3087, 3064, 3031, 1607, 1122, 1053, 1020 (Ht), 1110 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 986, 772, 704 (Ph). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 (3H, Me), 1.37 с (3H, Me), 1.95 д (3H, Me, 4J 0.2 Гц), 2.55 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.21 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.74 д (1H, CHO , 4J 0.2 Гц), 7.34–7.56 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.4 (Me), 22.7 (Me), 24.3 (3H, Me), 58.1 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 70.3 ($\equiv\text{CH}$), 74.3 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 82.3 (OCH), 96.4 (OCHO), 125.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 144.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 55.33; H 5.24; Br 24.59. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$. Вычислено, %: C 55.40; H 5.27; Br 24.57.

(4R,5R)-5-(3-Бромфенил)-2,2,4-триметил-4-[(проп-2-ин-1-ил)]-1,3-диоксолан (17). Выход 1.09 г (60%), т.кип. 96–98°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3287 и 2106, ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3086, 3064, 3031, 1607, 1494, 1143, 1121, 1053, 1020 (Ht), 1110 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 986, 772, 704 (Ph). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.23 (3H, Me), 1.35 с (3H, Me), 1.94 д (3H, Me, 4J 0.2 Гц), 2.54 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.21 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.73 д (1H, CHO , 4J 0.2 Гц), 7.35–7.58 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.4 (Me), 22.7 (Me), 24.3 (3H, Me), 58.2 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 70.3 ($\equiv\text{CH}$), 74.4 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 82.3 (OCH), 96.4 (OCHO), 125.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 144.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 55.24; H 5.12; Br 24.57. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$. Вычислено, %: C 55.40; H 5.27; Br 24.57.

(4R,5R)-5-(4-Бромфенил)-2,2,4-триметил-4-[(проп-2-ин-1-ил)]-1,3-диоксолан (18). Выход 1.88 г (63%), т.кип. 97–99°C (15 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3288 и 2105 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3086, 3063, 3032, 1607, 1494, 1142, 1122, 1052, 1020 (Ht), 1111 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 986, 772, 703 (Ph). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.26 (3H, Me), 1.36 с (3H, Me), 1.95 д (3H, Me, 4J 0.2 Гц), 2.54 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.0 Гц), 4.22 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, 4J 2.0 Гц), 4.73 д (1H, CHO , 4J 0.2 Гц), 7.33–7.57 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.5 (Me), 22.7 (Me), 24.4 (3H, Me), 58.1 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 70.2 ($\equiv\text{CH}$), 74.3 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 82.3 (OCH), 96.1 (OCHO), 125.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.8

($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 144.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 55.41; H 5.32; Br 24.51. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$. Вычислено, %: C 55.40; H 5.27; Br 24.57.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Галогензамещенные бензальдегиды взаимодействия с 3-(1-хлорэтокси)проп-1-ином приводит к диастереоселективному синтезу непредельных эфиров 2-гидроксиоксирана и замещенных 1,3-диоксоланов. Спектральные и химические превращения согласуются с предлагаемыми структурами для продуктов рассмотренных превращений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Талыбов Гюльяхмед Мирахмед оглы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-2974>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lauder K., Toscani A., Scalacci N., Castagnolo D. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 14091. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00343
2. Catherine A., Bray T.L., Perez-Lopez A.M., Tan E.H., Rubio-Ruiz B., Baillache D.J., Houston D.R., Salji M.J., Leung H.Y. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 552–561. doi 10.1021/acs.jmedchem.1c01733
3. Ojha R., Chen I.-C., Hsieh C.-M., Nepali K., Lai R.-W., Hsu K.-C., Lin T.E., Pan S.-L., Chen M.-C., Liou J.-P. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 17824–17845. doi 10.1021/acs.jmedchem.1c00966
4. Талыбов Г.М., Джафарова Н.В., Байрамова С.Т. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1045–1046. [Talybov G.M., Dzhaifarova N.V., Bairamova S.T. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1028–1029.] doi 10.1134/S1070428015070234
5. Metin Balci. *Basic ^1H - and ^{13}C -NMR Spectroscopy*. Berlin: Elsevier, **2005**.
6. Harald Gunther. *NMR Spectroscopy*. Wenham: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**.
7. Преч Э., Бюльман Ф., Аффельтер К. *Определение строения органических соединений*. М: Мир, **2006**.

Diastereoselective Synthesis of 3-[2-Chloro(bromo)phenyl]-2-methyl-2-[(prop-2-in-1-yl)oxy]oxiranes and 5-[3-Chloro(bromo)phenyl]-2,2,4-trimethyl-4-[(prop-2-in-1-yl)]-1,3-dioxolane

G. M. Talybov* and N. Ya. Akhmedova

Azerbaijan Technical University, prosp. G. Javid, 25, Baku, 1073 Azerbaijan

**e-mail: gtalibov61@gmail.com*

Received September 7, 2022; revised November 1, 2022; accepted November 2, 2022

The interaction of halogen-substituted benzaldehydes with 3-(1-chloroethoxy)prop-1-yne leads to the formation of unsaturated ethers of 2-hydroxyoxirane. The formation of the latter was confirmed by the reaction of the latter with acetone in the presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ with the formation of substituted 1,3-dioxolanes.

Keywords: halogenated benzaldehydes, 3-(1-chloroethoxy)prop-1-yne, unsaturated ethers of 2-hydroxyoxirane, substituted 1,3-dioxolanes

КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НА ОСНОВЕ 2-АМИНОТИАЗОЛИЕВЫХ КАТИОНОВ

© 2023 г. Н. О. Ярош*, И. А. Дорофеев, Л. В. Жилицкая

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1

*e-mail: yarosh.nina@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 19.04.2022 г.

После доработки 12.05.2022 г.

Принята к публикации 14.05.2022 г.

Взаимодействием 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола с (йодметил)производными силанов, у которых один из атомов углерода при атоме кремния находится в состоянии sp^3 -, sp^2 - или sp -гибридизации, в отсутствие основных сред получены и идентифицированы методами ЯМР, УФ спектроскопии неизвестные ранее кремнийорганические соли и ионные жидкости 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола.

Ключевые слова: 2-амино-1,3-тиазол, 2-амино-1,3-бензотиазол, 1-(йодметил)триметилсилан, 1-(йодметил)диметилфенилсилан, 1-(йодметил)диметилэтинилсилан, 1-(йодметил)(диметил)[2-(триметилсилил)этинил]силан, 1-(йодметил)(диметил)(2-фенилэтинил)силан, алкилирование, йодиды, трийодиды

DOI: 10.31857/S051474922305004X, **EDN:** DQJOND

ВВЕДЕНИЕ

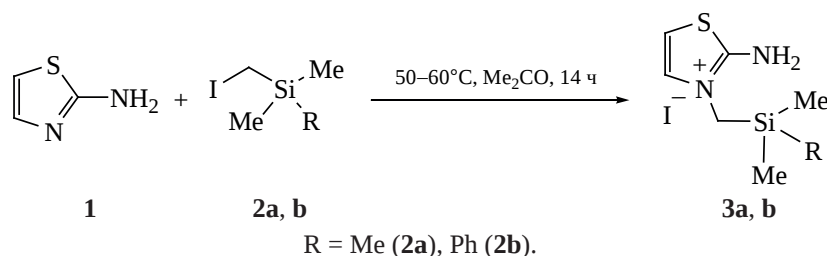
Аминотиазолы – молекулы с электронно-богатыми атомами серы и азота – играют ключевую роль в дизайне биологически активных соединений, проявляющих противовирусную [1] и противоопухолевую [1–4], а также противомикробную [2, 5], противовоспалительную [5–8], антиоксидантную [2, 7], противодиабетическую [9], противосудорожную [10], антималярийную [11, 12] активность. Входят в состав сельскохозяйственных химикатов [2, 7, 13], являются компонентами дисперсных красителей [14], матриц инертных покрытий [15], адсорбентов тяжелых металлов [16], сенсоров для идентификации металлов [17]. Среди кремнийорганических производных 2-аминотиазола обнаружены вещества с нейротропной активностью [18]. Несмотря на важное место в медицинской химии кремнийорганические производные аминотиазола практически не изучены. Недавно нами получены первые кремнийорганические биспроизводные 2-аминотиазолов [19]. В продолжение исследований в этой области мы изучили алкилирование 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола моно(йодметил)производными

силанов, у которых один из атомов углерода при атоме кремния находится в состоянии sp^3 -, sp^2 - или sp -гибридизации, в отсутствие основных сред. Можно ожидать, что продукты этой реакции, в биологическую активность которых вносит вклад и йод, и кремнийорганическая составляющая, будут проявлять более широкий спектр биологической активности, повышенную липофильность и биосовместимость благодаря биогенным элементам. В литературе имеются сведения о том, что наличие триметилсилильной группы в соли 2-аминотиазола усиливает цитотоксическое действие [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При взаимодействии 2-амино-1,3-тиазола (**1**) с 1-(йодметил)триметилсиланом (**2a**) в сухом ацетоне при 50–60°C в отсутствие основных сред и катализаторов алкилирование протекает по эндотическому атому азота с образованием моноиодида 2-амино-3-[(триметилсилил)метил]-1,3-тиазол-3-ия (**3a**) с выходом 69% (схема 1). Реакция 2-амино-1,3-тиазола (**1**) с 1-(йодметил)диметилфенилсиланом (**2b**) протекает аналогично, приводя

Схема 1



к йодиду 2-амино-3-{[диметил(фенил)силил]метил}-1,3-тиазол-3-ия (**3b**) (выход 61%).

В отличие от этого, взаимодействие 2-амино-1,3-тиазола (**1**) с 1-(йодметил)(диметил)[2-(триметилсилил)этинил]- или 1-(йодметил)(диметил)-(2-фенилэтинил)силанами **2c** или **2d**, у которых один из атомов углерода при атоме кремния находится в состоянии sp -гибридизации, в аналогичных условиях сопровождается расщеплением связи Si-C $_{sp}$ в аддукте N³-алкилирования йодоводородом с образованием лабильных аминотиазольных йодсиланов, которые далее в процессе выделения из реакционной смеси подвергаются гидролизу влагой воздуха или растворителя с образованием соответствующих силанолов. Межмолекулярная конденсация последних приводит к силоксановому дийодиду 2-амино-3-{3-[(2-амино-1,3-тиазол-3-ий-3-ил)метил]-1,1,3,3-тетраметилдисилоксанилметил}-1,3-тиазол-3-ия (**4**) (схема 2). На образование силоксановой структуры указывает нали-

чие в спектрах ЯМР ^{29}Si сигнала атома кремния при 6.2 м.д. и отсутствие такового при ацетиленовой связи в области $-17.0 \div -15.0$ м.д. Кроме того, в ИК спектрах имеется полоса поглощения при 1086 см^{-1} , отвечающая валентному колебанию группировки Si-O-Si. Соединение **4** получено нами ранее по реакции 2-аминотиазола **1** с 1,3-бис(йодметил)-1,1,3,3-тетраметилдисилоксаном. Физико-химические характеристики силоксанового производного **4**, полученного разными методами, совпали [19].

Ранее для получения ионной жидкости на основе имидазолов или меркаптобензимидазола нами успешно применялась трехкомпонентная реакция между азолом, алкилирующим агентом и молекулярным йодом в отсутствие растворителя [20–22]. Функцию растворителя и катализатора благодаря поляризующим и сольватирующим свойствам выполняли образующиеся в процессе реакции жидкие соли. Однако аналогичный подход для синтеза

Схема 2

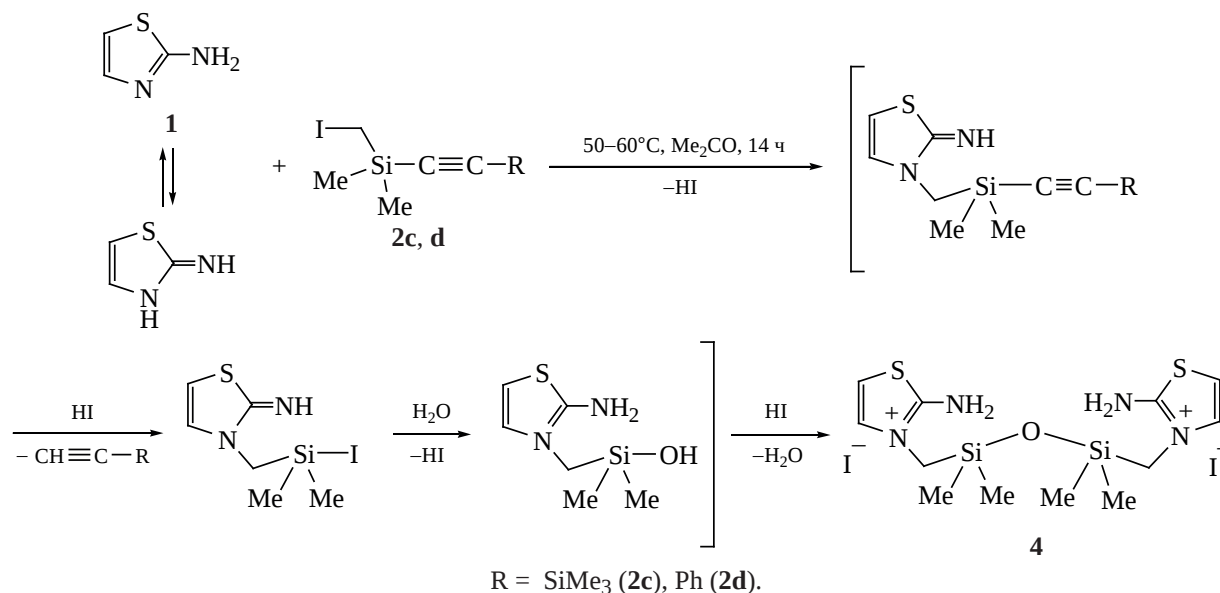
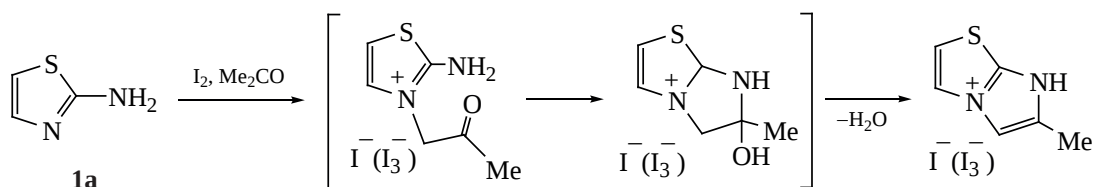
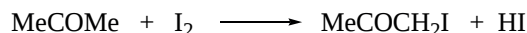


Схема 3



ионной жидкости на основе 2-аминотиазола без растворителя оказался безуспешным, поэтому для гомогенизации смеси использовали ацетон. По данным спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C реакционной смеси найдено, что, наряду со слабоинтенсивными сигналами атомов водорода и углерода желаемого продукта реакции N^3 -алкилсилилирования, присутствуют сигналы побочных продуктов. Образование смеси продуктов, вероятно, связано с параллельной реакцией, в которой произошло частичное йодирование ацетона. Образовавшийся 1-йодпропан-2-он, как более реакционноспособный по сравнению с йодсиланом, проалкилировал аминотиазол, о чем свидетельствует появление в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C сигналов атомов водорода и углерода при 2.19 и 5.12, 27.48 и 57.71 м.д. (группы CH_3 и CH_2N соответственно). Йод, в свою очередь, инициировал внутримолекулярную циклизацию продукта N^3 -алкилирования, на что указывают химические сдвиги сигналов атомов водорода и углерода для метильной группы при 2.39 и 11.64 м.д., двойной связи в цикле при 7.89 и 112.80 м.д. соответственно (схема 3) [23, 24]. Таким образом, значения сигналов атомов водорода и углерода оказались идентичны таковым для продуктов алкилирования и циклизации, полученных ранее реакцией 2-аминотиазола с 1-йодпропан-2-оном [24].

В связи с этим для синтеза кремнийсодержащей ионной жидкости осуществили взаимодей-

ствие отдельно полученного моноиодида **3a** с эквимольным количеством йода при комнатной температуре, в результате которого образовался трийодид 2-амино-3-[(триметилсилил)метил]-1,3-тиазол-3-ия (**5a**) (выход 90%) (схема 4). Подобным приемом из йодид-аниона соединения **3b** и йода получен трийодид 2-амино-3-[[диметил(фенил)силил]метил]-1,3-тиазол-3-ия (**5b**) с выходом 88% (схема 4).

Для выявления общих закономерностей изучаемой реакции осуществили взаимодействие 2-аминобензотиазола с (йодметил)производными силанов, содержащих один sp^3 - или sp^2 -гибридизированный атом углерода при атоме кремния. Эксперимент показал, что наличие ароматического фрагмента в молекуле **1b** не влияет на направление реакции, время ее проведения и выход продуктов. Реакция 2-амино-1,3-бензотиазола (**6**) с 1-(йодметил)триметилсиланом (**2a**) или 1-(йодметил)диметилфенилсиланом (**2b**) в тех же условиях привела к кремнийорганическим йодидам 2-аминобензотиазолия **7a**, **b** с выходом 62 и 56% соответственно (схема 5). Взаимодействие моноиодидов **7a**, **b** с эквимольным количеством йода позволило получить новые ионные жидкости на основе 2-аминобензотиазола **8a**, **b** (выходы 87 и 86%) (схема 5).

Нестабильными также оказались и продукты N^3 -силилалкилирования 2-аминобензотиазола **6** с

Схема 4

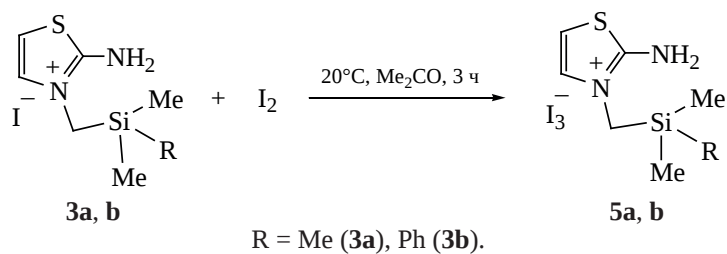
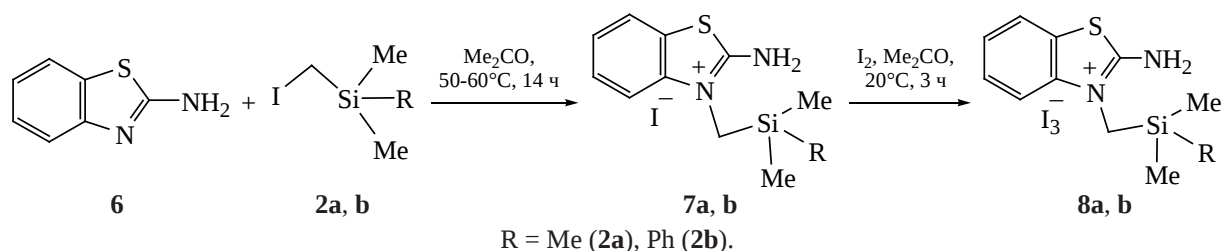


Схема 5



(йодметил)производными силанов **2c** и **2d**, содержащих ацетиленовую связь. Было выделено силоксановое биспроизводное 2-аминобензотиазола **9**. Физико-химические константы и спектральные характеристики кремнийорганического йодида **9** совпадают с таковыми синтезированного нами ранее на основе реакции 2-аминобензотиазола с 1,3-бис(йодметил)-1,1,3,3-тетраметилдисилоксаном (схема 6) [19]. Этот факт свидетельствует о том, что для получения силоксановых производных 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола возможно использование 1-(йодметил)(диметил)-[2-(триметилсилил)этинил]- или 1-(йодметил)-(диметил)(2-фенилэтинил)силанов в качестве альтернативных алкилирующих агентов.

Монойодиды **3a, b** и **5a, b** представляют собой светло-желтые порошки, растворимые в ДМСО и ДМФА. Трийодиды **7a, b** и **8a, b** – красные масла, растворимые в ацетоне. Состав и строение синтезированных соединений **3a, b, 4, 5a, b, 7a, b, 8a, b, 9** подтверждены данными элементного анализа, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si и УФ спектроскопии. Йодиды **3a, b** и **5a, b** имеют одинаковый вид УФ спектра с максимумом поглощения в области 193–210 и 222–223 нм. В УФ спектрах трийодидов **7a, b** и **8a, b** наблюдаются характерные для аниона (I_3^-) полосы поглощения в области 288–292 и 361–362 нм [25].

Соединения **3a, b, 4a, b, 7a, b, 8a, b** содержат фармакофорные тиазольные фрагменты, биоген-

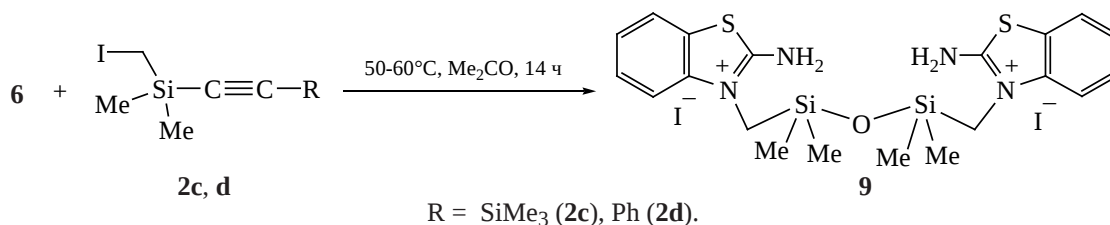
ные элементы, анионы йода и являются потенциально биологически активными веществами. Согласно прогнозу, выполненному с помощью программы PASS [26], эти соединения могут с хорошей долей вероятности проявлять антиангинальную активность ($P_a = 0.722\text{--}0.838$), а соединения **7b** и **8b** могут также обладать антипаразитарным действием ($P_a = 0.701$ и 0.712).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}Si регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (Германия) с рабочими частотами 400.13 (^1H), 100.61 (^{13}C), 79.5 (^{29}Si) МГц соответственно. В качестве растворителей использовали $\text{DMCO-}d_6$ или $\text{Me}_2\text{CO-}d_6$. Химические сдвиги приведены относительно остаточных сигналов дейтерорастворителя. УФ спектры записаны на спектрометре UV-Vis Lambda 35 в MeCN. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Thermo Scientific Flash 2000 (Великобритания). Содержание йода определено меркурометрическим методом объемного анализа. Температура плавления определена на приборе Micro-Hot-Stage PolyTherm A (Германия). Контроль за ходом реакций осуществляли методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент ацетон, визуализация хроматограмм парами йода).

Взаимодействие 2-амино-1,3-тиазола (1) или 2-амино-1,3-бензотиазола (6) с йодсиланами

Схема 6



2a–d (общая методика). Смесь аминотиазолов **1** (0.20 г, 2 ммоль), **6** (0.30 г, 2 ммоль) и йодсиланов **2a–d** [0.43 г (2 ммоль) **2a**, 0.55 г (2 ммоль) **2b**, 0.59 г (2 ммоль) **2c**, 0.60 г (2 ммоль) **2d**] в 2 мл безводного ацетона перемешивали при 50–60°C до полной конверсии алкилирующих соединений (контроль ЯМР ^1H , ^{13}C). Выпавший осадок продуктов отфильтровывали, промывали ацетоном, эфиром, сушили в вакууме.

Йодид 2-амино-3-[(триметилсилил)метил]-1,3-тиазол-3-ия (3a). Выход 0.43 г (69%), светло-желтый порошок, т.пл. 167–168°C. УФ спектр (CH_3CN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 210, 223. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.07 с (9H, CH_3), 3.78 с (2H, CH_2), 7.07 д (1H, H^5 , 3J 4.5 Гц), 7.32 д (1H, H^4 , 3J 4.5 Гц), 9.17 с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: –2.48 (CH_3), 40.52 (CH_2), 108.51 (C^5), 130.93 (C^4), 166.40 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: –9.80. Найдено, %: С 26.49; Н 4.81; I 40.56; N 8.87; S 10.10; Si 8.99. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: С 26.45; Н 4.78; I 40.45; N 8.92; S 10.19; Si 8.92.

Йодид 2-амино-3-[(диметил(фенил)силил)метил]-1,3-тиазол-3-ия (3b). Выход 0.46 г (61%), светло-желтый порошок, т.пл. 215–217°C. УФ спектр (CH_3CN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 191, 222. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.37 с (6H, CH_3), 3.96 с (2H, CH_2), 6.99 д (1H, H^5 , 3J 4.5 Гц), 7.10 д (1H, H^4 , $^3J_{\text{HH}}$ 4.5 Гц), 7.36–7.44 м (2H, Ph), 7.51–7.54 м (2H, Ph), 9.15 с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: –3.54 (CH_3), 40.76 (CH_2), 108.27 (C^5), 124.48 (C^u), 130.51 (C^u), 130.79 (C^4), 134.33 (C^o), 134.87 (C^u), 166.69 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: –2.50. Найдено, %: С 38.26; Н 4.47; I 33.74; N 7.42; S 8.55; Si 7.46. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: С 38.30; Н 4.52; I 33.78; N 7.45; S 8.51; Si 7.45.

Йодид 2-амино-3-[(триметилсилил)метил]-1,3-бензотиазол-3-ия (5a). Выход 0.45 г (62%), светло-желтый порошок, т.пл. 265–267°C. УФ спектр (CH_3CN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 205, 223. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.72 с (9H, CH_3), 4.02 с (2H, CH_2), 7.07–7.13 м (1H, H^6), 7.22–7.32 м (1H, H^5), 7.40–7.49 м (1H, H^4), 7.70–7.81 м (1H, H^7), 9.88 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: –1.43 (CH_3), 37.38 (CH_2), 114.56 (C^4), 122.56 (C^8), 123.91 (C^7), 125.64 (C^6), 127.91 (C^5), 138.94

(C^9), 166.25 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 5.04. Найдено, %: С 36.24; Н 4.63; I 34.91; N 7.67; S 8.80; Si 7.64. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: С 36.26; Н 4.67; I 34.89; N 7.69; S 8.79; Si 7.69.

Йодид 2-амино-3-[(диметил(фенил)силил)метил]-1,3-бензотиазол-3-ия (5b). Выход 0.48 г (56%), светло-желтый порошок, т.пл. 260–261°C. УФ спектр (CH_3CN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 205, 223. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.38 (6H, CH_3), 4.14 с (2H, CH_2), 7.28–7.47 м (8H, $\text{H}^{4,5,6,o,m,n}$), 7.90–7.94 м (1H, H^7), 9.75 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: –2.88 (CH_3), 37.25 (CH_2), 114.68 (C^4), 122.56 (C^8), 123.82 (C^7), 125.70 (C^6), 127.77 (C^u), 128.36 (C^o), 130.48 (C^5), 134.31 (C^u), 135.10 (C^9), 138.94 (C^u), 166.52 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: –2.20. Найдено, %: С 45.10; Н 4.43; I 29.85; N 6.54; S 7.53; Si 6.54. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: С 45.07; Н 4.46; I 29.81; N 6.57; S 7.51; Si 6.57.

Взаимодействие йодидов 3a, b и 5a, b с элементарным йодом (общая методика). Смесь йодидов **3a, b** и **5a, b** [0.63 г (2 ммоль) **3a**, 0.75 г (2 ммоль) **3b**, 0.73 г (2 ммоль) **5a**, 0.85 г (2 ммоль) **5b**] и 0.51 г (2 ммоль) йода в 5 мл ацетона перемешивали 3 ч при комнатной температуре. По окончании остаток **7a, b** и **8a, b** осаждали 35 мл гексана, промывали охлажденным эфиром и сушили в вакууме.

Трийодид 2-амино-3-[(триметилсилил)метил]-1,3-тиазол-3-ия (7a). Выход 1.03 г (90%), красное масло. УФ спектр (CH_3CN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 292, 362. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.21 с (9H, CH_3), 3.96 с (2H, CH_2), 7.17 д (1H, H^5 , 3J 4.4 Гц), 7.38 д (1H, H^4 , 3J 4.4 Гц), 8.60 (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: –2.58 (CH_3), 41.42 (CH_2), 108.94 (C^5), 131.40 (C^4), 167.02 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si (ацетон- d_6), δ , м.д.: –9.42. Найдено, %: С 14.76; Н 2.66; I 67.06; N 4.93; S 5.64; Si 4.91. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{I}_3\text{N}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: С 14.79; Н 2.64; I 67.08; N 4.93; S 5.63; Si 4.93.

Трийодид 2-амино-3-[(диметил(фенил)силил)метил]-1,3-тиазол-3-ия (7b). Выход 1.11 г (88%), красное масло. УФ спектр (CH_3CN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 291, 362. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.37 с (6H, CH_3), 3.91 с (2H, CH_2), 6.99 д (1H, H^5 , 3J 4.6 Гц), 7.09 д (1H, H^4 , 3J 4.6 Гц), 7.37–7.48 м

(3H, C^{o,n}), 7.51–7.55 м (2H, C^m), 9.13 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆), δ, м.д.: –3.42 (CH₃), 40.00 (CH₂), 108.22 (C⁵), 128.57 (C^m), 130.61 (Cⁿ), 130.95 (C⁴), 134.38 (C^o), 134.92 (C^u), 166.86 (C²). Спектр ЯМР ²⁹Si (ацетон-d₆), δ, м.д.: 5.06. Найдено, %: C 22.87; H 2.67; I 60.50; N 4.41; S 5.06; Si 4.4. C₁₂H₁₇IN₂SSi. Вычислено, %: C 22.86; H 2.70; I 60.48; N 4.44; S 5.08; Si 4.44.

Трийодид 2-амино-3-[(триметилсилил)метил]-1,3-бензотиазол-3-ия (8a). Выход 1.08 г (87%), красное масло. УФ спектр (CH₃CN), λ_{макс}, нм: 288, 361. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ, м.д.: 0.23 с (9H, CH₃), 4.23 с (2H, CH₂), 7.53 д.д (1H, H⁶, ³J 7.1, 8.2 Гц), 7.68 д.д (1H, H⁵, ³J 7.1, 8.1 Гц), 7.82 д (1H, H⁴, ³J 8.1 Гц), 8.03 д (1H, H⁷, ³J 8.2 Гц), 9.36 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆), δ, м.д.: –2.32 (CH₃), 37.80 (CH₂), 114.66 (C⁴), 122.73 (C⁸), 123.55 (C⁷), 126.15 (C⁶), 128.18 (C⁵), 139.14 (C⁹), 166.89 (C²). Спектр ЯМР ²⁹Si (ацетон-d₆), δ, м.д.: 6.50. Найдено, %: C 21.32; H 2.74; I 61.62; N 4.53; S 5.14; Si 4.55. C₁₁H₁₇I₃N₂SSi. Вычислено, %: C 21.36; H 2.75; I 61.65; N 4.53; S 5.18; Si 4.53.

Трийодид 2-амино-3-{[диметил(фенил)силлил]метил}-1,3-бензотиазол-3-ия (8b). Выход 1.17 г (86%), красное масло. УФ спектр (CH₃CN), λ_{макс}, нм: 289, 362. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ, м.д.: 0.55 с (6H, CH₃), 4.34 с (2H, CH₂), 7.27–7.59 м (8H, H^{4,5,6,о,м,n}), 7.92–7.99 м (1H, H⁷) 9.24 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆), δ, м.д.: –4.29 (CH₃), 37.32 (CH₂), 114.24 (C⁴), 121.98 (C⁸), 122.92 (C⁷), 125.53 (C⁶), 127.47 (Cⁿ), 127.78 (C^o), 129.85 (C⁵), 133.49 (C^m), 133.97 (C⁹), 138.38 (C^u), 166.39 (C²). Спектр ЯМР ²⁹Si (ацетон-d₆), δ, м.д.: –1.30. Найдено, %: C 28.22; H 2.75; I 56.06; N 4.13; S 4.74; Si 4.09. C₁₆H₁₉I₃N₂SSi. Вычислено, %: C 28.24; H 2.79; I 56.03; N 4.11; S 4.71; Si 4.11.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование йодметилпроизводных силанов, у которых один из атомов углерода при атоме кремния находится в состоянии *sp*³-, *sp*²- или *sp*-гибридизации, в качестве алкилирующих агентов аминотиазолов позволяет получать кремнийорганические соли, в том числе силоксановые, и ионные жидкости. Трийодиды на основе 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола могут быть рекомендованы

в качестве реагентов при создании малотоксичных лекарственных препаратов, высвобождающих с определенной скоростью молекулярный йод [27, 28].

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования выполнены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дорофеев Иван Афанасьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4646-6554>

Жилицкая Лариса Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6076-5924>

Ярош Нина Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8096-4656>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galochkina A.V., Bollikanda R.K., Zarubaev V.V., Tentler D.G., Lavrenteva I.N., Slita A.V., Chirra N., Kantevari S. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2019**, 352, e1800225. doi 10.1002/ardp.201800225
- Sultanova R.M., Lobov A.N., Shumadalova A.V., Meshcheryakova S.A., Zileeva Z.R., Khusnutdinova N.S., Vakhitov V.A., Vakhitova Y.V. *Nat. Prod. Res.* **2021**, 35, 1340–1348. doi 10.1080/14786419.2019.16484592
- Shareef M.A., Devi G.P., Routhu S.R., Kumar C.G., Kamal A., Babu B.N. *RSC Med. Chem.* **2020**, 11, 1178–1184. doi 10.1039/D0MD00188K
- Alizadeh S.R., Hashemi S.M. *Med. Chem. Res.* **2021**, 30, 771–806. doi 10.1007/s00044-020-02686-2
- Bala R., Kumari P., Sood S., Kumar V., Singh N., Singh, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 2507–2515. doi 10.1002/jhet.3282
- Maghraby M.T.-E., Abou-Ghadi O.M.F., Abdel-Moty S.G., Ali A.Y., Salem O.I.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 7115403. doi 10.1016/j.bmc.2020.115403
- Reddy G.M., Garcia J.R., Reddy V.H., de Andrade A.M., Camilo A.Jr., Ribeiro R.A.P., de Lazaro S.R. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 508–513. doi 10.1016/j.ejmech.2016.07.062
- Giri R.S., Thaker H.M., Giordano T., Williams J., Rogers D., Sudersanam V., Vasu K.K. *Eur. J. Med.*

- Chem.* **2009**, *44*, 2184–2189. doi 10.1016/j.ejmech.2008.10.031
9. Mao W., Ning M., Liu Z., Zhu Q., Leng Y., Zhang A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2982–2991. doi 10.1016/j.bmc.2012.03.008.
10. Siddiqui N., Ahsan W. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 261–268. doi 10.1007/s00044-010-9313-6
11. Rezaei Z., Sarkari B., Khabnadideh S., Farjami M., Mehrjou M., Yazdi A., Riazimontazer E., Fararouei M. *Anti-Infect. Agents.* 2020, *18*, 178–189. doi 10.2174/2211352517666190527112955
12. Bueno J.M., Carda M., Crespo B., Cuñat A.C., Cozar C., León M.L., Marco J.A., Roda N., Sanz-Cervera J.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3938–3944. doi 10.1016/j.bmcl.2016.07.010.
13. Kim D.-S., Chun S.-J., Jeon J.-J., Lee S.-W., Joe G.-H. *Pest. Manag. Sci.* **2004**, *60*, 1007–1012. doi 10.1002/ps.873
14. Maradiya H.R. *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, *16*, 69–74. doi 10.1016/j.jsccs.2010.10.021
15. Elshaarawy R.F.M., Mustafa F.H.A., Sofy A.R., Hmed A.A., Janiak C.J. *Environment. Chem. Engineer.* **2019**, *7*, 102800. doi 10.1016/j.jece.2018.11.044
16. Wang X., Lv P., Zou H., Li Y., Li X., Liao Y. *Industr. Engineer. Chem. Res.* **2016**, *55*, 4911–4918. doi 10.1021/acs.iecr.5b04630
17. Xu Y., Yang L., Wang H., Zhang Y., Yang X., Pei M., Zhang G. *J. Photochem. Photobiolog. A Chem.* **2020**, *391*, 112372. doi 10.1016/j.jphotochem.2020.112372
18. Zablotskaya A., Segal I., Germane S., Shestakova I., Domracheva I., Nesterova A., Geronikaki A., Lukevics E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 859–866. doi 10.1023/A:1020698107686
19. Дорофеев И.А., Жилицкая Л.В., Ярош Н.О. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 740–745. [Dorofeev I.A., Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 806–810.] doi 10.31857/S0044460X22050092
20. Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Ларина Л.И. *ЖОХ.* **2019**, *55*, 1084–1088. [Shagun L.G., Dorofeev I.A., Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Larina L.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 983–987.] doi 10.1134/S107042801907011
21. Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Ларина Л.И. *ЖОХ.* **2019**, *55*, 1157–1162. [Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1625–1629.] doi 10.1134/S0512749219080019
22. Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 1239–1244. [Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Shagun L.G., Dorofeev I.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 1625–1629.] doi 10.1134/S1070363219080127
23. Meakins G.D., Musk S.R.R., Robertson C.A., Woodhouse L.S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1989**, 643–648. doi 10.1039/P19890000643
24. Дорофеев И.А., Жилицкая Л.В., Ярош Н.О. *ЖОХ.* **2021**, *91*, 1937–1943. [Dorofeev I.A., Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 2447–2452.] doi 10.1134/S1070363221120136
25. Reiller P., Mercier-Bion F., Gimenez N., Barre N., Miserque F. *Radiochim. Acta.* **2006**, *94*, 739–745. doi 10.1524/ract.2006.94.9.739
26. <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>
27. Страдомский Б.В., Солодунов Ю.Ю. *Экспериментальная и клиническая фармакология мазевых форм стелланина (1,3-диэтилбензимидазолия трийодида)*. Ростов-на-Дону: Изд-во ЮНЦ РАН, **2013**.
28. Мелоян Е.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Хмара Л.Е., Голубева А.О., Джабр М.А. *Биомедицина.* **2021**, *17*, 111–117. [Meloyan E.K., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Hmara L.E., Golubeva A.O., Jabr M.A. *J. Biomed.* **2021**, *17*, 111–117.] doi 10.33647/2074-5982-17-3-111-118

Organosilicon Derivatives Based on 2-Aminothiazolium Cations

N. O. Yarosh*, I. A. Dorofeev, and L. V. Zhilitskaya

*Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
e-mail: yarosh.nina@irioch.irk.ru

Received April 19, 2022; revised May 12, 2022; accepted May 14, 2022

The reactions of 2-aminothiazole and 2-aminobenzothiazole with (iodomethyl) derivatives of silanes in the absence of a base gave the previously unknown organosilicon salts and ionic liquids of 2-aminothiazole and 2-aminobenzothiazole. Structure of the obtained compounds was proved by NMR, and UV spectroscopy methods.

Keywords: 2-amino-1,3-thiazole, 2-amino-1,3-benzothiazole, 1-(iodomethyl)trimethylsilane, 1-(iodomethyl)dimethylphenylsilane, 1-(iodomethyl)dimethylethynylsilane, 1-(iodomethyl)(dimethyl)[2-(trimethylsilyl)ethynyl]silane, 1-(iodomethyl)(dimethyl)(2-phenylethynyl)silane, silylalkylation, iodides, triiodides

МАСС-СПЕКТРЫ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ: XXV.¹ ИССЛЕДОВАНИЕ *N*-(5-АМИНО-2-ТИЕНИЛ)- ТИОМОЧЕВИН МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОННОЙ ИОНИЗАЦИИ

© 2023 г. Л. В. Клыба*, Е. Р. Санжеева, Н. А. Недоля, О. А. Тарасова

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: klyba@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 11.05.2022 г.

После доработки 22.05.2022 г.

Принята к публикации 24.05.2022 г.

Впервые изучены масс-спектры ранее неизвестных *N*-(5-амино-2-тиенил)тиомочевин, получаемых в I препаративную стадию из пропаргиламинов и изотиоцианатов, и выявлены основные закономерности их фрагментации в условиях электронной ионизации (70 эВ). Все исследуемые тиенилтиомочевин образуют молекулярный ион ($I_{\text{отн}}$ 7–61%), общим направлением фрагментации которого (за исключением *N*-[5-(диэтиламино)-2-тиенил]-*N,N'*-дифенилтиомочевин) является разрыв связи $R^1N-C(=S)$ с образованием иона $[M - R^2NHCS]^+$, пик которого имеет высокую интенсивность ($I_{\text{отн}}$ 35–85%). Доминирующее направление фрагментации молекулярного иона *N*-[5-(диэтиламино)-2-тиенил]-*N,N'*-дифенилтиомочевин связано с деградацией тиофенового цикла по связям C^2-S и C^4-C^5 . Для *N*-(5-пирролин-1-ил-2-тиенил)- и *N*-(5-пиперидин-1-ил-2-тиенил)тиомочевин характерно протекание интенсивных специфических процессов перегруппировки, проявляющихся в появлении неожиданных каналов первичной фрагментации молекулярного иона, основным из которых является элиминирование молекулы *N,N'*-диметилкарбодиимида.

Ключевые слова: *N*-(5-амино-2-тиенил)тиомочевин, электронная ионизация, масс-спектры, молекулярные ионы, фрагментация

DOI: 10.31857/S0514749223050051, **EDN:** DQNLPF

ВВЕДЕНИЕ

Арил- и гетарилтиомочевин, включая тиенилтиомочевин, играют важную роль как перспективные объекты для биологических исследований [2–7], органические катализаторы [8, 9] и структурные блоки для гетероциклического синтеза [10–13] и материаловедения [14–16]. Однако ряд доступных тиенилтиомочевин, основным методом получения которых является присоединение тиениламинов к изотиоцианатам [17, 18] или аминов к тиенилизотиоцианатам [19], относительно невелик. Поэтому разработка оригинальных и удобных подходов к их синтезу, а также изучение их струк-

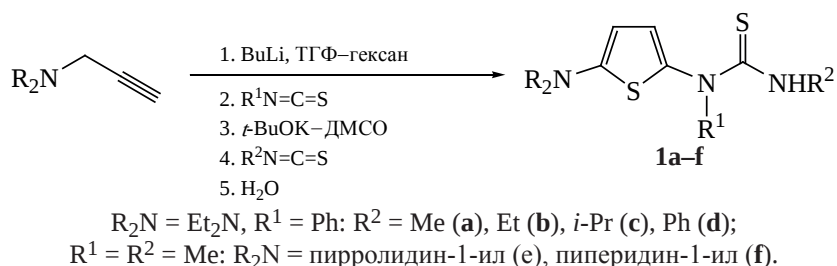
туры и свойств – важная задача. Разработанная нами и успешно развиваемая оригинальная методология одnoreакторной сборки тиофенового ядра из алленовых или ацетиленовых карбанионов и изотиоцианатов обеспечивает простой выход к новым семействам функционализированных тиофенов, в том числе с тиомочевинными и изотиомочевинными заместителями [20, 21].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее [1] мы описали синтез и распад молекулярных ионов *N*-(3-метокси-2-тиенил)-, *N*-[3-(1-этоксипрокси)-2-тиенил]- и *N*-[3-(1*H*-пиррол-1-ил)-2-тиенил]изотиомочевин в условиях электронной ионизации.

¹ Сообщение XXIV см. [1].

Схема 1



В настоящей работе в продолжение наших исследований масс-спектров гетероциклов мы впервые изучили распад ранее неизвестных *N*-(5-амино-2-тиенил)тиомочевин **1a-f** в условиях электронной ионизации (70 эВ). Соединения **1a-f** синтезированы в 1 препаративную стадию из монолитиированных третичных пропаргиламинов (*N,N*-диэтилпроп-2-ин-1-амина, 1-проп-2-ин-1-ил-пирролидина и 1-проп-2-ин-1-илпиперидина) и изотиоцианатов (метил-, этил-, изопропил- и фенилизотиоцианатов) по разработанной нами методике (схема 1) [21].

При ионизации электронами тиенилтиомочевин **1a-f** образуют молекулярный ион ($I_{\text{отн}}$ 7–61%), фрагментация которого значительно многообразнее, чем у описанных в предыдущем сообщении тиенилизотиомочевин (*N*-(3-алкокси-2-тиенил)- и *N*-[3-(1*H*-пиррол-1-ил)-2-тиенил]-имидотиокарбаматы) [1]. Общим направлением распада исследуемых тиенилтиомочевин [за исключением *N*-[5-(диэтиламино)-2-тиенил]-*N,N'*-дифенилтиомочевин (**1d**)] является разрыв связи $R^1N-C(=S)$ с образованием радикала R^2NHCS и 5-иминотиофен-2(5*H*)-иминия (ион **A**), который

далее отщепляет молекулу нитрила (R^1CN) и превращается в 2*H*-тиет-2-иминий (ион **B**, схема 2).

Для *N*-(5-пирролидин-1-ил-2-тиенил)- (**1e**) и *N*-(5-пиперидин-1-ил-2-тиенил)- (**1f**) тиомочевин, кроме образования иона **A** (схема 2), характерны дополнительные каналы первичной фрагментации молекулярного иона (схемы 3 и 4), один из которых (ведущий к иону **C**) является основным (схема 3). Образование катион-радикала 5-пирролидин-1-ил- и 5-пиперидин-1-илтиофен-3-тиола (ион **C**), пик которого имеет максимальную интенсивность ($I_{\text{отн}}$ 100%), связано с выбросом молекулы *N,N'*-диметилкарбодиимида, скорее всего, из перегруппированного иона $M_1^{+\bullet}$ (образование которого, возможно, обусловлено внутримолекулярной циклизацией по атому серы тионового фрагмента) (схема 3).

Тогда как отщепление молекулы *N*-метил-энтиомочевин, вероятно, реализуется из перегруппированного иона $M_2^{+\bullet}$ (образующегося в результате циклизации по атому серы гетероцикла) и приводит к иону **D** (схема 4).

Интересно отметить, что при распаде молекулярного иона тиенилтиомочевин **1e** и **1f** фиксиру-

Схема 2

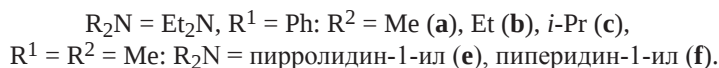
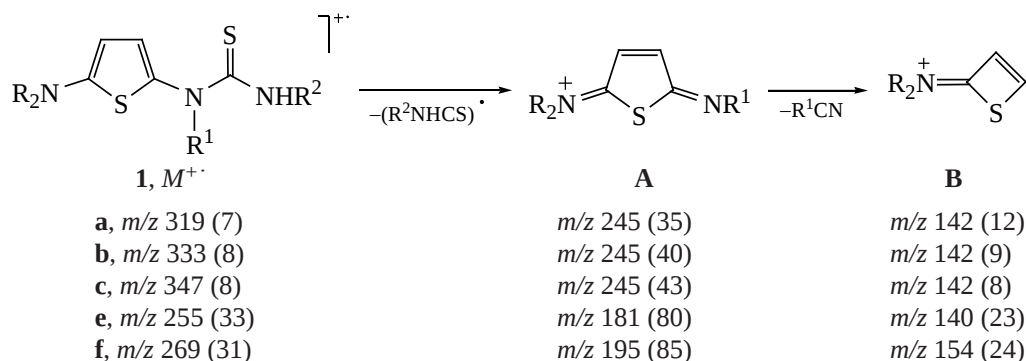
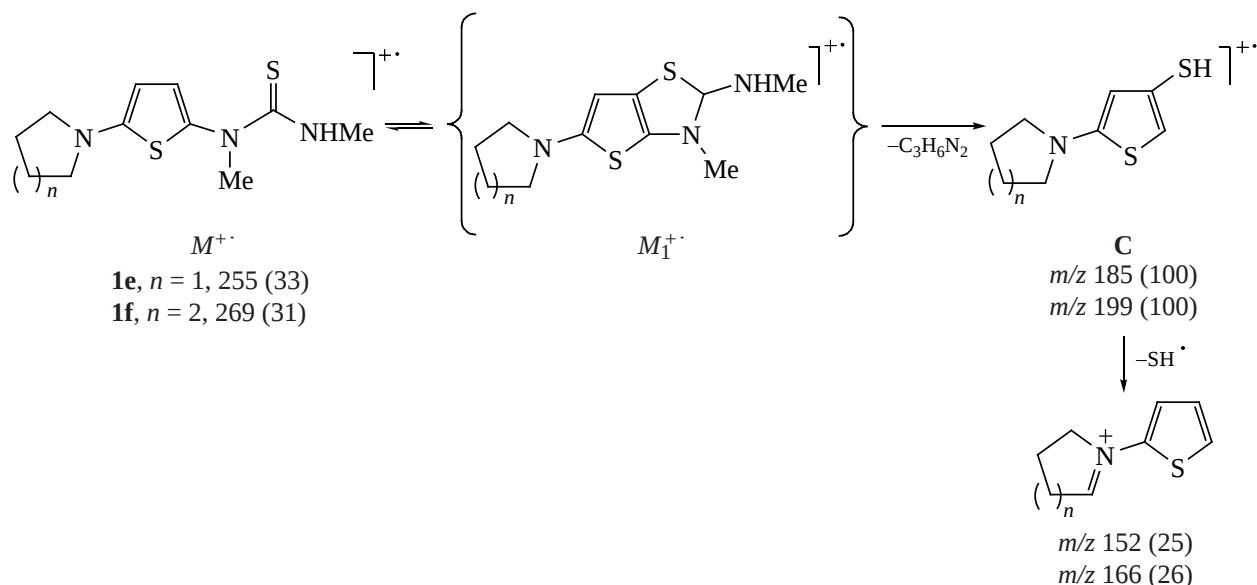


Схема 3



ется нетипичный разрыв связи $C_{\text{гет}}-N_{\text{зам}}$ с обеих сторон гетероцикла. При этом в одном случае заряд локализуется на аминном заместителе в положении 5 (ион **F**, m/z 70 и 84), в другом – на гетероцикле (ион **E**, m/z 152 и 166) (схема 4).

В отличие от тиенилтиомочевин **1a–c**, **e, f**, фрагментация молекулярного иона *N*-[5-(диэтиламино)-2-тиенил]-*N,N'*-дифенилтиомочевин (**1d**), пик которого имеет наивысшую интенсивность ($I_{\text{отн}}$ 61%) в ряду исследованных тиенилтиомочевин, протекает по 2 конкурирующим направлениям, связанным с деградацией тиофенового цикла по связям C^2-S и C^4-C^5 [ион **G**, m/z 116 ($I_{\text{отн}}$ 99%) и ион **H**, m/z 265 ($I_{\text{отн}}$ 81%)] и отрывом молекулы диэтиламина [ион **I**, m/z 308 ($I_{\text{отн}}$ 45%)] (схема 5).

Дальнейшая фрагментация ионов **G** и **H** приводит к ионам **J** [m/z 88 ($I_{\text{отн}}$ 68%)] и **K** [m/z 162 ($I_{\text{отн}}$ 42%)], приносящим основной вклад в полный ионный ток (схема 5). Кроме этого, образуются характерные фенилсодержащие ионы с m/z 104 ($I_{\text{отн}}$ 29%), m/z 103 ($I_{\text{отн}}$ 19%) и m/z 77 ($I_{\text{отн}}$ 100%).

Из вышерассмотренных результатов очевидно, что на направление первичной фрагментации молекулярного иона тиенилтиомочевин **1a–f** существенное или принципиальное влияние оказывают как аминный заместитель в положении 5, так и заместители R^1 и R^2 в тиомочевинном фрагменте.

Как уже отмечалось выше, общим направлением распада молекулярного иона тиенилтио-

Схема 4

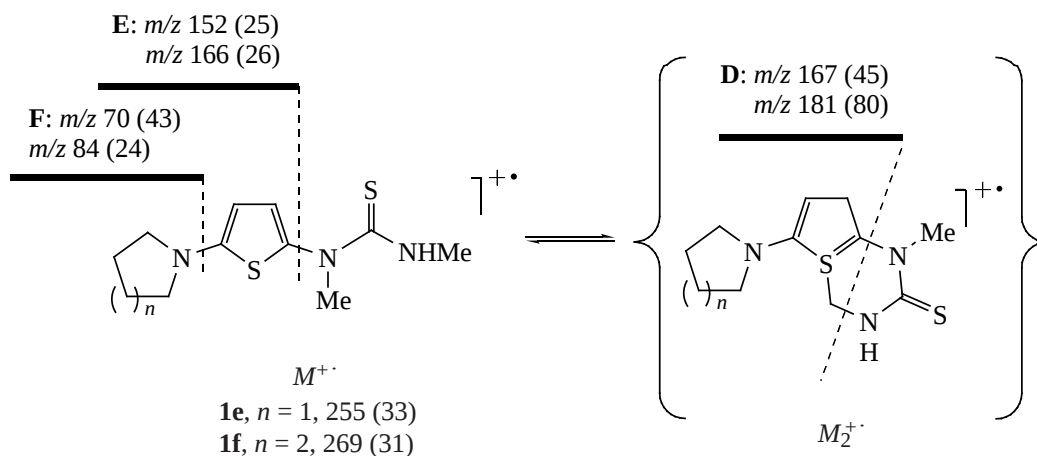
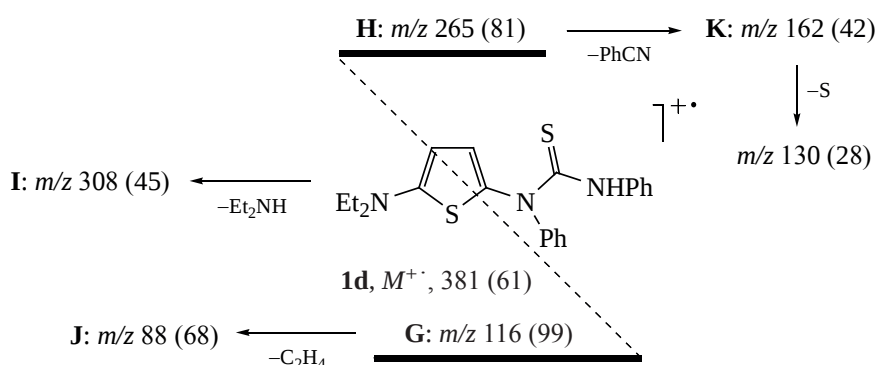


Схема 5



мочевины **1a–c, e, f** является образование иона **A**, дальнейшая фрагментация которого определяется природой заместителя в положении 5 тиофенового цикла. Так, для *N*-[5-(диэтиламино)-2-тиенил]-тиомочевин **1a–c**, кроме традиционного последовательного элиминирования молекулы этилена из диэтиламинного заместителя (ион **L**, m/z 217) и радикала HCS (ион **M**, m/z 172, предположительно имеющий структуру *N*-[2-(этилимино)циклопропилен]анилина), наблюдается выброс радикала EtNHCH_2 , приводящий к образованию устойчивой трициклической структуры – 2,3-дигидротиопирано[2,3-*b*]индола (ион **N** с m/z 187 ($I_{\text{отн}}$ 100%)) (схема 6). Появление такого катион-радикала можно объяснить, предположив изомеризацию иона **A** в ион **A'** и/или **A''**.

Для *N*-(5-пирролидин-1-ил-2-тиенил)- и *N*-(5-пиперидин-1-ил-2-тиенил)тиомочевин **1e** и **1f** пик иона **A** имеет наибольшую интенсивность ($I_{\text{отн}}$ 80 и 85% соответственно). Для этих соединений, кроме представленного на схеме 2 направления фрагментации иона **A** (элиминирование молекулы R^1CN), характерен отрыв аминного заместителя от, скорее всего, изомерного иона **A'''**, причём как простой (ион **O**, m/z 111), так и с переносом протона (ион **P**, m/z 112, схема 7).

Таким образом, анализ масс-спектров электронной ионизации *N*-(5-амино-2-тиенил)тиомочевин показал, что направление фрагментации как молекулярного иона, так и образованных из него осколочных ионов, зависит от строения и природы заместителей в тиофеновом цикле, что приводит к

Схема 6

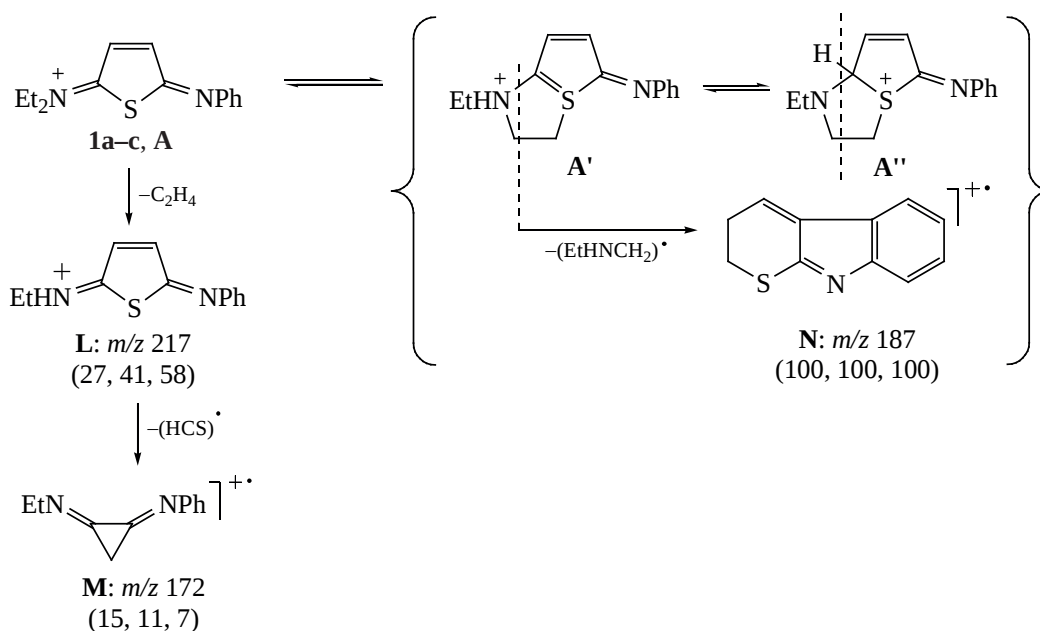
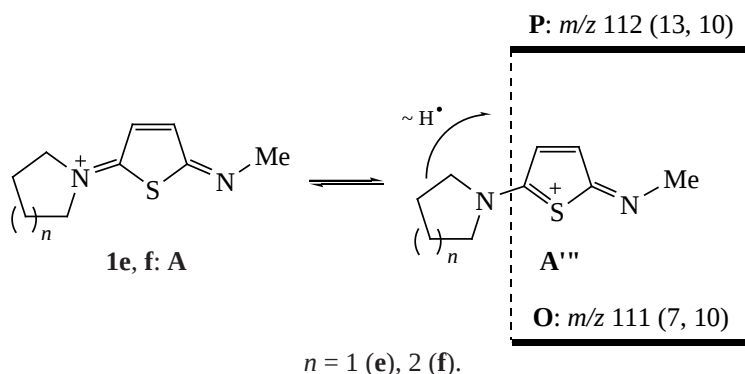


Схема 7



появлению дополнительных каналов распада M^{+*} (как в случае соединений **1e** и **1f**), либо к полной смене маршрута (как в случае соединения **1d**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения **1** (с чистотой > 98%) синтезированы по разработанной нами методике [21]. Масс-спектры положительных ионов электронной ионизации (70 эВ) исследуемых соединений зарегистрированы на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A (Япония) с системой прямого ввода образца DI-50 (масс-анализатор квадрупольный, диапазон детектируемых масс 34–650 Да). Температуру ионного источника и ввода образца подбирали так, чтобы обеспечить получение качественного масс-спектра, исключив при этом термическую деструкцию вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ионизации электронами исследуемые *N*-(5-амино-2-тиенил)тиомочевины образуют молекулярный ион ($I_{\text{отн}}$ 7–61%), общим направлением фрагментации которого (за исключением *N*-[5-(диэтиламино)-2-тиенил]-*N,N'*-дифенилтиомочевины) является разрыв связи $R^1N-C(=S)$ с элиминированием радикала R^2NHCS .

Для *N*-(5-пирролидин-1-ил-2-тиенил)- и *N*-(5-пиперидин-1-ил-2-тиенил)тиомочевин характерно протекание интенсивных процессов перегруппировки, проявляющихся в появлении новых неожиданных каналов первичной фрагментации молекулярного иона, среди которых элиминирование молекулы *N,N'*-диметилкарбодиимида (из перегруппированного иона M_1^{+*}) с образованием устойчивого катион-радикала 5-пирролидин-1-ил- и 5-пиперидин-1-илтиофен-3-тиола ($I_{\text{отн}}$ 100%), эли-

минирование молекулы *N*-метилтиомочевины (из перегруппированного иона M_2^{+*}) и разрыв связи $C_{\text{гет}}-N_{\text{зам}}$ с обеих сторон гетероцикла, то есть связей $C_{\text{тиофен}}-NR_2$ и $C_{\text{тиофен}}-NR^1$.

Первичный распад молекулярного иона *N*-[5-(диэтиламино)-2-тиенил]-*N,N'*-дифенилтиомочевины протекает по 2 конкурирующим направлениям, обусловленным деградацией тиофенового цикла по связям C^2-S и C^4-C^5 и отщеплением молекулы диэтиламина.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Клыба Людмила Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5521-3201>

Санжеева Елена Ринчиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9776-2794>

Недоля Нина Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-7265>

Тарасова Ольга Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4895-3217>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клыба Л.В., Санжеева Е.Р., Недоля Н.А., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. **2023**, 59, 62–72. [Klyba L.V., Sanzheeva E.R., Nedolya N.A., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 59, 38–46.] doi 10.1134/S1070428023010037

2. Katritzky A.R., Witek R.M., Rodriguez-Garcia V., Mohapatra P.P., Rogers J.W., Cusido J., Abdel-Fattah A.A.A., Steel P.J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7866–7881. doi 10.1021/jo050670t
3. Steppeler F., Iwan D., Wojaczyńska E., Wojaczyński J. *Molecules*. **2020**, *25*, 401. doi 10.3390/molecules25020401
4. Al-Omran F., El-Khair A.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 909–914. doi 10.1002/jhet.5570410610
5. D'Cruz O.J., Samuel P., Uckun F.M. *Biol. Reprod.* **2004**, *71*, 2037–2047. doi 10.1095/biolreprod.104.032870
6. Kang I.-J., Wang L.-W., Lee C.-C., Lee Y.C., Chao Y.-S., Hsu T.-A., Chern J.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1950–1955. doi 10.1016/j.bmcl.2009.02.048
7. Shakeel, A., Altaf, A.A., Qureshi, A.M., Badshah, A. *J. Drug Des. Med. Chem.* **2016**, *2*, 10–20. doi 10.11648/j.jddmc.20160201.12
8. Kataja A.O., Koskinen A.M.P. *Arkivoc.* **2010**, *ii*, 205–223. doi 10.3998/ark.5550190.0011.216
9. Cai X.-H., Xie B. *Arkivoc.* **2013**, *i*, 264–293. doi 10.3998/ark.5550190.p007.839
10. Grehn L. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 81–87. doi 10.1002/jhet.5570150118
11. Boehm R., Mueller R., Lohmann D., Laban G. Пат. 240892 A1 19861119 (**1986**). Германия. С.А. 1987, 107, 77829n.
12. Зборовский Ю.Л., Орысык В.В., Станинец В.И., Русанов Э.Б., Чернега А.Н. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 1036–1040. [Zborovskii Yu., Orysyk V., Staninets V., Rusanov E., Chernega A. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1030–1034.] doi 10.1134/S1070428007070159
13. Liu M., Zeng M.-T., Xu W., Chang C.-Z., Liu X., Zhu H., Li Y.-S., Dong Z.B. *J. Chem. Res.* **2017**, *41*, 165–167. doi 10.3184/174751917X14878812592733
14. Raposo M.M.M., García-Acosta B., Ábalos T., Calero P., Martínez-Mañez R., Ros-Lis J.V., Soto J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2922–2933. doi 10.1021/jo100082k
15. Malashikhin S.A., Baldridge K.K., Finney N.S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 940–943. doi 10.1021/ol902902m
16. Odago M.O., Colabello D.M., Lees A.J. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 7465–7471. doi 10.1016/j.tet.2010.07.006
17. Cannito A., Perrissin M., Luu Duc C., Huguet F., Gaultier C., Narcisse G. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 635–639. doi 10.1016/0223-5234(90)90128-P
18. El-Kashef H., Farghaly A.-R., Al-Hazmi A., Terme T., Vanelle P. *Molecules*. **2010**, *15*, 2651–2666. doi 10.3390/molecules15042651
19. McCarthy W.C., Foss L.E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1508–1510. doi 10.1021/jo00429a004
20. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Клыба Л.В., Дмитриева Г.В., Трофимов Б.А. Тезисы III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста. Москва, 18–21 октября, **2010**, 146.
21. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Vvedensky V.Yu., Brandsma L., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7241–7242. doi 10.1016/s0040-4039(97)01680-8

Mass-spectra of New Heterocycles: XXV. Electron Impact Study of *N*-[5-Amino-2-thienyl]thioureas

L. V. Klyba*, E. R. Sanzheeva, N. A. Nedolya, and O. A. Tarasova

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

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

Received May 11, 2022; revised May 22, 2022; accepted May 24, 2022

The mass spectra of previously unknown *N*-(5-amino-2-thienyl)thioureas obtained in one preparative step from propargylamines and isothiocyanates were studied for the first time, and the main patterns of their fragmentation under electron ionization conditions (70 eV) were revealed. All thienylthioureas studied form a molecular ion (I_{rel} 7–61%), whose general direction of fragmentation {with the exception of *N*-[5-(diethylamino)-2-thienyl]-*N,N'*-diphenylthiourea} is the breaking of the $\text{R}^1\text{N}-\text{C}(=\text{S})$ bond with the formation of the $[\text{M} - \text{R}^2\text{NHCS}]^+$ ion, the peak of which has a high intensity (I_{rel} 35–85%). The dominant direction of fragmentation of the molecular ion *N*-[5-(diethylamino)-2-thienyl]-*N,N'*-diphenylthiourea is associated with the degradation of the thiophene cycle by C_2-S and C_4-C_5 bonds. For *N*-(5-pyrrolidine-1-yl-2-thienyl)- and *N*-(5-piperidine-1-yl-2-thienyl)thioureas are characterized by the course of intensive specific rearrangement processes, manifested in the appearance of unexpected channels of primary fragmentation of the molecular ion, the main of which is the elimination of the molecule *N,N'*-dimethylcarbodiimide.

Keywords: *N*-(5-amino-2-thienyl)thioureas, electron ionization, mass spectra, molecular ions, fragmentation

СИНТЕЗ И ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА π-СОПРЯЖЕННЫХ АЗУЛЕНОВ

© 2023 г. Н. Мерхатулы^{а, *}, А. Н. Искандеров^а, С. К. Жокижанова^б, Г. Т. Кокибасова^а

^а Карагандинский университет им. Е.А. Букетова, Казахстан, 100028 Караганда, ул. Университетская, 28

^б Агротехнический университет им. С. Сейфулина, Казахстан, 010000 Астана, просп. Женис, 62

*e-mail: merhatuly@ya.ru

Поступила в редакцию 12.05.2022 г.

После доработки 24.05.2022 г.

Принята к публикации 25.05.2022 г.

Конденсацией Кнёвенагеля азуленилкетон с малонитрилом синтезированы π-сопряженные 1-моно- и 1,3-бис(фенилдициановинил)-азулены, а также реакцией кросс-сочетания Кумады бромазуленов с бромбензолом получены 1-моно- и 1,3-бифенилазулены. Электронные спектры дициановинилированных азуленов показали интенсивные полосы поглощения внутримолекулярного переноса заряда в видимой области, а также значительные bathochromic смещения максимумов полос поглощения фенилазуленов.

Ключевые слова: азулен, дициановинилированные азулены, реакция Кнёвенагеля, кросс-сочетание Кумады, π-сопряженные системы, оптические свойства, внутримолекулярный перенос заряда, bathochromic сдвиг

DOI: 10.31857/S0514749223050063, EDN: DQUMUM

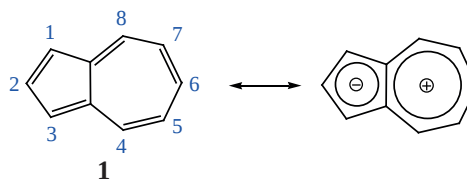
ВВЕДЕНИЕ

Возрастающий интерес к ароматическим соединениям с расширенной системой π-электронного сопряжения ввиду их важности в качестве функциональных материалов для органической электроники в значительной степени сосредоточен на синтезе арилированных, а также замещенных акцепторными и/или донорными группами бензоидных и гетероароматических соединений. Однако до настоящего времени небензоидные ароматические углеводороды не нашли своего широкого применения в качестве прекурсоров для синтеза новых материалов с полезными электронными свойствами. В частности, неальтернантный ароматический углеводород азулен **1** (см. рисунок) с уникальной дипольной структурой может образовывать стабилизированные ион-радикалы и представлять интерес как структурный блок для получения новых π-сопряженных систем с оптоэлектронными свойствами [1–10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

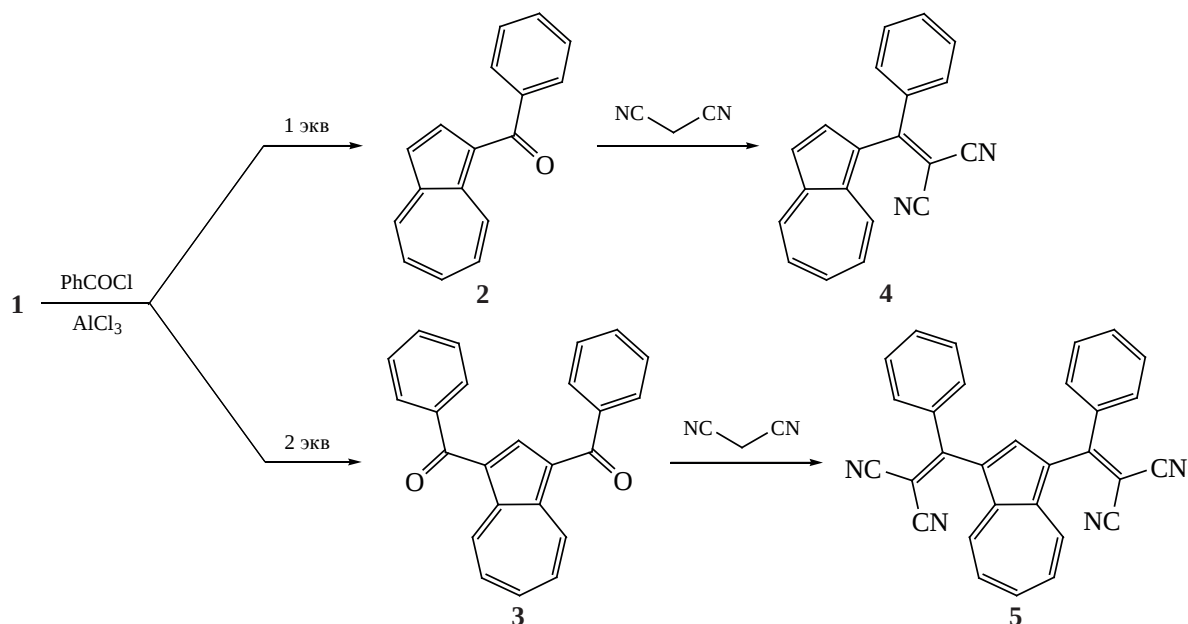
В продолжение исследований в области химии азулена мы синтезировали ранее неизвестные π-сопряженные дициановинилированные и фенилированные азулены и изучили их оптические свойства.

Для синтеза дициановинилированных производных в качестве ключевой реакции применили конденсацию Кнёвенагеля (схема 1). Как показано, ацилирование азулена **1** с 1 или 2 эквивалентами бензоилхлорида по Фриделю–Крафтсу в дихлорметане региоселективно приводит к 1-моно- и 1,3-дикетонам **2** и **3** с выходами 71 и 60% соответственно. Далее полученные кетоны вступают в конденсацию с малонитрилом в присутствии



Поляризованная структура азулена **1**

Схема 1



пиридина в ДМСО с образованием 1-моно- и 1,3-бис(фенилдициановинил)азуленов **4** и **5** в виде красных кристаллов с выходами 71 и 70% соответственно.

Синтез фенилированных azulенов осуществили по схеме 2, в качестве ключевой реакции использовали кросс-сочетание Кумады. Так, взаимодействие соединения **1** с одним или двумя эквивалентами *N*-бромсукцинимидом (NBS) в дихлорметане региоселективно приводит к получению

1-моно- и 1,3-дибромазуленов **6** и **7** с выходами 68 и 90%, которые затем соединяются с фенилмагниевым бромидом в условиях сочетания Кумады в ТГФ с образованием 1-моно- и 1,3-бифенилазуленов **8** и **9** в виде синих кристаллов с выходами 80 и 75% соответственно.

Для исследования оптических свойств полученных соединений проводили анализ azulенов **4**, **5**, **8** и **9** с помощью абсорбционной спектрофотометрии в УФ и видимой области. УФ/ВИД спек-

Схема 2

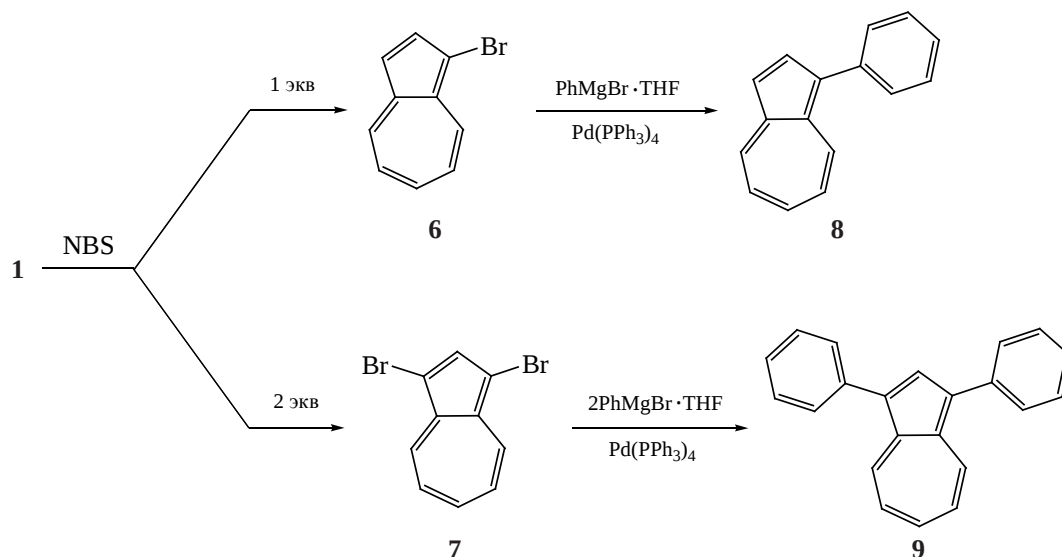
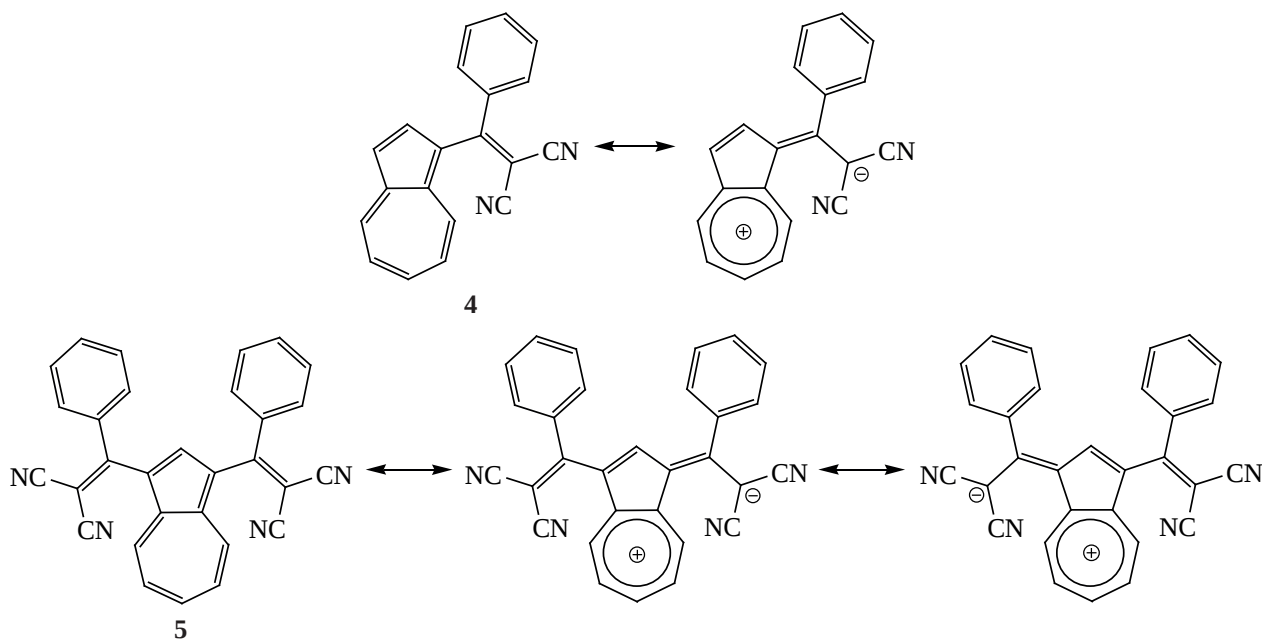


Схема 3



тры **4** и **5** показали интенсивные полосы поглощения в видимой области ($\lambda_{\text{макс}}$ 452 нм, ϵ 6591 и $\lambda_{\text{макс}}$ 434 нм, ϵ 8186 соответственно), вызванные внутримолекулярным переносом заряда (ВПЗ) между азуленовым кольцом и фенилдициановинильной группой, как продемонстрировано на резонансных структурах (схема 3). В спектрах азулена **8** ($\lambda_{\text{макс}}$ 370 нм, ϵ 2456) и азулена **9** ($\lambda_{\text{макс}}$ 384 нм, ϵ 3733) наблюдались bathochromic сдвиги максимумов полос поглощения на 30 и 44 нм соответственно из-за расширения π -сопряжения в пятичленном кольце фенильными фрагментами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на Фурье-спектрометре Avatar-360 (США) в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Jeol ECA-500 (Япония) [рабочая частота 500.15 МГц] в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. Спектры поглощения снимали на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Япония) в дихлорметане (C 10^{-5} моль/л). Масс-спектры снимали на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GC-MSQP-2010 Ultra (Япония) с ионизацией электронным ударом (энергия ионизации 70 эВ, колонка GsBP-5MS: 0.25 мкм×0.25 мм×30 м, газ-носитель гелий, методика программируемого нагрева от 100 до 300°C, режим сканирования всех целочисленных значений в диапазоне от 15 до 900 m/z со скоростью

5000 а.е. м/с). Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vektor EA-3000 (Италия). Температуру плавления определяли на приборе Melting Point M-560 (Швейцария). Для ТСХ использовали пластинки Sorbfil ПТСХ-АФ-УФ (Россия), элюент гексан, гексан–этилацетат, проявляли насыщенным раствором KMnO_4 . Для колоночной хроматографии использовали силикагель 60 (Merck).

Исходные азулен (99.5%), AlCl_3 (безводный, сублимированный, $\geq 98\%$), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ($\geq 99.99\%$), PhMgBr (1.0 М раствор в ТГФ), NBS (99%), бензоилхлорид (99%), малонитрил ($\geq 99\%$), бромбензол ($\geq 99.5\%$), ДМСО (99.5%), ТГФ (безводный, $\geq 99.9\%$), пиридин ($\geq 99.0\%$), дихлорметан ($\geq 99.8\%$) производства компании «Sigma-Aldrich» использовали без дополнительной очистки.

(Азулен-1-ил)(фенил)метанон (2). К раствору 0.13 г (1.02 ммоль) AlCl_3 в 2 мл дихлорметана при температуре -5°C в атмосфере аргона прибавляли 0.12 г (0.85 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем прибавляли раствор 0.1 г (0.78 ммоль) азулена **1** в 1 мл дихлорметана. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции в реакционную колбу добавляли лед, затем смесь выливали в 5 мл дистиллированной воды и экстрагировали дихлорметаном.

Органическую фазу промывали 5%-ным раствором NaOH, водой, сушили над MgSO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан–этилацетат, 9:1) и перекристаллизацией из дихлорметана. Выход 0.13 г (71%), темно-красные кристаллы, т.пл. 111–112°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1663 (C=O), 1588–1393 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.30 д (1H, H^3 , J 4.2 Гц), 7.48–7.52 м (2H_{аром}), 7.55 т (1H, H^7 , J 9.8 Гц), 7.56 т (1H, H^5 , J 9.8 Гц), 7.64 т (1H, H^6 , J 9.8 Гц), 7.83–7.86 м (3H_{аром}), 8.08 д (1H, H^2 , J 4.2 Гц), 8.52 д (1H, H^4 , J 9.8 Гц), 9.75 д (1H, H^8 , J 9.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 117.77, 125.03, 127.65, 128.21, 129.26, 129.69, 131.27, 138.69, 139.28, 139.74, 141.39, 141.66, 142.72, 145.36, 193.07 (COPh). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 232 (55.00) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 87.99; H 5.19. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}$. Вычислено, %: C 87.90; H 5.21.

(Азулен-1,3-диил)бис(фенилметанон) (3). К раствору 0.26 г (2.04 ммоль) AlCl_3 в 3 мл дихлорметана при температуре –5°C в атмосфере аргона прибавляли 0.24 г (1.7 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем прибавляли раствор 0.1 г (0.78 ммоль) азулена **1** в 1 мл дихлорметана. Смесь перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. После завершения реакции в реакционную колбу добавляли лед, затем смесь выливали в 7 мл дистиллированной воды и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали 5%-ным раствором NaOH, водой, сушили над MgSO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан–этилацетат, 9:1) и перекристаллизацией из дихлорметана. Выход 0.16 г (60%), темно-красные кристаллы, т.пл. 174–175°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1624 (C=O), 1508–1388 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.45–7.48 м (3H_{аром}), 7.53–7.56 м (3H_{аром}), 7.83 уш.д (4H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.90 т (2H, $\text{H}^{5,7}$, J 9.8 Гц), 8.10 т (1H, H^6 , J 9.8 Гц), 8.24 с (1H, H^2), 9.85 д (2H, $\text{H}^{4,8}$, J 9.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 124.02, 128.42, 129.74, 131.96, 132.50, 136.01, 140.45, 140.85, 142.09, 145.21, 146.95, 193.05 (COPh). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 (63.05) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 85.62; H 4.75. $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 85.69; H 4.79.

[(Азулен-1-ил)(фенил)метилен]пропандинитрил (4). К раствору 0.2 г (0.86 ммоль) ке-

тона **2** в 2 мл ДМСО при комнатной температуре в атмосфере аргона прибавляли раствор 0.1 г (1.5 ммоль) малононитрила в 1 мл пиридина. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при температуре 107–110°C. После окончания реакции ДМСО и пиридин отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан–этилацетат, 9:1) и перекристаллизацией из дихлорметана. Выход 0.17 г (71%), красные кристаллы, т.пл. 149–150°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2216 (C $\equiv$ N), 1508 – 1365 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.33 д (1H, H^3 , J 4.2 Гц), 7.47–7.54 м (3H_{аром}), 7.60–7.63 м (2H_{аром}), 7.66 т (2H, $\text{H}^{5,7}$, J 9.8 Гц), 8.01 т (1H, H^6 , J 9.8 Гц), 8.07 д (1H, H^2 , J 4.2 Гц), 8.10 д (1H, H^4 , J 9.8 Гц), 8.15 д (1H, H^8 , J 9.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 116.08, 117.11, 120.05, 121.18, 125.25, 130.84, 131.21, 132.85, 136.55, 141.17, 142.60, 145.49, 146.79, 151.18, 168.38. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280 (78.12) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 85.61; H 4.27; N 9.89. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 85.69; H 4.31; N 9.99.

2,2'-[Азулен-1,3-диилбис(фенилметилен)]-дипропандинитрил (5). К раствору 0.2 г (0.6 ммоль) diketона **3** в 2 мл ДМСО при комнатной температуре в атмосфере аргона прибавляли раствор 0.2 г (3 ммоль) малононитрила в 2 мл пиридина. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при температуре 107–110°C. После окончания реакции ДМСО и пиридин отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан–этилацетат, 9:1) и перекристаллизацией из дихлорметана. Выход 0.18 г (70%), красные кристаллы, т.пл. 238–239°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2218 (C $\equiv$ N), 1504–1361 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.49–7.55 м (8H_{аром}), 7.61–7.64 м (2H_{аром}), 7.68 т (2H, $\text{H}^{5,7}$, J 9.8 Гц), 8.03 т (1H, H^6 , J 9.8 Гц), 8.07 с (1H, H^2), 8.15 д (2H, $\text{H}^{4,8}$, J 9.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 114.06, 115.10, 124.05, 125.19, 129.35, 130.84, 131.21, 133.35, 136.55, 139.17, 142.70, 143.39, 144.79, 147.02, 155.18, 167.98. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 432 (75.10) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 83.41; H 3.71; N 12.86. $\text{C}_{30}\text{H}_{16}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 83.32; H 3.73; N 12.95.

1-Бромазулен (6). К раствору 0.1 г (0.78 ммоль) азулена **1** в 3 мл дихлорметана при 0°C в атмосфере аргона добавляли 0.13 г (0.78 ммоль) NBS.

Затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После окончания реакции растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан). Выход 0.11 г (68%), синее масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1578–1389 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.12 т (1H, H^5 , J 9.9 Гц), 7.19 т (1H, H^7 , J 9.8 Гц), 7.29 д (1H, H^3 , J 4.2 Гц), 7.56 т (1H, H^6 , J 9.8 Гц), 7.80 д (1H, H^2 , J 4.2 Гц), 8.19 д (1H, H^4 , J 9.5 Гц), 8.32 д (1H, H^8 , J 9.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 104.1, 117.1, 123.4, 123.7, 135.4, 136.1, 137.3, 137.9, 138.8, 140.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 206 (43.10) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 57.93; H 3.37. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Br}$. Вычислено, %: C 58.00; H 3.41.

1,3-Дибромазулен (7). К раствору 0.1 г (0.78 ммоль) азулена **1** в 4 мл дихлорметана при 0°C в атмосфере аргона добавляли 0.26 г (1.56 ммоль) NBS. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 30–40 мин при комнатной температуре. После окончания реакции растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан) и перекристаллизацией из дихлорметана. Выход 0.20 г (90%), синие кристаллы, т.пл. 92–93°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1574–1377 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.28 т (2H, $\text{H}^{5,7}$, J 9.9 Гц), 7.65 т (1H, H^6 , J 9.8 Гц), 7.81 с (1H, H^2), 8.30 д (2H, $\text{H}^{4,8}$, J 9.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 102.9, 124.2, 135.9, 136.8, 138.4, 140.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284 (53.17) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 41.92; H 2.07. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Br}_2$. Вычислено, %: C 42.00; H 2.11.

1-Фенилазулен (8). К раствору 0.2 г (0.97 ммоль) бромазулена **6** и 0.005 г (5 мол %) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в 5 мл ТГФ при комнатной температуре в атмосфере аргона прибавляли 0.97 мл PhMgBr (1.0 М в ТГФ). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан) и перекристаллизацией из гексана. Выход 0.16 г (80%), синие кристаллы, т.пл. 56–57°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1626–1352 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.15 т (1H, H^5 , J 9.6 Гц), 7.16 т (1H, H^7 , J

9.6 Гц), 7.36 т (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.41 д (1H, H^2 , J 3.6 Гц), 7.50 т (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.60 т (1H, H^6 , J 9.6 Гц), 7.62 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 8.04 д (1H, H^3 , J 3.6 Гц), 8.37 д (1H, H^4 , J 9.6 Гц), 8.58 д (1H, H^8 , J 9.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 117.4, 123.0, 123.3, 126.2, 128.6, 129.7, 131.3, 135.2, 135.6, 137.1, 137.3, 137.5, 138.2, 141.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 204 (100.00) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 93.99; H 5.88. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}$. Вычислено, %: C 94.08; H 5.92.

1,3-Дифенилазулен (9). К раствору 0.2 г (0.70 ммоль) дибромазулена **7** и 0.004 г (5 мол %) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в 5 мл ТГФ при комнатной температуре в атмосфере аргона прибавляли 1.4 мл PhMgBr (1.0 М в ТГФ). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан) и перекристаллизацией из дихлорметана. Выход 0.14 г (75%), синие кристаллы, т.пл. 117–118°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1626–1352 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.13 т (2H, $\text{H}^{5,7}$, J 9.6 Гц), 7.38 т (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.52 т (4H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.59 т (1H, H^6 , J 9.6 Гц), 7.66 д (4H_{аром}, J 7.6 Гц), 8.12 с (1H, H^2), 8.55 д (2H, $\text{H}^{4,8}$, J 9.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 123.5, 126.5, 128.7, 129.9, 130.5, 136.2, 136.6, 137.1, 137.2, 139.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280 (98.07) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 94.18; H 5.69. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}$. Вычислено, %: C 94.25; H 5.75.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ацилированием азулена по Фриделю–Крафтсу и последующей конденсацией Кнёвенагеля азуленилкетон с малонитрилом синтезированы π -сопряженные 1-моно- и 1,3-бис(фенилдициановинил) азулены. Кроме того, реакцией кросс-сочетания Кумады моно- и дибромазуленов с реактивом Гриньяра получены π -сопряженные 1-моно- и 1,3-бифенилазулены. Выявлены интенсивные полосы поглощения ВПЗ в видимой области у дициановинилазуленов с максимумами при 452 и 434 нм, а также значительные батохромные сдвиги максимумов полос поглощения на 30 и 44 нм у фенилированных азуленов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мерхатулы Нурлан, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4588-2150>

Искандеров Амантай Нурбаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-5094>

Жокижанова Салтанат Канатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-2655>

Кокибасова Гулмира Толепбергеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3418-7315>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dong J.-X., Zhang H.-Li. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, 27, 1097–1104. doi 10.1016/j.cclet.2016.05.005
2. Xin H., Ge C., Yang X., Gao H., Yang X., Gao X. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 6701–6705. doi 10.1039/c6sc02504h
3. Xin H., Ge C., Jiao X., Yang X., Rundel K., McNeill C.R., Gao X. *Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 1322–1326. doi 10.1002/anie.201711802
4. Shi X., Sasmal A., Soule J.-F., Doucet H. *Chem. Asian J.* **2018**, 13, 143–157. doi 10.1002/asia.201701455
5. Zani L., Dessi A., Franchi D., Calamante M., Regina-to G., Mordini A. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 392, 177–236. doi 10.1016/j.ccr.2019.04.007
6. Ou L., Zhou Y., Wu B., Zhu L. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, 30, 1903–1907. doi 10.1016/j.cclet.2019.08.015
7. Xin H., Li J., Yang X., Gao X. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 70–78. doi 10.1021/acs.joc.9b01724
8. Xin H., Li J., Lu R.-Q., Gao X., Swager T.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 13598–13605. doi 10.1021/jacs.0c06299
9. Xin H., Hou B., Gao X. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 1737–1753. doi 10.1021/acs.accounts.0c00893
10. Lopez-Alled C.M., Park S.J., Lee D.J., Murfin L.C., Kociok-Kohn G., Hann J.L., Wenk J., James T.D., Kim H.M., Lewis S.E. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 10608–10611. doi 10.1039/d1cc04122c

Synthesis and Optical Properties of π -Conjugated Azulenes

N. Merkhately^{a,*}, A. N. Iskanderov^a, S. K. Zhokizhanova^b, and G. T. Kokibasova^a

^a Academician Y.A. Buketov Karaganda University,
ul. Universitetskaya, 28, Karaganda, 100028 Kazakhstan

^b S. Seifullin Kazakh AgroTechnical University, prosp. Zhenis, 62, Nur-Sultan, 010000 Kazakhstan

*e-mail: merhatuly@ya.ru

Received May 12, 2022; revised May 24, 2022; accepted May 25, 2022

Knoevenagel condensation of azulenyl ketones with malononitrile synthesized π -conjugated 1-mono- and 1,3-bis(phenyl-dicyanovinyl)azulenes, and 1-mono- and 1,3-biphenylazulenes were obtained by the Kumada cross-coupling of bromazulenes with PhMgBr. The electronic spectra of dicyanovinylated azulenes showed intense absorption bands of intramolecular charge transfer in the visible region, as well as significant bathochromic shifts of the absorption band maxima for phenylazulenes.

Keywords: azulene, dicyanovinylated azulenes, Knoevenagel reaction, Kumada cross-coupling, π -conjugated systems, optical properties, intramolecular charge transfer, bathochromic shift

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ N-АЦИЛГИДРАЗОНОВ ИЗ ДИАЦЕТАТА БЕТУЛИНА

© 2023 г. Ю. В. Мясоедова^а, Э. Р. Беляева^{а, *}, Н. М. Ишмуратова^а, Д. В. Ишметова^б,
В. А. Вахитов^б, Г. Ю. Ишмуратов^а

^а Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение

ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

^б Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение

ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

*e-mail: ern_lbrn@bk.ru

Поступила в редакцию 12.05.2022 г.

После доработки 18.05.2022 г.

Принята к публикации 20.05.2022 г.

Синтезированы 8 новых N-ацилгидразонов из диацетата бетулина его низкотемпературным озонотическим превращением в 3 β ,3,28-диацетоксикси-20-оксо-29-норлупан и последующей конденсацией последнего с гидразидами ряда алифатических и ароматических кислот. Изучена *in vitro* цитотоксическая активность полученных соединений в отношении ряда опухолевых клеток. Производные, полученные конденсацией 3 β ,3,28-диацетоксикси-20-оксо-29-норлупана с гидразидами салициловой, изоникотиновой и никотиновой кислот, проявили умеренную активность в отношении клеточных линий гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, рака толстой кишки человека НТС-116, лейкемии ТНР-1, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat.

Ключевые слова: диацетат бетулина, озонотиз, гидразиды кислот, ацилгидразоны, противоопухолевая активность

DOI: 10.31857/S0514749223050075, **EDN:** DRBNSQ

ВВЕДЕНИЕ

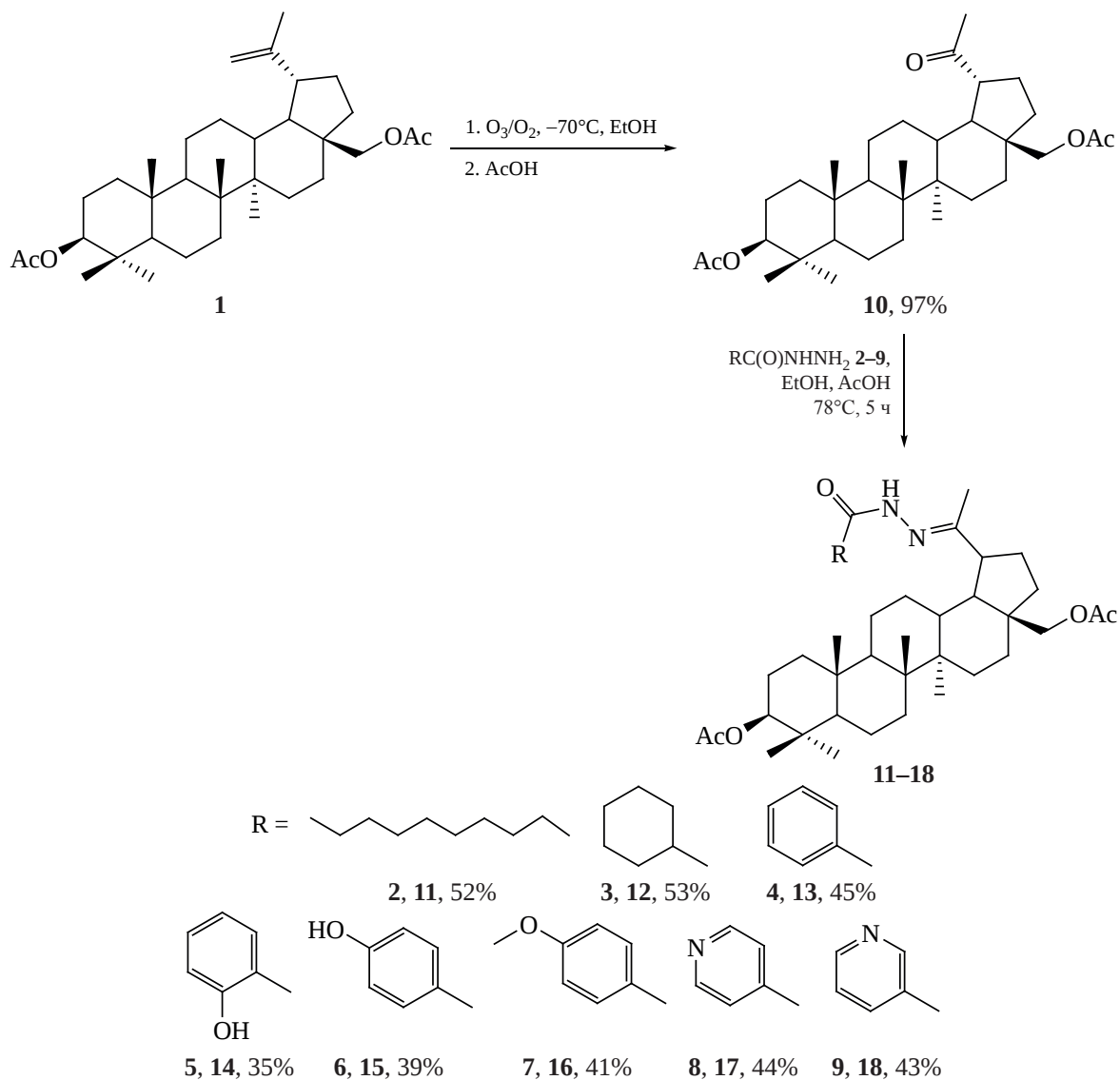
Доступность растительных тритерпеноидов в совокупности с высокой биологической активностью привлекает внимание к их синтезу. Бетулин и его производные – компоненты березовой коры – проявляют широкий спектр биологической активности [1–3]. Диацетат бетулина [3 β ,28-диацетоксилуп-20(29)-ен, **1**] обладает гиполлипидемическим и желчегонным действием [4, 5], выступает в роли ловушки для активных форм кислорода, а также способен либо стимулировать синтез антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы, либо непосредственно влиять на их активность [6, 7].

Целенаправленная химическая модификация природных биологически активных соединений приводит в ряде случаев к получению веществ,

которые обладают более широким спектром действия и низкой токсичностью. Известно, что гидразоны обладают различными видами биологической активности [8]. В рамках поиска новых потенциальных противораковых соединений [9, 10], связанных с природными продуктами, сообщается о синтезе производных бетулина, содержащих гидразид-гидразонный фрагмент в качестве боковой цепи, присоединенной к C²⁰ бетулина. Бетулин-28-изоникотиногидразид [9] и бетулин-28-(индол-4-илметил)гидразон [10] предлагаются в качестве каркасов противоопухолевых средств с повышенной эффективностью.

Цель работы – синтез новых N-ацилгидразонов из диацетата бетулина **1** и изучение их цитотоксической активности в отношении ряда опухолевых клеток.

Схема 1



В качестве реагентов для введения ацилгидразонного фрагмента применяли гидразиды каприновой (2), циклогексановой (3), бензойной (4), *o*-гидроксипри- (5), *n*-гидроксипри- (6), *n*-метокси- (7) бензойных, изоникотиновой (8) и никотиновой (9) кислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целевые соединения получены в результате двухстадийного синтеза. Для этого провели низкотемпературный (-70°C , EtOH) озонлиз двойной связи в диацетате 1 с последующей обработкой образующихся пероксидных продуктов 15-кратным мольным избытком ледяной AcOH. Полученный кетон 10 кипятили с гидразидами карбоновых кислот

2–9 в EtOH в присутствии каталитических количеств AcOH. После кристаллизации из этанола с выходами от 35 до 53% получили целевые гидразоны 11–18. Отмечено, что у гидразидов алифатических кислот 2 и 3 активность в реакции присоединения–дегидратации несколько выше, чем у ароматических кислот 4–9, на что указывают более высокие выходы гидразонов 11 и 12 (схема 1).

Структуру полученных соединений устанавливали с помощью ИК, масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР. Для соединений 11–18 характеристичными, свидетельствующими о прошедшей конденсации являются сигналы в области 156–159 и 162–176 м.д., соответствующие атомам углерода

In vitro цитотоксическая активность соединений **11–18**^a

Соединение	IC ₅₀ , мкМ				
	HEK293	HTC-116	THP-1	Jurkat	HepG2, SH-SY5Y, MCF-7, A549
11	>100	>100	>100	>100	>100
12	>100	>100	>100	>100	>100
13	>100	>100	>100	>100	>100
14	25.86±0.36	11.38±1.34	14.93±1.63	39.96±3.46	>100
15	>100	>100	>100	>100	>100
16	>100	>100	>100	>100	>100
17	50.76±1.47	43.50±2.33	>100	88.45±0.21	>100
18	47.80±4.14	63.62±4.59	>100	87.58±5.89	>100

^a Данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение (*N* = 2)

групп $\text{CH}=\text{N}$ и $\text{C}=\text{O}$ соответственно в спектре ЯМР ^{13}C , в протонных спектрах – уширенный синглет протона NH группы в области 9–10 м.д. в зависимости от строения полученного ацилгидразона. Кроме того, на образование соединений **8–12** указывает появление в ИК спектрах полос валентных колебаний в диапазонах 1647–1696 ($\text{C}=\text{N}$) и 2924–2947 (NH) см^{-1} . В масс-спектрах положительных ионов всех полученных ацилгидразонов присутствует пик соответствующего $[\text{M} + \text{H}]^+$ иона, интенсивность которого составляет 100%.

Для полученных соединений **11–18** исследована *in vitro* цитотоксическая активность по способности ингибировать рост условно-нормальных (клеточная линия эмбриональной почки человека HEK293) и опухолевых клеток (клеточные линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2; аденокарциномы толстого кишечника HTC-116; моноцитарной лейкемии человека THP-1; карциномы молочной железы MCF-7; аденокарциномы легкого A549; Т-клеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы человека SH-SY5Y). Как следует из полученных результатов, производные **14**, **17**, **18**, полученные конденсацией 3β,3,28-диацетоксикси-20-оксо-29-норлупана (**10**) с гидразидами салициловой (**5**), изоникотиновой (**8**) и никотиновой (**9**) кислот, проявили умеренное цитотоксическое действие в отношении клеточных линий HEK293, HepG2, HTC-116, THP-1 и Jurkat. Наибольшей активностью среди изученных соединений обладало производное **14** со значениями IC₅₀ в диапазо-

не 11–40 μM в зависимости от клеточной линии. Соединения **11–13**, **15**, **16** не подавляли жизнеспособность данных клеточных линий (см. таблицу).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 [рабочие частоты 500.13 (^1H), 125.47 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. ГЖХ-анализ выполняли на приборе Chrom-5 [длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C], газ-носитель – гелий. Масс-спектры снимали на хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (шприцевой ввод образца, элюент – ацетонитрил/вода в соотношении 95/5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и –3.5 кВ. Температура интерфейса ХИАД 250°C, нагревателя – 200°C, испарителя – 230°C. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 и 2.5 л/мин соответственно для ИЭР и ХИАД. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin Elmer 241-МС. Температуры плавления определяли на микростолике «Boetius». Элементный анализ выполняли на CHNS-анализаторе Euro-3000 (Hekatech). Контроль методом ТСХ проводили на пластинах SiO_2 марки

Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли SiO_2 (70–230) марки Lancaster (Великобритания). Производительность озонатора «ОГВК-02К» – 40 ммоль O_3 /ч. Бетулин (ее 100%, $[\alpha]_D^{20} +27.0$ (с 0.81, CHCl_3) и диацетат бетулина (ее 100%, $[\alpha]_D^{20} +32.0$ (с 0.95, CHCl_3) фармацевтической компании «БетулаФарм» (г. Пермь, Россия).

3 β ,3,28-Диацетоксикси-20-оксо-29-норлупан (10). Через раствор 2.00 г (3.80 ммоль) диацетата бетулина (1) в 150 мл абс. EtOH при -70°C барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 4 ммоль O_3 . Реакционную смесь продували аргоном. Прибавляли (0°C) 4 мл (57 ммоль) ледяной AcOH, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (24 ч, контроль – йод-крахмальная проба), упаривали. Хроматографировали остаток (2.00 г) (SiO_2 , CHCl_3). Выход 1.94 г (97%), т.пл. $222\text{--}223^\circ\text{C}$ ($222\text{--}223^\circ\text{C}$ [6]). $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_5$. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны описанным ранее [6].

Ацилгидразоны 11–18 (общая методика). 3 β ,3,28-Диацетоксикси-20-оксо-29-норлупан (10) (0.1 г, 0.19 ммоль) растворяли в 7.5 мл этанола и по каплям вносили в раствор, состоящий из 0.19 ммоль гидразида карбоновой кислоты (0.26–0.35 г) 2–9, 7.5 мл EtOH и 2 капель AcOH. Кипятили в течение 5 ч (контроль – ТСХ), упаривали. Остаток растворяли в 1 мл EtOH, охлаждали в морозильной камере (-10°C), отфильтровывали. Фильтрат упаривали, получали целевой продукт 11–18.

N'-(20-{3-Ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4-,8,10,14-пентаметиликазогидро-1H-циклопента-[a]кризен-1-ил}этилиден)деканогидразид (11). Выход 0.07 г (52%). R_f 0.27 (EtOAc). Белый порошок, т.пл. $227\text{--}228^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2932 (NH), 1677 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.85, 0.88, с (6H, 2CH_3), 0.87–0.94 с (1H, CH), 0.91, 0.97, 0.99, 1.00 с (12H, 4CH_3), 1.05–1.37 м (20H, 10CH_2), 1.38–1.40 м (1H, CH), 1.42–1.69 м (22H, 11CH_2), 1.79 с (3H, CH_3), 1.86–1.93 м (8H, 4CH_2), 2.03, 2.06 с (6H, 2CH_3), 2.23–2.30 м (2H, 2CH), 2.54–2.57 м (2H, CH_2), 2.80–2.84 м (1H, CH), 3.35–3.41 м (2H, CH_2), 4.39–4.42 м (1H, CH), 9.87 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.07, 14.79, 15.91, 159.35, 16.03, 16.32, 16.54, 171.04, 171.15, 174.57, 18.17, 20.92, 21.31, 21.95, 22.68,

23.71, 24.76, 24.99, 26.89, 27.96, 28.19, 28.95, 29.84, 30.42, 30.45, 30.95, 31.89, 33.68, 34.55, 35.39, 37.09, 37.62, 37.83, 38.42, 41.47, 45.15, 46.48, 46.62, 48.62, 50.91, 55.39, 64.08, 81.01, 159.35 (CH=N), 171.04 (C=O), 171.15, 174.57. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 697 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 73.89; N 4.12; H 10.67. $\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 74.09; N 4.01; H 10.41.

N'-(20-{3-Ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4-,8,10,14-пентаметиликазогидро-1H-циклопента-[a]кризен-1-ил}этилиден)циклогексанкарбогидразид (12). Выход 0.07 г (53%). R_f 0.26 (EtOAc). Белый порошок, т.пл. $224\text{--}225^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2931 (NH), 1675 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.72 с (3H, CH_3), 0.78 с (3H, CH_3), 0.89 с (3H, CH_3), 1.07 с (3H, CH_3), 1.17 с (3H, CH_3), 1.21–1.87 м (10H, 5CH_2), 2.06 с (3H, CH_3), 2.09 с (3H, CH_3), 2.47–2.54 м (1H, CH), 3.41–3.54 м (2H, CH_2), 4.25–4.32 уш.с (1H, CH), 10.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.54, 15.39, 15.76, 156.49, 16.14, 171.04, 171.15, 176.47, 18.23, 20.68, 20.92, 25.49, 25.74, 25.87, 26.78, 27.03, 27.84, 28.99, 29.27, 29.31, 33.87, 34.09, 36.16, 36.72, 38.88, 40.56, 42.57, 43.42, 47.27, 47.41, 49.76, 51.01, 52.18, 54.41, 63.28, 85.04, 156.49 (CH=N), 171.04 (C=O), 171.15, 176.47. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 653 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 74.01; N 4.13; H 9.63. $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 73.58; N 4.29; H 9.88.

N'-(20-{3-Ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4-,8,10,14-пентаметиликазогидро-1H-циклопента-[a]кризен-1-ил}этилиден)бензогидразид (13). Выход 0.05 г (45%). R_f 0.24 (EtOAc). Белый порошок, т.пл. $198\text{--}199^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2947 (NH), 1668 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.78 с (3H, CH_3), 0.94 с (3H, CH_3), 0.97 с (3H, CH_3), 1.72 с (3H, CH_3), 2.50–2.60 м (1H, CHC=N), 3.10–3.20 м (1H, CHOH), 3.20–3.30 м (1H, CH_2OH), 2.02 с (3H, CH_3), 2.15 с (3H, CH_3), 4.45–4.56 м (1H, CH), 7.31–7.56 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.80–7.85 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 10.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.56, 14.66, 14.93, 15.41, 15.91, 16.05, 18.26, 20.81, 25.47, 26.91, 27.31, 27.99, 28.90, 29.66, 34.60, 34.72, 36.90, 37.33, 38.56, 40.63, 40.95, 45.22, 47.68, 47.72, 49.45, 50.97, 54.64, 58.42, 81.47, 126.85 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.74 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.32 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.63 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 159.41 (CH=N), 162.46 (C=O), 171.01, 171.24. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):

648 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 74.15; N 4.61; H 9.14. $C_{40}H_{58}N_2O_5$. Вычислено, %: C 74.27; N 4.33; H 9.04.

2-Гидрокси-*N'*-(20-{3-ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4,8,10,14-пентаметилюкозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1-ил}этилиден)бензогидразид (14). Выход 0.04 г (35%). R_f 0.28 (EtOAc). Белый порошок, т.пл. 235–236°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2946 (NH), 1667 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.78 с (3H, CH₃), 0.82 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.07 с (3H, CH₃), 1.23 с (3H, CH₃), 1.56 с (3H, CH₃), 2.55–2.60 м (1H, CH), 3.20–3.27 м (2H, CH₂), 4.17–4.28 м (1H, CH), 6.69–6.78 м (2H, 2CH_{аром}), 6.89–7.05 (2H, 2CH_{аром}), 9.58 с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.24, 14.68, 15.31, 15.84, 15.98, 18.12, 20.63, 24.57, 26.66, 27.33, 27.98, 28.56, 29.62, 33.89, 34.10, 36.18, 37.10, 38.63, 38.77, 40.77, 42.63, 46.27, 47.51, 49.88, 50.19, 55.36, 61.34, 82.61, 117.46 (C_{аром}), 120.62 (CH_{аром}), 121.63 (CH_{аром}), 126.63 (CH_{аром}), 130.56 (CH_{аром}), 157.42 (CH=N), 160.23 (C_{аром}-OH), 164.52 (C=O), 171.31, 171.36. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 664 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 74.52; N 4.36; H 8.42. $C_{40}H_{58}N_2O_6$. Вычислено, %: C 72.47; N 4.23; H 8.82.

4-Гидрокси-*N'*-(20-{3-ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4,8,10,14-пентаметилюкозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1-ил}этилиден)бензогидразид (15). Выход 0.05 г (39%). R_f 0.27 (EtOAc). Белый порошок, т.пл. 242–243°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2924 (NH), 1647 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.72 с (3H, CH₃), 0.78 с (3H, CH₃), 0.89 с (3H, CH₃), 0.96 с (3H, CH₃), 1.26 с (3H, CH₃), 2.02 с (3H, CH₃), 2.45–2.57 м (1H, CH), 3.13–3.26 м (1H, CH), 3.35–3.70 м (2H, CH₂), 7.36–7.46 м (2H, 2CH_{аром}), 7.54–7.76 (2H, 2CH_{аром}), 9.95 с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.47, 14.62, 15.45, 15.99, 16.14, 18.24, 20.78, 25.33, 26.91, 27.65, 27.95, 28.85, 29.65, 33.92, 34.10, 36.18, 37.11, 38.64, 38.84, 40.45, 44.26, 45.56, 48.47, 49.77, 51.34, 57.56, 63.71, 85.26, 117.69 (C_{аром}), 127.37 (2CH_{аром}), 129.35 (2CH_{аром}), 159.64 (CH=N), 170.33 (C_{аром}-OH), 174.48 (C=O), 176.51, 176.54. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 664 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 74.63; N 4.57; H 8.43. $C_{40}H_{58}N_2O_6$. Вычислено, %: C 74.47; N 4.23; H 8.82.

4-Метокси-*N'*-(20-{3-ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4,8,10,14-пентаметилюкозагидро-

1*H*-циклопента[*a*]кризен-1-ил}этилиден)бензогидразид (16). Выход 0.05 г (41%). R_f 0.25 (EtOAc). Белый порошок, т.пл. 193–194°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2929 (NH), 1696 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74 с (3H, CH₃), 0.79 с (3H, CH₃), 0.90 с (3H, CH₃), 0.99 с (3H, CH₃), 1.31 с (3H, CH₃), 2.15 с (3H, CH₃), 2.45–2.56 м (1H, CH), 3.02–3.11 м (1H, CH), 3.19–3.45 м (2H, CH₂), 3.81 (3H, CH₃), 6.41–6.59 м (2H, 2CH_{аром}), 6.71–6.88 (2H, 2CH_{аром}), 9.80 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.41, 14.78, 15.65, 15.99, 16.14, 18.21, 20.96, 26.21, 26.75, 27.65, 27.95, 28.85, 29.65, 33.92, 34.10, 36.18, 37.11, 38.64, 38.84, 40.70, 44.15, 45.69, 48.27, 49.72, 50.31, 57.49, 65.12, 84.90, 115.58 (C_{аром}), 128.43 (2CH_{аром}), 129.96 (2CH_{аром}), 158.41 (CH=N), 165.71, 173.78 (C=O), 173.78 (C=O), 175.01, 175.13. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 678 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 72.26; N 4.00; H 8.78. $C_{41}H_{60}N_2O_6$. Вычислено, %: C 72.75; N 4.14; H 8.93.

***N'*-(20-{3-Ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4,8,10,14-пентаметилюкозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1-ил}этилиден)пиридин-4-илгидразид (17).** Выход 0.05 г (44%). R_f 0.26 (EtOAc). Белый порошок, т.пл. 214–215°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2931 (NH), 1636 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.88 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 0.95 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.26 с (3H, CH₃), 2.22 с (3H, CH₃), 2.77–2.83 м (1H, CH), 3.14–3.22 м (1H, CH), 3.59–3.65 м (2H, CH₂), 6.74–6.86 м (2H, 2CH), 7.13–7.27 (2H, 2CH), 10.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.37, 14.42, 145.96, 15.28, 15.57, 150.95, 16.11, 18.34, 20.81, 25.44, 26.93, 27.59, 27.97, 28.95, 29.72, 33.94, 34.12, 36.13, 37.56, 38.54, 38.78, 40.59, 44.75, 45.46, 48.57, 49.74, 50.20, 55.22, 62.13, 82.56, 122.82, 145.96, 150.95, 157.42 (CH=N), 162.62 (C=O), 172.27, 172.33. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 649 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 72.63; N 6.80; H 8.55. $C_{39}H_{57}N_3O_5$. Вычислено, %: C 72.30; N 6.49; H 8.87.

***N'*-(20-{3-Ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4,8,10,14-пентаметилюкозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1-ил}этилиден)пиридин-3-илгидразид (18).** Выход 0.05 г (43%). R_f 0.25 (EtOAc). Белый порошок, т.пл. 217–218°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2942 (NH), 1674 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.79 с (3H, CH₃), 0.82 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.97 с (3H, CH₃), 1.12 с (3H, CH₃), 1.97

с (3H, CH₃), 2.64–2.73 м (1H, CH), 3.06–3.16 м (1H, CH), 3.56–3.78 м (2H, CH₂), 8.42–8.49 м (2H, 2CH), 9.19–9.32 м (2H, 2CH), 11.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.79, 14.88, 149.29, 15.38, 15.87, 151.51, 16.02, 18.24, 20.78, 25.53, 26.41, 27.35, 27.95, 28.19, 28.97, 33.68, 34.55, 37.18, 37.60, 38.42, 38.78, 40.67, 45.15, 45.71, 48.46, 49.73, 50.90, 55.39, 63.77, 82.16, 126.21, 132.13, 136.14, 149.29, 151.51, 154.65 (CH=N), 162.46 (C=O), 170.03, 170.11. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 649 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 72.58; N 6.76; H 8.98. C₃₉H₅₇N₃O₅. Вычислено, %: C 72.30; N 6.49; H 8.87.

Экспериментальная биологическая часть.

Клетки линии HEK293 (2.0×10⁴ клеток/лунка), HepG2 (1.8×10⁴ клеток/лунка), SH-SY5Y (5.0×10⁴ клеток/лунка), MCF7 (0.6×10⁴ клеток/лунка), A549 (0.5×10⁴ клеток/лунка), HTC-116 (1.0×10⁴ клеток/лунка) культивировали в среде DMEM (Gibco, Великобритания) в присутствии 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen, США), 2 мМ L-глутамина и 50 мкг/мл гентамицина сульфата. Клетки линии THP-1 (2.0×10⁴ клеток/лунка) и Jurkat (5.0×10⁴ клеток/лунка) культивировали в среде RPMI (Gibco, Великобритания) в присутствии 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen, США), 2 мМ L-глутамина и 50 мкг/мл гентамицина сульфата. После 24 ч культивирования в каждую лунку вносили исследуемые соединения в конечных концентрациях 1, 10, 100 мкМ (в 0.1% ДМСО) и инкубировали в течение 48 ч. По окончании инкубации к клеткам прибавляли коммерческий реагент «PrestoBlue®» (Invitrogen, США) в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор «2300 EnSpire Multimode Plate Readers» (Perkin Elmer, США). Значение концентрации соединений, вызывающее 50%-ное подавление жизнеспособности клеток (IC₅₀), определяли на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения «GraphPad Prism v.5.02» (GraphPad Software Inc., США). Данные, полученные в 2 независимых экспериментах, выражали в виде среднего значения 3 измерений для каждой концентрации ± стандартное отклонение, по отношению к значениям контроля (0.1% ДМСО), принятого за 100%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Озонолитическим превращением диацетата бетулина в 3β,3,28-диацетоксикси-20-оксо-29-норлупан и последующей его конденсацией с рядом гидразидов карбоновых кислот синтезированы 8 новых *N*-ацилгидразонов и изучена их *in vitro* цитотоксическая активность в отношении ряда опухолевых клеток. Ацилгидразоны диацетата бетулина на основе гидразидов салициловой, изоникотиновой и никотиновой кислот проявили умеренную активность в отношении клеточных линий гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, рака толстой кишки человека HTC-116, лейкемии THP-1, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat.

БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии УФИХ Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мясоедова Юлия Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0486-6269>

Беляева Эвелина Рашитовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2031-0060>

Ишмуратова Наиля Мавлетзяновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9114-1284>

Ишметова Диана Валиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-2875>

Вахитов Венер Абсатарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8805-9872>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jonnalagadda S.C., Suman P., Morgan D.C., Seay J.N. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2017**, 53, 45–84. doi 10.1016/B978-0-444-63930-1.00002-8

- Alakurtti S., Makela T., Koskimies S., Yli-Kauhaluoma J. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, 2, 1–13. doi 10.1016/j.ejps.2006.04.006
- Amiria Sh., Dastghaibb S., Ahmadi M., Mehrbodd P., Khademe F., Behroujb H., Aghanoorif M.-R., Machajg F., Ghamsaric M., Rosikg J., Hudeckih A., Afkhamic A., Hashemii M., Losj k M.J., Mokarramb P., Madrakianc T., Ghavami S. *Biotech. Adv.* **2020**, 38, 107409. doi 10.1016/j.biotechadv.2019.06.008
- Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. *Хим. в интересах устойчивого развития*. **2005**, 13, 1–30.
- Василенко Ю.К., Семенченко В.Ф., Фролова Л.М., Коноплева Г.Е., Парфентьева Е.П., Скульте И.В. *Эксперим. клин. фармакол.* **1993**, 56, 53–55.
- Kuznetsova S.A., Vasilieva N.Yu., Kalacheva G.S., Titova N.M., Redkina E.S., Skvortsova G.P. *J. Siberian Federal Univer. Chem.* **2008**, 1, 151–165.
- Kuznetsov B.N., Levanskii V.A., Kuznetsova S.A., Kogay T.I. *J. Siberian Federal Univer. Chem.* **2011**, 4, 408–423.
- Mali S.N., Thorat B.R., Gupta D.R., Pandey A. *Eng. Proc.* **2021**, 11, 21. doi 10.3390/ASEC2021-11157
- Wu J., Wang J., Han Y., Lin Y., Wang J., Bu M. *Nat. Prod. Commun.* **2021**, 16, 1–7. doi 10.1177/1934578X211055345
- Wang J., Wu J., Han Y., Zhang J., Lin Y., Wang H., Wang J., Bu M. *Braz. Chem. Soc.* **2022**, 33, 227–237. doi 10.21577/0103-5053.20210140

Synthesis and Antitumor Activity of N-Acylhydrazones from Betulin Diacetate

Yu. V. Myasoyedova^a, E. R. Belyaeva^{a,*}, N. M. Ishmuratova^a, D. V. Ishmetova^b,
V. A. Vakhitov^b, and G. Yu. Ishmuratov^a

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

^b Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: ern_lbrn@bk.ru

Received May 12, 2022; revised May 18, 2022; accepted May 20, 2022

Eight new N-acylhydrazones were synthesized from betulin diacetate by its low-temperature ozonolysis to obtain 3 β ,3,28-diacetoxyoxy-20-oxo-29-norlupan and condensation of the latter with hydrazides of aliphatic and aromatic acids. Cytotoxic activity of the obtained compounds in relation to a number of tumor cells was studied *in vitro*. Derivatives obtained by condensation of 3 β ,3,28-diacetoxy-20-oxo-29-norlupan with hydrazides of salicylic, isonicotinic and nicotinic acids showed moderate activity against cell lines of human hepatocellular carcinoma HepG2, human colon cancer HTC-116, leukemia THP-1, acute T-cell leukemia Jurkat.

Keywords: betulin diacetate, ozonolysis, acid hydrazides, acylhydrazones, antitumor activity

СИНТЕЗ ТРИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬЗАМЕЩЕННОГО ФЕНИЛТЕРПИРИДИНА С ТЕРМИНАЛЬНОЙ АУРОФИЛЬНОЙ ГРУППИРОВКОЙ И ЕГО КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ С Rh(III) ДЛЯ АДсорбции НА ПОВЕРХНОСТИ ЗОЛОТА

© 2023 г. И. О. Салимова, А. А. Моисеева, Н. В. Зык, Е. К. Белоглазкина*

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

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

Поступила в редакцию 05.05.2022 г.

После доработки 16.05.2022 г.

Принята к публикации 18.05.2022 г.

Разработан метод получения конъюгата 4-замещенного фенилтерпиридина и липоевой кислоты с триэтиленгликольной линкерной группировкой между терпиридиновым и серосодержащим фрагментами. Синтезировано координационное соединение полученного терпиридина с Rh(III). С использованием метода циклической вольтамперометрии показана способность полученных лиганда и родиевого комплекса хемосорбироваться на поверхности золотых электродов с образованием связи Au–S.

Ключевые слова: 2,2':6',2"-терпиридины, аурофильные лиганды, комплексы родия(III)

DOI: 10.31857/S0514749223050087, **EDN:** DRGICX

ВВЕДЕНИЕ

Комплексы переходных металлов первого и второго ряда с органическими азотсодержащими лигандами, имеющими в составе терминальные серосодержащие группировки, представляют собой перспективные соединения для создания одноэлектронных молекулярных нанотранзисторов [1], а также чувствительных к заряду биосенсоров [2, 3], люминесцентных зондов [4, 5], тонкопленочных транзисторов, светодиодов и различных фотовольтаических устройств [6]. Ранее мы продемонстрировали возможность использования в качестве одномолекулярного нанотранзистора симметричного аурофильного координационного соединения Rh(III) с 4-([2,2':6',2"-терпиридин]-4'-ил)-фенил-5-(1,2-дитиолан-3-ил)пентааном, размещаемого между 2 золотыми наноэлектродами и хемосорбирующегося на последних с образованием связи Au–S [7]. Ключевыми требованиями к

молекулам органических лигандов для получения подобных нанотранзисторов является наличие хелатирующего фрагмента, способного прочно связывать ион металла, серосодержащей группировки, обычно тиольной или дисульфидной, обеспечивающей молекуле возможность ковалентно связываться с поверхностью золота, и наличие между хелатирующей и серосодержащей группировками неспряженного линкерного фрагмента длиной 3–4 нм, соответствующей расстоянию между электродами, при котором в создаваемых нанотранзисторах возможно туннелирование электронов через координированный атом металла, являющийся внутримолекулярным зарядовым центром [7].

При разработке нанотранзисторов на основе комплексов переходных металлов с органическим лигандами в качестве N-доноров часто используются производные пиридина и полипиридинов. Так, в качестве координационных соединений для соз-

дания молекулы-острова описаны S-алкил- и 4-пиридилзамещенные терпиридиновые комплексы рутения [8], комплексы Fe(II) и Ru(II) с 4,4'-бипиридином [9], серия координационных соединений различных металлов (Fe, Co, Cr, Ru) с ди- и тетрапиридилзамещенными пиразинами, 4'-пиридилтерпиридином, а также S-метилариллированными по положению 4' терпиридинами [10]; комплексы Ru(II) также были получены для N,N'-бис(6-меркаптогексил)-4,4'-бипиридина [11]. Описаны ауорофильные терпиридиновые лиганды с одной или двумя концевыми дисульфидными группами и полиметиленовыми [12] и триазолсодержащими [13] линкерами между функциональными фрагментами, а также их координационные соединения с Rh(III), для которых была показана способность к адсорбции на поверхности золотых электродов и туннельная проводимость. Замена терпиридинового координирующего фрагмента на фенилтерпиридиновый с расширенной системой сопряжения благоприятствует делокализации заряда в получаемых нанотранзисторах и процессу туннелирования электрона. Однако возможность практического применения полученных комплексов родия в молекулярных наноустройствах оказалась существенно ограничена их низкой растворимостью в большинстве использованных растворителей, включая ДМФА и ДМСО.

Целью настоящей работы стала разработка метода получения нового органического лиганда ряда терпиридина с повышенной растворимостью в полярных органических растворителях, для чего в состав молекулы был введен фрагмент триэтиленгликоля. Синтезированный лиганд имеет в составе 4-фенилтерпиридиновую группировку для координации иона металла, фрагмент липоевой кислоты с пятичленным дисульфидным циклом в качестве функциональной группы, обеспечивающей хемосорбцию молекул на золотых электродах, и триэтиленгликольную линкерную группировку между ними. Расстояние между координирующей и серосодержащей группами в полученном лиганде составляет ~ 4 нм, что оптимально для использования в нанотранзисторах [7]; триэтиленгликольный линкер способен обеспечить повышенную растворимость получаемых лигандов и координационных соединений в полярных органических растворителях, в которых обычно осу-

ществляют реакции комплексообразования, при сохранении туннельной проводимости. На основе синтезированного лиганда было получено координационное соединение с Rh(III) и изучена его способность адсорбироваться на поверхности золота.

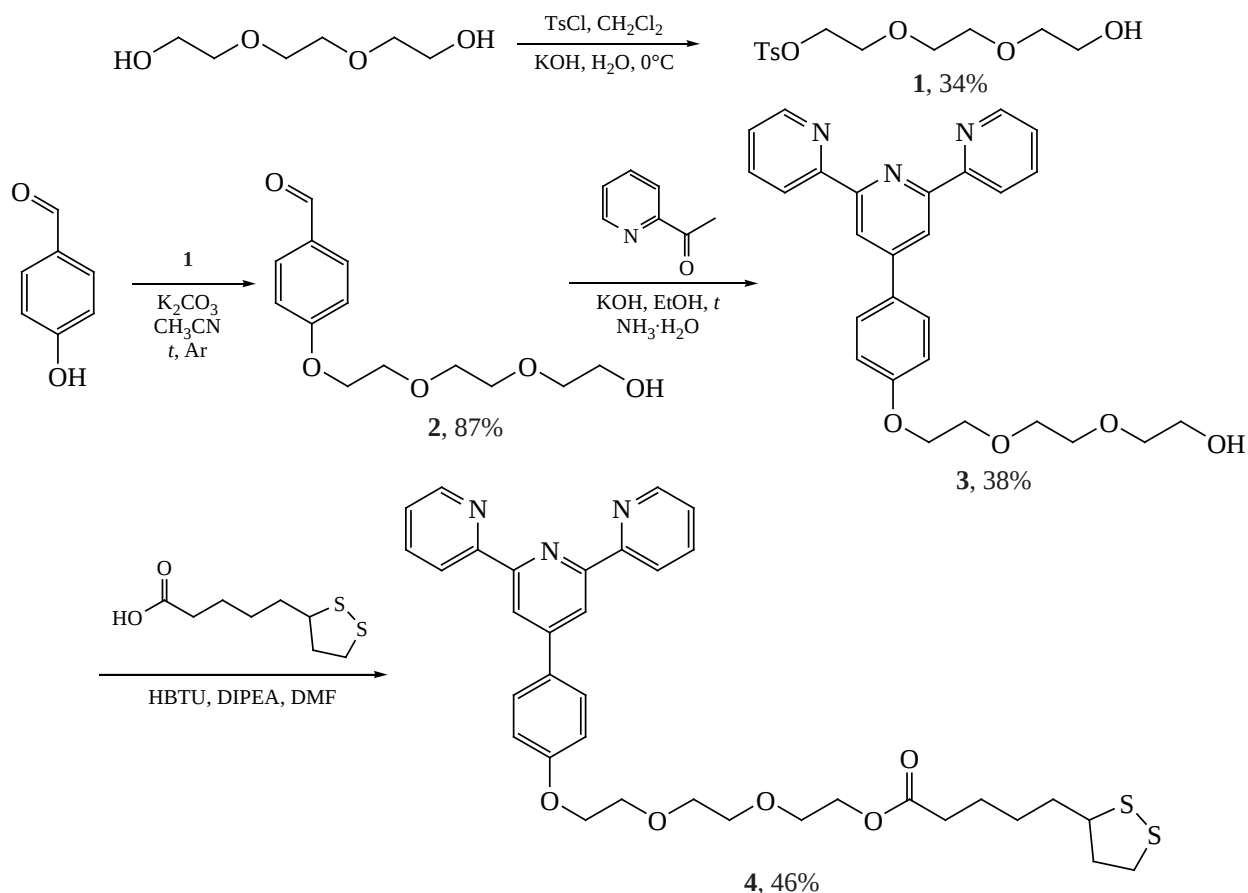
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез органического лиганда. Для синтеза целевого лиганда **4** вначале проводили монотозилирование триэтиленгликоля тозилхлоридом по методике [14]. Далее тозилатом **1** алкилировали 4-гидроксibenзальдегид с последующей конденсацией образующегося альдегида **2** с 2-ацетилпиридином. На заключительной стадии проводили этерификацию полученным спиртом **3** липоевой кислоты под действием бензотриазолтетраметилурония гексафторфосфата (HBTU) в присутствии основания (DIPEA). В результате был получен целевой фенилтерпиридин **4** с умеренным выходом (схема 1).

Строение и состав соединений **1–4** были подтверждены данными ЯМР спектроскопии ^1H и ^{13}C , ВЭЖХ и масс-спектрометрии высокого разрешения. Для соединения **2** характеристичным является наличие в спектре ЯМР ^1H сигнала альдегидного протона при 9.9 м.д. Для содержащего триэтиленгликольный фрагмент терпиридина **3** в спектрах ЯМР ^1H имеются сигналы при 8.7–7.1 м.д., соответствующие протонам фенилтерпиридиновой системы, а также в области 4.2–3.6 м.д., характерной для протонов полиэтиленгликольного линкера. В спектре ЯМР ^1H лиганда **4** появляются также сигналы фрагмента липоевой кислоты: триплет группы CH_2COO при 2.36 м.д. с J 7.45 Гц, мультиплет группы CH-S при 3.51–3.60 м.д., а также мультиплеты CH_2 групп пятичленного цикла при 3.20 и 2.43 м.д.

Синтез координационного соединения **5.** Для лиганда **4** мы изучили возможность получения его координационного соединения с Rh(III). С учетом крайне низкой растворимости $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в органических растворителях и возможности образования продукта гидролиза сложноэфирной связи лиганда **4** при проведении реакции в водосодержащих смесях, в которых растворима исходная соль [15], использовали в реакциях комплексообразования как источник Rh(III) хорошо растворимый в ор-

Схема 1. Синтез лиганда 4



ганических растворителях комплекс $[\text{Rh}(\text{DMSO})_3]\text{Cl}_3$ [16–18]. Координационное соединение **5** было получено при совместном кипячении лиганда **4** и $[\text{Rh}(\text{DMSO})_3]\text{Cl}_3$ в этаноле (схема 2).

Состав и строение родиевого комплекса **5** были подтверждены с использованием методов ЯМР ^1H , электронной спектроскопии и элементного анализа. Основным ^1H ЯМР-спектральным критерием образования координационного соединения является смещение сигналов протонов пиридиновых фрагментов лиганда в область слабого поля примерно на 0.5–0.6 м.д. (рис. 1, *a*).

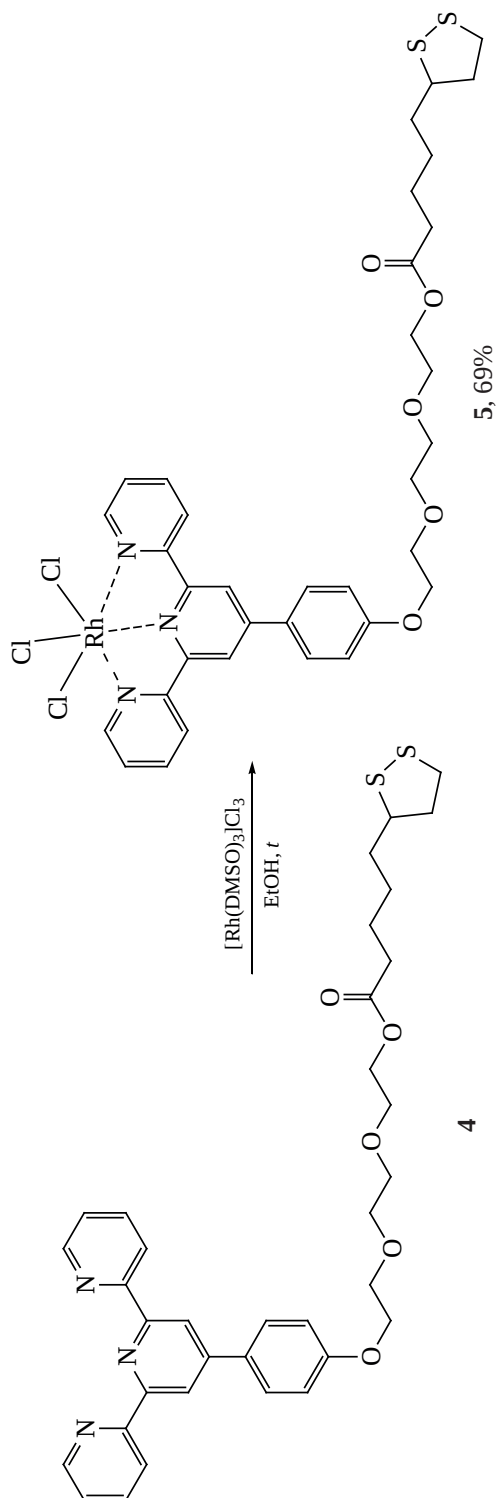
В электронном спектре лиганда **4** в ДМСО (рис. 1, *b*) наблюдается интенсивная полоса поглощения при ~ 290 нм, соответствующая $p\text{--}p^*$ переходам в терпиридиновом лиганде. Для содержащего родий комплекса **5** в спектре появляются дополнительные менее интенсивные полосы при ~ 330 и 380 нм, отвечающие переносу заряда $\text{Rh}(\text{d}) \rightarrow \text{лиганд}(\text{p})$ от металла к лиганду, что ти-

пично для полипиридильных комплексов Rh^{III} [19].

Триэтиленгликольсодержащий лиганд **4** оказался существенно лучше растворим в органических растворителях, таких как этанол, CHCl_3 , ацетон, ДМФА и ДМСО, чем его ранее синтезированные аналоги с полиметиленовыми и триазольными линкерами [12, 13]. Так, растворимость соединения **4** в ДМСО составляет более 10^{-3} М, тогда как для ранее полученных производных не превышает 3×10^{-4} М. Координационное соединение **5** ожидается хуже растворимо в органических растворителях по сравнению со свободным лигандом, но и его растворимость в ДМСО превосходит растворимость аналогичных комплексов с полиметилен- и триазолсодержащими терпиридинами более чем в 3 раза.

Электрохимическое исследование лиганда 4 и его координационного соединения 5. В результате электрохимического исследования лиганда **4**

Схема 2. Получение координационного соединения 5



Возможность адсорбции серосодержащего тер-
пиридина **4** и его координационного соединения **5**
на поверхности золота была установлена с исполь-
зованием циклической вольтамперометрии на Au
электроде. Золотые электроды помещали в раствор
соединений **4** и **5** в ДМСО (10^{-4} М), выдерживали
в течение 2 сут, после чего несколько раз промы-
вали чистым ДМСО для удаления с поверхности
нехемосорбированных молекул, сушили на воз-
духе, помещали в раствор фонового электролита
и записывали ЦВА. При этом на вольтамперных
кривых наблюдали дополнительные пики восста-
новления связи Au–S при $-0.68 \div -0.72$ В (рис. 2, *с*,
д, см. таблицу), наличие которых подтверждает ко-
валентное связывание исследованных соединений
с поверхностью электрода [26].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Коммерческие реактивы («Merck», «Fluka®Analytical», «abcr», «Carbosynth») использовали без дополнительной очистки. Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках «Silufol-UV254» с закрепленным слоем силикагеля. Хроматографическое выделение продуктов реакции проводили на препаративном хроматографе puriFlash 4250 (Interchim, Франция) с применением картриджа PF-15C18HP-F0040 того же производителя. Чистоту вычленившихся соединений подтверждали методом LC-MS с использованием системы Shimadzu Prominence LC-20 с колонкой Luna 3 мкм C18 90A (150×4.6 мм) и коллектором фракций, соединенным с одноквадрупольным масс-спектро-

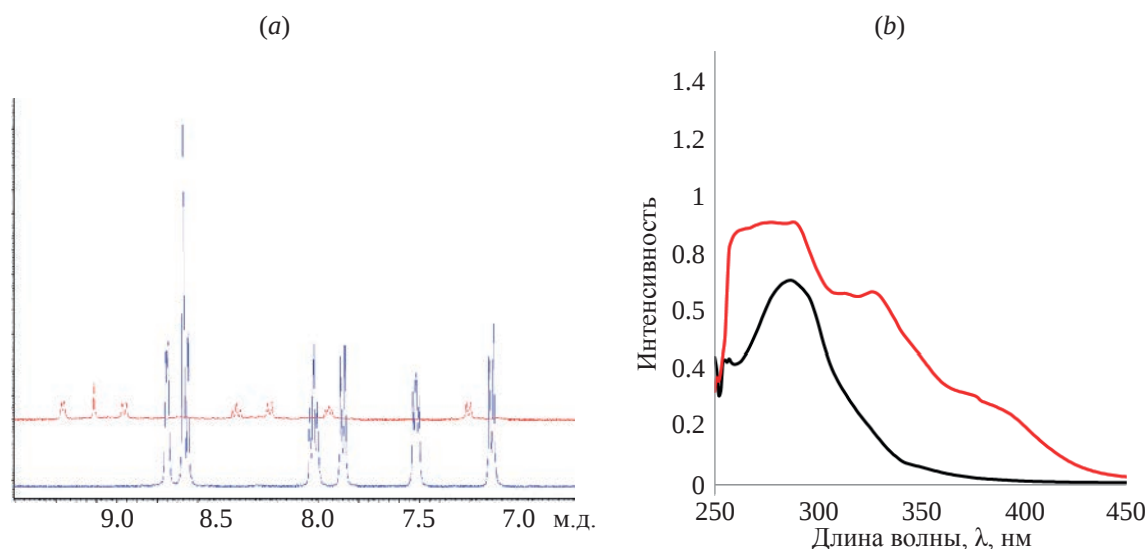


Рис. 1. (а) Фрагменты спектров ЯМР ^1H лиганда **4** (синяя линия) и его родиевого комплекса **5** (красная линия); (б) электронные спектры лиганда **4** (черная линия) и его родиевого комплекса **5** (красная линия). С 10^{-4} М, ДМСО

метром Shimadzu LCMS-2020 с двойным источником ионизации DUIS-ESI-APCI Phenomenex, при 40°C . Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре TripleTOF 5600+ (AB Sciex, Канада), оснащенный источником ионизации электрораспылением TurboIon Spray и жидкостным хроматографом LC-30 «Nexera» (Shimadzu, Япония). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker DPX-300 с рабочими частотами 400 и 101 МГц, соответственно. Электронные спектры поглощения регистрировали на приборе HITACHI U-2900. Электрохимические исследования проводили при 25°C на потенциостате IPC-2000 с программным комплексом уточнения (разработан в Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН; автор В.Е. Касаткин, vadim_kasatkin@mail.ru; см. http://www.expo.ras.ru/base/prod_data.asp?prod_id=4687). В качестве рабочих электродов использовали стеклоуглеродные и золотые диски (оба диаметром 2 мм), отполированные Al_2O_3 (< 10 мм), фоновый электролит 0.1 М раствор Bu_4NClO_4 в ДМСО. $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$ (насыщенный) использовали в качестве электрода сравнения. Потенциалы приведены с учетом iR компенсации. Все измерения проводили в атмосфере аргона. Образцы растворяли в предварительно дезоксигенированном растворителе. Для хемосорбции серосодержащих лигандов и комплексов на поверхности золотого электрода элект-

род погружали в 10^{-4} М раствор соответствующего соединения в ДМСО на 2 сут, затем промывали 5–10 раз ДМСО.

4-{2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этокси}-бензальдегид (2). К раствору 0.25 г (2.05 ммоль) 4-гидроксibenзальдегида **1** в 40 мл ацетонитрила в атмосфере аргона прибавляли 0.85 г (6.15 ммоль) K_2CO_3 . Полученную смесь нагревали до 80°C , а затем добавляли по каплям раствор 0.76 г (2.05 ммоль) 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил-4-метилбензосульфата (**1**) в 10 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при нагревании в течение 48 ч, после чего охлаждали, отфильтровывали и осадок промывали дихлорметаном. Объединенные органические растворы раствор упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хроматографическая колонка 15м 40 г, элюент: петролейный эфир (50%)–этилацетат (50%) => этилацетат (100%) в течение 20 мин. В результате было получено 0.45 г (87%) 4-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-этокси}бензальдегида (**2**) в виде бесцветной жидкости. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.57–3.64 м (6H), 3.70–3.75 м (2H), 9.89 с (1H), 4.16–4.18 м (2H), 4.21–4.24 м (2H), 7.01–7.05 м (2H), 7.79–7.75 м (2H). Масс-спектр, m/z : 255.1231 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 61.10; Н 7.08; О 31.82. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.40; Н 7.14; О 31.46. [$M + \text{H}$] $^+$ 255.1232.

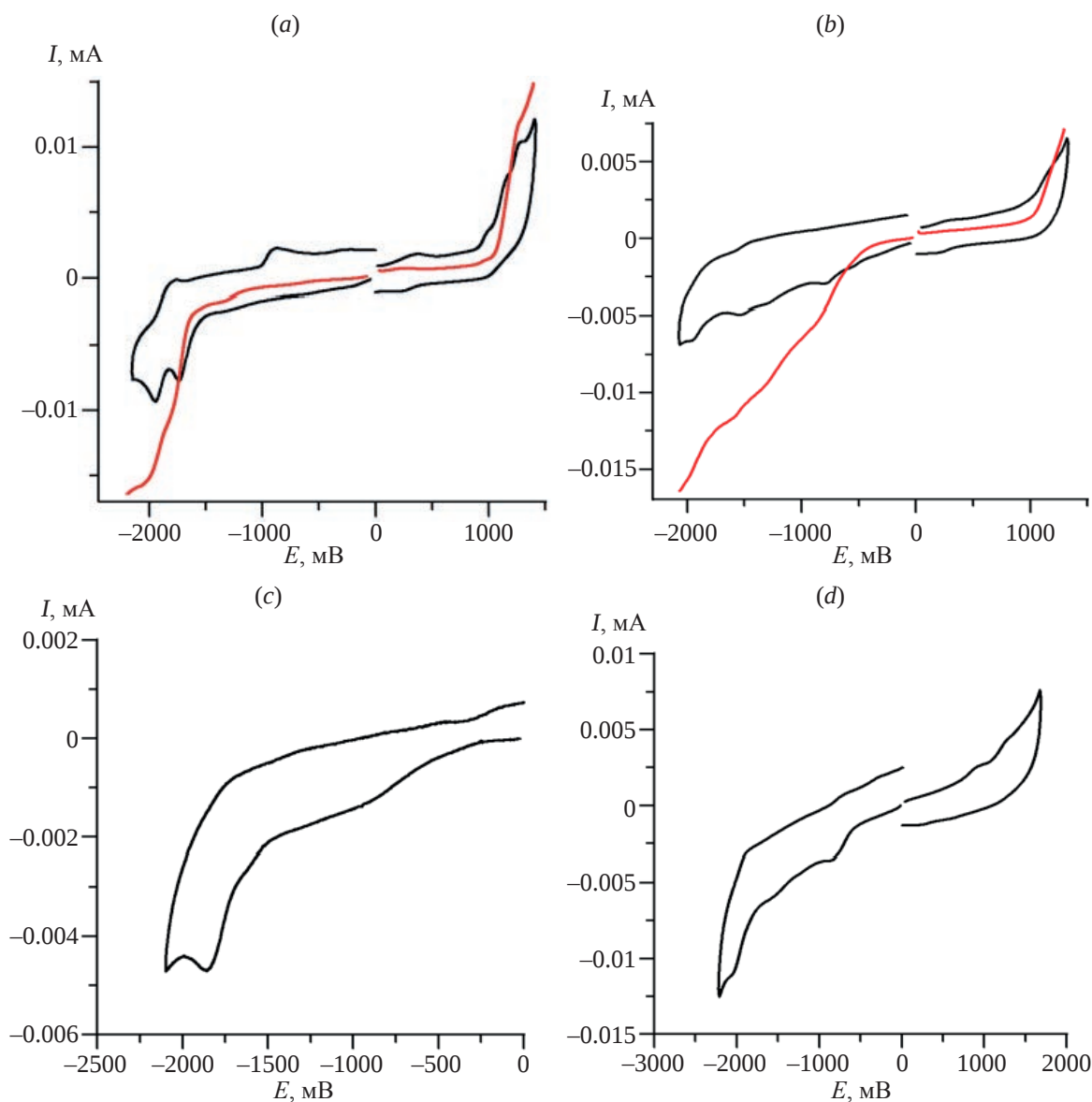


Рис. 2. ЦВА (черные кривые) и ВДЭ (красные кривые) лиганда **4** и его родиевого комплекса **5**: (а) лиганд **4**, СУ электрод, 10^{-3} М, ДМСО, Bu_4NClO_4 ; (б) комплекс **5**, стеклоуглеродный электрод, 10^{-3} М, ДМСО, Bu_4NClO_4 ; (с) и Au (д) электрод, 5×10^{-4} М, ДМСО, Bu_4NClO_4

Электрохимические потенциалы восстановления (E_p^{Red} , В) и окисления (E_p^{Ox} , В) терпиридина **4** и его родиевого комплекса **5**, измеренные методом ЦВА на стеклоуглеродном и золотом электродах в ДМСО в присутствии 0.1 М Bu_4NClO_4 ^a

4 (СУ электрод)		5 (СУ электрод)		4 (Au электрод)		5 (Au электрод)	
E_p^{Red}	E_p^{Ox}	E_p^{Red}	E_p^{Ox}	E_p^{Red}	E_p^{Ox}	E_p^{Red}	E_p^{Ox}
-1.78	1.15	-0.78	1.14	-0.68	—	-0.72	1.08
-1.94	1.27	-1.28		-1.69		-0.85	
		-1.52				-1.47	
		-1.95				-1.90	

^a Скорость развертки потенциала 200 мВ/с

2-[2-(2-{4-([2,2':6',2''-Терпиридин]-4'-ил)фенокси}этокси)этокси]этанол (3). К раствору 0.14 г (2.36 ммоль) КОН в 8 мл этанола прибавляли 0.3 г (1.18 ммоль) 4-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)-этокси]этокси}бензальдегида (2), а затем 0.27 мл (2.36 ммоль) 2-ацетилпиридина. После 10 мин перемешивания в реакционную смесь прибавляли избыток 2 мл (47.2 ммоль) 25% водного аммиака. Реакционную смесь перемешивали при нагревании до 40°C в течение 10 ч, после чего растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из смеси метанол–диэтиловый эфир (1:1), после чего дополнительно очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хроматографическая колонка 15м 25 г, элюент: дихлорметан (100%) => дихлорметан (50%)–метанол (50%) => метанол (100%) в течение 20 мин. Выход 0.28 г (38%), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.43 уш.с (1H), 3.59–3.79 м (8H), 3.91–3.93 м (2H), 4.21–4.25 м (2H), 7.08 д (2H, J 8.8 Гц), 7.35 д.д. (2H, J 6.4, 4.9 Гц), 7.86–7.90 м (4H), 8.66–8.74 м (6H). Масс-спектр, m/z : 458.2002 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 71.21; H 6.11; N 9.22; O 13.46. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.88; H 5.95; N 9.18; O 13.99. $[M + H]^+$ 458.2080.

2-[2-(2-{4-([2,2':6',2''-Терпиридин]-4'-ил)фенокси}этокси)этокси]этил-5-(1,2-дитиолан-3-ил)пентаноат (4). К раствору 0.13 г (0.63 ммоль) липоевой кислоты в 20 мл ДМФА прибавляли 0.36 г (0.94 ммоль) HBTU и 0.22 мл (1.3 ммоль) DIPEA, полученную смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 40 мин. После этого в реакционную смесь прибавляли 0.19 г (0.3 ммоль) 2-[2-(2-{4-([2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил)фенокси}этокси)этокси]этанола (3) и перемешивали в течение 24 ч в инертной атмосфере. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Затем растворитель удаляли, а полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хроматографическая колонка 15м 40 г, элюент: петролейный эфир (70%)–этилацетат + $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30%) => этилацетат + $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100%) в течение 26 мин. Соотношение этилацетат– $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ составляло 1:0.0025. Выход 0.11 г (46%), красновато-розовое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.38–1.73 м (6H), 1.89 д.д. (2H, J 12.8, 6.9 Гц), 2.36 т (2H, J 7.5 Гц), 2.43 д. т (1H, J 12.4, 6.2 Гц), 3.06–3.21 м (2H), 3.51–3.60 м (1H), 3.69–

3.80 м (8H), 3.92 т (2H, J 4.8 Гц), 4.24 д.т. (2H, J 13.7, 4.9 Гц), 7.06 д (2H, J 8.7 Гц), 7.33–7.40 м (2H), 7.84–7.92 м (4H), 8.64–8.71 м (4H), 8.74 д (2H, J 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.20, 28.32, 33.53, 34.17, 38.05, 39.79, 55.92, 68.84, 69.36, 70.22, 70.46, 114.56, 117.87, 120.96, 123.40, 128.10, 130.49, 136.49, 148.71, 149.33, 155.39, 155.88, 159.30, 173.08. Электронный спектр (ДМСО), λ , нм (ϵ , л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$): 287 (2844). Масс-спектр, m/z : 645.2391 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 65.12; H 6.12; N 6.49; O 12.42; S 9.85. $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: C 65.09; H 6.09; N 6.51; O 12.39; S 9.93. $[M + H]^+$ 645.2409.

Родия(III) 2-[2-(2-{4-([2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил)фенокси}этокси)этокси]этил-5-(1,2-дитиолан-3-ил)пентаноата трихлорид (5). Раствор 0.04 г (0.047 ммоль) лиганда 4 в 2 мл абсолютного этилового спирта нагревали до кипения, после чего прибавляли раствор 0.021 г (0.047 ммоль) $[\text{Rh}(\text{DMSO})_3]\text{Cl}_3$ в 2 мл абсолютного этилового спирта. Смесь перемешивали в течение 24 ч при кипячении. Образовавшийся при охлаждении осадок отфильтровывали, промывали этанолом, хлороформом, диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Выход 0.033 г (69%), темно-оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.89–1.38 м (8H), 2.36 т (2H, J 7.5 Гц), 2.43 д (1H, J 12.4 Гц), 3.06–3.21 м (2H), 3.51–3.60 м (1H), 3.69–3.80 м (8H), 3.92 т (2H, J 4.8 Гц), 4.24 д (2H, J 13.7 Гц), 7.27 д (2H, J 8.7 Гц), 7.95–7.97 м (2H), 8.25 м (2H), 8.39–8.41 м (2H), 8.96 д (2H, J 8.5 Гц), 9.11 с (2H), 9.27 д (2H, J 5.6 Гц). Электронный спектр (ДМСО), λ , нм (ϵ , л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$): 262 (3332), 272 (3624), 289 (3644), 328 (2668), 377 (1236). Найдено, %: C 49.55; H 4.24; N 4.51. $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{RhS}_2$. Вычислено, %: C 49.16; H 4.60; N 4.91.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен метод получения нового органического лиганда 4, представляющего собой конъюгат фенилтерпиридина и липоевой кислоты с триэтиленгликольным линкером между ними, а также координационного соединения 5 полученного лиганда с Rh(III). Как лиганд 4, так и его координационное соединение 5 обладают лучшей растворимостью в органических растворителях (этанол, CHCl_3 , ацетон, ДМФА, ДМСО) по сравнению с их аналогами с полиметиленовыми и триазольными линкерами. Для полученных лиганда и родиевого

комплекса продемонстрирована способность к хемосорбции на поверхности золотых электродов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Салимова Ирина Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7495-5497>

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

Зык Николай Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3771-116X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shorokhov V.V., Presnov D.E., Amitonov S.V., Pashkin Y.A., Krupenin V.A. *Nanoscale*. **2017**, 9, 613–620. doi 10.1039/C6NR07258E
- Dagesyan S.A., Shorokhov V.V., Presnov D.E., Soldatov E.S., Trifonov A.S., Krupenin V.A. *Nanotechnology*. **2017**, 28, 225–304. doi 10.1088/1361-6528/aa6dea
- Gale P.A., Howe E.N.W., Wu X. *Anion Receptor Chem.* **2016**, 1, 351–422. doi 10.1016/j.chempr.2016.08.004
- Saleem M., Lee K.H. *RSC Adv.* **2015**, 5, 72150–72287. doi 10.1039/C5RA11388A
- Mital M., Ziora Z., *Coord. Chem. Rev.* **2018**, 375, 434–458. doi 10.1016/j.ccr.2018.02.013
- Mielke J., Leyssner F., Koch M., Meyer S., Luo Y., Selvanathan S., Haag R., Tegeder P., Grill L., *ACS Nano*. **2011**, 5, 2090. doi 10.1021/nn103297e
- Гайдамаченко В.Р., Белоглазкина Е.К., Петров Р.А., Дagesян С.А., Сапков И.В., Солдатов Е.С. *Вестн. МГУ. Сер. 3: Физика, астрономия*. **2018**, 73, 70–76. [Gaydamachenko V.R., Beloglazkina E.K., Petrov R.A., Dagesyan S.A., Sapkov I.V., Soldatov E.S. *Moscow Univ. Phys. Bull.* **2018**, 73, 193–198.] doi 10.3103/S0027134918020066
- Davidson R., Liang J. H., Milan D.C., Mao B.W., Nichols R.J., Higgins S.J., Yufit D.S., Beeby A., Low P.G. *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 5487–5494. doi 10.1021/acs.inorgchem.5b00507
- Brooke R.J., Jin C., Szumski D.S., Nichols R.J., Mao B.-W., Thygesen K.S., Schwarzacher W. *Nano Lett.* **2015**, 15, 275–280. doi 10.1021/nl503518q
- Chappell S., Brooke C., Nichols R.J., Cook L.J.K., Halcrow M., Ulstrup J., Higgins S.J. *Faraday Disc.* **2016**, 193, 113–131. doi 10.1039/c6fd00080k
- Osorio H.M., Catarelli S., Cea P., Gluyas J.B.G., Hartl F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14319–14328. doi 10.1021/jacs.5b08431
- Salimova I.O., Berezina A.V., Shikholina I.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. *Polyhedron*. **2021**, 200, 115149. doi 10.1016/j.poly.2021.115149
- Салимова И.О., Березина А.В., Моисеева А.А., Зык Н.В., Белоглазкина Е.К. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* **2022**, 71, 267–275. [Salimova I.O., Berezina A.V., Moiseeva A.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 71, 267–275.] doi 10.1007/s11172-022-3407-4
- Pineux F., Federico S., Klotz K.-N., Kachler S., Michiels C., Sturlese M., Prato M., Giampiero S., Moro S., Bonifazi D. *ChemMedChem*. **2020**, 15, 1909–1920. doi 10.1002/cmdc.202000466
- Brönnimann S., Zilian A., Güdel H.U., Ludi A. *Inorganica Chim. Acta*. **1990**, 173, 159–162. doi 10.1016/S0020-1693(00)80208-X
- Bora T., Singh M.M. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1976**, 38, 1815–1820. doi 10.1016/0022-1902(76)80095-4
- Bratsos I., Alessio E., Ringenberg M.E., Rauffuss T.B. *Inorg. Synth.* **2010**, 35, 148–152. doi 10.1002/9780470651568.ch8
- James B.R., Morris R.H. *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 399–408. doi 10.1139/v80-064
- Paul J., Spey S., Adams H., Thomas J.A. *Inorg. Chim. Acta*. **2004**, 357, 2827–2832. doi 10.1016/j.ica.2003.12.023
- Paul J., Spey S., Adams H., Thomas J.A., *Inorg. Chim. Acta*. **2004**, 357, 2827–2832. doi 10.1016/j.ica.2003.12.023
- Ulman A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1533–1554. doi 10.1021/cr9502357
- Mikel C., Potvin P.G. *Polyhedron*. **2002**, 21, 49–54. doi 10.1016/S0277-5387(01)00959
- Roy S., Saha S., Majumdar R., Roy M., Dighe R.R., Chakravarty A.R. *Polyhedron*. **2010**, 29, 3251–3256. doi 10.1016/j.poly.2010.09.002
- Beley M., Collin J.-P. *J. Mol. Catal.* **1993**, 79, 133–140. doi 10.1016/0304-5102(93)85096-C
- Cao Q., Li Y., Freisinger E., Qin P., Sigel R., Mao Z.-W. *Inorg. Chem. Front.* **2017**, 4, 10–32. doi 10.1039/C6QI00300A
- Ромашкина Р.Б., Мажуга А.Г., Белоглазкина Е.К., Пичугина Д.А., Аскерка М.С., Моисеева А.А., Рахимов Р.Д., Зык Н.В. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* **2022**, 61, 2265–2281. [Romashkina R.B., Majouga A.G., Beloglazkina E.K., Pichugina D.A., Askerka M.S., Moiseeva A.A., Rakhimov R.D., Zyk N.V. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, 61, 2265–2281.] doi 10.1007/s11172-012-0322-0

Synthesis of Triethylene Glycol-Substituted Phenylterpyridine with a Terminal Auophilic Group and its Coordination Compound with Rh(III) for Adsorption on the Gold Surface

I. O. Salimova, A. A. Moiseeva, N. V. Zyk, and E. K. Beloglazkina*

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

**e-mail: bel@org.chem.mail.ru*

Received May 5, 2022; revised May 16, 2022; accepted May 18, 2022

A method has been developed for the preparation of a conjugate of 4-substituted phenylterpyridine and lipoic acid with a triethylene glycol linker between the terpyridine and sulfur-containing fragments. A coordination compound of the obtained terpyridine with Rh(III) have been synthesized. The ability of the resulting ligand and rhodium complex to be chemisorbed on the surface of gold electrodes with the formation of an Au-S bond have been shown using the cyclic voltammetry.

Keywords: 2.2':6',2''-terpyridines, aurophilic ligands, rhodium(III) complexes

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИАЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФЕНИЛИМИДНУЮ ГРУППИРОВКУ В ПОЛОЖЕНИИ 2

© 2023 г. С. Л. Кочаров*, К. А. Геворкян, А. Д. Арутюнян, М. В. Галстян,
Г. А. Паносян, Д. А. Авакимян, Г. М. Степанян

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

*e-mail: serlevko@mail.ru

Поступила в редакцию 30.05.2022 г.

После доработки 13.06.2022 г.

Принята к публикации 14.06.2022 г.

Взаимодействием ряда 2,5,7-тризамещенных 6-кето(гидроксид)-1,3-диазаадамантанов, содержащих *n*-аминофенильный заместитель в положении 2, с ангидридами различных дикарбоновых кислот получено 15 новых производных диазаадамантанов с фталимидным и сукцинимидными фрагментами.

Ключевые слова: 2,5,7- тризамещенные 6-кето(гидроксид)-1,3-диазаадамантаны, фталевая и янтарные кислоты, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0514749223050099, **EDN:** DRIRBV

ВВЕДЕНИЕ

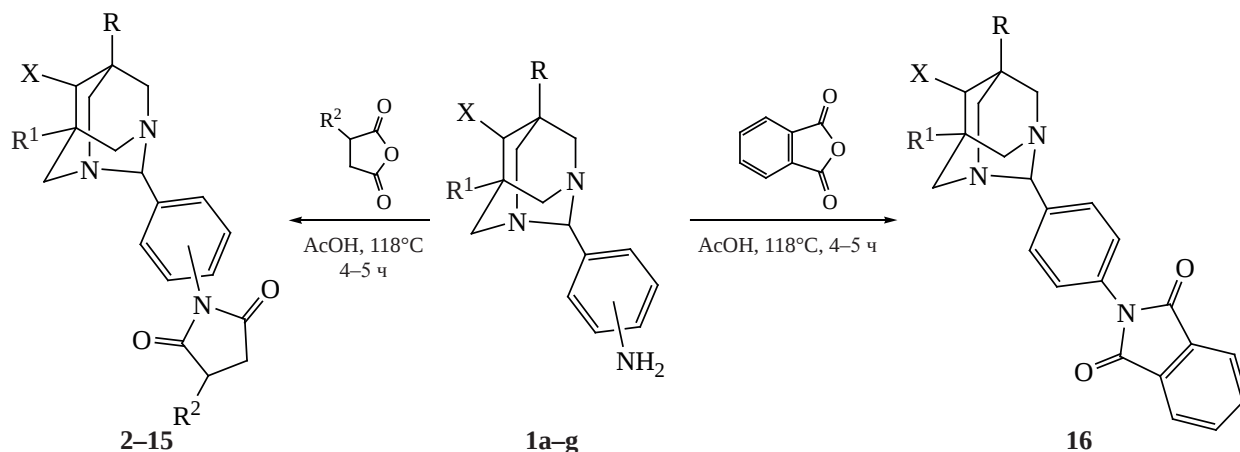
Лекарственные препараты на основе адамантана широко известны в медицинской практике (ремантадин, адамантин, мемантин, глудантан) [1]. Ди- и триазаадамантаны отличаются от адамантана наличием атомов азота в каркасе молекулы и, следовательно, могут проявлять как аналогичные, так и иные биологические свойства. Так, ранее нами синтезированы 6-аминодиаза-, 7-аминотриаза- и 8-аминогетотриазаадамантаны [2], которые взаимодействием с ароматическими и гетероциклическими альдегидами и кетонами были переведены в азометины (основания Шиффа), проявляющие противосудорожную [3] и противомикробную [4] активность. Кроме того, установлено значительное влияние некоторых производных 1,3-диазаадамантана на реакцию обмена между короткими олигонуклеотидами [5–7], в частности, отмечена способность амфифильных производных 1,3-диазаадамантана, содержащих гидрофобные боковые цепи, индуцировать межмолекулярную ассоциацию ДНК [8]. В дальнейшем нами синтезиро-

ваны новые аминопроизводные диазаадамантанов: 5,7-дизамещенные 2-аминофенил-1,3-диазаадамантаны [9], послужившие исходными соединениями для синтеза целевых продуктов в настоящей работе. Поскольку известно, что сукцинимидное кольцо является фармакоформной группой, давно зарекомендовавшей себя в противосудорожной практике (заронтин, фенсуксимид, месуксимид, пуфемид) и продолжающей служить структурным блоком при синтезе новых соединений с противосудорожными свойствами [10–13], соединение 2 фармакофоров идентичного действия в единой структуре было целью настоящего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из ранее полученных нами аминифенильных аналогов замещенных диазаадамантанов [9] синтезированы их фталимидные и сукцинимидные производные. Для синтеза были использованы дикарбоновые кислоты, предварительно переведенные в ангидриды. Индивидуальность полученных соединений подтверждена хроматографически, а

Схема 1



$R = R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**1a**, **2**), C_3H_7 (**1b**, **3-5**), C_2H_5 (**1c**, **6-9**), CH_3 (**1d**, **g**, **10-13**, **16**); $R, R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7$ (**1e**, **14**); $\text{CH}_3, \text{C}_4\text{H}_9$ (**1f**, **15**); $R^2 = \text{H}$ (**2**, **3**), C_5H_{10} (**4**, **6**, **13**), C_6H_5 (**7**, **10**, **14**), $n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**8**), $n\text{-i-C}_3\text{H}_7\text{OC}_6\text{H}_4$ (**5**, **11**, **15**), $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{OC}_6\text{H}_4$ (**9**), $3,4\text{-CH}_2\text{O}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**12**); $X = \text{OH}$ (**2**), O= (**3-16**).

их строение доказано спектроскопическими методами анализа.

Следует отметить, что в случаях, когда адамантовый фрагмент содержит два разных алкильных заместителя, продукты взаимодействия представляют собой смеси стереоизомеров **14**, **15**, что было показано с помощью ЯМР спектроскопии.

Биологические исследования показали, что большинство исследуемых веществ обладают слабым антибактериальным действием, но в отношении отдельных штаммов микроорганизмов они разнятся. Так, соединения **1-3** активны в отношении всех использованных штаммов, в то время как остальные соединения не проявили активности в опытах со штаммами *Staphylococcus aureus* 209 P и *Escherichiacoli* 0-55, хотя показали слабую активность в опытах со штаммами *Bacillus subtilis* 6633 и *Shigella flexneri* 6858, за исключением соединений **4** и **5**.

Синтез осуществляли по схеме 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на нагревательном столике РНМК 76/0904 (ГДР) и не подвергали коррекции. ИК спектры записаны на спектрометре FT-IRNEXUS (США) в тонком слое (вазелиновое масло). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury-300 VX (США) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС.

ТСХ проведена на пластинках с закрепленным тонким слоем силикагеля Silasorb 600 (зернение 5 мкм, Словакия), элюенты гексан–ацетон, 2:1 и 1:1; проявление парами йода и реактивом Эрлиха. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Синтезированные соединения были протестированы на наличие антибактериальной активности методом «диффузии в агаре» [14] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные (*St. aureus* 209 P, *Bac. subtilis* 6633) и грамотрицательные (*Sh. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55) бактерии. Контролем служил лекарственный препарат фуразолидон [15]. Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в концентрации 5%.

Соединения **1a-g** получены нами ранее [9]. Ангидриды дикарбоновых кислот получали выдерживанием 2.2–3.7 ммоль соответствующих кислот в двойном мольном количестве уксусного ангидрида (0.45–0.75 мл): замещенные янтарные кислоты при 100°C в течение 6 ч; фталевую и незамещенную янтарную кислоты – кипячением 1 ч. Растворы выпаривали в ротаторном испарителе при пониженном давлении. Полученные ангидриды кислот вводили во взаимодействие с аминодиазаадамантанами **1a-g** в мольном соотношении 1.5:1 кипячением в 5–6 мл ледяной уксусной кислоты в течение 4–5 ч. За ходом реакций следили с по-

мощностью ТСХ: исчезновение в реакционной среде исходного аминодиаадамантина (отсутствие окрашивания реактивом Эрлиха) служило признаком завершения реакции. Реакционную смесь выпаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток в виде густого масла растирали в абсолютном эфире и оставляли на ночь в холодильнике. Отделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

1-{4-(5,7-Дифенил-6-гидрокси-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-тетрагидро-1H-пиррол-2,5-дион (2) получен из 1.19 г (3 ммоль) аминодиаадамантина **1a** и 0.53 г янтарной кислоты. Выход 1.2 г (83%), т.пл. 305–306°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3487 (ОН), 1774, 1703 (C=O), 1601, 1579, 1508 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.79 с (4H, 2CH₂CO), 3.14 уш.д (1H, NCH₂, *J* 13.4 Гц), 3.24 уш.д (2H, NCH₂, *J* 13.4 Гц), 3.42 уш.д (1H, NCH₂, *J* 13.0 Гц), 3.54 уш.д (1H, NCH₂, *J* 12.8 Гц), 3.59–3.69 м (2H, NCH₂), 4.08 д.д (1H, NCH₂, *J* 12.8, 2.7 Гц), 4.14 д (1H, ОСН, *J* 5.6 Гц), 4.44 уш.д (1H, ОН, *J* 5.6 Гц), 5.04 с (1H, NCH), 7.06–7.12 м (1H), 7.15–7.35 м (9H), 7.39–7.44 м (2H) и 7.69–7.74 м (2H, 14H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 28.0 (CH₂), 36.3 (CH₂), 36.5 (CH₂), 47.1 (C_{четв}), 55.9 (CH₂), 56.2 (CH₂), 64.7 (CH₂), 76.1 (CH), 77.8 (CH), 125.2 (2CH), 125.3 (CH), 125.4 (CH), 125.5 (2CH), 126.1 (2CH), 126.8 (2CH), 127.5 (2CH), 127.6 (2CH), 130.9 (CH), 138.5 (C_{четв}), 143.2 (C_{четв}), 143.4 (C_{четв}), 175.4 (2C=O). Найдено, %: С 75.02; Н 5.93; N 8.54. C₃₀H₂₉N₃O₃. Вычислено, %: С 75.13; Н 6.10; N 8.76. *M* 479.55.

1-{4-(5,7-Дипропил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-тетрагидро-1H-пиррол-2,5-дион (3) получен из 0.98 г (3 ммоль) соединения **1b** и 0.53 г янтарной кислоты. Выход 1.03 г (82%), т.пл. 186–187°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1780, 1709 (C=O), 1507 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.92–1.01 м (3H, CH₃), 1.05–1.22 м (4H) и 1.26–1.42 м (4H, 2CH₃CH₂CH₂), 2.78 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 13.0 Гц), 2.81 с (4H, 2CH₂C=O), 3.17–3.27 м (4H, 2CH₂адам), 3.50 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 12.9 Гц), 5.14 с (1H, CH_{адам}), 7.27–7.32 м (2H) и 7.66–7.71 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.4 (CH₃), 14.7 (CH₃), 15.4 и 15.7 (2CH₂), 28.0 (2CH₂C=O), 32.8 и 33.1 (2CH₃CH₂CH₂), 47.2 и 47.8 (2C_{адам}),

57.4 (2CH₂адам), 64.9 (2CH₂адам), 78.1 (CH), 126.2 (2CH), 126.6 (2CH), 131.3 (C_{четв}), 137.4 (C_{четв}), 175.3 (2C=O), 209.7 (C=O). Найдено, %: С 70.15; Н 7.47; N 10.00. C₂₄H₃₁N₃O₃. Вычислено, %: С 70.39; Н 7.63; N 10.26. *M* 409.51.

1-{4-(5,7-Дипропил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-спироциклогексилтетрагидро-1H-пиррол-2,5-дион (4) получен из 0.98 г (3 ммоль) соединения **1b** и 0.84 г спироциклогексильантарной кислоты. Выход 0.8 г (55%), т.пл. 209–210°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1778, 1709 (C=O), 1605, 1508 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.94–0.99 м (3H, CH₃), 1.04–1.19 м (4H, 2CH₂), 1.29–1.50 м (7H) и 1.64–1.87 м (7H, C₆H₁₀ и 2CH₂), 2.70 с (2H, CH₂), 2.77 уш.д (2H, *J* 13.0 Гц), 3.17–3.26 м (4H), и 3.50 уш.д (2H, 4CH₂адам, *J* 13.1 Гц), 5.14 с (1H, CH), 7.28–7.32 м (2H) и 7.65–7.70 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.4 (CH₃), 14.6 (CH₃), 15.3, 15.7, 21.5 (2C), 24.5, 32.8 (2C), 33.1, 39.4, 43.9, 47.2, 47.7, 57.3, 64.9, 78.0, 126.1 (2C), 126.6 (2C), 131.0, 137.4, 173.6, 180.4, 209.7 (C=O). Найдено, %: С 72.80; Н 7.95; N 8.54. C₂₉H₃₉N₃O₃. Вычислено, %: С 72.92; Н 8.23; N 8.80. *M* 477.62.

1-{4-(5,7-Дипропил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-(4-изопропоксифенил)тетрагидро-1H-пиррол-2,5-дион (5) получен из 0.98 г (3 ммоль) соединения **1b** и 1.14 г *n*-изопропоксифенилйантарной кислоты. Выход 0.83 г (50%), т.пл. 230°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1778, 1708 (C=O), 1613, 1580, 1512 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.93–1.00 м (3H, CH₃), 1.04–1.19 м (4H, 2CH₂), 1.29–1.38 м (4H, 2CH₂), 1.32 д (6H, 2CH₃CH₂CH₂, *J* 6.0 Гц), 2.78 уш.д (2H, CH₂, *J* 12.9 Гц), 2.84 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 5.1 Гц), 3.17–3.27 м (4H, 2CH₂), 3.33 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 9.6 Гц), 3.50 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.1 Гц), 4.18 д.д (1H, CHCH₂, *J* 9.6, 5.1 Гц), 4.56 сеп (1H, CH₃CHCH₂, *J* 6.0 Гц), 5.15 с (1H, NCHN), 6.81–6.86 м (2H) и 7.20–7.25 м (2H, C₆H₄O), 7.33–7.38 м (2H) и 7.67–7.72 м (2H, C₆H₄N). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.4 (CH₃), 14.7 (CH₃), 15.3 (CH₂), 15.7 (CH₂), 21.6 (2CH₃), 32.8, 33.1, 36.8, 44.6, 47.2, 47.8, 57.3, 64.9, 68.8, 78.0, 115.4 (2CH), 126.2 (2CH), 126.7 (2CH), 128.3 (2CH), 129.1, 131.2, 137.6, 156.6, 174.1 (NCO), 176.1 (NCO), 209.7 (C=O). Найдено, %: С

72.85; Н 7.43; N 7.58. $C_{33}H_{41}N_3O_4$. Вычислено, %: С 72.90; Н 7.60; N 7.73. *M* 543.68.

1-{4-(5,7-Диэтил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-спироциклогексилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (6) получен из 0.9 г (3 ммоль) соединения **1с** и 0.84 г спироциклогексильантарной кислоты. Выход 0.95 г (68%), т.пл. 229–231°C (бутанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1780, 1710 (C=O), 1507 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH_3 , *J* 7.5 Гц), 0.93 т (3H, CH_3 , *J* 7.5 Гц), 1.19 к (2H, CH_2CH_3 , *J* 7.5 Гц), 1.44 к (2H, CH_2CH_3 , *J* 7.5 Гц), 1.37–1.49 м (3H) и 1.64–1.87 м (7H, C_6H_{10}), 2.70 с (2H, $CH_2C=O$), 2.80 уш.д (2H, *J* 13.0 Гц), 3.18–3.25 м (4H) и 3.50 уш.д (2H, $4CH_{2adam}$, *J* 13.1 Гц), 5.15 с (1H, CH_{adam}), 7.28–7.33 м (2H) и 7.66–7.71 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9 (CH_3), 7.2 (CH_3), 21.5 ($2CH_2$), 23.0 (CH_2), 23.3 (CH_2), 24.5 (CH_2), 32.8 ($2CH_2$), 39.4 (CH_2), 43.9, 47.0, 47.6, 57.0 (CH_2), 64.5 (CH_2), 78.0 (CH), 126.1 ($2CH$), 126.6 ($2CH$), 131.0, 137.4, 173.6 (NCO), 180.4 (NCO), 209.7 (C=O). Найдено, %: С 69.43; Н 7.39; N 8.80. $C_{27}H_{35}N_3O_3$. Вычислено, %: С 69.65; Н 7.58; N 9.03. *M* 465.57.

1-{4-(5,7-Диэтил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-фенилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (7) получен из 0.85 г (2.8 ммоль) соединения **1с** и 0.82 г фенилянтранной кислоты. Выход 0.81 г (62%), т.пл. 265–267°C (бутанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1779, 1708, 1680 (C=O), 1510 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH_3 , *J* 7.5 Гц), 0.94 т (3H, CH_3 , *J* 7.5 Гц), 1.19 к (2H, CH_2CH_3 , *J* 7.5 Гц), 1.44 к (2H, CH_2CH_3 , *J* 7.5 Гц), 2.81 уш.д (2H, CH_{2adam} , *J* 13.1 Гц), 2.89 д.д (1H, CH_2CH , *J* 18.0, 5.1 Гц), 3.18–3.26 м (4H, $2CH_{2adam}$), 3.36 д.д (1H, CH_2CH , *J* 18.0, 9.6 Гц), 3.51 уш.д (2H, CH_{2adam} , *J* 13.0 Гц), 4.28 д.д (1H, $CHCH_2$, *J* 9.6, 5.1 Гц), 5.17 с (1H, NCHN), 7.26–7.41 м (7H_{аром}), 7.69–7.44 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9 (CH_3), 7.2 (CH_3), 23.0 (CH_2), 23.4 (CH_2), 36.8 (CH_2), 45.4 (CH), 47.0 (C), 47.6 (C), 57.0 (CH_2), 64.5 (CH_2), 78.0 (CH), 126.3 ($2CH$), 126.7 ($2CH$), 126.8 (CH), 127.4 ($2CH$), 128.3 ($2CH$), 131.2 ($C_{четв}$), 137.6 (2C), 174.1 (NCO), 175.9 (NCO), 209.7 (CO). Найдено, %: С 73.35; Н 6.67; N 8.99. $C_{28}H_{31}N_3O_3$. Вычислено, %: С 73.50; Н 6.83; N 9.18. *M* 457.55.

1-{4-(5,7-Диэтил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-(4-метоксифенил)-тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (8)

получен из 0.9 г (3 ммоль) соединения **1с** и 1.01 г *n*-метоксифенилянтранной кислоты. Выход 1.25 г (85%), т.пл. 174–175°C (бутанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1783, 1714 (C=O), 1610, 1683, 1583, 1515 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH_3 , *J* 7.5 Гц), 0.93 т (3H, CH_3 , *J* 7.5 Гц), 1.19 к (2H, CH_2CH_3 , *J* 7.5 Гц), 1.44 к (2H, CH_2CH_3 , *J* 7.5 Гц), 2.80 уш.д (2H, CH_2 , *J* 13.2 Гц), 2.85 д.д (1H, CH_2CH , *J* 18.0, 5.2 Гц), 3.18–3.26 м (4H, $2CH_2$), 3.33 д.д (1H, CH_2CH , *J* 18.0, 9.5 Гц), 3.51 уш.д (2H, CH_2 , *J* 13.0 Гц), 3.79 с (3H, OCH₃), 4.20 д.д (1H, $CHCH_2$, *J* 9.5, 5.2 Гц), 5.16 с (1H, NCHN), 6.85–6.91 м и 7.24–7.29 м (4H, C_6H_4-O), 7.34–7.38 м и 7.68–7.73 м (4H, C_6H_4-N). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9 (CH_3), 7.2 (CH_3), 23.0 (CH_2), 23.3 (CH_2), 36.8 (CH_2), 44.6 (CH), 47.0 (CC_2H_5), 47.6 (CC_2H_5), 54.5 (OCH₃), 57.0 ($2CH_2$), 64.5 ($2CH_2$), 78.0 (NCH), 113.7 ($2CH$), 126.3 ($2CH$), 126.7 ($2CH$), 128.4 ($2CH$), 129.4, 131.2, 137.6, 158.4, 174.2, 176.2, 209.8 (C=O). Найдено, %: С 71.33; Н 6.55; N 8.43. $C_{29}H_{33}N_3O_4$. Вычислено, %: С 71.43; Н 6.82; N 8.62. *M* 487.57.

1-{4-(5,7-Диэтил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-(4-октилоксифенил)тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (9) получен из 1 г (3.3 ммоль) соединения **1с** и 1.6 г *n*-октилоксифенилянтранной кислоты. Выход 1.72 г (88%), т.пл. 159–161°C (бутанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1770, 1709 (C=O), 1613, 1585, 1516 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH_{3adam} , *J* 7.5 Гц), 0.90 т (3H, CH_3 , *J* 6.9 Гц), 0.93 т (3H, CH_3 , *J* 7.4 Гц), 1.18 к (2H, CH_2CH_3 , *J* 7.5 Гц), 1.26–1.51 м (10H, $5CH_2$), 1.44 к (2H, CH_2CH_3 , *J* 7.5 Гц), 1.70–1.80 м (2H, CH_2), 2.80 уш.д (2H, CH_{2adam} , *J* 13.1 Гц), 2.84 д.д (1H, CH_2CH , *J* 18.0, 5.2 Гц), 3.18–3.26 м (4H, $2CH_{2adam}$), 3.33 д.д (1H, CH_2CH , *J* 18.0, 9.7 Гц), 3.50 уш.д (2H, NCHN, *J* 12.8 Гц), 6.82–6.87 м и 7.21–7.26 м (4H, C_6H_4-O), 7.33–7.38 м и 7.68–7.73 м (4H, C_6H_4-N). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9 (CH_3), 7.2 (CH_3), 13.6 (CH_3), 22.0 (CH_2), 23.0 (CH_2), 23.3 (CH_2), 25.5 (CH_2), 28.57 (CH_2), 28.62 (CH_2), 28.7 (CH_2), 31.1 (CH_2), 36.8 (CH_2), 44.6 (CH), 47.0 ($C_{четв}$), 47.6 ($C_{четв}$), 57.0 (CH_2), 64.5 (CH_2), 67.1 (CH_2), 78.0 (CH), 114.2 ($2CH$), 126.2 ($2CH$), 126.7 ($2CH$), 128.3 ($2CH$), 129.2 ($C_{четв}$), 131.2 ($C_{четв}$), 131.6 ($C_{четв}$), 137.9 ($C_{четв}$), 174.1 (NCO), 176.1 (NCO), 209.7 (C=O). Найдено, %: С 73.69; Н 7.93; N 6.95. $C_{36}H_{47}N_3O_4$. Вычислено, %: С 73.81; Н 8.09; N 7.17. *M* 585.76.

1-{4-(5,7-Диметил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-фенилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (10) получен из 0.96 г (3.5 ммоль) соединения **1d** и 1.02 г фенилянтранной кислоты. Выход 0.96 г (57%), т.пл. 228–230°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1779, 1709 (C=O), 1605, 1508 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.94–0.99 м (3H, CH₃), 1.04–1.19 м (4H, 2CH₂), 1.29–1.38 м (4H, 2CH₂), 2.78 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 13.1 Гц), 2.89 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 5.1 Гц), 3.17–3.27 м (4H, 2CH₂адам), 3.37 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 9.7 Гц), 3.50 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 12.9 Гц), 4.28 д.д (1H, CHCH₂, *J* 9.7, 5.1 Гц), 5.15 с (1H, NCHN), 7.26–7.40 м (7H_{аром}) и 7.68–7.73 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.4 (CH₃), 14.7 (CH₃), 15.4 (CH₂), 15.7 (CH₂), 32.8 (CH₂), 33.1 (CH₂), 36.8 (CH₂), 45.4 (CH), 47.2 (C_{четв}), 47.8 (C_{четв}), 57.3 (CH₂), 64.9 (CH₂), 78.0 (CH), 126.3 (2CH), 126.7 (2CH), 126.9 (CH), 127.4 (2CH), 128.3 (2CH), 131.2 (C_{четв}), 137.6 (2C), 174.1 (NCO), 175.8 (NCO), 209.7 (C=O). Найдено, %: C 74.01; H 7.17; N 8.38. C₃₀H₃₅N₃O₃. Вычислено, %: C 74.20; H 7.27; N 8.65. *M* 485.60.

1-{3-(5,7-Диметил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-[(4-изопропоксифенил)-тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (11) получен из 0.85 г (3.1 ммоль) соединения **1g** и 1.17 г *n*-изопропоксифенилянтранной кислоты. Выход 1.2 г (79%), т.пл. 179–181°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1771, 1707, 1695 (C=O), 1517 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.69 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.32 д (6H, 2CH₃CH₂CH₃, *J* 6.0 Гц), 2.77 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 13.0 Гц), 2.86 д.д (1H, CH₂CH, *J* 17.9, 5.3 Гц), 3.17–3.28 м (4H, 2CH₂адам), 3.31 д.д (1H, CH₂CH, *J* 17.9, 9.6 Гц), 3.51 уш.д (1H, CH₂адам, *J* 13.0 Гц), 4.18 д.д (1H, CHCH₂, *J* 9.6, 5.3 Гц), 4.56 септет (1H, OCH, *J* 6.0 Гц), 5.21 с (1H, CH_{адам}), 6.81–6.86 м (2H, *n*-C₆H₄), 7.21–7.26 м (2H, *n*-C₆H₄), 7.24–7.28 м (1H, *m*-C₆H₄), 7.49 т (1H, *m*-C₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.56 уш.с (1H, CH=C–N), 7.64 д.д.д (1H, *m*-C₆H₄, *J* 7.8, 2.6, 1.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.5 и 15.9 (2CH₃), 21.6 (2CH₃CHCH₃), 36.8 (CH₂), 44.6 (CH), 44.7 и 45.2 (2C_{адам}), 58.8 (2CH₂адам), 66.4 (2CH₂адам), 68.8 (OCH), 77.3 (CH_{адам}), 115.4 (2CH, *n*-C₆H₄), 125.2 (CH), 125.3 (CH), 126.1 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (2CH, *n*-C₆H₄), 129.0, 132.6, 138.6, 156.6, 174.2, 176.2, 210.0 (C=O). Найдено, %: C

71.25; H 6.64; N 8.58. C₂₉H₃₃N₃O₄. Вычислено, %: C 71.43; H 6.82; N 8.62. *M* 487.57.

1-{4-(5,7-Диметил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-(3,4-метилендиоксофенил)-тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (12) получен из 1 г (3.7 ммоль) соединения **1d** и 1.32 г пиперониялянтранной кислоты. Выход 1.4 г (81%), т.пл. 236–238°C (метанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1710 (C=O), 1508, 1493 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.69с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 2.78 уш.с (2H, CH₂адам, *J* 13.0 Гц), 2.84 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 5.4 Гц), 3.18–3.28 м (4H, 2CH₂адам), 3.30 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 9.6 Гц), 3.51 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 13.1 Гц), 4.19 д.д (1H, CHCH₂, *J* 9.6, 5.4 Гц), 5.17 с (1H, CH_{адам}), 5.92 с (2H, OCH₂O), 6.77–6.83 м (2H, C₆H₃), 6.91 д.д (1H, C₆H₃, *J* 1.5, 0.7 Гц), 7.34–7.38 м и 7.68–7.73 м (4H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.5, 15.9, 36.9, 44.7, 45.1, 45.2, 58.9, 66.5, 77.5, 100.5, 107.8, 120.8, 126.3 (2C), 126.7 (2C), 131.1, 131.2, 137.5, 146.4, 147.5, 174.0, 176.0, 209.9 (C=O). Найдено, %: C 68.17; H 5.59; N 8.82. C₂₇H₂₇N₃O₅. Вычислено, %: C 68.48; H 5.75; N 8.87. *M* 473.51.

1-{4-(5,7-Диметил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-спироциклогексилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (13) получен из 0.95 г (3.5 ммоль) соединения **1d** и 0.98 г спироциклогексильянтранной кислоты. Выход 0.79 г (54%), т.пл. 270°C (метанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1783, 1708 и 1689 (C=O), 1584, 1511 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.69 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.30–1.51 м (3H) и 1.63–1.88 м (7H, C₆H₁₀), 2.70 с (2H, CH₂C=O), 2.77 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.0 Гц), 3.17–3.28 м (4H, 2CH₂), 3.51 уш.д (2H, CH₂, *J* 12.8, Гц), 5.17 с (1H, CH), 7.27–7.33 м и 7.66–7.72 м (4H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.5, 15.8, 21.5, 24.5, 32.8, 39.4, 44.0, 44.7, 45.2, 58.9, 66.5, 77.5, 126.1 (2C), 126.7 (2C), 131.1, 137.4, 173.7, 180.4, 209.8 (C=O). Найдено, %: C 70.98; H 7.23; N 9.76. C₂₅H₃₁N₃O₃. Вычислено, %: C 71.23; H 7.41; N 9.97. *M* 421.52.

1-{4-(5,7-Метил,пропил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-фенилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (14) получен из 0.9 г (3 ммоль) соединения **1e** и 0.87 г фенилянтранной кислоты. Выход 1.07 г (78%), т.пл. 234–236°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1780, 1709 и

1685 (C=O), 1600, 1510 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (2 стереоизомера 1:1): 0.68 с (1.5H) и 0.91 с (1.5H, CH_3), 0.83 т (1.5H, J 6.7 Гц) и 0.98 м (1.5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.06–1.21 м (2H) и 1.31–1.39 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.74–2.83 м (2H), 3.16–3.29 м (4H) и 3.45–3.56 м (2H, 4 CH_2), 2.89 д.д (1H, J 18.0 и 5.1 Гц) и 3.37 д.д (1H, CH_2CH , J 18.0, 9.6 Гц), 4.28 д.д (1H, CHCH_2 , J 9.6, 5.1 Гц), 5.16 с (0.5H) и 5.17 с (0.5H, NCH), 7.26–7.41 м (7 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.68–7.74 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.41/14.67, 15.32/15.51, 15.69/15.89, 32.79/33.11, 36.76, 44.80/45.28, 45.36, 47.10/47.66, 57.32, 58.92, 64.83, 66.54, 77.73/77.81, 126.26/126.29, 126.72, 126.88, 127.37, 128.27, 131.20, 137.57/137.63, 174.06/174.08, 175.84/175.87, 209.77/209.79. Найдено, %: C 73.39; H 6.56; N 8.95. $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 73.50; H 6.83; N 9.18. M 457.55.

1-{4-(5,7-Бутил,метил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-(4-изопропоксифенил)тетрагидро-1H-пиррол-2,5-дион (15) получен из 0.7 г (2.2 ммоль) соединения **1f** и 0.83 г *n*-изопропоксибензойной кислоты. Выход 0.27 г (23%), т.пл. 206–208°C (бутанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1778, 1708 (C=O), 1613, 1578, 1512 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: (2 стереоизомера 7:3): 0.68 с (2.1H) и 0.91 с (0.9H, CH_3), 0.85 т (0.9H, J 7.0 Гц) и 0.96 т (2.1H, CH_3 , C_4H_9 , J 6.8 Гц), 1.09–1.13 м (1.2H) и 1.29–1.40 м (4.8H, 3 CH_2 , CH_4H_9), 1.33 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.0 Гц), 2.72–2.84 м (2H, $\text{CH}_{2\text{адам}}$), 2.84 д.д (1H, CH_2CH , J 17.9, 5.1 Гц), 3.16–3.27 м (4H, 2 $\text{CH}_{2\text{адам}}$), 3.32 д.д (1H, CH_2CH , J 17.9, 9.7 Гц), 3.46–3.55 м (2H, $\text{CH}_{2\text{адам}}$), 4.18 д.д (1H, CHCH_2 , J 9.7, 5.1 Гц), 4.56 септет (1H, OCH, J 6.0 Гц), 5.16 с (0.7H) и 5.17 с (0.3H, $\text{CH}_{\text{адам}}$), 6.82–6.87 м (2H) и 7.21–7.26 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-O}$), 7.34–7.39 м (2H) и 7.68–7.73 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5/13.4 (CH_3), 15.9/15.5 (CH_3), 21.6/21.6 (2 CH_3), 23.1/22.9 (CH_2), 24.6/24.2 (CH_2), 30.2/30.6 (CH_2), 36.8/36.8 (CH_2), 44.6/44.6 (CH), 45.3/44.8, 47.0/47.6, 58.9/57.4 (CH_2), 58.9/57.4 (CH_2), 64.9/66.6 (CH_2), 68.7/77.7 (CH), 115.4/115.4 (2CH), 126.28/126.25 (2CH), 126.71/126.68 (2CH), 128.3/128.3 (2CH), 129.1/129.1, 131.2/131.2, 137.6/137.5, 156.6/156.6, 174.24/174.11 (NCO), 176.13/176.09 (NCO), 209.78/209.75 (C=O). Найдено, %: C 72.48; H 7.30; N 7.85. $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 72.56; H 7.42; N 7.93. M 529.65.

1-{4-(5,7-Диметил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-фталимид (16) получен из 1 г (3.7 ммоль) соединения **1d** и 0.92 г *o*-фталевой кислоты. Выход 1.35 г (92%), т.пл. 328°C (бутанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1707 (C=O), 1512 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.70 с (3H, CH_3), 0.92 с (3H, CH_3), 2.80 уш.д (2H, J 13.0 Гц), 3.18–3.30 м (4H) и 3.54 уш.д (2H, $\text{C}^4\text{H}_{2\text{адам}}$, J 12.8 Гц), 5.21 с (1H, $\text{CH}_{\text{адам}}$), 7.44–7.49 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$) и 7.72–7.77 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.86–7.98 м (4 $\text{H}_{\text{фтал}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.5 и 15.9 (2 CH_3), 44.7 и 45.2 (2C– CH_3), 58.9 (2 $\text{CH}_{2\text{адам}}$), 66.4 (2 $\text{CH}_{2\text{адам}}$), 77.4 ($\text{CH}_{\text{адам}}$), 123.1 (2C), 126.3 (2C), 126.9 (2C), 130.6, 131.2 (2C), 134.2 (2C), 137.4, 166.2 (2C=O), 210.2 (C=O). Найдено, %: C 71.50; H 5.60; N 10.22. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.80; H 5.77; N 10.47. M 401.44.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Простым способом в одной структуре соединены 2 фармакофорные единицы: 1,3-дiazаадамантановый и имидный фрагменты. Проведено биотестирование синтезированных соединений с целью проверки наличия у них антибактериальной активности. В результате исследований выявлены некоторые противомикробные свойства у большинства протестированных соединений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочаров Сергей Леонович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8323-5619>

Геворкян Кнарик Андрониковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3604-6038>

Арутюнян Амалия Даниеловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8320-0942>

Галстян Мариам Врежевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9475-8810>

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

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

Авакимян Джулетта Ашотовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8470-5176>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. *Хим. фарм. ж.* **2000**, *34*, 3–9. [Spasov A.A., Khamidova T.V., Bugaeva L.I., Morozov I.S. *Pharm. Chem. J.* **2000**, *34*, 1–7.] doi 10.1007/BF02524549
2. Агаджанян Ц.Е., Арутюнян А.Д., Саакян Г.С. *ХГС.* **1992**, *28*, 1098–1100. [Agadzhanian Ts.E., Arutyunyan A.D., Saakyan G.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 924–926.] doi 10.1007/BF00531328
3. Геворкян К.А., Арутюнян А.Д., Галстян М.В., Назарян И.М., Акопян А.Г., Пароникян Р.Г., Гаспарян С.П. *Хим. ж. Арм.* **2019**, *72*, 115–122.
4. Арутюнян Г.Л., Арутюнян А.Д., Геворкян К.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Минасян Н.С. *Хим. фарм. ж.* **2018**, *52*, 37–41. [Arutyunyan G.L., Arutyunyan A.D., Gevorgyan K.A., Gasparyan S.P., Paronikyan R.V., Stepanyan G.M., Minasyan N.S. *Pharm. Chem. J.* **2018**, *52*, 419–423.] doi 10.1007/s11094-018-1834-1
5. Gabrielian A., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Harutyunyan A. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2011**, *27*, 1124–1125.
6. Gabrielian A., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Harutyunyan A., Gevorgyan K., Harutyunyan G. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2013**, *28*, 82–82. doi 10.1080/07391102.2013.786370
7. Gabrielian A., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Harutyunyan A., Gevorgyan K. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2015**, *33*, 88–89. doi 10.1080/07391102.2015.1032770
8. Мамаева О.К., Габриелян А.Г., Арутюнян Г.Л., Боcharova Т.Н., Смирнова Е.А., Володин А.А., Щёлкина А.К., Калюжный Д.Н. *Мол. Биол.* **2014**, *48*, 850–858. [Mamaeva O.K., Gabrielyan A.G., Arutyunyan G.L., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Shchyolkina A.K., Kaluzhny D.N. *Mol. Biol.* **2014**, *48*, 741–748.] doi 10.1134/S0026893314050100
9. Арутюнян А.Д., Геворкян К.А., Галстян М.В., Кочаров С.Л. *Хим. ж. Арм.* **2021**, *74*, 101–112. [Arutyunyan A.D., Gevorgyan K.A., Galstyan M.V., Kocharov S.L. *Chem. J. Arm.* **2021**, *74*, 101–112.]
10. Kaminski K., Obniska J., Chlebek I., Liana P., Pekala E. *J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 12–21. doi 10.1016/j.ejmech.2013.05.011
11. Kaminski K., Wiklik B., Obniska J. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2014**, *347*, 1–13. doi 10.1002/ardp.201300231
12. Kocharov S.L., Panosyan H.A., Marzeda P., Wroblewska-Luczka P., Kochman E., Wlazi A., Luszczycki J.J. *Health Problems of Civilizat.* **2017**, *11*, 195–201. doi 10.5114/hpc.2017.70010
13. Kocharov S.L., Panosyan H., Chmielewski J., Gwozdek B., Luszczycki J.J. *Acta Poloniae Pharm. Drug Res.* **2019**, *76*, 265–273. doi 10.32383/appdr/97323
14. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ред. А.Н. Мироснов. М.: Медицина, **2012**, 509–525.
15. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М.: Новая волна, **2010**.

Synthesis of New Diazamantane Derivatives, Containing the Phenylimide Grouping in 2 Position

**S. L. Kocharov*, K. A. Gevorkyan, A. D. Arutyunyan, M. V. Galstyan,
G. A. Panosyan, J. A. Avakimyan, and G. M. Stepanyan**

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia*

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

Received May 30, 2022; revised June 13, 2022; accepted June 14, 2022

By interaction between few recently prepared 2,5,7-substituted 6-keto(hydroxy)-1,3-diazaadamantanes and anhydrides of different dicarbonic acids 15 new diazaadamantane analogues, containing phthalimide or succinimide fragments have been prepared. Target compounds were tested for antibacterial activity.

Keywords: 2,5,7-trisubstituted 6-keto(hydroxy)-1,3-diazaadamantanes, phthalic and succinic acids, antibacterial activity

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3- И 5-ЗАМЕЩЕННОГО ЦИКЛООКТЕНА

© 2023 г. О. А. Аджиева^a, А. В. Финько^{a, b, *}, А. В. Роевко^a,
Ю. И. Денисова^a, Я. В. Кудрявцев^a

^a ФГБУН «Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН»,
Россия, 199991 Москва, Ленинский просп., 29

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

*e-mail: finko.alexander@gmail.com

Поступила в редакцию 20.07.2022 г.

После доработки 20.10.2022 г.

Принята к публикации 22.10.2022 г.

С высоким выходом синтезированы новые производные циклооктена со сложноэфирной группой в 3- и 5-м положении. Полученный ряд соединений, строение которых подтверждено комплексом физико-химических методов анализа, представляет интерес в качестве мономеров для синтеза гидрофильных и амфифильных гомо- и сополимеров с помощью циклораскрывающей метатезисной полимеризации олефинов. Благодаря ненасыщенной основной цепи такие полимеры могут подвергаться дальнейшей модификации, в том числе по реакции макромолекулярного кросс-метатезиса.

Ключевые слова: 5-циклоокт-1-ен, 3-циклоокт-1-ен, функционализация, мономеры, метатезис олефинов

DOI: 10.31857/S0514749223050105, **EDN:** DRIXNR

ВВЕДЕНИЕ

Реакция метатезиса в настоящее время считается одним из значительных достижений органического синтеза. Немаловажную роль в этом сыграло создание эффективных катализаторов на основе переходных металлов с повышенной устойчивостью к полярным функциональным группам, что позволяет вовлекать в реакцию метатезиса практически любые циклические органические молекулы. Будучи мощным инструментом дизайна органических соединений, метатезис олефинов находит все более широкое применение для разработки лекарств [1–4], переработки различных природных соединений [5–7], получения разнообразных полимерных материалов [8–11], а также в химической биологии [12], при этом ряд процессов уже реализуется в промышленном масштабе.

В последнее время особое внимание уделяется введению функциональных групп (например,

сложных эфиров, нитрилов, галогенов и спиртов) в молекулу олефина [13], что позволяет направленно регулировать свойства конечных соединений, получаемых с помощью метатезиса. Вместе с тем ряд объектов, вовлекаемых в метатезис, ограничен, в первую очередь, спецификой данной реакции.

Одними из самых распространённых объектов метатезиса в химии высокомолекулярных соединений являются циклооктен и его производные. Данный класс мономеров интересен тем, что продукты их полимеризации представляют собой терполимеры бутадиена, этилена и замещенного этилена, в то время как прямая сополимеризация диенов с алкенами до сих пор является непростой задачей [14].

Кислородсодержащие циклооктены – немногочисленный класс соединений, куда входят, главным образом, эпокси-, гидроксид-, ацетокси- и

карбонил-производные циклооктена, получаемые из 1,5-циклооктадиена [15]. Кроме того, в литературе описан синтез 5-хлорацетокси-циклооктена [16], циклооктена с метилметакрилатным заместителем [17] и ряда 5-замещенных циклооктенов с метокси-, изопропокси-, формил-, формилэтиленацетатной и триметилсилилкарбоксилатной группами [18].

Получены также производные с заместителями в аллильном положении: 3-карбокси- и 3-хлоркарбонил-циклооктен-1 [19], 3-метокси-, тетрагидрофурфурилокси-циклооктен и 3-олиго(этиленгликоль)метоксициклооктен [20, 21], 3-гидрокси-, 3-карбонил- и 1,3-диоксоланциклооктены [20]. Вместе с тем, немногие из этих функциональных групп позволяют в дальнейшем направленно модифицировать их с целью синтеза новых практически значимых соединений.

Данная работа направлена на разработку методики синтеза новых замещенных кислородсодержащих циклооктенов, способных к дальнейшим превращениям, с целью получения аминов, амидов, спиртов и изоцианатов, тем самым расширяя возможности синтеза функциональных полимеров на основе циклооктена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее путем метатезисной полимеризации с раскрытием цикла нами успешно были синтезированы гомополимеры 5-гидрокси/5-ацетоксициклооктена, а также их сополимеры с норборненом по реакции макромолекулярного кросс-метатезиса [22]. Свойства таких полимеров (кристалличность, гидрофильность/гидрофобность) можно регулировать, меняя строение цепи за счет включения того или иного заместителя, расположение которого не препятствует проведению полимеризации. В рамках этой стратегии нами были начаты работы по получению простого эфира из 5-гидроксициклоокт-1-ена и производных этиленгликоля, который можно также ввести в реакцию метатезиса. Синтезируемые таким образом привитые сополимеры ЦО и ЭГ/ПЭГ могут проявлять значительную амфифильность, а гидрирование основной цепи позволит получить привитые сополимеры с основной цепью полиэтилена и боковыми цепями полиэтиленгликоля.

Известно, что 3-замещенный *транс*-циклооктен сложно поддается реакциям нуклеофильного замещения [23], в то время как 3-замещенный *цис*-циклооктен лучше вступает в эти реакции с получением широкого набора продуктов [19–21]. Синтез 5-замещенных *цис*-циклооктенов также описан в литературе, но лишь с короткими заместителями [15–18]. В работах [24, 25] приведена методика получения мономера циклооктена с ПЭГ-заместителем. Сложность данной методики заключается в переносе этиленоксида в реактор в инертной атмосфере, что затрудняет ее применение в препаративной органической химии. Однако, в промышленной химии подобный подход широко применяется [26].

Для синтеза 3- и 5-гидроксициклооктенов [15, 20, 27], тозил- и мезилциклооктенов (**A**) с высокими выходами использовали также классические S_N1 и S_N2 реакции по методике [28].

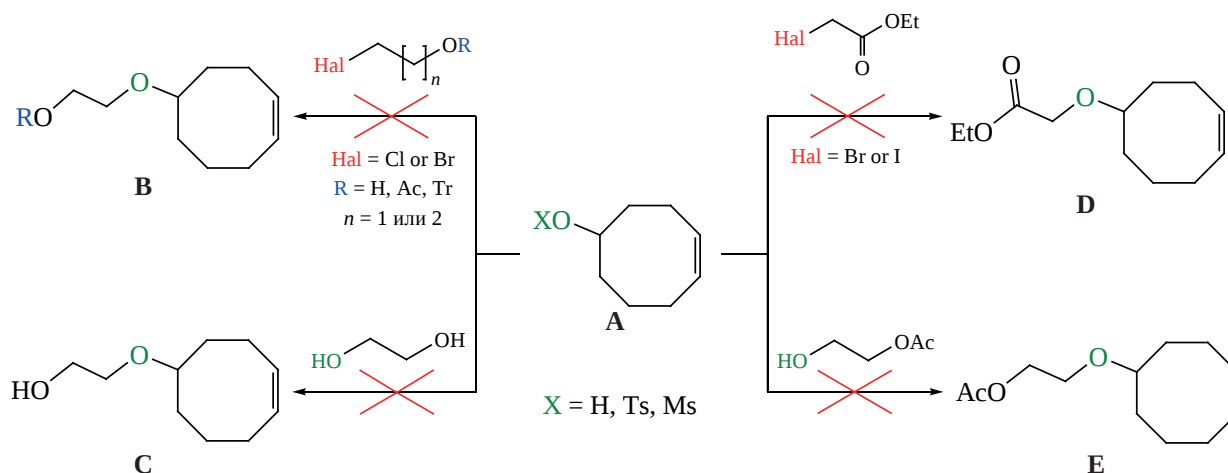
Реакции проводили между гидрокси-/тозил-/мезилциклооктенами (**A**) и этиленгликолем (**C**), в частности с его моно- и дизамещенными аналогами (**B**, **E**), а также с йод- и бромэтилацетатами (**D**) по различным известным методикам с разным соотношением (ЦОР–ЭГ от 1:1 до 1:5), как при комнатной температуре, так и при нагревании (схема 1).

Поскольку перечисленными выше способами нам не удалось присоединить этиленгликоль к циклооктену, было принято решение перейти к сложным эфирам.

В работе [29] описано взаимодействие 5-гидроксициклооктена с янтарным ангидридом, в результате которого заместителем в циклооктене становится остаток янтарной кислоты. При попытке воспроизвести методику оказалось, что указанные в работе количества реагентов в молях на порядок меньше необходимых. Верные загрузки представлены в Экспериментальной части.

Ряд возможных реагентов был расширен нами за счет оксалилхлорида и этилхлороксалата (схема 2). Оказалось, что активированные хлорангидриды достаточно эффективны для проведения нуклеофильного замещения, в результате которого удалось синтезировать новые замещенные циклооктены со сложноэфирными группами.

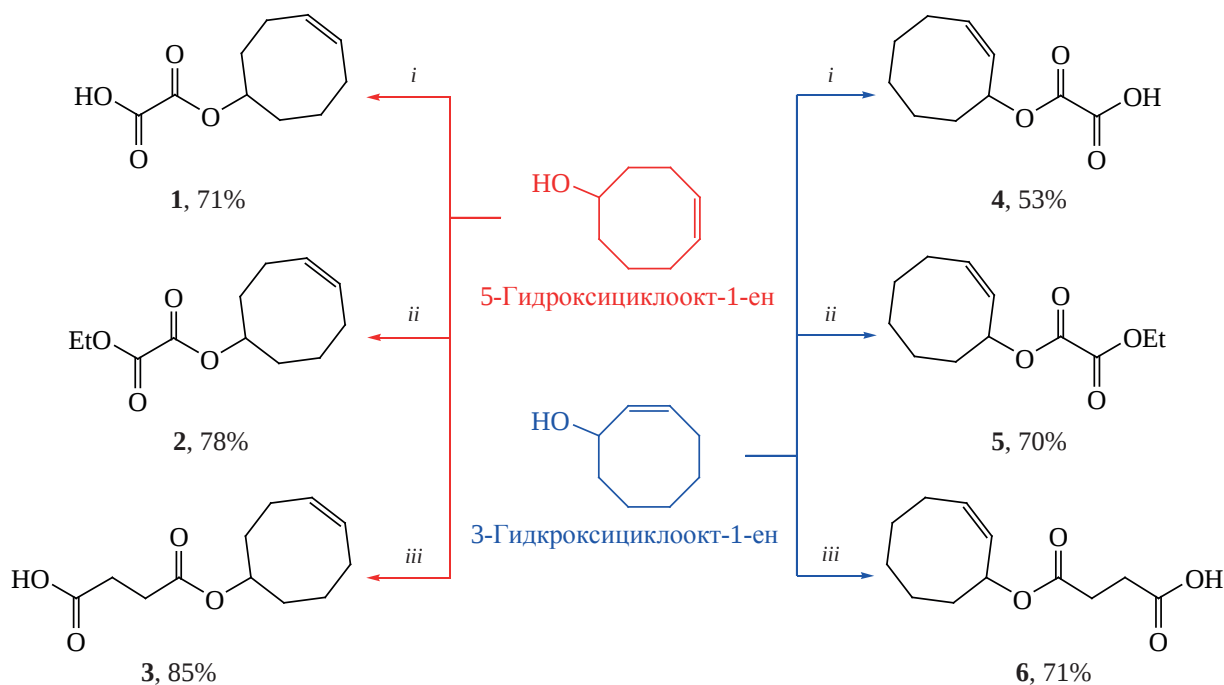
Схема 1



Эти продукты, представляющие собой оксоуксусные кислоты **1**, **4** и этилоксалаты **2**, **5** синтезировали на основе подхода, предложенного в работе [30]. При этом обнаружилось, что добавление оксалилхлорида к раствору гидроксициклоктена приводит к образованию большого количества побочного продукта, предположительно, в результате взаимодействия двух молекул спирта и одной молекулы оксалилхлорида.

Для получения необходимых нам соединений **1**, **4** без побочных продуктов методика проведения реакции [30] была доработана, а условия оптимизированы под наши субстраты. В результате к охлажденному раствору оксалилхлорида прикапывали раствор гидрокси-циклооктена, а в случае этилоксалата, напротив, к раствору спирта постепенно добавляли сам этилхлороксалат. Для смещения равновесия в сторону образования этилоксалата **2**, **5**, реакцию проводили в присутствии

Схема 2



Реагенты и условия: *i*, оксалилхлорид, Et₂O, -10°C; *ii*, этилхлороксалат, ДХМ, Et₃N, 0°C; *iii*, янтарный ангидрид, толуол, ДМАП, 110°C.

Et_3N , а раствор исходного спирта охлаждали до 0°C .

Для 5-замещенных циклооктенов выход целевого продукта увеличивался в ряду при использовании окталилхлорида, этилхлороксалата и янтарного ангидрида (71, 78 и 85%). В случае 3-замещенных циклооктенов выход составил 53, 70 и 71% соответственно. Структуры всех соединений были подтверждены методами ЯМР, ИК и масс-спектрометрии высокого разрешения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все исходные реагенты были получены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Контроль хода реакций проводили с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках Merck Silicagel 60 F_{254} с закрепленным слоем силикагеля с флуоресцентным индикатором. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на приборе Bruker Avance III HD с рабочей частотой 400 МГц. В качестве растворителя использовали CDCl_3 : δ_{H} 7.26, δ_{C} 77.0 м.д. Инфракрасные спектры записывали на приборе Thermo Nicolet iS5 FTIR с 32 сканами и разрешением 4 см^{-1} с применением нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Эксперименты по масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (ESI) проводили на приборе Thermo Scientific Orbitrap Elite. Растворы в ацетонитриле вводили через шприцевой насос непосредственно в источник ионов со скоростью $5\text{ мкл}\cdot\text{мин}^{-1}$. Спектры регистрировали в течение 30 с при расходе газа оболочки от 5 до 10 усл. ед. и нулевом расходе вспомогательного и продувочного газа. Температура капилляра составляла 275°C , а напряжение распыления 3.5 и 3.2 кВ для положительного и отрицательного режимов, соответственно. Для управления системой, сбора и обработки данных использовали программный пакет Xcalibur. Точные массовые измерения проводили на анализаторе Orbitrap с разрешающей способностью 120000. Температуры плавления были определены с использованием автоматической системы OptiMelt MPA100 с программируемой температурной развёрткой от 0.1 до $20^\circ\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$ и пределом измерения 400°C с разрешением 0.1°C .

5-Гидроксициклоокт-1-ен получали из 1,5-ци-

клооктадиена (ЦОД) по методике [15], включающей эпексидирование ЦОД *m*-CPBA и дальнейшее восстановление эпексидной группы LiAlH_4 .

3-Гидроксициклоокт-1-ен получали из *цис*-циклооктена [20, 27].

Смесь *цис*-циклооктена 42.2 мл (0.32 моль), NBS 52 г (0.29 моль) и AIBN 0.042 г (0.00026 моль) растворяли в CCl_4 в атмосфере аргона. Смесь кипятили в течение 2 ч. После раствор охлаждали льдом, фильтровали и упаривали на роторном испарителе. Продукт перегоняли в вакууме (т.кип. $60\text{--}62^\circ\text{C}$ при 1–2 мм рт.ст). Выход 3-бромциклооктена 75%.

К раствору 3-бромциклооктена 32 г (0.169 моль) в смеси 255 мл ацетона и 130 мл воды добавили NaHCO_3 32 г (0.38 моль), затем кипятили в атмосфере аргона 1 ч. Полученный раствор фильтровали, концентрировали на роторном испарителе, затем экстрагировали Et_2O , сушили над MgSO_4 и упаривали на роторном испарителе. Продукт перегоняли в вакууме (т.кип. $67\text{--}68^\circ\text{C}$ при 1–2 мм рт.ст). Выход 3-гидроксициклооктена 15 г (70%).

Синтез оксоуксусных кислот 1, 4 (общая методика). К охлажденному до -10°C раствору оксалилхлорида (3.4 экв, 1.3 ммоль) в 10 мл Et_2O , добавляли раствор соответствующего циклооктена (1 экв, 4 ммоль) в 5 мл Et_2O . Контроль осуществляли методом ТСХ (R_f 0.3, элюент EtOAc –петролейный эфир, 1:1). Время реакции 4 ч. Реакционную массу *осторожно* выливали в измельченный лед, экстрагировали EtOAc (3×20 мл), объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией, элюент EtOAc –петролейный эфир (1:1, R_f 0.3).

Синтез этилоксалатов 2, 5 (общая методика). К охлажденному до 0°C раствору соответствующего циклооктена (1 экв, 2 ммоль) в 5 мл DCM добавили Et_3N (1.1 экв, 3 ммоль) и этилхлороксалат (1.1 экв, 3 ммоль). Контроль осуществляли методом ТСХ (R_f 0.8, элюент CHCl_3 – MeOH , 50:1). Время реакции 4 ч. Реакционную массу выливали в воду, экстрагировали Et_2O (3×20 мл), объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4

и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией, элюент EtOAc–петролейный эфир (1:5, R_f 0.4).

Синтез оксобутановых кислот 3, 6 (общая методика). Смесь (1 экв, 8 ммоль) циклооктенола, янтарного ангидрида (1 экв, 8 моль) и ДМАП (0.2 экв, 1.6 ммоль) в 7 мл толуола кипятили 16 ч. Контроль осуществляли методом ТСХ (R_f 0.5, элюент EtOAc–петролейный эфир, 1:1). Раствор охлаждали до комнатной температуры и промывали 1М HCl. Органическую фракцию отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в EtOH, выливали в холодную воду, экстрагировали DCM (3×20 мл), объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией, элюент EtOAc–петролейный эфир (1:1, R_f 0.5).

2-(Циклоокт-4-ен-1-илокси)-2-оксоуксусная кислота (1). В результате реакции оксалилхлорида 1.13 мл и циклоокт-4-ен-1-ола 0.5 мл получено 559 мг (71%) светло-желтого масла. ИК спектр (алмаз), ν , см^{-1} : 3206 ш (COOH), 1738–1765 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.55–1.72 м (2H_{Cyclo}), 1.72–1.87 м (2H_{Cyclo}), 1.96–2.08 м (2H_{Cyclo}), 2.10–2.21 м (3H_{Cyclo}), 2.35–2.45 м (1H_{Cyclo}), 4.99–5.04 м (1H_{Cyclo}), 5.63–5.73 м (2H_{Cyclo}), 7.66 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.1, 24.9, 25.6, 33.3, 33.6, 81.1, 129.3, 130.2, 157.6, 158.5. Масс-спектр (HRMS + pESI), m/z : 197.0825 [$M - \text{H}$] $^-$.

Циклоокт-4-ен-1-илэтилоксалат (2). В результате реакции циклоокт-4-ен-1-ола 0.3 мл и этилхлороксалата 0.3 мл в присутствии Et_3N 0.4 мл получено 419 мг (78%) бесцветного масла. ИК спектр (алмаз), ν , см^{-1} : 1739–1764 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.36 т (3H , OEt, J 7.1 Гц), 1.55–1.67 м (2H_{Cyclo}), 1.70–1.85 м (2H_{Cyclo}), 1.92–2.02 м (2H_{Cyclo}), 2.09–2.20 м (3H_{Cyclo}), 2.33–2.42 м (1H_{Cyclo}), 4.33 к.д (2H , OEt, J 7.1 Гц), 4.96–5.01 м (1H_{Cyclo}), 5.61–5.73 м (2H_{Cyclo}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.1, 22.2, 24.9, 25.6, 33.4, 33.6, 63.1, 79.5, 129.5, 130.1, 157.6, 158.4. Масс-спектр (HRMS + pESI), m/z : 249.1089 [$M + \text{Na}$] $^+$.

4-(Циклоокт-4-ен-1-илокси)-4-оксобутановая кислота (3). В результате реакции 1 мл циклоокт-4-ен-1-ола, 0.8 г янтарного ангидрида и 0.18 г ДМАП получено 1.54 г (85%) бесцветного масла (при охлаждении – белые кристаллы, т.пл. 47–48°C). ИК спектр (алмаз), ν , см^{-1} : 3016 ш (COOH), 1704–1726 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.53–1.64 м (3H_{Cyclo}), 1.68–1.73 м (1H_{Cyclo}), 1.80–1.92 м (2H_{Cyclo}), 2.05–2.18 м (3H_{Cyclo}), 2.28–2.37 м (1H_{Cyclo}), 2.55–2.59 м (2H , CH_2), 2.64–2.68 м (2H , CH_2), 4.82–4.88 м (1H_{Cyclo}), 5.58–5.71 м (2H_{Cyclo}), 8.89 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.4, 24.9, 25.7, 29.1, 29.4, 33.6, 33.8, 76.4, 129.7, 129.9, 171.6, 178.3. Масс-спектр (HRMS + pESI), m/z : 225.1135 [$M - \text{H}$] $^-$.

2-(Циклоокт-2-ен-1-илокси)-2-оксоуксусная кислота (4). В результате реакции оксалилхлорида 0.71 мл и циклоокт-2-ен-1-ола 0.3 мл получено 285 мг (53%) светло-желтого масла. ИК спектр (алмаз), ν , см^{-1} : 3207 ш (COOH), 1739 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.37–1.46 м (1H_{Cyclo}), 1.52–1.73 м (6H_{Cyclo}), 1.98–2.03 м (1H_{Cyclo}), 2.12–2.28 м (2H_{Cyclo}), 5.54–5.58 м (1H_{Cyclo}), 5.72–5.85 м (2H_{Cyclo}), 9.21 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.3, 25.8, 26.5, 28.8, 34.8, 77.1, 128.7, 131.3, 157.5, 159.0. Масс-спектр (HRMS + pESI), m/z : 197.0826 [$M - \text{H}$] $^-$.

Циклоокт-2-ен-1-илэтилоксалат (5). В результате реакции циклоокт-2-ен-1-ола 0.3 мл и этилхлороксалата 0.32 мл в присутствии Et_3N 0.39 мл получено 377 мг (70%) светло-желтого масла. ИК спектр (алмаз), ν , см^{-1} : 1742–1767 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35–1.45 м (4H , OEt + H_{Cyclo}), 1.49–1.73 м (6H_{Cyclo}), 1.96–2.02 м (1H_{Cyclo}), 2.10–2.29 м (2H_{Cyclo}), 4.34 к.д (2H , OEt, J 7.1 Гц), 5.56 д.д (1H_{Cyclo} , J 10.8, 7.0 Гц), 5.69–5.76 м (1H_{Cyclo}), 5.77–5.83 м (1H_{Cyclo}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.1, 23.4, 25.9, 26.5, 28.8, 34.9, 63.1, 75.7, 129.3, 130.9, 157.6, 158.3. Масс-спектр (HRMS + pESI), m/z : 249.1102 [$M + \text{Na}$] $^+$.

4-(Циклоокт-2-ен-1-илокси)-4-оксобутановая кислота (6). В результате реакции (0.3 мл) циклоокт-4-ен-1-ола, (0.25 г) янтарного ангидрида и (0.052 г) ДМАП получено 383 мг (71%) желтого масла. ИК спектр (алмаз), ν , см^{-1} : 3025 ш (COOH), 1714–1733 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34–1.42 м (1H_{Cyclo}), 1.48–1.71 м (6H_{Cyclo}), 1.87–1.92

м ($^1\text{H}_{\text{Cyclo}}$), 2.07–2.14 м ($^1\text{H}_{\text{Cyclo}}$), 2.20–2.29 м ($^1\text{H}_{\text{Cyclo}}$), 2.60–2.63 м (^2H , CH_2), 2.66–2.70 м (^2H , CH_2), 5.46 д.д ($^1\text{H}_{\text{Cyclo}}$, J 10.7, 7.1 Гц), 5.63–5.70 м ($^2\text{H}_{\text{Cyclo}}$), 10.12 уш.с (^1H , OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.4, 25.9, 26.5, 28.9, 29.1, 29.3, 35.1, 73.1, 130.0, 130.5, 171.7, 178.3. Масс-спектр (HRMS + pESI), m/z : 225.1143 [$M - \text{H}$] $^-$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые получен набор целевых циклооктенов со сложноэфирными группами в 3- и 5-м положении. Данные соединения являются исходными мономерами для синтеза кислородсодержащих гомо- и сополимеров, которые могут проявлять гидрофильные и/или амфифильные свойства.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность компании Thermo Fisher Scientific, лично проф. Александру Макарову за возможность поведения измерений на масс-спектрометре Orbitrap Elite и Центрам коллективного пользования Химического факультета МГУ и ИНХС РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке проекта РНФ № 22-23-00640.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аджиева Ольга Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7717-0014>

Финько Александр Валериевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-9485>

Роенко Алексей Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-0976>

Денисова Юлия Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0778-0930>

Кудрявцев Ярослав Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5462-6792>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andresen T.L., Skytte D.M., Madsen R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2951–2957. doi 10.1039/B411021H

- Hughes D.L., Wheeler P., Ene D. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 1938–1962. doi 10.1021/acs.oprd.7b00319
- Schuster M., Blechert S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2036–2056. doi 10.1002/anie.199720361
- Dragutan I., Dragutan V., Demonceau A. *RSC Adv.* **2012**, 2, 719–736. doi 10.1039/C1RA00910A
- Mol J.C. *Green Chem.* **2002**, 4, 5–13. doi 10.1039/B109896A
- Chikkali S., Mecking S. *Angew. Chem.* **2012**, 51, 5802–5808. doi 10.1002/anie.201107645
- Bilel H., Hamdi N., Fischmeister C., Bruneau C. *ChemCatChem.* **2020**, 12, 5000–5021. doi 10.1002/cctc.202000959
- Bielawski C.W., Grubbs R.H. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, 32, 1–29. doi 10.1016/j.progpolymsci.2006.08.006
- Schrock R.R. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2457–2466. doi 10.1021/ar500139s
- Sinclair F., Alkattan M., Prunet J., Shaver M.P. *Polym. Chem.* **2017**, 8, 3385–3398. doi 10.1039/C7PY00340D
- Leimgruber S., Trimmel G. *Monatsh. Chem.* **2015**, 146, 1081–1097. doi 10.1007/s00706-015-1501-0
- Binder J.B., Raines R.T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 767–773. doi 10.1016/j.cbpa.2008.09.022
- Martinez H., Ren N., Matta M.E., Hillmyer M.A. *Polym. Chem.* **2014**, 5, 3507–3532. doi 10.1039/c3py01787g
- Zhang K., Dou Y., Jiang Y., Zhang Z., Li Sh., Cui D. *Macromolecules.* **2021**, 54, 9445–9451. doi 10.1021/acs.macromol.1c01384
- Hillmyer M.A., Laredo W.R., Grubbs R.H. *Macromolecules.* **1995**, 28, 6311–6316. doi 10.1021/ma00122a043
- Han H., Chen F., Yu J., Dang J., Ma Z., Zhang Y., Xie M. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2007**, 45, 3986–3993. doi 10.1002/pola.22152
- Maughon B.R., Grubbs R.H. *Macromolecules.* **1996**, 29, 5765–5769. doi 10.1021/ma960049i
- Demonceau A., Stumpf A.W., Saive E., Noels A.F. *Macromolecules.* **1997**, 30, 3127–3136. doi 10.1021/ma961040j
- Osawa K., Kobayashi S., Tanaka M. *Macromolecules.* **2016**, 49, 8154–8161. doi 10.1021/acs.macromol.6b01829
- Martinez H., Zhang J., Kobayashi S., Xu Y., Pitet L.M., Matta M.E., Hillmyer M.A. *Appl. Petrochem. Res.* **2015**, 5, 19–25. doi 10.1007/s13203-014-0048-z
- Kobayashi S., Fukuda K., Kataoka M., Tanaka M. *Macromolecules.* **2016**, 49, 2493–2501. doi 10.1021/acs.macromol.6b00273

22. Denisova Y.I., Roenko A.V., Adzhieva O.A., Gringolts M.L., Shandryuk G.A., Peregudov A.S., Finkelshtein E.Sh., Kudryavtsev Y.V. *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 7063–7077. doi 10.1039/d0py01167c
23. De Geus M.A.R., Groenewold G.J.M., Maurits E., Araman C., Van Kasteren S.I. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 10175–10179. doi 10.1039/D0SC03216F
24. Revanur R., McCloskey B., Breitenkamp K., Freeman B.D., Emrick T. *Macromolecules.* **2007**, *40*, 3624–3630. doi 10.1021/ma0701033
25. Breitenkamp R.B., Ou Z., Breitenkamp K., Muthukumar M., Emrick T. *Macromolecules.* **2007**, *40*, 7617–7624. doi 10.1021/ma070714v
26. Bailey F.E., Koleske J.V. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.* **2000**, *29*, 355–365. doi 10.1002/14356007.a21_579
27. Bond C.W., Cresswell A.J., Davies S.G., Fletcher A.M., Kurosawa W., Lee J.A., Roberts P.M., Russell A.J., Smith A.D., Thomson J.E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6735–6748. doi 10.1021/jo9012783
28. Ashby E.C., Coleman D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4554–4565. doi 10.1021/jo00229a023
29. Breitenkamp K., Simeone J., Jin E., Emrick T. *Macromolecules.* **2002**, *35*, 9249–9252. doi 10.1021/ma021094v
30. Wang J.-X., Ge W., Fu M.-C., Fu Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1471–1475. doi 10.1021/acs.orglett.1c04359

Functional Derivatization of 3- and 5-Substituted Cyclooctenes

O. A. Adzhieva^a, A. V. Finko^{a, b, *}, A. V. Roenko^a, Yu. I. Denisova^a, and Y. V. Kudryavtsev^a

^a *A.V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 29, Moscow, 199991 Russia*

^b *Moscow State University, Faculty of Chemistry, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia*
*e-mail: finko.alexander@gmail.com

Received July 20, 2022; revised October 20, 2022; accepted October 22, 2022

New derivatives of cyclooctene with an ester group in the 3- and 5-positions have been synthesized in high yield. The structure of obtained compounds was confirmed by a complex of physicochemical methods. The products are of interest as monomers for the synthesis of hydrophilic and amphiphilic homo- and copolymers using ring-opening metathesis polymerization of olefins. Owing to the unsaturated backbone, such polymers can undergo further modification, including by the reaction of macromolecular cross-metathesis.

Keywords: 5-cyclooct-1-en, 3-cyclooct-1-en, functionalization, monomers, olefin metathesis

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 2-(НИТРОБЕНЗОИЛ)-1,1,3,3-ТЕТРАЦИАНОПРОПЕНИДОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ХЛОРОВОДОРОДА В СПИРТЕ

© 2023 г. Я. С. Каюков^{a,*}, А. А. Григорьев^a, С. В. Карпов^a,
О. В. Каюкова^b, В. А. Тафеенко^c

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

^b ФГБОУ ВО «Чувашский государственный аграрный университет»,
Россия, 428003 Чебоксары, ул. Карла Маркса, 29

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

*e-mail: kaukovyakov@mail.ru

Поступила в редакцию 28.07.2022 г.

После доработки 14.09.2022 г.

Принята к публикации 15.09.2022 г.

Взаимодействие 2-[3(4)-нитробензоил]-1,1,3,3-тетрацианопропенидов с хлороводородом в спиртах приводит к соответствующим 4-амино-1-алкокси-1-[3(4)-нитрофенил]-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрилам, через образование промежуточных 2-{2-гидрокси-2-[3(4)-нитрофенил]-4-циано-5-алкокси-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден} малононитрилов, которые можно выделить с небольшим выходом. Проведение реакции в водно-спиртовой среде позволяет получать 4-амино-1-гидрокси-1-[3(4)-нитрофенил]-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрилы.

Ключевые слова: нитропроизводные, пиридин, пиррол, пирроло[3,4-с]пиридин, спирт, аннелирование

DOI: 10.31857/S0514749223050117, **EDN:** DRKSVC

ВВЕДЕНИЕ

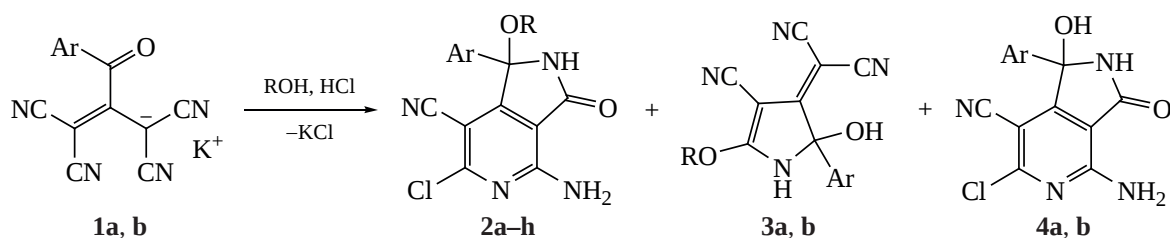
Гетероциклизация 1,5-динитрилов при действии галогеноводородов является удобным методом получения 2-амино-6-галогенпиридинов [1–4]. Такой подход применяли для получения производных пиридина из 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия **1**, но наличие ацильной группы у этих соединений приводит к неоднозначному протеканию реакции с галогеноводородами, в зависимости от используемого растворителя могут получаться производных дигидрофурана или пиридина [5]. Для синтеза производных пиридина на основе пропенидов **1** наилучшие результаты, позволяющие масштабировать процесс, были получены при проведении реакции в пропан-2-оле [6]. Однако в случае пропенидов **1a**, **b**, содержащих нитрогруппу

пу в ароматическом кольце, было установлено необычное протекание реакции, вместо ожидаемых производных пиридина, образуются производные пирроло[3,4-с]пиридина. Полифункциональные производные пирроло[3,4-с]пиридина и изоиндола проявляют различную биологическую активность [7], их исследуют в качестве потенциальных противоопухолевых [8–11] и противотуберкулезных средств [12–14]. Также среди них обнаружены антагонисты 5-HT₃ рецептора [15] и низкомолекулярные ингибиторы каспазы 3 [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе приведены результаты исследования взаимодействия 2-[3(4)-нитробензоил]-1,1,3,3-тетрацианопропенидов **1a**, **b** в среде алифатических спиртов. Установлено, что в реак-

Схема 1



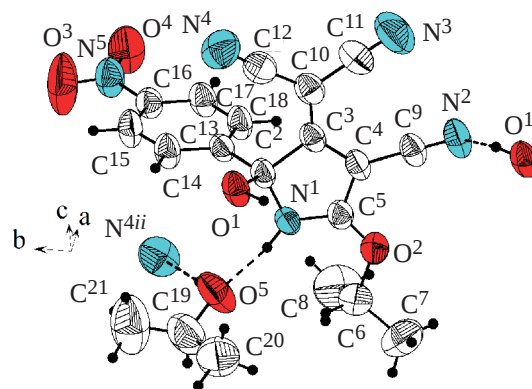
1, Ar = 3-NO₂C₆H₄ (**a**), Ar = 4-NO₂C₆H₄ (**b**); **2**, Ar = 3-NO₂C₆H₄, R = Me (**a**), R = Et (**b**), R = Pr (**c**), R = *i*-Pr (**d**), Ar = 4-NO₂C₆H₄, R = Me (**e**), R = Et (**f**), R = Pr (**g**), R = *i*-Pr (**h**);
3, Ar = 3-NO₂C₆H₄, R = Et (**a**), Ar = 4-NO₂C₆H₄, R = *i*-Pr (**b**);
4, Ar = 3-NO₂C₆H₄ (**a**), Ar = 4-NO₂C₆H₄ (**b**).

ции пропенидов **1a, b** с хлороводородом в спиртовой среде образуется смесь продуктов, из которой были выделены 4-амино-1-алкокси-1-[3(4)-нитрофенил]-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрилы **2a–h**, 1-гидроксид-1-[3(4)-нитрофенил]-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрилы **4a, b** и 2-{2-гидрокси-2-[3(4)-нитрофенил]-4-циано-5-алкокси-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден}-малонитрилы **3a, b** (схема 1). Строение пирролопиридинов **2, 4** и дигидропирролов **3** установлено по данным ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, а структура дигидропиррола **3b** подтверждена методом РСА монокристалла (см. рисунок).

Основными продуктами реакции, выделяемыми с выходами 51–83%, являются 1-алкоксипирроло[3,4-с]пиридины **2a–h**, а минорные продукты, дигидропирролы **3a, b** и 1-гидроксипирроло[3,4-с]пиридины **4a, b** вероятно являются интермедиатами. Предполагаемая последовательность превращений представлена на схеме 2. На первом этапе, присоединение хлороводорода к нитрилу, приводит к образованию хлоримина А, в котором возможны два пути дальнейшей гетероциклизации, с участием либо второй цианогруппы, либо карбонильной группы. В общем случае реализуется первое направление, приводящее к образованию производных пиридина. Нитрогруппа в ароматическом цикле повышает электрофильные свойства карбонильной группы, вследствие чего становится более выгодным второе направление, приводящее к производным пиррола. Замещение хлора на алкоксигруппу может протекать как до формирования пиррольного цикла, с образованием промежуточного иминоэфира В, так и хлорпиррола Б. Катализ хлороводородом в данном процессе

специфический, так как при использовании других сильных кислот (серной, ПТСК, полифосфорной), превращений пропенидов **1** в пирролы **3** не наблюдается.

В дигидропирроле **3** сохраняется 1,5-динитрильный фрагмент, на основе которого, на следующем этапе реакции, под действием хлороводорода, осуществляется аннелирование пиридинового цикла. Процесс идет селективно с первоначальным присоединением к цианогруппе дицианометиленового фрагмента и образованием только одного из возможных изомеров. Далее следует гидролиз иминоэфирного фрагмента с образованием гидроксипроизводного **4**. Завершается реакция замещением гидроксигруппы на алкоксигруппу, катализируемые кислотами превращения в похожих субстратах с аналогичными фрагментами описаны



Структура молекулы 2-{2-гидрокси-2-[3(4)-нитрофенил]-4-циано-5-алкокси-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден}-малонитрила (**3b**) согласно данным РСА. В элементарной ячейке молекулы **3b** образуют центро-симметричные димеры, которые через водородные связи (см. таблицу) с сольватной молекулой изопропилового спирта образуют слои в кристаллографической плоскости *b*-*c*

Водородные связи в структуре **3b**, Å and град

D—H...A	d(D—H)	d(H...A)	d(D...A)	Угол(DHA)
O ¹ —H ² ...N ^{2a}	0.98(3)	1.86(3)	2.803(3)	160(3)
O ⁵ —H ⁴ ...N ^{4b}	0.86(4)	1.96(4)	2.829(4)	179(4)
N ¹ —H ⁵ ...O ⁽⁵⁾	0.91(3)	1.79(3)	2.688(3)	170(2)

^a Коды симметрии: $-x+1, -y+1, -z+1$

^b Коды симметрии: $x, -y+3/2, z-1/2$

в литературе [17, 18].

Предложенный механизм подтверждается контрольными опытами. Дигидропирролы **3**, при действии хлороводорода в этаноле превращается в соответствующие этокси-пирролпиридины **2**, а при нагревании с водным-спиртовым раствором хлороводорода дают соединения **4**, которые в свою очередь при нагревании в спирте в присутствии HCl превращаются в алкокси-производные **2**.

Возможный альтернативный путь реакции через первоначальное образование производных пиридина, так же исключается контрольным опытом. Для проверки, пиридины **5a, b** были получены с выходами 63–71% при использовании в качестве растворителя смеси диоксан-ацетонитрил (схема 2). Показано что пиридины **5** при нагревании в спирте и пропускании хлороводорода, соединений **3**, **2**, **4** не образуют, наблюдается лишь медленная

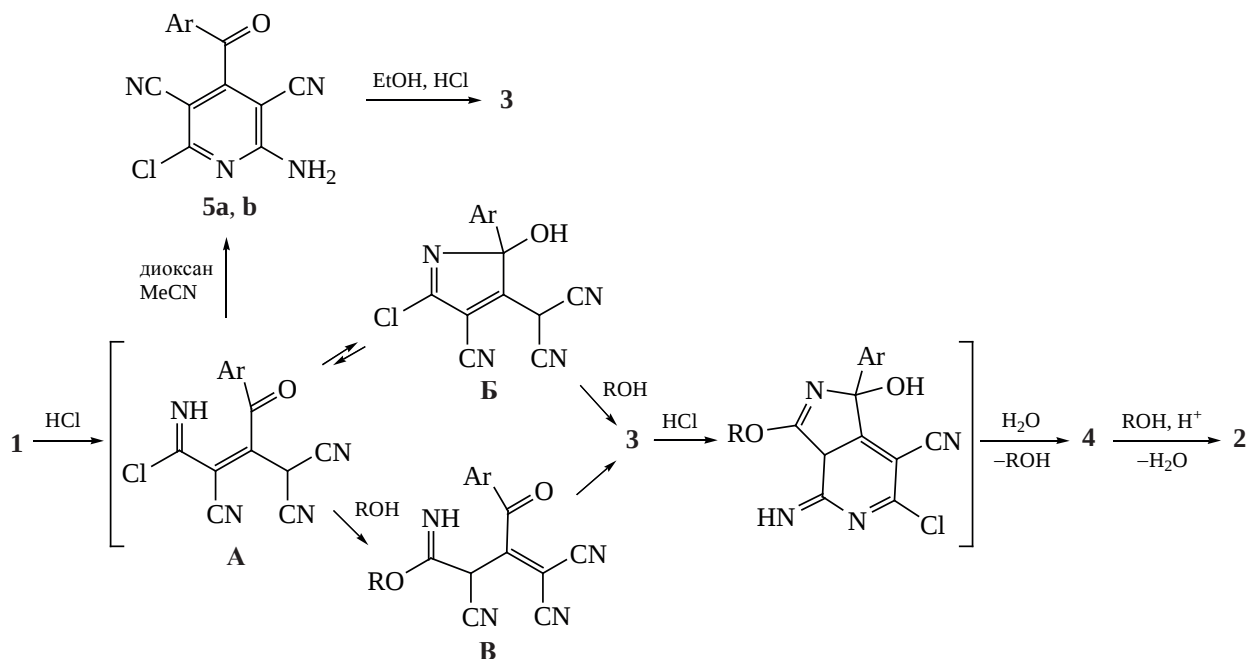
деструкция, а из реакционной смеси возвращается исходный пиридин **5** с неидентифицируемыми примесями.

Гидроксипроизводные **4** можно сделать основными продуктами реакции при проведение реакции в водном спирте (хорошие результаты, с выходами 65–74%, получаются при использовании концентрированной HCl). Перпаративную методику для получения дигидропирролов **3** разработать не удалось, их содержание в смеси продуктов можно увеличить, если прервать реакцию до полного превращения пропенида, и практически полностью исключить, если проводить реакцию более длительное время.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинах

Схема 2



Sorbfil PTSH-AF-A-UF, элюент этилацетат или смеси этилацетата с гексаном, проявление УФ-свет (254 нм), термическое разложение. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 при рабочих частотах 400 и 101 МГц соответственно, растворитель – $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (электронный удар, 70 эВ). Рентгеноструктурные исследование монокристалла проведено на дифрактометре «StadiVari Pilatus 100K» фирмы «STOE», CuK_α -излучение, от генератора GeniX $^{3\text{D}}$ Cu HF с микрофокусной рентгеновской трубкой и многослойным тонкопленочным эллипсоидальным монохроматором FOX3D HF фирмы Xepocs (Франция). Сбор данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки, обработка дифракционных данных проведено посредством пакета программ «STOE X-Area». Интенсивности рефлексов на фреймах, полученных с двумерного детектора, масштабировались с помощью программы LANA, входящей в пакет X-Area. Алгоритм, включенный в программу LANA, минимизирует разности интенсивностей симметрически эквивалентных рефлексов (метод multi-scan). Графика осуществлена с помощью программы DIAMOND [19]. Элементный анализ выполнен на анализаторе Vario MICRO cube. Температуры плавления были определены с использованием Electrothermal IA 9000 series II.

4-Амино-1-метокси-1-(3-нитрофенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-карбонитрил (2a). В 50 мл метанола при нагревании до кипения растворяли 0.658 г (0.002 моль) пропенида **1a**, и продолжая кипячение, пропускали хлороводород в течение 10 мин, затем перемешивание продолжали до завершения реакции (контроль ТСХ), реакционную смесь охлаждали и выливали в 150 мл воды. Выделившийся осадок, отфильтровывали. Очищали кристаллизацией из метанола. Выход 0.411 г (57%), белый порошок, т.пл. 140–142°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.23 с (3H, CH_3), 7.58 уш.с (1H, NH_2), 7.71 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.9 Гц), 7.86 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.9 Гц), 8.28 д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 4J 1.8, 3J 7.9 Гц), 8.36 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 4J 1.8 Гц), 8.74 уш.с (1H, NH_2), 9.52 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361/359 (6.9/21) $[M]^+$, 330/328 (32/100) $[M - \text{OMe}]^+$, 284/284 (7/20), 239/237 (3/11),

207/205 (4.6/14.8). Найдено, %: С 50.14; Н 2.84; N 19.35. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 50.08; Н 2.80; N 19.47. M 359.04.

Соединения **2b–h** получали аналогично, используя соответствующие спирт и пропенид **1a**, **b**.

4-Амино-1-(3-нитрофенил)-3-оксо-6-хлор-1-этокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-карбонитрил (3b). Выход 0.515 г (69%), белый порошок, т.пл. 135–137°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 т (3H, CH_3 , 3J 6.7 Гц), 3.18–3.28 м (1H, CH_2), 3.52–3.62 м (1H, CH_2), 7.58 уш.с (1H, NH_2), 7.70–7.74 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.88–7.90 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.26–8.29 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.34–8.36 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.74 уш.с (1H, NH_2), 9.57 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.0, 58.8, 89.5, 89.8, 107.6, 113.1, 121.2, 124.1, 130.3, 133.0, 139.3, 147.7, 155.2, 156.1, 160.6, 166.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 375/373 (7/20) $[M]^+$, 330/328 (32/100) $[M - \text{OEt}]^+$, 284/282 (7/20), 225/223 (5.1/15.2), 207/205 (3/10). Найдено, %: С 51.39; Н 3.26; N 18.71. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 51.42; Н 3.24; N 18.74. M 373.06.

4-Амино-1-(3-нитрофенил)-3-оксо-1-пропокси-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-карбонитрил (3c). Выход 0.523 г (74%), белый порошок, т.пл. 198–200°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.98 т (3H, CH_3 , 3J 7.3 Гц), 1.60–1.69 м (2H, CH_2), 3.08–3.15 м (1H, OCH_2), 3.46–3.53 м (1H, OCH_2), 7.58 уш.с (1H, NH_2), 7.70–7.75 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.88–7.92 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.26–8.30 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.34–8.36 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.74 уш.с (1H, NH_2), 9.56 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.7, 22.4, 64.4, 89.5, 89.7, 107.6, 113.1, 121.2, 124.1, 130.3, 133.0, 139.3, 147.7, 155.2, 156.1, 160.5, 166.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 389/387 (3/10) $[M]^+$, 330/328 (33/100) $[M - \text{OPr}]^+$, 284/282 (7/20), 225/223 (3/10), 207/205 (3/10). Найдено, %: С 52.70; Н 3.65; N 18.04. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 52.66; Н 3.64; N 18.06. M 387.07.

4-Амино-1-изопропокси-1-(3-нитрофенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-карбонитрил (3d). Выход 0.642 г (83%), белый порошок, т.пл. 78–80°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.13 д (3H, CH_3 , 3J 5.9 Гц), 1.24 д (3H, CH_3 , 3J 6.0 Гц), 3.63–3.73 м (1H, CH), 7.58 уш.с (1H, NH_2), 7.67–7.74 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.83–7.87 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.25–8.29 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.33–8.36 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$),

8.75 уш.с (1H, NH₂), 9.67 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.3, 24.4, 67.0, 89.6, 89.7, 107.9, 113.3, 121.2, 124.0, 130.2, 133.0, 139.8, 147.6, 155.2, 156.1, 161.0, 166.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 389/387 (5/15) [*M*]⁺, 330/328 (30/100), 284/282 (5/15), 225/223 (3/10), 207/205 (3/10). Найдено, %: С 52.68; Н 3.67; N 18.01. C₁₇H₁₄ClN₅O₄. Вычислено, %: С 52.66; Н 3.64; N 18.06. *M* 387.07.

4-Амино-1-метокси-1-(4-нитрофенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]-пиридин-7-карбонитрил (3е). Выход 0.366 г (51%), белый порошок, т.пл. 175–177°C (с разл.) (метанол–диоксан, 9:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.22 с (3H, CH₃), 7.58 уш.с (1H, NH₂), 7.73–7.78 м (2H_{аром.}), 8.23–8.26 м (2H_{аром.}), 8.73 уш.с (1H, NH₂), 9.53 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 361/359 (7/20) [*M*]⁺, 330/328 (32/100), 284/284 (6/18), 239/237 (3/10), 207/205 (4.6/14.8). Найдено, %: С 50.05; Н 2.79; N 19.48. C₁₅H₁₀ClN₅O₄. Вычислено, %: С 50.08; Н 2.80; N 19.47. *M* 359.04.

4-Амино-1-(4-нитрофенил)-3-оксо-6-хлор-1-этокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (3ф). Выход 0.515 г (69%), белый порошок, т.пл. 233–235°C (разл.) (этанол–диоксан, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.24 т (3H, CH₃, ³J 7.0 Гц), 3.16–3.26 м (1H, CH₂), 3.51–3.61 м (1H, CH₂), 7.57 уш.с (1H, NH₂), 7.74–7.78 м (2H_{аром.}), 7.24–7.28 м (2H_{аром.}), 8.73 уш.с (1H, NH₂), 9.57 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.1, 58.9, 89.6, 90.0, 107.7, 113.1, 123.6, 127.9, 144.1, 147.8, 155.3, 156.2, 160.7, 167.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 375/373 (5/15) [*M*]⁺, 330/328 (32/100), 284/282 (5/15), 225/223 (3/10), 207/205 (2/6). Найдено, %: С 51.41; Н 3.22; N 18.75. C₁₆H₁₂ClN₅O₄. Вычислено, %: С 51.42; Н 3.24; N 18.74. *M* 373.06.

4-Амино-1-(4-нитрофенил)-3-оксо-1-пропокси-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (3г). Выход 0.481 г (68%), белый порошок, т.пл. 152–154°C (разл.) (этанол–диоксан–вода, 3:1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.96 т (3H, CH₃, ³J 7.3 Гц), 1.59–1.65 м (2H, CH₂), 3.03–3.14 м (1H, OCH₂), 3.43–3.53 м (1H, OCH₂), 7.57 уш.с (1H, NH₂), 7.73–7.77 м (2H_{аром.}), 8.23–8.27 м (2H_{аром.}), 8.73 уш.с (1H, NH₂), 9.57 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 389/387 (3/10) [*M*]⁺, 330/328 (32/100), 284/282 (3/10), 225/223. Найдено, %: С 52.69; Н 3.67; N 18.01. C₁₇H₁₄ClN₅O₄. Вычислено, %: С 52.66; Н 3.64; N 18.06. *M* 387.07.

4-Амино-1-изопропокси-1-(4-нитрофенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбонитрил (3h). Выход 0.544 г (77%), белый порошок, т.пл. 110–112°C (с разл.) (пропан-2-ол–диоксан, 5:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.12 д (3H, CH₃, ³J 6.1 Гц), 1.24 д (3H, CH₃, ³J 6.1 Гц), 3.64–3.71 м (1H, CH), 7.58 уш.с (1H, NH₂), 7.74 д (2H_{аром.}, ³J 9.1 Гц), 8.25 д (2H_{аром.}, ³J 9.1 Гц), 8.75 уш.с (1H, NH₂), 9.64 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 389/387 (3/10) [*M*]⁺, 330/328 (30/100), 284/282 (3/10), 225/223 (3/10). Найдено, %: С 52.67; Н 3.65; N 18.04. C₁₇H₁₄ClN₅O₄. Вычислено, %: С 52.66; Н 3.64; N 18.06. *M* 387.07.

2-[2-Гидрокси-2-(3-нитрофенил)-4-циано-5-этокси-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден]малононитрил (3а). В 150 мл этанола при нагревании до кипения растворяли 1.645 г (0.005 моль) пропенида **1а**, и продолжая кипячение пропускали хлороводород до перехода желтой окраски в светложелтую (примерно 7 мин), затем реакционную смесь охлаждали и выливали в 300 мл воды. Выделившийся осадок, отфильтровывали, тщательно промывали водой, сушили на воздухе и разделяли колоночной хроматографией (элюент AcOEt–CH₂Cl₂, 1:1). Выход соединения **2а** 0.988 г (53%) и 0.118 г (7%) соединения **3а** т.пл. 98–100°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.40 т (3H, CH₃, ³J 7.0 Гц), 4.42–4.54 м (2H, CH₂), 7.72–7.76 м (1H_{аром.}), 7.91–7.95 м (1H_{аром.}), 8.29–8.33 м (1H_{аром.}), 8.41–8.44 м (1H_{аром.}), 8.66 с (1H, OH), 11.8 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.0, 54.7, 70.9, 91.8, 112.1, 114.2, 114.4, 121.2, 124.4, 130.4, 132.8, 138.1, 147.5, 170.6, 171.3. Масс спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 337 (53) [*M*]⁺, 309 (39), 150 (100) [Ar]⁺, 104 (25). Найдено, %: С 57.01; Н 3.27; N 20.74. C₁₆H₁₁N₅O₄. Вычислено, %: С 56.98; Н 3.29; N 20.76. *M* 337.08.

Соединение **3b** получали аналогично.

2-[2-Гидрокси-5-изопропил-2-(4-нитрофенил)-4-циано-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-илиден]малононитрил (3b). Выход 0.087 г (5%), белый порошок, т.пл. 107–109°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.35–1.45 м (6H, CH₃), 4.95–5.02 м (1H, CH), 7.78–7.80 м (2H_{аром.}), 8.27–30 м (2H_{аром.}), 8.42 уш.с (1H, OH), 11.7 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.1, 22.4, 60.2, 71.3, 71.9, 92.3, 112.2, 114.0, 115.1, 123.5, 123.9, 128.1, 148.4, 169.2, 170.4. Масс спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 351 (46) [*M*]⁺, 309 (39),

150 (100) $[\text{Ar}]^+$, 104 (23). Найдено, %: С 58.13; Н 3.70; N 19.91. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.12; Н 3.73; N 19.93. M 351.10.

Рентгеноструктурный анализ соединения 3b. Монокристаллы для проведения РСА медленным концентрированием раствора в пропан-2-оле. Структура решена прямым методом, реализованным в комплексе программ SHELXS-97 [20]. Уточнение позиционных и тепловых параметров неводородных атомов проведено в полноматричном анизотропном приближении. Атомы водорода при окси-группах основной (O^1), и сольватной (изопропиловый спирт, O^5), молекулах, атоме азота N^1 локализованы из разностного синтеза Фурье и уточнялись свободно в изотропном приближении. Положения атомов водорода при атомах углерода – расчетные, уточненные по методу *наездника*. Кристаллографические параметры: моноклинная система a 7.3006(3), b 20.3191(8), c 15.1130(6) Å, β 101.885(3), V 2193.83(15) Å³, Z 4, пространственная группа $P21/c$. Общее количество отражений 16468, количество отражений с $I > 2\sigma(I)$ 4310, число уточняемых параметров 292, фактор недостоверности R 0.0593. Более подробную информацию о геометрии молекулы и кристалла можно получить, используя файл, депонированный в Кембриджской базе структурных данных. CCDC 2166974.

4-Амино-1-гидрокси-1-(3-нитрофенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пирдин-7-карбонитрил (4a). В 30 мл пропан-2-ола при нагревании до кипения растворяли 0.658 г (0.002 моль) пропенида **1a**, добавляли 10 мл HCl конц и продолжали кипячение, до завершения реакции (контроль ТСХ). Реакционную смесь охлаждали и выливали в 150 мл воды. Выделившийся осадок, отфильтровывали. Очищали кристаллизацией из смеси пропан-2-ол ацетонитрил (2:1). Выход 0.511 г (74%), белый порошок, т.пл. 192–194°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.52 уш.с (1H, NH_2), 7.70 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.8 Гц), 7.82 с (1H, OH), 7.87 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 8.6 Гц), 8.26 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.8 Гц), 8.36 уш.с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.63 уш.с (1H, NH_2), 9.52 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 85.9, 89.6, 106.6, 113.3, 121.3, 123.8, 130.2, 133.1, 140.3, 147.6, 154.8, 156.1, 163.7, 166.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347/345 (24/70) $[M]^+$, 330 (6), 329 (11), 328

(13), 225/223 (33/100) $[M - \text{Ar}]^+$, 207/205 (12/28), 150 (19) $[\text{ArCO}]^+$, 116 (6), 104 (10). Найдено, %: С 48.67; Н 2.31; N 20.25. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.64; Н 2.33; N 20.26. M 345.03.

Соединение **4b** получали аналогично.

4-Амино-1-гидрокси-1-(4-нитрофенил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пирдин-7-карбонитрил (4b). Выход 0.449 г (65%), белый порошок, т.пл. 248–250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.52 уш.с (1H, NH_2), 7.74–7.77 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$ + 1H, OH), 8.23–8.26 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.64 уш.с (1H, NH_2), 9.52 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 89.6, 106.7, 113.2, 123.5, 127.9, 145.1, 147.6, 154.8, 156.1, 163.8, 166.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347/345 (21/62) $[M]^+$, 330 (5), 329 (6), 328 (12), 225/223 (33/100) $[M - \text{Ar}]^+$, 207/205 (11/30), 150 (16) $[\text{ArCO}]^+$, 116 (6), 104 (10). Найдено, %: С 48.68; Н 2.30; N 20.24. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.64; Н 2.33; N 20.26. M 345.03.

2-Амино-4-(3-нитробензоил)-6-хлорпирдин-3,5-дикарбонитрил (5a). В 50 мл смеси диоксана и ацетонитрила (4:1) при нагревании до кипения растворяли 0.658 г (0.002 моль) пропенида **1a**, и продолжая кипячение, пропускали хлороводород в течение 10 мин, после завершения реакции (контроль ТСХ), реакционную смесь охлаждали и выливали в 150 мл воды. Выделившийся осадок, отфильтровывали. Очищали кристаллизацией из диоксана. Выход 0.464 г (71%), светло-жёлтый порошок, т.пл. 222–224°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400.13 МГц), δ , м.д.: 7.96 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 8.2 Гц), 8.48 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 8.2 Гц), 8.53 уш.с (1H, NH_2), 8.61–8.67 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.74 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 4J 1.9 Гц), 9.04 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м.д.: 86.9, 92.7, 113.0, 113.7, 123.8, 130.3, 131.6, 134.1, 136.4, 148.7, 155.7, 156.4, 160.2, 189.0. Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 329/327 (14/45) $[M]^+$, 150 (100) $[\text{ArCO}]^+$, 116 (10), 104 (28). Найдено, %: С 51.35; Н 1.87; N 21.35. $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 51.32; Н 1.85; N 21.37. M 327.02.

Соединение **5b** получали аналогично.

2-Амино-4-(4-нитробензоил)-6-хлорпирдин-3,5-дикарбонитрил (5b). Светло-жёлтый кристаллический порошок, выход 2.06 г (63%), т.пл. 264–267°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц), δ , м.д.: 8.33 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J \approx 8.8$ Гц),

8.43 д ($2H_{\text{аром}}$, $^3J \approx 8.8$ Гц), 8.55 уш.с (1H, NH_2), 9.07 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м.д.: 86.7, 92.6, 112.9, 113.6, 124.7, 131.7, 137.1, 151.6, 155.7, 156.4, 160.1, 189.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 329 (3), 327 (8) $[M]^+$, 150 (68) $[ArCO]^+$, 120 (6), 116 (11), 104 (30), 92 (22). Найдено, %: C 51.39; H 1.83; N 21.39. $C_{14}H_6ClN_5O_3$. Вычислено, %: C 51.31; H 1.85; N 21.37.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие нитрогруппы в ароильном заместителе 2-(ароил)-1,1,3,3-тетрацианопропенидов калия позволяет на основе их взаимодействия с хлороводородом в алифатическом спирте синтезировать производные 1-алкокси- и 1-гидрокси пирролопиридинов в одну стадию.

БЛАГОДАРНОСТИ

Рентгеноструктурные исследования выполнены с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития Московского университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Каюков Яков Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0292-0260>

Григорьев Артур Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6437-4162>

Карпов Сергей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9890-5008>

Каюкова Ольга Варсанофьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5447-7515>

Тафеенко Виктор Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9369-052X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Teixido J., Borrell J.I., Serra B., Matallana J.L., Colominas C., Carrion F., Pascual R., Falco J.L., Batllori X. *Heterocycles*. **1999**, 50, 739–756. doi 10.3987/COM-98-S(H)70
- Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershova A.I., Ershov O.V. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 76, 153232. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153232

- Piper J.R., McCaleb G.S., Montgomery J.A., Kiseuk R.L., Gaumont Y., Sirotinak F.M. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1080–1087. doi 10.1021/jm00156a029
- Vieth S., Gruendemann E., Jaehnisch K., Winter G., Reck G. *Monatsh. Chem.* **1991**, 122, 1035–1045. doi 10.1007/BF00811112
- Каюков Я.С., Карпов С.В., О.В. Каюкова О.В., Ершов О.В., Насакин О.Е. *ЖОрХ*. **2014**, 50, 1116–1125. [Kayukov Y.S., Karpov S.V., Kayukova O.V., Ershov O.V., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1097–1106.] doi 10.1134/S1070428014080053
- Карпов С.В., Григорьев А.А., Никифорова А.Л., Насакин О.Е., Щегравина Е.С., Каюкова О.В., Тафеенко В.А. *ХТС*. **2017**, 53, 568–574. [Kayukov Ya.S., Karpov S.V., Grigor'ev A.A., Nikiforova A.L., Nasakin O.E., Shchegravina E.S., Kayukova O.V., Tafeyenko V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 568–574.] doi 10.1007/s10593-017-2093-x
- Topolovčan N., Gredičak M. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 4637–4651. doi 10.1039/d1ob00164g
- Grigoreva T.A., Novikova D.S., Petukhov A.V., Gureev M.A., Garabadzhiu A.V., Melino G., Barlev N.A., Tribulovich V.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 5197–5202. doi 10.1016/j.bmcl.2017.10.049
- Григорьева Т.А., Гарабаджиу А.В., Трибулович В.Г. *ЖОХ*. **2016**, 86, 1811–1818. [Grigoreva T.A., Garabadzhiu A.V., Tribulovich V.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86, 2454–2461.] doi 10.1134/S1070363216110098
- Lam B., Arikawa Y., Cramlett J., Dong Q., Jong R., Feher V., Grimshaw C.E., Farrell P.J., Hoffman I.D., Jennings A., Jones B., Matuszkiewicz J., Miura J., Miyake H., Natala S.R., Shi L., Takahashi M., Taylor E., Wyrick C., Yano J., Zalevsky J., Nie Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5947–5950. doi 10.1016/j.bmcl.2016.10.087
- Cappelli A., Anzini M., Vomero S., Mennuni L., Makovec F., Doucet E., Hamon M., Menziani M.C., Benedetti P.G., Giorgi G., Ghelardini C., Collina S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 779–781.
- Deraeve C., Dorobantu I.M., Rebbah F., Le Quémener F., Constant P., Quémard A., Bernardes-Génisson V., Bernadou J., Pratviel G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 6225–6232. doi 10.1016/j.bmc.2011.09.017
- Delaine T., Bernardes-Génisson V., Meunier B., Bernadou J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 675–678. doi 10.1021/jo062100e
- Broussy S., Bernardes-Génisson V., Quémard A., Meunier B., Bernadou J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10502–10510. doi 10.1021/jo051901z

15. Cappelli A., Anzini M., Vomero S., Mennuni L., Makovec F., Doucet E., Hamon M., Menziani M.C., Benedetti P.G., Giorgi G., Ghelardini C., Collina S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 779–781. doi 10.1016/S0968-0896(01)00332-7
16. Kravchenko D.V., Kuzovkova Y.A., Kysil V.M., Tkachenko S.E., Maliarchouk S., Okun I.M., Balakin K.V., Ivachtchenko A.V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3680–3683. doi 10.1021/jm048987t
17. Мочалов С.С., Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Зефилов Н.С. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 399–408. [Mochalov S.S., Fedotov A.N., Trofimova E.V., Zefirov N.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 403–413.] doi 10.1134/S1070428018030065
18. Komori K., Taniguchi T., Mizutani S., Monde K., Kuramochi K., Tsubaki K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1386–1389. doi 10.1021/ol500148g
19. Brandenburg K. DIAMOND, Release 2.1d; Crystal Impact GbR: Bonn, Germany, **2000**.
20. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930

Heterocyclization of 2-Nitrobenzoyl-1,1,3,3-tetracyanopropenides by the Action of Hydrogen Chloride in Alcohol

Ya. S. Kayukov^{a, *}, A. A. Grigor'ev^a, S. V. Karpov^a, O. V. Kayukova^b, and V. A. Tafeenko^c

^a I.N. Ul'yanov Chuvash State University, 15 Moskovskii prosp., Cheboksary, 428015 Russia

^b Chuvash State Agrarian University, ul. Karla Marksa, 29, Cheboksary, 428003 Russia

^c Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/3, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: kaukovyakov@mail.ru

Received July 28, 2022; revised September 14, 2022; accepted September 15, 2022

The interaction of 2-[3(4)-nitrobenzoyl]-1,1,3,3-tetracyanopropenides with hydrogen chloride in alcohols leads to the corresponding 4-amino-1-alkoxy-1-[3(4)-nitrophenyl]-3-oxo-6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]-pyridine-7-carbonitrilam, through the formation of intermediate 2-{2-hydroxy-2-[3(4)-nitrophenyl]-4-cyano-5-alkoxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrole-3-ylidene} malononitriles, which can be isolated in low yield. Carrying out the reaction in an aqueous-alcoholic medium makes it possible to obtain 4-amino-1-hydroxy-1-[3(4)-nitrophenyl]-3-oxo-6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridine-7-carbonitriles.

Keywords: nitro derivatives, pyridine, pyrrole, pyrrolo[3,4-*c*]pyridine, alcohol, annulation

СИНТЕЗ ФЕНИЛЦИКЛОАЛКИЛПОЛИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. А. А. Фирстова*, Е. Р. Кофанов

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»,
Россия, 150023 Ярославль, просп. Московский, 88
*e-mail: firstova.a.a@mail.ru

Поступила в редакцию 07.09.2022 г.

После доработки 01.11.2022 г.

Принята к публикации 02.11.2022 г.

Синтезированы ранее неописанные поликарбонové кислоты, содержащие ароматический и алициклический фрагменты. Подобраны условия синтеза (4-карбоксифенил)- и (3,4-дикарбоксифенил)циклоалкилдикарбонových кислот, позволяющие получать продукты с высоким выходом. Некоторые соединения, в структуре которых присутствует фенилциклоалифатический фрагмент, являются потенциальными лекарственными средствами в терапии злокачественных новообразований, болезни Альцгеймера и некоторых других заболеваний.

Ключевые слова: карбонové кислоты, фенилциклоалифатический фрагмент, алкилирование по Фриделю–Крафтсу, окисление

DOI: 10.31857/S0514749223050129, **EDN:** DRLTGT

ВВЕДЕНИЕ

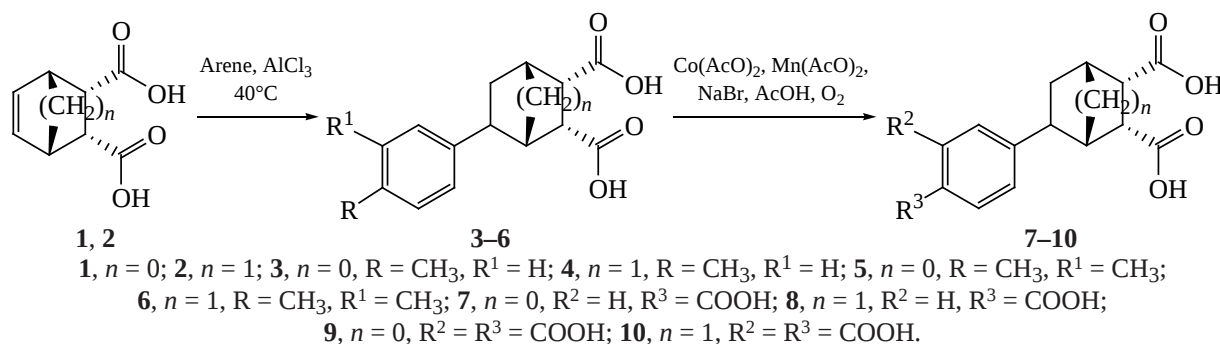
Известно, что онкологические заболевания занимают второе место, как в России, так и во всем мире. Развитие методов лечения данных заболеваний идет очень медленно и до сих пор в основном врачи используют в своей практике лучевую терапию. Данный подход имеет серьезные недостатки, а именно высокие риски осложнений после терапии и радиорезистентность опухолей. Одним из предлагаемых путей устранения этих недостатков является применение селективных радиосенсибилизаторов – веществ, способных повысить чувствительность опухолевых тканей к радиации, при этом, не затронув нормальные клетки [1]. Проведено множество работ по идентификации молекулярных мишеней, влияющих на радиационный ответ опухоли [2–9]. Одним из таких белков-мишеней является HSP90 или белок теплового шока. Доказано, что он отвечает за радиорезистентность опухоли, участвует во многих процессах онкогенеза. В настоящее время активно изучается влияние различных препаратов на дан-

ные типы белков. Помимо злокачественных заболеваний чрезмерная экспрессия или накопление неправильно свернутых белков способны вызывать такие заболевания как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, двигательные нарушения, и рассеянный склероз [10]. Ингибиторы HSP90 представляются как многообещающие химиотерапевтические средства для лечения таких болезненных состояний [11–15].

Известно, что структуры с фенилциклогексильным фрагментом являются ингибиторами белка HSP90, которые могут найти применение в терапевтической практике лечения рака. Данные исследования были представлены в статьях [16–19] и доказано, что наличие в молекуле фенилциклогексильного фрагмента позволяет проявлять высокую антипролиферативную активность к раковым клеткам.

Помимо ингибирования белка теплового шока HSP 90 соединения, содержащие фенилциклоалифатический фрагмент, могут быть использованы в качестве блокаторов ионных каналов, в частности

Схема 1. Синтез фенилциклоалкилполикарбонových кислот 7–10



ион-кальциевых каналов [20]. Так в статьях [21–22] описано применение структур с фенилциклогексильным фрагментом в качестве блокаторов, снижающих тремор, эпилептические припадки, вызванные болезнью Альцгеймера, нарушение метаболизма, например, диабет II типа.

Таким образом, исследование структур с фенилциклогексильным фрагментом является актуальной работой, а также достаточно хорошей предпосылкой к изучению возможной биологической активности.

Некоторые структуры 7–8 (схема 1) ранее упоминались в статьях [23–25]. Так, в статье [23] предложен метод синтеза подобных структур взаимодействием арилцинковых реагентов с норборненом в присутствии катализатора хлорида кобальта. Ранее в статье [24] описывался способ получения структуры 8 посредством взаимодействия различных норборненов с арильдиазоний тетрафторборатами на палладиевом катализаторе. Полученные результаты [23, 24] позволяют нам утверждать, что предложенные в статьях методы являются затратными, а наличие побочных продуктов затрудняет выделение мажорного продукта и снижает выход.

В статье [25] описан способ получения соединений 7–8, в основе которого лежат реакции алкилирования-ацилирования по Фриделю–Крафтсу.

Целью нашей работы является эффективный синтез фенилциклоалкилполикарбонových кислот, с потенциальной пролиферативной активностью и возможностью использования в терапии рака.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами предложен альтернативный метод получения поликарбонových кислот, используя на одной

из стадий синтеза мягкое окисление метильной группы кислородом в присутствии каталитической системы.

Синтез поликарбонových кислот с фенилциклоалкилфрагментом осуществлен на основе доступных соединений – циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты 1 и бицикло[2.2.1]гептен-2,3-дикарбоновой кислоты 2. Соединения 3–6 получали алкилированием по Фриделю–Крафтсу толуола (для соединений 3–4) и *o*-ксилола (для соединений 5–6). Были изучены подробно условия проведения реакции. Так, в результате эксперимента выбран интервал температур 40–45°C, позволяющий получать продукты с высоким выходом. При понижении температуры до комнатной были выделены исходные соединения 1–2, а при повышении температуры выше 45°C происходило полиалкилирование и смолообразование, что затрудняло идентификацию продуктов.

Нами были исследованы катализаторы, применяемые в реакциях алкилирования непредельными дикарбонowymi кислотами, а именно хлорид алюминия, хлорид кадмия, хлорид никеля, хлорид железа, концентрированная серная кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота. Реакции проводили при температуре 40–45°C. Известно, что кислоты Льюиса образуют устойчивые донорно-акцепторные комплексы с карбонowymi кислотами [26], поэтому их использовали в избытке (2.25 моль). Из таблицы видно, что наиболее высокий выход достигается при использовании хлорида алюминия.

Алкилирование толуола приводит к образованию смеси *орто*-, *пара*- и *мета*-изомеров, а также стереоизомерной смеси аналогично алкилированию бензола [27–29]. Анализ продуктов методом

Выход продуктов **3–6** в реакции алкилирования по Фриделю–Крафтсу

№ п\п	Катализатор	Выход продукта, %			
		3	4	5	6
1	Серная кислота	37	39	12	12
2	<i>n</i> -Толуолсульфоновая кислота	47	43	12	12
3	Хлорид алюминия	87	93	83	89
4	Хлорид железа	51	45	39	27
5	Хлорид никеля	41	43	12	12
6	Хлорид кадмия	23	35	56	45

хроматомасс-спектрометрии показал, что процентное соотношение изомеров *n*:-*o*:-*m*- = 74:20:6%. *para*-Изомер 4-толилфенилциклоалкан-1,2-дикарбоновой кислоты (как и разделение стереоизомеров) выделяли перекристаллизацией из 60%-ной водной уксусной кислоты.

Далее полученные соединения **3–6** подвергали окислению. Обычно для окисления органических веществ используют соединения переходных металлов, кислород, озон, перекиси и соединения серы, селена, йода, азота и другие. Для полиметильных соединений **3–6** в качестве окислителей были опробованы следующие, наиболее часто применяемые в препаративной химии: перманганат калия в среде пиридин-вода, бихромат калия в уксусной кислоте, окисление кислородом воздуха с использованием в качестве катализаторов солей переходных металлов, каталитическое жидкофазное окисление кислородом.

В опытах с использованием в качестве окислителя перманганата калия в среде пиридин-вода и бихромата калия в уксусной кислоте продукты **7–10** получены не были, так как в результате реакции происходило разрушение алифатического цикла и образование терефталевой кислоты.

Используя методику каталитического жидкофазного окисления кислородом [30–34], удалось получить желаемый результат – соединения **7–10**. Жидкофазное каталитическое окисление имеет ряд преимуществ: во-первых, протекает в гомогенной фазе, во-вторых, используются микроколичества катализатора, в-третьих, реакция идет при умеренных температурах и атмосферном давлении, в-четвертых, вещества получаются с

хорошим выходом. В качестве растворителя используется уксусная кислота. Роль катализатора выполняют соли переменных металлов [Mn (II) и Co (II)]. Их применение уменьшает период индукции и ускоряет реакцию. Для интенсификации процесса используют промотор – бромид натрия, повышающий селективность реакции.

В соответствии с классическим механизмом окисления реакционная способность алкильных групп уменьшается в ряду: третичная > вторичная > первичная. В этом случае для соединений **3–6** должно происходить окисление у третичного атома циклоалкильного фрагмента связанного с ароматическим фрагментом. Это направление окисления мы наблюдали при использовании в качестве окислителя перманганата калия в среде пиридин-вода и бихромата калия в уксусной кислоте. При использовании метода каталитического жидкофазного окисления кислородом в присутствии высокой концентрации кобальтового катализатора в случае стереоэлектронного контроля наблюдается инверсия реакционной способности алкильных групп, что, по-видимому, вызвано изменением механизма от радикального к радикально-ионному [30–34]. Поэтому окислению подвергается метильная группа, а третичный атом углерода в циклогексильном фрагменте не является реакционноспособным в этом случае.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе «Bruker DRX-500» (Bruker, Германия) с рабочими частотами 500 и 125 МГц соответственно. Все соединения анализировали в виде растворов в $\text{DMSO}-d_6$ с внутренним стандартом

тетраметилсилианом (ТМС). ИК спектры регистрировали на приборе «Spektrum RX-1» (PerkinElmer, Великобритания). Образцы получали в виде суспензии в вазелиновом масле на пластинах бромида калия. Масс-спектры высокого разрешения записаны на устройстве «Bruker micrOTOF II» (Bruker Daltonics, Германия) с ионизацией электрораспылением (ИЭР).

Использованы коммерчески доступные реактивы марки «ч» или «х.ч» отечественного производства и фирмы «Sigma Aldrich». Растворители перед использованием осушали и перегоняли согласно известным методикам [35–36].

4-Толилциклоалкан-1,2-дикарбоновые кислоты 3–4 и 4-(3,4-диметилфенил)циклоалкан-1,2-дикарбоновые кислоты 5–6 (общая методика). В колбу, снабженную термометром, мешалкой, обратным холодильником, помещали 2.9 г (22.5 ммоль) хлорида алюминия, 78 ммоль толуола (*o*-ксилола для соединений **5–6**), постепенно добавляли 10 ммоль циклоалкендикарбоновой кислоты (**1**) или (**2**). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч (40°C). По окончании полученное соединение выделяли осаждением в воду со льдом (100 см³) 36%-ным раствором соляной кислоты (5 см³), отделяли фильтрацией и очищали перекристаллизацией из водной уксусной кислоты. После промывания водой осадок сушили при 50°C.

(1R*,2S*,4R*)-4-(4-Толил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (3). Выход 2.1 г (80%), т.пл. 187–190°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2671, 2638, 949 (ОН), 1699 (C=O, кислота), 1608, 1590 (Ar), 1255 (C–O), 949 (ОН), 818 (1,4-C₆H₄ замещение). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.48–1.51 м (1H, HC–C=O), 1.74–1.76 м (2H, CH₂), 1.97–2.05 м (2H, CH₂), 2.14–2.18 м (1H, HC–C=O), 2.27–2.34 м (3H, CH₃), 2.38–2.45 м (2H, CH₂), 3.17–3.21 м (1H, CH), 6.97 д (2H_{аром}, *J* 7.1 Гц), 7.16 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 12.13 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.3, 23.1, 24.7, 30.6, 33.6, 39.5, 40.6, 41.1, 43.6, 124.3, 126.4, 128.7, 128.7, 135.6, 144.0. Масс-спектр (ИЭР), *m/z*: 262.121 [M + H]⁺. C₁₅H₁₈O₄. *M* 262.120.

(1S*,2R*,3S*,4R*,5R*)-5-(4-Толил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (4). Выход 2.05 г (75%), т.пл. 140–143°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2721, 2670 (ОН), 1721 (C=O, кислота), 1596

(Ar), 1231 (C–O), 928 (ОН), 780 (1,4-C₆H₄ замещение). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.35–1.40 м (1H, HC–C=O), 1.53–1.55 м (2H, CH₂-мостик), 2.05–2.09 м (1H, HC–C=O), 2.28–2.34 м (3H, CH₃), 2.38–2.45 м (1H, CH=O), 2.54–2.57 м (1H, CH), 2.87–2.94 м (1H, CH), 3.02–3.05 м (2H, CH₂), 6.95 д (2H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.15 д (2H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 12.02 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 19.6, 20.1, 24.8, 33.7, 36.0, 39.5, 39.6, 40.9, 42.1, 42.6, 124.5, 128.5, 130.1, 134.2, 138.5, 144.5. Масс-спектр (ИЭР), *m/z*: 274.120 [M + H]⁺. C₁₆H₁₈O₄. *M* 274.120.

(1R,2S,4R)-4-(3,4-Диметилфенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота(5). Выход: 2.56 г (93%), т.пл. 176–178°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2722, 2672 (ОН), 1706 (C=O, кислота), 1611, 1505 (Ar), 1198 (C–O), 934 (ОН), 831 (-1,2,4-замещение). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.36–1.42 м (1H, HC–C=O), 1.71–1.75 м (2H, CH₂), 1.88–1.91 м (2H, HC–C=O), 2.06–2.10 м (6H, CH₃), 2.31–2.38 м (4H, CH₂), 3.12–3.15 м (1H, CH), 6.88 д (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 6.94 с (1H_{аром}), 7.02 д (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 12.11 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.5, 19.5, 23.8, 30.6, 34.9, 40.5, 40.6, 41.8, 43.1, 43.6, 123.4, 129.6, 130.1, 134.9, 136.5, 144.2. Масс-спектр (ИЭР), *m/z*: 276.135 [M + H]⁺. C₁₆H₂₀O₄. *M* 276.136.

(2R,3S,5R)-5-(3,4-Диметилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (6). Выход 2.3 г (80%), т.пл. 144–146°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2722, 2683, 2652 (ОН), 1692 (C=O, кислота), 1602, 1575 (Ar), 932 (ОН), 800 (-1,2,4-замещение). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.57 с (2H, CH₂-мостик), 1.98–2.01 м (1H, HC–C=O), 2.13–2.19 м (6H, CH₃), 2.37–2.39 м (1H, HC–C=O), 2.87–2.89 м (2H, CH₂), 2.98–3.03 м (2H, CH), 3.34–3.41 м (1H, CH), 6.92 д (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 6.97 с (1H_{аром}), 7.02 д (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 11.96 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.9, 21.9, 24.8, 33.6, 35.9, 39.5, 39.6, 40.8, 42.1, 42.6, 124.4, 125.7, 128.5, 135.7, 135.9, 137.6, 144.2. Масс-спектр (ИЭР), *m/z*: 288.135 [M + H]⁺. C₁₇H₂₀O₄. *M* 288.136.

(4-Карбоксифенил)циклоалкан-1,2-дикарбоновые кислоты 7–8 и (3,4-дикарбоксифенил)циклоалкан-1,2-дикарбоновые кислоты 9–10 (общая методика). В четырехгорлой колбе, снабженной мешалкой, холодильником, термометром, капилляром для подачи кислорода нагревали 30 мл уксусной кислоты. После установления теплового

равновесия (90–95°C) в колбу вносили 36 ммоль **3–6**, 4.8 ммоль ацетата кобальта (II), 0.48 ммоль ацетата марганца (II) и 3.6 ммоль бромида натрия и подавали кислород. Реакцию проводили в течение 2 ч, затем отгоняли уксусную кислоту. Остаток обрабатывали 10%-ным водным раствором карбоната натрия. При этом карбоновая кислота переходила в растворимые натриевые соли, а катализатор выпадал в осадок в виде карбоната кобальта. Осадок отфильтровывали, полученный раствор вымораживали. Затем подкисляли 10%-ным раствором соляной кислоты. Выпавшую три- **7–8** или тетракарбоновую кислоту **9–10** отделяли фильтрацией. После промывания водой осадок сушили при 50°C.

(1R*,2S*,4S*)-4-(4-Карбоксифенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (7). Выход 1.34 г (60%), т.пл. 203–205°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2734, 2639, 2567 (ОН), 1694, 1679 (C=O, кислота), 1599 (Ar), 1449 (CH₂), 1260 (C–O), 939 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.47–1.52 м (1H, HC–C=O), 1.82–1.85 м (2H, CH₂), 1.95–1.97 м (1H, HC–C=O), 2.45–2.53 м (2H, CH₂), 2.57–2.59 м (2H, CH₂), 3.37–3.39 м (1H, CH), 7.33 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.85 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 12.39 уш.с (3H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.0, 32.5, 34.7, 40.3, 41.3, 41.8, 128.7, 129.4, 129.5, 126.8, 151.3, 167.1, 174.5, 174.6, 174.7. Масс-спектр (ИЭР), m/z : 293.102 [$M + H$]⁺. C₁₅H₁₇O₆. M 293.094.

(1R*,2R*,3S*,4S*,5S*)-5-(4-Карбоксифенил)-бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (8). Выход 1.34 г (60%), т.пл. 223–225°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2730, 2640, 2568 (ОН), 1695, 1680 (C=O, кислота), 1600 (Ar), 1450 (CH₂), 1257 (C–O), 940 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.42–1.45 м (1H, HC–C=O), 1.54–1.58 м (2H, CH₂-мостик), 2.02–2.06 м (1H, HC–C=O), 2.41–2.44 м (1H, CH), 2.58–2.61 м (1H, CH), 2.8–2.91 м (2H, CH₂), 3.54–3.56 м (1H, CH), 7.34 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.85 д (2H_{аром}, J 7.1 Гц), 12.29 уш.с (3H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.0, 33.1, 36.5, 41.1, 45.3, 45.9, 47.2, 126.5, 127.7, 128.6, 130.6, 131.5, 146.7, 167.4, 173.3, 173.5. Масс-спектр (ИЭР), m/z : 305.102 [$M + H$]⁺. C₁₆H₁₇O₆. M 305.094.

(1R,2S,4R)-4-(3,4-Дикарбоксифенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (9). Выход 2.2 г (89%), т.пл. 149–150°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3393, 2724, 2672 (ОН), 1689 (C=O, кислота), 1605,

1504 (Ar), 1252 (C–O), 973 (ОН), 820 (-1,2,4-замещение). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.71–1.75 м (2H, CH₂), 1.86–1.91 м (2H, CH₂), 2.10 д (1H, HC–C=O, J 14.6 Гц), 2.36 д (1H, HC–C=O, J 11.9 Гц), 2.42–2.47 м (2H, CH₂), 3.13–3.15 м (1H, CH–Ar), 6.88 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц), 6.94 с (1H_{аром}), 7.02 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц), 12.11 уш.с (4H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 19.5, 20.1, 24.8, 33.6, 40.8, 42.1, 42.6, 103.76, 124.4, 128.5, 130.1, 134.1, 134.2, 136.5, 144.2, 175.4. Масс-спектр (ИЭР), m/z : 336.086 [$M + H$]⁺. C₁₆H₁₆O₈. M 336.084.

(2R,3S,5R)-5-(3,4-Дикарбоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (10). Выход 1.9 г (81%), т.пл. 157–158°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3529, 3402, 3170, 2669 (ОН), 1712 (C=O, кислота), 1601 (Ar), 1257 (C–O), 937 (ОН), 847 (-1,2,4-замещение). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.49–1.55 м (2H, CH₂-мостик), 1.98–2.03 м (1H, HC–C=O), 2.34–2.37 м (1H, HC–C=O), 2.85–2.88 м (2H, CH), 2.98–3.01 м (2H, CH₂), 2.99–3.10 м (1H, CH), 3.33–3.38 м (1H, CH), 6.92 д (1H_{аром}, J 6.2 Гц), 7.01 с (1H_{аром}), 7.02 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 11.98 уш.с (4H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.5, 21.1, 25.8, 34.6, 40.9, 42.4, 42.6, 105.7, 124.5, 127.6, 130.1, 131.2, 135.1, 136.2, 136.5, 145.2, 175.5. Масс-спектр (ИЭР), m/z : 348.085 [$M + H$]⁺. C₁₇H₁₆O₈. M 348.084.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами подобраны условия синтеза новых поликарбоновых кислот, содержащих ароматический и алициклический фрагменты. Хороших результатов удалось достичь при проведении реакции алкилирования *o*-ксилола и толуола непредельными дикарбоновыми кислотами в интервале температур 40–45°C с использованием в качестве катализатора хлорида алюминия. Очистка и разделение стереоизомеров полученных кислот проводилась перекристаллизацией из 60%-ной водной уксусной кислоты. Показано, что жидкофазное каталитическое окисление позволяет синтезировать поликислоты с высоким выходом и в мягких условиях, без деструкции циклоалканового фрагмента.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фирстова Анастасия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8423-0430>

Кофанов Евгений Романович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6598-1303>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кудрявцев В.А., Хохлова А.В., Мосина В.А., Кабаков А.Е. *Радиация и риск*. **2016**, 25, 57–66.
2. Kimple R.J. *Mol. Interv.* **2010**, 10, 341–353. doi 10.1124/mi.10.6.3
3. Spalding A.C., Lawrence Th.S. *Cancer Invest.* **2006**, 24, 444–456. doi 10.1080/07357900600705706
4. Koll T.T., Feis S.S., Wright M.H., Teniola M.M., Richardson M.M., Robles A.I., Bradsher J., Capala J., Varticovski L. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, 7, 1985–1992. doi 10.1158/1535-7163.MCT-07-2104
5. Dote H., Burgan W.E., Camphausen K., Tofilon J. *Cancer Res.* **2006**, 66, 9211–9220. doi 10.1158/0008-5472.CAN-06-2181
6. Kabakov A.E., Kudryavtsev V.A., Gabai V.L. *J. Mol. Med.* **2010**, 88, 241–247. doi 10.1007/s00109-009-0562-0
7. Shevtsov M., Multhoff G., Mikhaylova E., Shibata A., Guzhova I., Margulis B. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 5284–5306. doi 10.3390/ijms20215284
8. Trepel J., Mollapour M., Giaccone G., Neckers L. *Nat. Rev. Cancer.* **2010**, 10, 537–549. doi 10.1038/nrc2887
9. Jhaveri K., Taldone T., Modi S., Chiosis G. *Biochim. Biophys. Acta.* **2012**, 1823, 742–766. doi 10.1016/j.bbamer.2011.10.008
10. Chaudhury S., Welch T.R., Blagg Br.S.J. *ChemMedChem.* **2006**, 1, 1331–1340. doi 10.1002/cmdc.200600112
11. Marcu M.G., Chadli A., Bouhouche I., Catelli M., Neckers L.M. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 37181–37186. doi 10.1074/jbc.M003701200
12. Burlison J.A., Neckers L., Smith A.B., Maxwell A., Blagg Br.S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15529–15536. doi 10.1021/ja065793p
13. Zhao H., Moroni E., Colombo G., Blagg Br.S.J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 84–88. doi 10.1021/ml400404s
14. Zhao J., Zhao H., Hall J.A., Brown D., Brandes E., Bazzill J., Grogan P.T., Subramanian Ch., Vielhauer G., Cohen M.S., Blagg Br.S.J. *Med. Chem. Commun.* **2014**, 5, 1317–1323. doi 10.1039/C4MD00102H
15. Bishop S.C., Burlison J.A., Blagg Br.S.J. *Curr. Cancer Drug Targets.* **2007**, 7, 369–388. doi 10.2174/156800907780809778
16. Garg G., Forsberg L.K., Zhao H., Blagg Br.S.J. *Chemistry.* **2017**, 23, 16574–16585. doi 10.1002/chem.201703206
17. Solit D.B., Chiosis G. *Drug Dis. Today.* **2008**, 13, 38–43. doi 10.1016/j.drudis.2007.10.007
18. Neckers L., Workman P. *Clin Cancer Res.* **2012**, 18, 64–76. doi 10.1158/1078-0432.CCR-11-1000
19. Garg G., Zhao H., Blagg Br.S.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 451–457. doi 10.1016/j.bmc.2016.11.030
20. Tikhonova T.B., Barygin O.I., Gmiro V.E., Tikhonov D.B., Magazanik L.G. *Neuropharmacology.* **2008**, 54, 653–664. doi 10.1016/j.neuropharm.2007.11.014
21. Lukomskaya N.Ya., Lavrent'eva V.V., Starshinova L.A., Zhabko E.P., Gmiro V.E., Magazanik L.G. *Neurosci. Behav. Physiol.* **2008**, 38, 421–426. doi 10.1007/s11055-008-0060-9
22. Dey S., Temme L., Schreiber J.A., Schepmann D., Frehland B., Lehmkuhl K., Strutz-Seeböhm N., Seeböhm G., Wünsch B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 138, 552–564. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.068
23. Tan B.-H., Yoshikai N. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3392–3395. doi 10.1021/ol501449j
24. Bartoli G., Cacchi S., Fabrizi G., Goggiani A. *Synlett.* **2008**, 16, 2508–2512. doi 10.1055/s-2008-1078051
25. Фирстова А.А., Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г., Данилова А.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, 66, 867–869. [Firstova A.A., Kofanov E.R., Krasovskaya G.G., Danilova A.S. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, 66, 867–869.] doi 10.1007/s11172-017-1820-x
26. Травень В.Ф. *Органическая химия: учебник для вузов в 2 т.* М.: ИКЦ «Академкнига», **2004**, 427–428.
27. Sugita K., Tamura S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3388–3391. doi 10.1246/bcsj.44.2866
28. Колобов А.В., Борисов П.В. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. техн.* **2007**, 50, 59–61.
29. Stájer G., Virág M., Szabo A.E. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 922–930. doi 10.3891/acta.chem.scand.50-0922
30. Krasnikov S.V., Obuchova T.A., Yasinskii O.A., Balakin K.V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 711–714. doi 10.1016/j.tetlet.2003.11.057
31. Бетнев А.Ф., Обухова Т.А., Ключев И.В., Красников С.В. *Изв. Вузов. Сер. хим. и хим. техн.* **2000**, 43, 73–75.
32. Hirashima I., Itoh A. *Synth.* **2006**, 11, 1757–1759. doi 10.1055/s-2006-942356
33. Sugai T., Itoh A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2931–2934. doi 10.1016/j.tetlet.2007.02.060
34. Tada N., Hattori K., Nobuta T., Miura T., Itoh A. *Green Chem.* **2011**, 13, 1669–1671. doi 10.1039/C1GC15154A
35. Беккер Х., Бергер В., Домшке Г. *Органикум.* М.: Мир. **1992**, 2, 62–69.
36. McDougall F.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1936, 58, 2585–2591. doi 10.1021/ja01303a060

Synthesis of Phenylcycloalkylpolycarboxylic Acids

A. A. Firstova*, and E. R. Kofanov

Yaroslavl State Technical University, Moskovskii prosp., 88, Yaroslavl, 150023 Russia

**e-mail: firstova.a.a@mail.ru*

Received September 7, 2022; revised November 1, 2022; accepted November 2, 2022

Synthesis previously undescribed tri- and tetracarboxylic acids containing aromatic and alicyclic fragments. It is known that some compounds with a phenylcycloaliphatic fragment are potential therapeutic agents for the treatment of cancer, Alzheimer's disease, and some other diseases.

Keywords: carboxylic acids, phenylcycloaliphatic fragment, alkylation, oxidation

ПРОБЛЕМЫ СИНТЕЗА МЕРКАПТОПРОИЗВОДНЫХ ИЗ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИФЕНИЛЕНОВ

© 2023 г. А. В. Финько^{a, b, *}, А. С. Саакян^a, В. С. Безбородов^c,
С. Г. Михалёнок^c, Р. В. Тальрозе^b

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

^b ФГБУН «Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН»,
Россия, 199991 Москва, Ленинский просп., 29

^c Белорусский государственный технологический университет, Беларусь, 220006 Минск, ул. Свердлова, 13а
*e-mail: finko.alexander@gmail.com

Поступила в редакцию 23.09.2022 г.

После доработки 30.10.2022 г.

Принята к публикации 31.10.2022 г.

Для исследования возможности создания новых анизотропных нанокомпозитов на основе органических молекул, содержащих меркаптогруппы для специфического взаимодействия с наночастицами, изучена возможность превращения гидроксипроизводных полифениленов в соответствующие тиолы.

Ключевые слова: наночастицы, анизотропные среды, жидкие кристаллы, спирты, тиолы

DOI: 10.31857/S0514749223050130, **EDN:** DRQWPH

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост исследований анизотропных нанокомпозиционных материалов, обусловленный разнообразием и широким спектром их использования — от волноводов, фотоэлектрических устройств, устройств отображения информации, устройств с контролем спонтанного излучения и лазерной генерации до биологических систем и новых поколений лекарственных препаратов [1–10].

Огромное разнообразие наночастиц (НЧ) (металлических, полупроводниковых, ферромагнитных, сегнетоэлектрических), различающихся свойствами, размером, формой; анизотропных матриц на основе хиральных и нехиральных низкомолекулярных, полимерных жидких кристаллов (ЖК), анизотропных солей, полифункциональных соединений и биополимеров; высокая потребность в наноматериалах различного целевого назначе-

ния, обладающих уникальными специфическими свойствами, способствуют расширению исследовательской деятельности по разработке новых и улучшению параметров существующих наноматериалов, особенно полученных на основе многофункциональных структурированных анизотропных, термотропных и лиотропных ЖК матриц [1].

Однако в настоящее время, к сожалению, в большинстве работ основное внимание уделяется некоторым уникальным оптическим или другим эффектам, вызываемым одним конкретным типом наночастиц, а не целенаправленному изучению закономерностей изменения эффектов в зависимости от характера среды, типа, размера и формы частиц, структуры реагента, покрывающего наночастицы.

Следует отметить, что использование анизотропных материалов, обладающих определенной структурой и характеризующихся наличием функциональных групп, например, таких как ги-

дроксильная, карбоксильная, тиольная, акрилатная, винилкетонная, является одним из наиболее эффективных способов контролируемого размещения наночастиц в среде. Локализация квантовых точек (КТ) в таких системах обусловлена ориентационной упорядоченностью анизотропных молекул, а также межмолекулярными взаимодействиями, включая дисперсионные и Ван-дер-Ваальсовы, образованием ковалентных, ионных связей между поверхностями квантовых точек и функциональными группами соединений [1].

В результате проведенных исследований [11, 12] нам удалось продемонстрировать способность анизотропных матриц, содержащих функциональные группы, взаимодействовать с наночастицами и контролировать их равномерное распределение и места локализации в объеме материала. Так, например, было показано, что использование полифениленов сходного строения как в качестве лигандов КТ, так и одновременно ЖК матриц позволяет внедрить КТ в жидкий кристалл без разрушения ЖК фазы и с сохранением термодинамических характеристик фазовых переходов. Кроме этого, было установлено, что, меняя тип ЖК матрицы, природу и количество функциональных групп, можно понять и выяснить, как структура анизотропной среды, природа функциональных групп в молекулах, взаимодействующих с поверхностью квантовых точек, влияют на свойства нанокомпозитов на основе КТ и, в частности, селенида кадмия.

В продолжение этих исследований [11, 12], учитывая их несомненную актуальность и практическую значимость, представляло интерес использовать подобные полифенилены (рис. 1) для

синтеза их меркаптопроизводных, поскольку меркаптогруппы должны способствовать специфическому взаимодействию с наночастицами и тем самым созданию новых анизотропных нанокомпозитов.

Как следует из литературных данных [1, 9, 13–14], меркаптопроизводные характеризуются высокой эффективностью взаимодействия с наночастицами золота, серебра, CdTe, другими КТ и могут способствовать равномерному распределению легированных НЧ в нематических ЖК матрицах. Целью настоящей работы является синтез гидроксипроизводных полифениленов, формулы которых приведены на рис. 1, и изучение возможности их превращения в соответствующие тиолы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействием соединения **1** с бензилхлоридом в щелочной среде был получен его «защищенный» аналог **2** с целью предотвращения нежелательных превращений фенольной группы в дальнейших реакциях (схема 1). Далее провели гидролиз сложноэфирной группы, выделив кислоту **3**, из которой синтезировали целевой фенол **4** последовательными классическими процедурами [15]: на первом этапе получили хлорангидрид, провели реакцию образования сложноэфирной группы с (S)-октан-2-олом, и затем реакцией гидрогенолиза сделали доступной фенольную группу для дальнейших трансформаций.

Последовательным прибавлением *трет*-бутоксид натрия и диметилтиокарбамоилхлорида к раствору фенола **4** в ДМФА было получено соединение **5**. Далее осуществили перегруппировку Ньюмана–Кварта [16, 17], нагревая тиокарбамо-

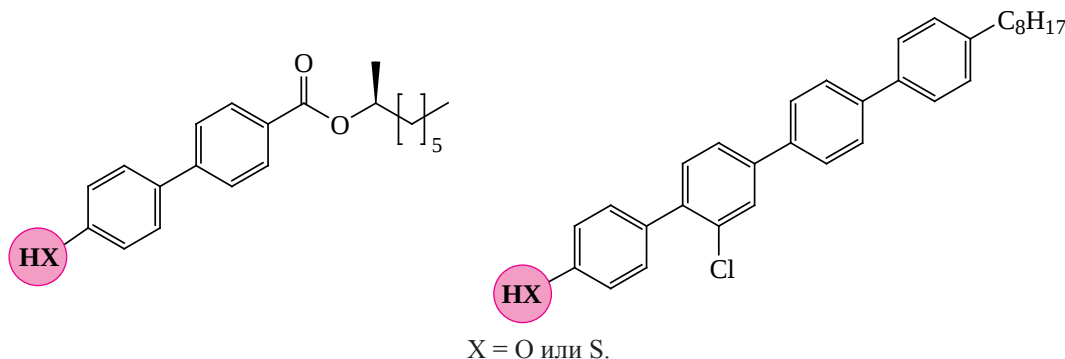
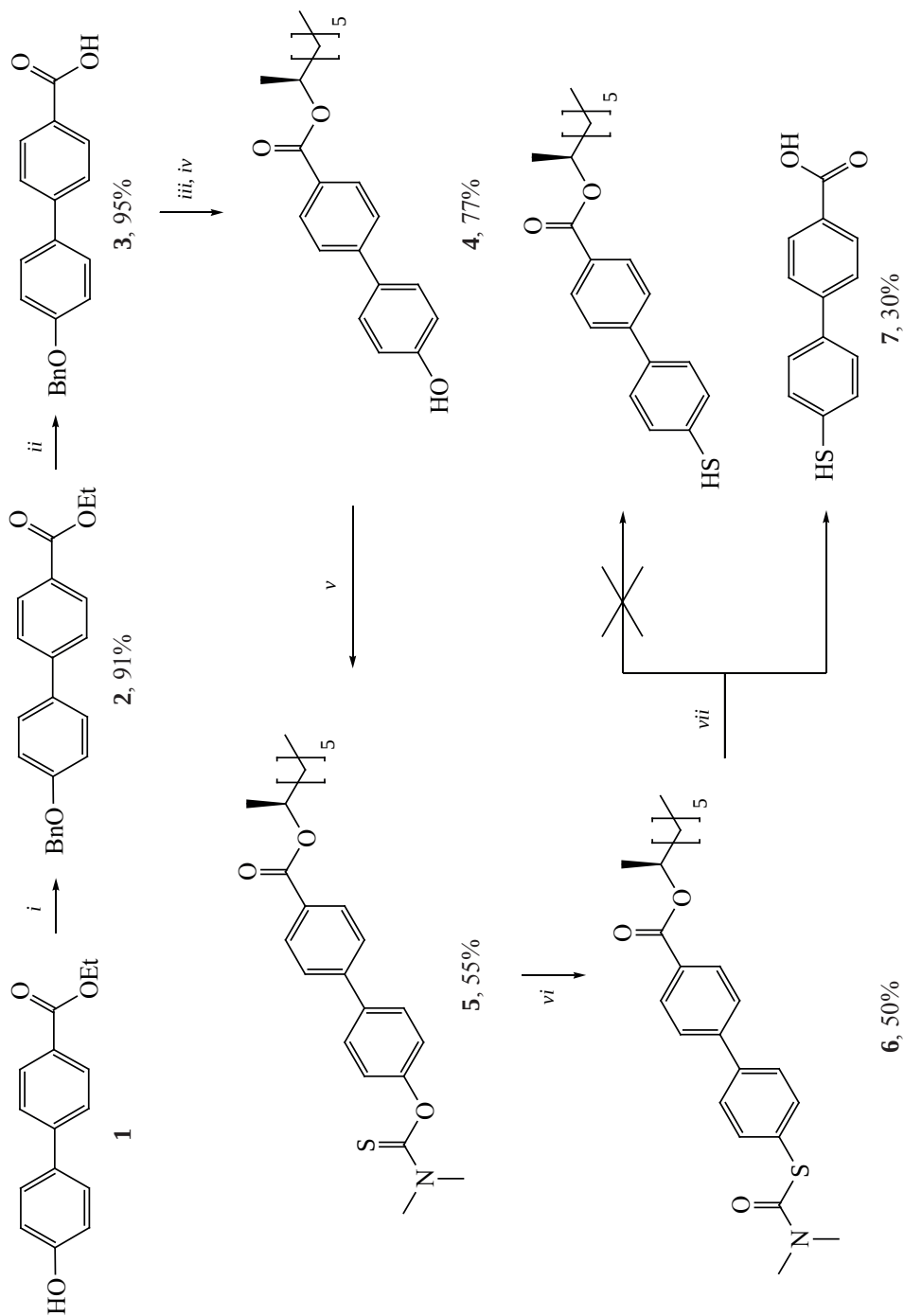


Рис. 1. Гидрокси- и меркаптопроизводные полифениленов

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, BnCl, KOH; *ii*, KOH, EtOH; *iii*, (COCl)₂, CH₂Cl₂, ДМФА; (S)-октан-2-ол, пиридин, CH₂Cl₂; *iv*, H₂, Pd/C, ацетон; *v*, диметилтиокарбамил хлорид, *t*-BuONa, ДМФА; *vi*, 260°C, Ar; *vii*, KOH, ТГФ/H₂O, 100°C.

ильное производное **5** при 260°C в течение 60 ч. Кипячением щелочного водно-органического раствора продукта перегруппировки **6** синтезировали меркаптокарбоновую кислоту **7**. На данной стадии произошел незапланированный гидролиз сложноэфирной группы, однако проведение реакции при 60°C не приводило к конверсии исходного вещества. Использование других оснований (*t*-BuONa, NaN в ТГФ) для снятия защитной группы с атома серы при комнатной температуре и при температуре кипения ТГФ (66°C) не привело к появлению каких-либо новых веществ в реакции. Спектр ЯМР ^1H совпал с литературными данными [18]. Таким образом, условия реакции снятия защитной группы с **6** приводит к гидролизу сложноэфирной группы.

Реакцией конденсации в щелочных условиях было получено соединение **9** (схема 2). Последующие ароматизация под действием пентахлорида фосфора и деалкилирование в кипящей уксусной кислоте в присутствии йодистоводородной кислоты приводят к фенолу **11**.

Синтез тиокарбамоильного соединения **12** осуществляли несколькими вариантами. К раствору фенола **11** (см. таблицу, схема 2) добавляли 1.5-эквивалентный избыток основания, перемешивали 15 мин, и далее добавляли диметилтиокарбамоил хлорид (1.5 экв). Мольные соотношения основания и диметилкарбамоил хлорида были проварьированы в сторону избытка или недостатка одного из реагентов, также осуществляли одновременную загрузку реагентов, но к полной конверсии исходного фенола данные действия не привели.

Были проведены попытки выделения продукта по следующей процедуре: реакционную смесь выливали в воду, доводили pH до 7 добавлением NH_4Cl , экстрагировали этилацетатом, упаривали, очищали методом колоночной хроматографии, элюент CHCl_3 –MeOH (10:1). Однако в процессе колоночной хроматографии появлялись новые вещества по ТСХ, что говорит о разложении компонентов реакционной смеси. Выход целевого соединения **12** после колоночной хроматографии составил не более 10%.

Отсутствие полной конверсии мы связываем с наличием в структуре исходного фенола атома

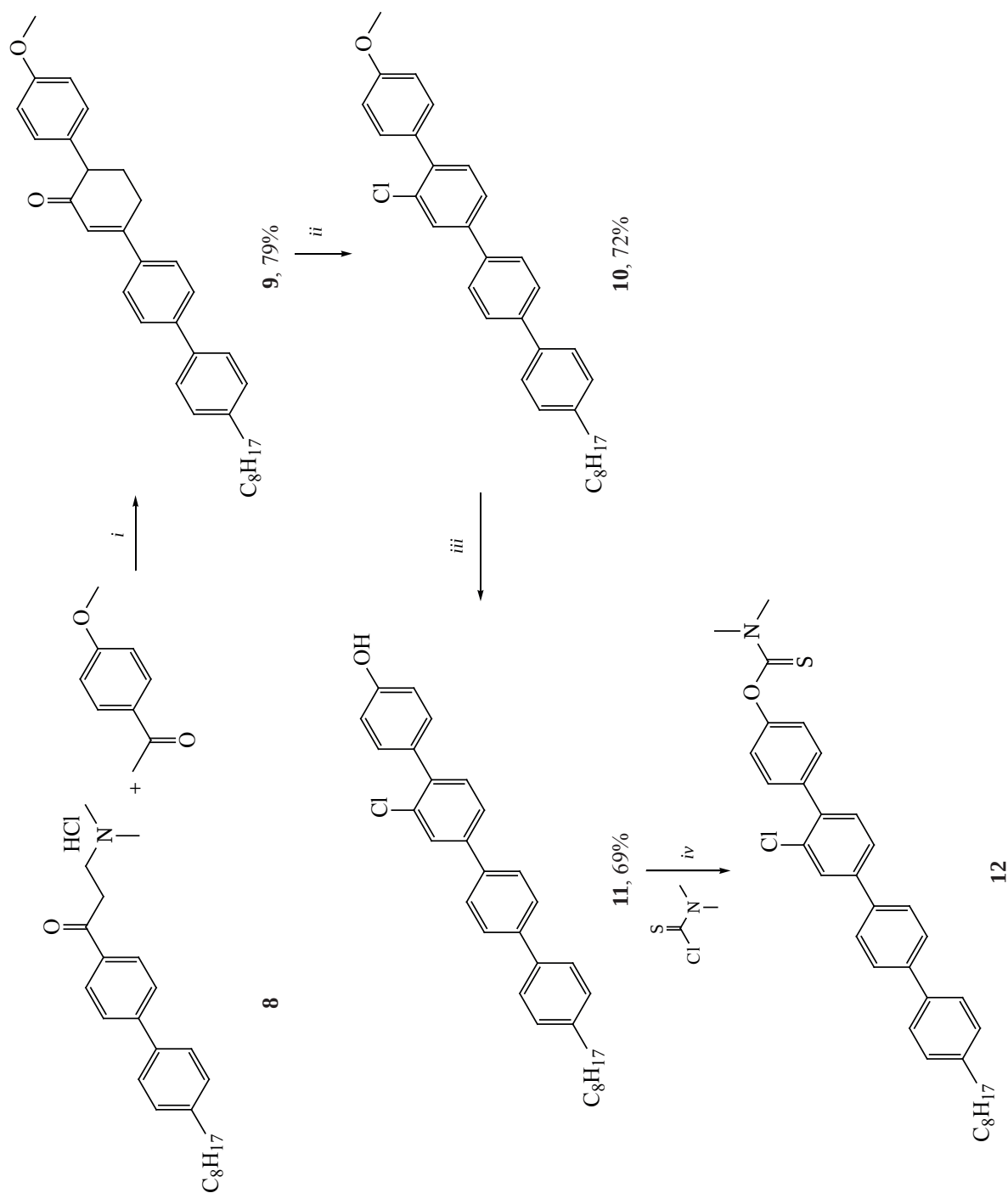
хлора в ароматической системе. Дело в том, что в условиях реакции постановки диметилтиокарбамоильной группы также может происходить нуклеофильное замещение в ароматическом кольце по атому хлора (рис. 2).

В таком случае в молекуле находятся два реакционных центра, что делает реакцию неселективной, и фенол участвует в двух параллельных, препятствующих друг другу процессах. В реакции нуклеофильного замещения образуется так называемый комплекс Мейзенгеймера, который ограничивает атаку по фенольной группе, что существенно затрудняет конверсию фенола целиком в необходимый продукт **12**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все исходные реагенты были получены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Контроль хода реакций проводили с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках Merck Silicagel 60 F₂₅₄ и Macherey-Nagel Pre-coated TLC sheets ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅₄ с закрепленным слоем силикагеля с флуоресцентным индикатором. Спектры ЯМР ^1H записывали на приборах Bruker Avance III HD и Bruker Avance-500 с рабочей частотой 400 и 500 МГц. В качестве растворителя использовали CDCl_3 (δ_{H} 7.26, δ_{C} 77.0 м.д.) и $\text{DMSO}-d_6$ (δ_{H} 2.50, δ_{C} 39.52 м.д.). Инфракрасные спектры записывали на приборе Thermo Nicolet iS₅ FTIR с 32 сканами и разрешением 4 cm^{-1} с применением нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Эксперименты по масс-спектрометрии высокого разрешения осуществляли с помощью квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра высокого разрешения TripleTOF 5600+ (AB Sciex, Канада), оснащенного источником ионизации электрораспылением TurboIon Spray и жидкостным хроматографом LC-30 «Nexera» (Shimadzu, Япония). Вводили по 0.2 мкл образца в поток 0.3 мл/мин метанола без хроматографического разделения напрямую в источник ионов. Ионизация в режиме электрораспыления в положительном и отрицательном режимах. Режим сканирования (TOFMS). ВЭЖХ-МС анализ образцов проводился с использованием жидкостного хроматографа LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) и квадрупольного хроматомасс-спектро-

Схема 2

**12**

Реагенты и условия: *i*, КОН, диоксан, 101°C; *ii*, PCl_5 , толуол, 110°C; *iii*, НІ, АсОН, 118°C; *iv*, условия реакции см. в таблице

Подбор условий реакции в синтезе **12**

Основание	Температура, °C	Растворитель	Поведение по ТСХ ^a
DABCO	25	ДМФА	—
	90	ДМФА	н.к.
NaH	25	ДМФА	—
	90	ДМФА	н.к.
	90	ДМФА	н.к.
KOH	80	Этилацетат–вода	н.к.
	90	ТГФ–вода	н.к.
<i>t</i> -BuONa	25	ДМФА	н.к.
	90	ДМФА	н.к.

^a «н.к.» – неполная конверсия, «—» –отсутствие продукта

метра LCMS-2020 (Shimadzu, Япония), оснащенного источником ионизации электрораспылением ESI. Скорость подачи подвижной фазы 1.0 мл/мин, температура колонки 40°C. Ионизацию анализов проводили в условиях электрораспыления (ESI), параметры источника: температура нагрева линии десольватации 250°C, температура нагрева узла ионизации пробы 400°C, распыляющий и осушающий газы – 1.5 л/мин, газ-завесы – 15 л/мин, напряжение на капилляре 4500 В (в отрицательном режиме –4500 В). Масс-спектры записывали в диапазоне *m/z* 170–2000, скорость сканирования 1875 мкс. Температуры плавления были определены с использованием автоматической системы OptiMelt MPA100 с программируемой температурной разверткой от 0.1°C мин^{–1} до 20°C мин^{–1} и пределом измерения 400°C с разрешением 0.1°C.

Этил 4'-(бензилокси)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (2) и 4'-(бензилокси)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (3) синтезированы согласно литературной методике [15].

Синтез (R)-1-метилгептил-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (4). К раствору кислоты (3) (4 г, 13 ммоль) в дихлорметане (50 мл)

добавили оксалил хлорид (1.29 мл, 15 ммоль) и 3 капли ДМФА. Смесь кипятили до окончания выделения газов. Избыток оксалил хлорида и дихлорметан упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в дихлорметане (50 мл), добавили пиридин (2.09 мл, 26 ммоль) и (*S*)-октан-2-ол (2.06 мл, 13 ммоль). Смесь кипятили в течение 24 ч. Окончание реакции контролировали с помощью ТСХ в системе хлороформ–метанол (10:1). Далее реакционную смесь вылили в воду и подкислили 6М соляной кислотой при перемешивании до pH 5. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия и упарили при пониженном давлении. Полученное желтоватое масло растворили в ацетоне (50 мл), добавили 10% палладий на угле (0.7 г) и пропускали поток водорода при 40°C. Окончание реакции контролировали с помощью ТСХ в системе этилацетат–петролейный эфир (1:2). Далее очистили реакционную смесь от катализатора через слой силикагеля под пониженным давлением. Фильтрат сконцентрировали, остаток перекристаллизовали из смеси ТГФ–петролейный эфир (1:10). Выход 3.26 г (77%), т.пл. 85–86°C. ИК спектр (алмаз), ν , см^{–1}: 642, 699, 721,

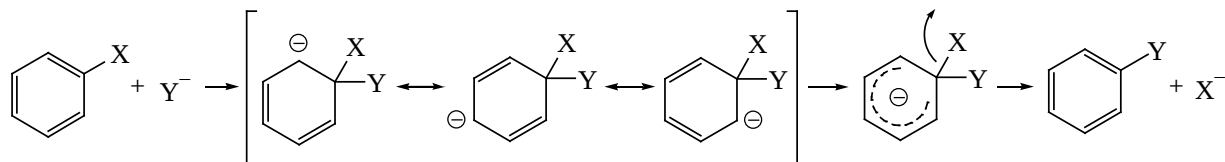


Рис. 2. Предполагаемый механизм «присоединение – отщепление» по атому хлора.

775, 817, 921, 834, 995, 1016, 1046, 1060, 1113, 1126, 1198, 1227, 1276, 1294, 1355, 1374, 1406, 1454, 1469, 1497, 1533, 1564, 1588, 1601, 1683, 2849, 2874, 2917, 2958, 3349. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 1.25–1.45 м (11H, $4\text{CH}_2 + \text{CH}_3$), 1.58–1.67 м (1H, CH_2), 1.72–1.81 м (1H, CH_2), 5.14–5.22 м (1H, CH), 5.45 с (1H, OH), 6.95 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.52 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.61 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 8.08 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 20.3, 22.7, 22.8, 25.6, 29.3, 31.9, 36.2, 72.0, 116.0 (2C), 126.6 (2C), 128.7 (2C), 129.1, 130.2 (2C), 132.8, 145.2, 156.1, 166.5. Масс-спектр (FTMS + pESI), m/z : 327.1955 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$. M 327.1955.

Синтез **(S)-1-метилгептил-4'-[(диметилкарбамотиоил)окси]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (5)**. В колбу Эрленмейера загружали фенол (600 мг, 1.84 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (265 мг, 2.76 ммоль) и ДМФА (6 мл, C 0.31 M). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к желтому раствору добавляли диметилтиокарбамоилхлорид (340 мг, 2.76 ммоль). Окончание реакции контролировали с помощью ТСХ в системе хлороформ–метанол (50:1). Через 4 ч раствор разбавляли водой (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель на ротаторном испарителе. Желтое масло очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюент – петролейный эфир–этилацетат (8:1). Бесцветное масло перекристаллизовывали из смеси ТГФ–петролейный эфир (1:10) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход 420 мг (55%), т.пл. 57–58°C. ИК спектр (алмаз), ν , см^{-1} : 702, 732, 776, 839, 1006, 1051, 1102, 1126, 1141, 1183, 1218, 1283, 1391, 1466, 1491, 1519, 1607, 1710, 2858, 2928, 2955. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 1.29–1.43 м (11H, $4\text{CH}_2 + \text{CH}_3$), 1.58–1.67 м (1H, CH_2), 1.71–1.80 м (1H, CH_2), 3.38 с (3H, CH_3), 3.48 с (3H, CH_3), 5.17–5.29 м (1H, CH), 7.17 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.63–7.66 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.10 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.2, 20.2, 22.7, 25.5, 29.3, 31.9, 36.2, 38.9, 43.4, 71.9, 123.4 (2C), 127.1 (2C), 128.2 (2C), 129.8,

130.1 (2C), 137.9, 144.6, 154.1, 166.2, 187.7. Масс-спектр (FTMS + pESI), m/z : 414.2088 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$. M 414.2097.

Синтез **(S)-1-метилгептил-4'-[(диметилкарбамоил)тио]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (6)**. В колбу Эрленмейера загружали производное диметилтиокарбамоила (5) (374 мг, 0.91 ммоль) в атмосфере аргона и нагревали до 260°C в течение 60 ч. Окончание реакции контролировали с помощью ТСХ в системе петролейный эфир–этилацетат (5:1). Желтое масло очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюент петролейный эфир–этилацетат (6:1). Выход 190 мг (50%), т.пл. 56–57°C. ИК спектр (алмаз), ν , см^{-1} : 560, 654, 685, 699, 721, 768, 826, 909, 1005, 1090, 1107, 1204, 1275, 1368, 1460, 1484, 1608, 1656, 1711, 2858, 2927. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.86–0.89 м (3H, CH_3), 1.26–1.43 м (11H, $4\text{CH}_2 + \text{CH}_3$), 1.58–1.66 м (1H, CH_2), 1.71–1.80 м (1H, CH_2), 3.05–3.12 м (6H, 2CH_3), 5.17–5.23 м (1H, CH), 7.57–7.76 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 8.11 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.2, 20.3, 22.7, 25.6, 29.3, 29.8, 31.9, 36.2, 37.1, 72.0, 127.2 (2C), 127.9 (2C), 128.9, 130.17, 130.21 (2C), 136.3 (2C), 141.1, 144.7, 166.2, 166.9. Масс-спектр (FTMS + pESI), m/z : 414.2069 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$. M 414.2097.

Синтез **4'-меркапто-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (7)**. К исходному веществу (6) (60 мг, 0.145 ммоль) добавили 1 мл метанола. KOH (16 мг, 0.319 ммоль) растворили в 1 мл H_2O и прилили к метанольному раствору. Добавили ТГФ (0.5 мл) для растворения выпавшего осадка. Нагревали смесь при 100°C в течение 2 ч. Окончание реакции контролировали с помощью ТСХ в системе петролейный эфир–этилацетат (1:1). Реакционную смесь вылили в воду и подкислили 6M раствором HCl до pH 3, далее экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель на ротаторном испарителе. Очищали методом колоночной хроматографии (элюент – этилацетат). Выход 10 мг (30%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 7.40 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.62 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.76 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.99 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц).

3-(Диметиламино)-1-(4'-октил-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-1-он гидрохлорид (8). Син-

тезирован согласно литературной методике [19]. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.89 т (3Н, CH_3CH_2 , J 7.0 Гц), 1.43–1.21 м (10Н, 5CH_2), 1.63 квинтет (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$, J 7.7 Гц), 2.62 т (2Н, CH_2Ar , J 7.7 Гц), 2.87 д [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{HN}^+$, J 2.9 Гц], 3.54–3.65 м (2Н, CH_2N), 3.72 т (2Н, CH_2CO , J 7.4 Гц), 7.26 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.55 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.66 д (2Н, H^3 , H^5 , J 8.5 Гц), 8.05 д (2Н, H^2 , H^6 , J 8.5 Гц), 12.45 с (1Н, NH).

Синтез **6-(4-метоксифенил)-3-(4-октилдифенил-4')циклогекс-2-енона (9)**. Смесь **8** (4 г, 0.1 моль), 4-метоксифенилацетона (1.64 г, 0.11 моль) и (1.4 г, 0.25 моль) КОН кипятили в 150 мл диоксана в колбе с обратным холодильником в течение 2.5–3 ч. Реакционную смесь охлаждали, подкисляли 5%-ным раствором серной кислоты до pH 5–6. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды, сушили на воздухе, перекристаллизовали из EtOAc. Выход 3.7 г (79%), т.пл. 127–128°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 т (3Н, CH_3CH_2 , J 7.0 Гц), 1.43–1.22 м (10Н, 5CH_2), 1.65 квинтет (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$, J 7.7 Гц), 2.47–2.36 м (2Н, CH_2), 2.64 т (2Н, CH_2Ar , J 7.7 Гц), 2.94–2.87 м (2Н, CH_2), 3.65 д.д. (1Н, H^6 , J 10.6, 5.1 Гц), 3.79 с (3Н, OMe), 6.64 т (1Н, H^2 , J 1.3 Гц), 6.88 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.12 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.28 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.54 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.64 с ($4\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.1, 22.7, 28.5, 29.2, 29.4, 29.5, 30.8, 31.4, 31.9, 35.6, 52.1, 55.3, 114.2 (2C), 125.2, 126.8 (2C), 127.2 (2C), 128.1 (2C), 128.2 (2C), 129.0 (2C), 131.6, 136.8, 137.3, 142.8, 142.9, 158.5, 159.2, 199.8.

Синтез **4-метокси-4'''-октил-2'-хлор-[1,1':-4',1'':4'',1''']кватерфенила (10)**. Пентахлорид фосфора (8.33 г, 0.04 моль) добавляли к раствору **9** (14 г, 0.03 моль) в 150 мл толуола. Смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании около 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, добавляли 200 мл воды и перемешивали еще 1 ч. Органический слой отделяли, промывали разбавленным раствором NaOH, водой до нейтральной среды, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали через слой силикагеля. Растворитель удаляли. Полученный продукт кристаллизовали из EtOAc. Выход 10.5 г (72%), т.пл. 135–138°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.89 т (3Н, CH_3CH_2 , J

7.0 Гц), 1.23–1.42 м (10Н, 5CH_2), 1.66 квинтет (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, J 7.7 Гц), 2.65 т (2Н, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, J 7.8 Гц), 3.86 с (3Н, OCH₃), 6.98 д (2Н, H^3 , H^5 , J 8.7 Гц), 7.27 д (2Н, $\text{H}^{3''}$, $\text{H}^{5''}$, J 8.0 Гц), 7.40 д (1Н, H^6 , J 8.0 Гц), 7.44 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.55 д.д. (1Н, $\text{H}^{5'}$, J 8.0, 1.9 Гц), 7.56 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.67 с ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.74 д (1Н, $\text{H}^{3'}$, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.1, 22.7, 29.3, 29.4, 29.5, 31.5, 31.9, 35.6, 55.3, 113.5 (2C), 125.3, 126.9 (2C), 127.3 (2C), 127.4 (2C), 128.3, 128.9 (2C), 130.6 (2C), 131.4, 131.7, 133.0, 137.7, 137.9, 138.8, 140.7, 140.9, 142.4, 159.2.

Синтез **4'''-октил-2'-хлор-[1,1':4',1'':4'',1''']кватерфенил-4-ола (11)**. Кватерфенил **10** (7.25 г, 0.015 моль) помещали в 100 мл AcOH и 10 мл 59% иодистоводородной кислоты. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 25 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Продукт экстрагировали DCM (3×50 мл), промывали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой до нейтральной среды и сушили над безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя продукт кристаллизовали из смеси толуол–гептан. Выход 4.9 г (69%), т.пл. 155–156°C. ИК спектр (алмаз), ν , cm^{-1} : 717, 812, 886, 1002, 1075, 1177, 1250, 1290, 1379, 1441, 1477, 1520, 1595, 1610, 1681, 2852, 2924, 3028, 2957, 3361. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.89 т (3Н, CH_3CH_2 , J 6.8 Гц), 1.26–1.34 м (10Н, 5CH_2), 1.62–1.68 м (2Н, CH_2), 2.66 т (2Н, CH_2 , J 7.6 Гц), 6.93 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.28 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.39–7.42 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.56–7.58 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.68 с ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.74 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.3, 22.8, 29.4, 29.5, 29.6, 31.6, 32.0, 35.8, 115.2 (2C), 125.5, 127.0 (2C), 127.4 (2C), 127.6 (2C), 128.4, 129.1 (2C), 131.0 (2C), 131.7, 131.8, 133.1, 137.9, 138.1, 138.9, 140.8, 141.1, 142.6, 155.5. Жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией (ESI/MS), m/z : 467.25 $[\text{M} - \text{H}]^-$. $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{ClO}^-$. M 467.22.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные полифенилены, несмотря на их способность к образованию ЖК фаз, оказались неэффективны для синтеза тиолов. Анализ полученных результатов приводит к выводу о том, что для реализации процесса в молекуле гидроксилсодержащего полифенилена необходимо отсутствие атомов галогенов в ароматической системе, а так-

же отсутствие функциональных групп, способных к разложению при температуре до 260°C и подвергающихся щелочному гидролизу. На каждой стадии синтеза необходима оптимизация условий в целях увеличения воспроизводимости методики и увеличения выходов целевых соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность компании Thermo Fisher Scientific, лично проф. А. Макарову за возможность поведения измерений на масс-спектрометре Orbitrap Elite и Центрам коллективного пользования Химического факультета МГУ и ИНХС РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке проекта РНФ № 20-13-00341.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Финько Александр Валериевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-9485>

Саакян Аревик Самвеловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4687-5251>

Безбородов Владимир Степанович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1903-7957>

Михалёнок Сергей Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7433-9889>

Тальрозе Раиса Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9151-5493>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shivakumar U., Mirzaei J., Feng X., Sharma A., Moreira P., Hegmann T. *Liq. Cryst.* **2011**, 38, 1495–1514. doi 10.1080/02678292.2011.605477
2. Mundoor H., Park S., Senyuk B., Wensink H., Smalyukh I. *Science*. **2018**, 360, 768–771. doi 10.1126/science.aap9359
3. Shen Y., Dierking I. *Appl. Sci.* **2019**, 9, 2512. doi 10.3390/app9122512
4. Ezhov A.A., Derikov Y.I., Chernikova E.V., Abramchuk S.S., Shandryuk G.A., Merekalov A.S., Panov V.I., Talroze R.V. *Polymer*. **2015**, 77, 113–121. doi 10.1016/j.polymer.2015.09.029
5. Rodarte A.L., Cisneros F., Hein J., Ghosh S., Hirst L.S. *Photonics*. **2015**, 2, 855–864. doi 10.3390/photonics2030855
6. Cresta V., Romano G., Kolpak A., Zalar B., Domenici V. *Polymers*. **2018**, 10, 773. doi 10.3390/polym10070773
7. Bugakov M., Boiko N., Samokhvalov P., Zhu X., Mouller M., Shibaev V. *J. Mater. Sci. C*. **2019**, 7, 4326–4331. doi 10.1039/C9TC00610A
8. Soule E.R., Milette J., Reven L., Rey A.D. *Soft Matter*. **2012**, 8, 2860–2866. doi 10.1039/C2SM07091J
9. Milette J., Cowling S.J., Toader V., Lavigne C., Saez I.M., Lennox R.B., Goodby J.W., Reven L. *Soft Matter*. **2012**, 8, 173–179. doi 10.1039/c1sm06604h
10. Mirzaei J., Urbanski M., Yu K., Kitzerow H.-S., Hegmann T. *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 12710–12716. doi 10.1039/C1JM11832C
11. Bezborodov V.S., Finko A.V., Mikhalyonok S.G., Derikov Y.I., Shandryuk G.A., Kuz'menok N.M., Arol A.S., Karpov O.N., Talroze R.V. *Liq. Cryst.* **2021**, 48, 1544–1554. doi 10.1080/02678292.2021.1884912
12. Merekalov A.S., Shandryuk G.A., Bezborodov V.S., Otmakhova O.A., Mikhalyonok S.G., Kuz'menok N.M., Arol A.S., Osipov M.F., Talroze R.V. *J. Mol. Liq.* **2019**, 276, 588–594. doi 10.1016/j.molliq.2018.12.036
13. Priscilla P., Malik P., Supreet, Kumar A., Castagna R., Singh G. *Crit. Rev. Solid State Mater. Sci.* **2022**, 48, 57–92. doi 10.1080/10408436.2022.2027226
14. Milette J., Toader V., Soulé E.R., Lennox R.B., Rey A.D., Reven L. *Langmuir*. **2013**, 29, 1258–1263. doi 10.1021/la304189n
15. Żurowska M., Filipowicz M., Czerwiński M., Szala M. *Liq. Cryst.* **2019**, 46, 299–308. doi 10.1080/02678292.2018.1499147
16. Newman M.S., Karnes H.A. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3980–3984. doi 10.1021/jo01350a023
17. Kwart H., Evans E.R. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 410–413. doi 10.1021/jo01340a015
18. Faucher A.-M., White P.W., Brochu C., Grand-Maître C., Rancourt J., Fazal G. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 18–21. doi 10.1021/jm034206x
19. Sasnouski G., Lapanik V., Bezborodov V., Dabrowski R., Dziaduszek J. *Phase Transit.* **2014**, 87, 783–789. doi 10.1080/01411594.2014.893341

Problems of Synthesis of Mercapto Derivatives from Corresponding Hydroxy Derivatives of Polyphenylenes

A. V. Finko^{a, b, *}, A. S. Saakian^a, V. S. Bezborodov^c, S. G. Mikhalyonok^c, and R. V. Talroze^b

^a *Moscow State University, Faculty of Chemistry, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia*

^b *A.V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences,
Leninsky prosp., 29, Moscow, 199991 Russia*

^c *Belarusian State Technological University, ul. Sverdlova, 13a, Minsk, 220006 Belarus*

**e-mail: finko.alexander@gmail.com*

Received September 23, 2022; revised October 30, 2022; accepted October 31, 2022

In order to study the possibility of creating new anisotropic nanocomposites based on organic molecules containing mercapto groups for specific interaction with nanoparticles, the possibility of converting hydroxy derivatives of polyphenylenes into the corresponding thiols was studied.

Keywords: nanoparticles, anisotropic media, liquid crystals, alcohols, thiols

СИНТЕЗ БРОМИДОВ 1-АЛЛИЛ-*N,N*-ДИАЛКИЛ-, 1-АЛЛИЛ-ПЕНТАМЕТИЛЕН- И 1-АЛЛИЛ-СПИРО-4-ФЕНИЛ-3а,4-ДИГИДРОБЕНЗО[*f*]ИЗОИНДОЛИНИЯ НА ОСНОВЕ КАТАЛИЗИРУЕМОЙ ОСНОВАНИЕМ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ

© 2023 г. Э. О. Чухаджян, Л. В. Айрапетян*, А. С. Мкртчян, А. К. Алоян, Г. А. Паносян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Институт органической химии, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26
e-mail: shhl@mail.ru

Поступила в редакцию 20.10.2022 г.

После доработки 26.10.2022 г.

Принята к публикации 27.10.2022 г.

Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией бромидов *N,N*-диметил-, *N,N*-диэтил-, пентаметилен- и спиро[1-аллил](3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония синтезированы бромиды 1-аллил-*N,N*-диалкил-, 1-аллил-пентаметилен- и 1-аллил-спиро-4-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолиния с высокими выходами. Наряду с циклизацией на 8–10% имели место также побочные реакции.

Ключевые слова: биоактивные бромиды изоиндолиния, внутримолекулярная циклизация, изомеризация, механизм циклизации

DOI: 10.31857/S0514749223050142, **EDN:** DRTXGO

ВВЕДЕНИЕ

Внутримолекулярное циклоприсоединение Дильса–Альдера чрезвычайно важно для образования встречающихся в природе полициклических колец. Реакция обеспечивает легкий доступ к полициклическим соединениям с высокой степенью стереоселективности. Еще в 1970 г. ак. А.Т. Бабаян, проф. Э.О. Чухаджян с сотр. проводили исследования, благодаря которым было обнаружено, что четвертичные аммониевые соли, в молекулах которых β,γ -непредельные группы сочтены с ениновым фрагментом подвергаются внутримолекулярной циклизации типа диенового синтеза в присутствии каталитических количеств водной щелочи. Многочисленные примеры внутримолекулярного циклоприсоединения соединений, в молекулах которых β,γ -непредельные группы сочтены с ениновым фрагментом, свидетельству-

ют о препаративной ценности этого варианта для региоселективного и стереоселективного синтеза аннелированных и мостиковых кольцевых систем. Комплекс физических и физико-химических методов позволил получить более полную информацию о механизме реакции. Знание механизма реакции позволяет контролировать процесс, создавая условия для образования целевого продукта с максимальным выходом за счет подавления нежелательных побочных реакций.

В настоящей работе мы попытались установить влияние аллильной группы, находящейся в первом положении -3-фенилпроп-2-инильного фрагмента на циклизацию. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация типа диенового синтеза непредельных аммониевых солей позволяет получить конденсированные аналоги дигидробензо[*f*]изоиндолиниевых солей, обладающих выражен-

ной фармакологической активностью. Ранее были синтезированы биологически активные бромистый *N,N*-диметил-1-аллил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолия, обладающий выраженным сердечно-сосудистым действием [1], бромид *N,N*-диэтил-4-фенил-3а,4-дигидронафто[*f*]изоиндолия с высокой антиноцицептивной активностью [2].

Бромиды *N,N*-диалкил-3а,4-дигидроизоиндолия, -бензо[*f*]изоиндолия и их конденсированные аналоги, синтезированные ранее [3], обладают выраженной фармакологической активностью, которая защищена авторскими свидетельствами СССР [4–12], а также патентами республики Армении [13, 14].

Исследования, проведенные нами, позволили получить соли 1-аллил-*N,N*-диалкил-, 1-аллилпентаметилен- и 1-аллил-спиро-4-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолия, в молекулах которых имеются три асимметрических атома углерода, то есть они состоят из шести оптических диастереоизомеров. Диастереоизомеры, в отличие от энантиомеров, не являются зеркальными отображениями и обладают различными физическими и химическими свойствами. Стереоспецифичность диастереомеров особенно важная характеристика биологических систем. Изомеры привлекают исследователей большинства мировых научных центров в качестве строительных блоков в синтезе биологически активных веществ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

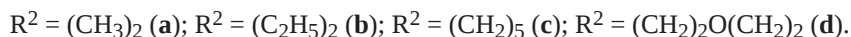
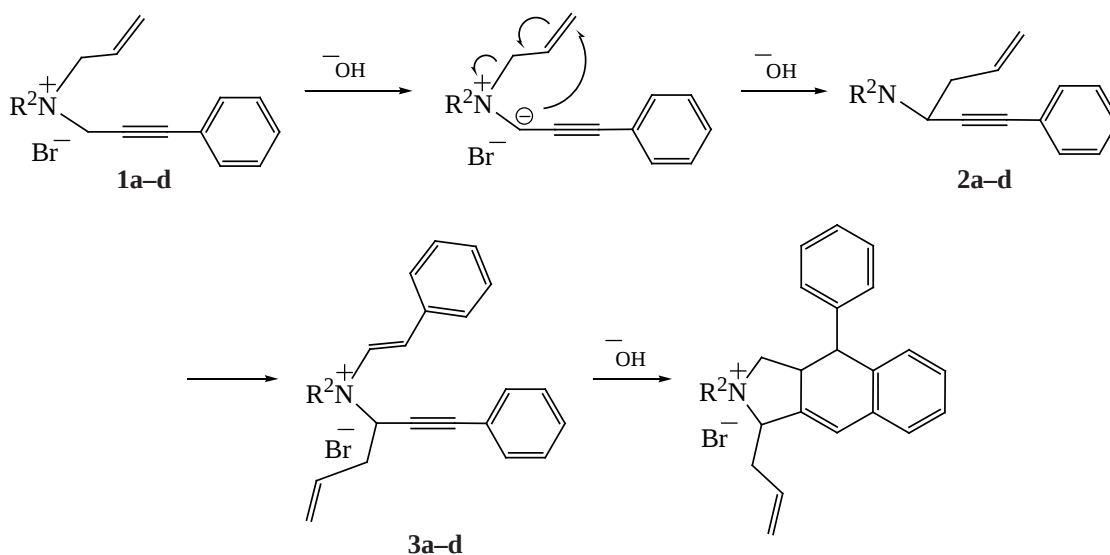
Продолжая изучение катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации, было установлено влияние аллильной группы, находящейся в первом положении -3-фенилпроп-2-инильного фрагмента, на циклизацию.

Для синтеза испытуемых солей перегруппировкой Стивенса бромистого *N,N*-диметил-, -диэтил-, -пентаметилен- и спиро-1-аллил(3-фенилпроп-2-инил)аммония **1a–d** синтезированы *N,N*-диметил-, -диэтил(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)амины **2a**, **b** и [1-аллил](3-фенилпроп-2-инил)пиперидиний и -морфолиний **2c**, **d**. Взаимодействием аминов **2a–d** с бромистым 3-фенилпроп-2-енилом были получены испытуемые исходные соли *N,N*-диметил-, -диэтил-, -пентаметилен- и спиро[1-аллил](3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония **3a–d** и изучено их поведение по отношению к каталитическим количествам водной щелочи (схема 1).

Ранее было показано, что бромиды диалкилпропаргил(3-фенилпроп-2-инил)аммония, в отличие от аллильных аналогов, подвергаются циклизации при комнатной температуре в условиях основного катализа с саморазогреванием [15].

Для получения новых потенциально биоактивных бромидов дигидробензо[*f*]изоиндолия [15], а также новых данных, подтверждающих меха-

Схема 1



низм циклизации, предложенный ранее [16–19], были синтезированы бромиды -(3-фенилпроп-2-енил)[(1-аллил)3-фенилпроп-2-инил]аммония и изучено их поведение в условиях основного катализа. Установлено, что соли **3a–d** в присутствии 3 N водного раствора водной щелочи в молярном соотношении соль–щелочь 5:1 подвергаются внутримолекулярной циклизации, однако, в отличие от других арильных аналогов, в случае которых реакционная смесь нагревается в течение 2–2.5 ч при 80–85°C [15], циклизация солей **3a–d** реализуется в мягких условиях. Так, при циклизации соли **3a** смесь нагревается при 40–45°C в течение 10–15 мин. В этом случае гетерогенная система превращается в гомогенную, и температура реакционной смеси сразу поднимается до 50°C. Для обеспечения полноты реакции содержимое реакционной колбы приблизительно 1–1.5 ч нагревается при 60–62°C. Затем фильтрованием выделяется циклическая соль **4a** с 70% выходом. В случае солей **3b–d** при нагревании при 40–45°C гетерогенная система моментально превращается в гомогенную, и температура реакционной смеси сразу поднимается до 50°C, а в реакционной смеси наблюдается образование слоя. Фильтрованием выделяют циклические продукты **4b–d** с общими выходами 72–76%.

Следует отметить, что после циклизации солей **3a–d** во всех случаях реакционная смесь экстрагируется эфиром для выделения побочных продуктов. По титрации эфирного экстракта установлено образование вторичного аминного продукта (5–10%), который невозможно было идентифицировать.

В литературе описывается получение лишь диметил-1-аллил-3-фенилпроп-2-инильного амина, который был получен очень сложным путем [20].

Так как в молекулах солей **4a–d** имеются три асимметрических атома углерода, следовательно, они состоят из шести оптических диастереоизомеров. Все попытки разделить их фракционной кристаллизацией не увенчались успехом.

Проведенные исследования подтверждают истинность предложенного ранее механизма циклизации, согласно которому щелочь является движущей силой циклизации, протекающей по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки [16–18]. Под действием гидрок-

сильной группы β-углеродного атома диенового фрагмента имеет место электронный сдвиг по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки.

Наличие аллильной группы в третьем положении фенилпроп-2-инильного фрагмента стерически затрудняет атаку на β-углеродный атом диенового фрагмента, поэтому затрудняется процесс циклизации и понижается выход циклического продукта, по сравнению с 3-фенилпроп-2-инильными аналогами, в случае которых фенильная группа, находящаяся в третьем положении аллильного звена, благоприятно действует на циклизацию. В результате образуются бромиды -3a,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина [19].

Структура испытуемых солей **1a–d** и циклических продуктов **4a–d** установлена ЯМР ¹H и ¹³C спектральными методами. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР применены методы двойного резонанса, а также двумерные корреляционные методы DEPT, HMQC, NOESY.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian Mercury 300 VX(USA) (300 и 75 МГц соответственно) в смеси DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3, внутренний стандарт TMC. Элементный анализ проведен на компактном элементном анализаторе vario MICRO cube, анализ содержания ионов Br[–] проводили методом Абрамяна и Саргсяна [21]. Температуры плавления определены на приборе VEB Wägetechnik Rapido Radebeul Betriebdes VEB Kombinat NAGEMA DDR. Чистоту циклических солей контролировали методом ТСХ на пластинках Sulifol UV-254, элюент *n*-BuOH–EtOH–H₂O–AcOH, 10:2:1:5, проявление парами йода.

Исходные амины [*N,N*-диметил-, *N,N*-диэтил(3-фенилпроп-2-инил)амины и -пиперидин], за исключением морфолинивого аналога [(3-фенилпроп-2-инил)морфолин], были синтезированы известным способом [19], соли **1a–d** и амины перегруппировки Стивенса **2a–c** были получены согласно [22]. Отметим, что 1-аллил(3-фенилпроп-2-инил)морфолин (**1d**) был получен нами впервые перегруппировкой Стивенса.

Синтез 1-аллил(3-фенилпроп-2-инил)морфолина (1d). К тщательно перемешиваемой

смеси, состоящей из порошкообразных бромида **1-аллил(3-фенилпроп-2-инил)морфолина** (8 ммоль) и 1.46 г (16 ммоль) КОН, прибавляли несколько капель метанола. Реакция протекала при саморазогревании. После стояния при комнатной температуре в течение 30–40 мин смесь экстрагировали эфиром (2×50 мл). Эфирный экстракт промывали водой. Образец эфирного экстракта при встряхивании в воде титровали 0.1 н раствором H_2SO_4 . Титрованием в эфирном экстракте определили 6.96 ммоль амина (87%). Экстракт подкисляли 20% раствором HCl. Хлоргидратный слой нейтрализовали раствором КОН и экстрагировали эфиром (3×40 мл). Экстракт промывали водой и сушили $MgSO_4$. После удаления эфира амин подвергали вакуумной перегонке.

1-Аллил(3-фенилпроп-2-инил)морфолин (2d). Выход 2.1 г (73%), медообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3030, 730, 690 (монозамещенное бензольное кольцо), 1645–1640 (концевая винильная группа), 840, 810 (*n*-замещенное ароматическое кольцо). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 2.42–2.53 м [4H, $N(CH_2)_2$], 2.62–2.70 м (2H, CH_2), 3.52 т (1H, CHN , J 7.6 Гц), 3.57–3.69 м [4H, $O(CH_2)_2$], 5.06 д.д.т (1H, $=CH_2$, J 10.2, 2.0, 1.1 Гц), 5.13 д.д.т (1H, $=CH_2$, J 17.1, 2.0, 1.5 Гц), 5.90 д.д.т (1H, $=CH$, J 17.1, 10.2, 6.9 Гц), 7.27–7.32 м (3H) и 7.35–7.42 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 36.8 (CH_2), 49.0 [$N(CH_2)_2$], 57.0 (NCH), 66.0 [$O(CH_2)_2$], 85.8 и 86.0 ($C\equiv C$), 116.1 ($=CH_2$), 122.5, 127.4 (C''), 127.6 (C'), 131.0 (C''), 134.5 ($=CH$). Найдено, %: C 79.75; H 8.05; N 5.93; Br 22.77. $C_{16}H_{19}NO$. Вычислено, %: C 79.63; H 7.94; N 5.80.

Получение бромидов *N,N*-диметил-, -диэтил-, -пентаметилен- и спиро(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония 3a–d (общая методика). К 22 ммоль *N,N*-диметил-, *N,N*-диэтил-(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)амин, (1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)пиперидиния и –морфолина, полученных в результате перегруппировки Стивенса, в смеси MeCN и абс. эфира (10 и 8 мл соответственно) добавляют 3.9 г (33 ммоль) бромистый 3-фенилпроп-2-енил, при этом наблюдается небольшое саморазогревание. На следующий день выделяли соли **2a–d**.

Бромид *N,N*-диметил(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония

(3a). Выход 5.1 г (58%), белые кристаллы, т.пл. 75°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 2.66–2.77 м (1H) и 3.06–3.15 м (1H, CH_2), 2.89 с (6H, NMe_2), 4.53 уш.д.д (1H, J 13.1, 7.6 Гц) и 4.61 уш.д.д (1H, J 13.1, 7.6 Гц), 5.08 д.д (1H, CH , J 10.7, 4.0 Гц), 5.26 д.д.т (1H, $=CH_2$, J 10.2, 1.5, 1.2 Гц), 5.40 д.д.т (1H, $=CH_2$, J 17.1, 1.5, 1.2 Гц), 5.85–5.99 м (1H, $CH=CH_2$), 6.57 д.т (1H, $CH_2CH=CH$, J 15.6, 7.6 Гц), 7.09 д (1H, $CH_2CH=CH$, J 15.6 Гц), 7.26–7.45 м (6H), 7.52–7.61 м (4H, $2C_6H_5$). Спектр ЯМР ^{13}C (75.46 МГц, ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 32.9 (CH_2), 47.2 и 47.8 (NMe_2), 64.1 (CH), 64.6 (NCH_2), 80.4 и 91.4 ($C\equiv C$), 115.8 (CH), 119.3 ($=CH_2$), 120.2, 127.0 (2CH), 128.0 (4CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 131.4 (CH), 131.5 (2CH), 135.0, 141.4 (CH). Найдено, %: C 69.82; H 6.72; N 3.66; Br 26.09. $C_{23}H_{26}NBr$. Вычислено, %: C 69.7; H 6.61; N 3.53; Br 20.31.

Бромид *N,N*-диэтил(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (3b). Выход 5.6 г (60%), белые кристаллы, т.пл. 83–85°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.51 т (3H, J 7.1 Гц), 2.76 д.д.д (CH_2 -All, J 13.1, 11.0, 7.9 Гц) и 3.29 д.д.д (CH_2 -All, J 13.1, 5.8, 3.3 Гц), 3.72–3.86 м, 4.44–4.57 м ($CH_2CH=CH$), 4.95 д.д (CH , J 11.0, 3.3 Гц), 5.25 и 5.41 д.д.т ($=CH_2$, J 10.0, 1.4, 1.4 Гц) и 5.41 д.д.т ($=CH_2$, J 17.0, 1.4, 1.4 Гц), 5.95 ($CH=CH_2$), 6.59 д.т ($CH_2CH=CHPh$), 7.18 д (J 15.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75.46 МГц, ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 8.6 (CH_3), 8.7 (CH_3), 33.3 (CH_2), 38.9 (CH_2), 39.2, 39.5, 39.8, 40.1, 53.3 и 53.5 (NCH_2CH_3), 60.3 (NCH_2), 61.2 (CH), 81.4 и 91.2 ($C\equiv C$), 116.6 (CH), 119.2 ($=CH_2$), 120.3 (CH), 127.0 (CH), 128.1 (4CH), 128.9 (CH), 131.3 (CH), 131.7 (CH), 135.1 (2CH), 140.2 (CH). Найдено, %: C 70.88; H 7.23; N 3.44; Br 18.98. $C_{25}H_{30}NBr$. Вычислено, %: C 70.75; H 7.12; N 3.30; Br 18.83.

Бромид 2,2-пентаметилен(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (3c). Выход 5.9 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 65°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. Смесь изомеров. Найдено, %: C 71.69; H 7.05; N 3.34; Br 18.42. $C_{26}H_{30}NBr$. Вычислено, %: C 71.55; H 6.93; N 3.21; Br 18.31.

Бромид спиро(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (3d). Выход 6.7 г (70%), белые кристаллы, т.пл. 138–140°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. Смесь изомеров. Найдено, %: C 68.62; H 6.55; N 3.31; Br 18.38. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ONBr}$. Вычислено, %: C 68.49; H 6.44; N 3.19; Br 18.23.

Циклизация бромистого *N,N*-диметил(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (4a) (общая методика). 42 ммоль соли **3a** растворили в 4 мл воды, соль не растворилась, затем прибавляли 0.3 мл 3 н водного раствора едкого калия, получили гетерогенную систему. Реакционную смесь нагревали при 40–45°C в течение 10–15 мин, в этих условиях гетерогенная система превращается в гомогенную, и температура реакционной смеси поднимается приблизительно до 50°C. Для обеспечения полноты реакции содержимое реакционной колбы приблизительно 1.5 ч нагревается при 60–62°C. После стояния при комнатной температуре, 30–40 мин, из водного раствора фильтрованием выделяется циклическая соль.

Бромид *N,N*-диметил(1-аллил-3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (4a). Выход 11.6 г (70%), белые кристаллы, т.пл. 253–255°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. По данным ЯМР ^1H , в основном, получается два диастереоизомера в соотношении 78:22. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 2.69–2.88 м (1H) и 2.92–3.08 м (1H, CH_2 All), 3.00 с (2.3H) и 3.17 с (0.7H, CH_3), 3.30 с (0.7H) и 3.35 с (2.3H, CH_3), 3.55–3.76 м (2H), 3.81–3.92 м (1H, CHCH_2N), 4.15 д (0.8H, J 14.0 Гц) и 4.16 д (0.2H, CHPh , J 14.4 Гц), 4.87–4.93 м (0.2H) и 4.98–5.06 м (0.8H, CHN), 5.29 д.д.т (0.2H, J 10.4, 1.5, 1.5 Гц) и 5.31 д.д.т (0.8H, $=\text{CH}_2$, J 10.2, 1.4, 1.4 Гц), 5.42 д.д.т (0.2H, J 17.3, 1.5, 1.4 Гц) и 5.45 д.д.т (0.8H, $=\text{CH}_2$, J 17.2, 1.5, 1.5 Гц), 5.95–6.13 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.51 уш.д (0.2H, $J \approx 7.5$ Гц) и 6.53 уш.д (0.8H, C_6H_4 , $J \approx 7.5$ Гц), 6.72 уш.т (0.8H, $J \approx 2.3$ Гц) и 6.74 уш.т (0.2H, $\text{CH}=\text{C}$, $J \approx 2.3$ Гц), 7.03–7.09 м (1H, C_6H_4), 7.15–7.24 м (2H_{аром}), 7.32–7.47 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (75.46 МГц, $\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 31.6 (CH_2), 40.2 (CH), 45.6 (NCH_3), 48.4 (CHPh), 51.1 (NCH_3), 68.1 (NCH_2), 74.9 (NCH), 118.8 ($=\text{CH}_2$), 121.6 ($\text{CH}=\text{C}$), 126.2 (CH), 126.5 (2CH),

126.5 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (2CH), 132.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 133.4, 137.6, 139.1, 139.5. Найдено, %: C 69.81; H 6.74; N 3.68; Br 20.29. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NBr}$. Вычислено, %: C 69.7; H 6.61; N 3.53; Br 20.16.

Циклизация бромистого *N,N*-диэтил-, -пентаметилен и спиро(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония 4b–d (общая методика). К смеси, состоящей из 4 мл воды и 42 ммоль соли **3b–d**, прибавили 0.3 мл 3 н водного раствора едкого кали. Гетерогенная система моментально превращается в гомогенную, и температура реакционной смеси сразу поднимается до 50°C, после чего наблюдается образование слоя в реакционной смеси – образование циклических продуктов **4b–d**.

Для нейтрализации KOH к реакционной смеси в незначительном количестве добавили раствор HBr. Водный слой отделили от органической части. К органической части добавили спирт (2 раза по 15 мл) и отгоняли под низким давлением. Из спиртового раствора по частям осаждали циклическую соль в абсолютном эфире или при стоянии при комнатной температуре в спиртовом растворе оседали кристаллы циклической соли. Фильтрованием выделяли кристаллы циклических солей **4b–d**, в молекулах которых имеются три асимметрических атома углерода, следовательно, они состоят из шести оптических диастереоизомеров. Все попытки их разделить фракционной кристаллизацией не увенчались успехом.

Бромид *N,N*-диэтил(1-аллил-3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (4b). Выход 12.8 г (72%), белые кристаллы, т.пл. 157–160°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. По данным ЯМР ^1H , в основном, получается смесь диастереоизомеров. Найдено, %: C 70.87; H 7.25; N 3.41; Br 18.97. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NBr}$. Вычислено, %: C 70.75; H 7.12; N 3.30; Br 18.83.

Бромид 2,2-пентаметилен(1-аллил-3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (4c). Выход 13.4 г (73%), желтые кристаллы, т.пл. 217–220°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. По данным ЯМР ^1H , в основном, получается смесь диастерео-

изомеров. Найдено, %: С 71.69; Н 7.05; N 3.36; Br 18.46. $C_{26}H_{30}NBr$. Вычислено, %: С 71.55; Н 6.93; N 3.21; Br 18.31.

Бромид спиро(1-аллил-3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (4d). Выход 14 г (76%), кристаллы молочного цвета, т.пл. 223–225°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. По данным ЯМР 1H , в основном, получается смесь диастереоизомеров. Найдено, %: С 68.62; Н 6.55; N 3.32; Br 18.37. $C_{25}H_{28}ONBr$. Вычислено, %: С 68.49; Н 6.44; N 3.19; Br 18.23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проделанных исследований получены данные, утверждающие механизм циклизации, предложенный ранее, согласно которому ениновая группа непосредственно вовлекается в циклизацию в качестве диенового фрагмента. Под действием гидроксильной группы β -углеродного атома диенового фрагмента имеет место электронный сдвиг по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки. То обстоятельство, что наличие фенильной группы в диенофильном фрагменте облегчает процесс циклизации соответствует литературным данным [16–18], согласно которым, при увеличении электрофильности в диенофильном фрагменте и нуклеофильности диена, облегчается диеновый синтез. Наличие аллильной группы в третьем положении -3-фенилпроп-2-инильного фрагмента стерически затрудняет атаку на β -углеродный атом диенового фрагмента, тем самым затрудняется электронный сдвиг по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки.

Проведенные исследования дали возможность получить новые сведения о механизме циклизации, предложенном ранее лабораторией [18]. Синтезированы новые потенциально биоактивные производные дигидробензо[*f*]изоиндолиниевых солей – соединений, синтез которых другими химическими способами трудно осуществить.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Мкртчян Айарпи Самвеловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1473-6516>

Алоян Ани Казаровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-6482>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Акопян В.П., Чухаджян Эл.О., Манасян Л.А. А.С. 1047141 (1981). СССР.
2. Manjikyan A.P., Ayvazyan M.A., Chukhadzhyan E.H., Zhamharyan A.G. *Med.Sci. Ed.* **2019**, 28, 19–20.
3. Чухаджян Э.О. ХТС. **1993**, 29, 435–449. [Chukhadzhyan E.O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 363–376.] doi 10.1007/BF00529871
4. Бабаян А.Т., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г. А.С. 849744 (1980). СССР.
5. Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Саратиков А.С., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Лившиц Н.С., Симак Л.В. А.С. 961310 (1981). СССР.
6. Бабаян А.Т., Акопян В.П., Мирзоян С.А., Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г. А.С. 860455 (1980). СССР.
7. Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Акопян В.П., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г. А.С. 1009059 (1981). СССР.
8. Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Лазарева Д.Н., Абдулина Р.Н., Зарудий Ф.С. А.С. 1045590 (1982). СССР.
9. Бабаян А.Т., Габриелян Э.С., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Манасян Л.А., Балян Л.С. А.С. 930881 (1980). СССР.
10. Бабаян А.Т., Габриелян Э.С., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Манасян Л.А., Балян Л.С. А.С. 959395 (1980). СССР.
11. Бабаян А.Т., Алексанян Р.А., Чухаджян Э.О., Габриелян Г.Л., Асатрян Т.О. А.С. 718445 (1980). СССР. *Б.И.* **1980**, № 8.
12. Бабаян А.Т., Алексанян Р.А., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Габриелян Г.Л., Асатрян Т.О. А.С. 767096 (1980). СССР. *Б.И.* **1980**, № 36.
13. Чухаджян Э., Шахатуни К., Чухаджян Эл., Бабаян А., Самвелян В., Акопян В., Джанполадян Е., Хое-тян Е. Патент РА 573 А2 (1999). Арм. № 2.
14. Чухаджян Э., Шахатуни К., Чухаджян Эл., Акопян В., Самвелян В., Геворкян Н., Акопян А., Балян Л., Едигарова Л. Патент РА 574 А2 (1999). Арм. № 2.

15. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О. *Химия в интересах устойчив. Развития*. **2013**, 21, 279–290. [Chukhajian E.O., Shahkhatuni K.G., Chukhajian El.O. *Chem. Sustainable Dev.* **2013**, 21, 263–274.]
16. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Киноян Ф.С. *ЖОрХ*. **2005**, 41, 369–371. [Chukhadzhyan E.O., Gevorgyan A.R., Kinoyan F.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 358–360.] doi 10.1007/s11178-005-0170-6
17. Чухаджян Э.О., Налбандян М.К., Геворкян А.Р., Киноян Ф.С. *Арм. хим. ж.* **2007**, 60, 83–86.
18. Chukhajian E.O., Nalbandyan M.K., Gevorgyan H.R., Chukhajian El.O., Panosyan H.A., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 687–691. doi 10.1002/jhet.5570450309
19. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2013**, 49, 1367–1374. [Chukhajian E.O., Ayrapetyan L.V., Panosyan H.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 1274–1280.] doi 10.1007/s10593-013-1375-1
20. Jemison R.W., Trevor L., David O.W., and Sutherland O. *J. Chem. Soc., Perkin I.* **1980**, 1436–1442.
21. Абрамян А.А. *Количественный микроэлементарный анализ органических соединений*. Ред. А.А. Абрамян. Ереван: Айпетрат. **1963**, 178–182.
22. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Хачатрян А.А. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 519–527. [Chukhadzhyan Em.O., Gevorgyan H.R., Shahkhatuni K.G., Chukhadzhyan El.O., Ayrapetyan L.V., Khachatryan A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 517–525.] doi 10.1134/S1070428018040012

Synthesis of 1-Allyl-*N,N*-dialkyl-, 1-Allyl-pentamethylene- and 1-Allyl-spiro-4-phenyl-3a,4-dihydrobenzo[*f*]isoindoliniumbromides on the Basis of Base-Catalyzed Intramolecular Cyclization

E. O. Chukhadzhyan, L. V. Ayrapetyan*, A. S. Mkrtchyan, A. K. Aloyan, and G. A. Panosyan

Institut of Organic Chemistry of the Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NA S of Republic of Armenia, prosp. Azatutyan 26, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: shhl@mail.ru

Received October 20, 2022; revised October 26, 2022; accepted October 27, 2022

Base-catalyzed intramolecular cyclization of *N,N*-dimethyl-, *N,N*-diethyl-, pentamethylene- and spiro[1-allyl]-(3-phenylprop-2-ynyl)(3-phenylprop-2-enyl)ammonium bromides were synthesized 1-allyl-*N,N*-dialkyl-, 1-allyl-pentamethylene- and 1-allyl-spiro-4-phenyl-3a,4-dihydrobenzo[*f*]isoindolinium bromides in high yields. Along with cyclizationalso took place 8–10% side reactions.

Keywords: bioactive isoindolinium bromides, cyclization mechanism, intramolecular cyclization, isomerization

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

© 2023 г. А. М. Гайнеев^{а, *}, Р. Р. Давлетшин^а, И. В. Галкина^а, Н. В. Давлетшина^а,
Н. О. Кузнецов^а, А. Н. Седов^а, М. П. Шулаева^б

^а ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

Химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^б Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36

*e-mail: gajjnee@mail.ru

Поступила в редакцию 19.10.2022 г.

После доработки 02.11.2022 г.

Принята к публикации 03.11.2022 г.

С использованием двухстадийной методики синтеза получена серия фосфорилированных четвертичных аммониевых солей **2–7** с высшими алкильными заместителями у четвертичного атома азота. Установлено, что соединения **2–5** проявляют высокую антимикробную активность в отношении штаммов бактерий *B. cereus*, *S. aureus*, *E. coli*, а также грибов *Candida albicans*. Соединения **6** и **7**, содержащие гекса- и октадецильные заместители у атома азота не проявляют активность к патогенным штаммам микроорганизмов. С использованием метода ЯМР ³¹P доказано, что полученные соединения под действием влаги воздуха переходят в соответствующие фосфорилированные бетаины.

Ключевые слова: синтез, фосфорилированные четвертичные аммониевые соли, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749223050154, **EDN:** DRUAFT

ВВЕДЕНИЕ

Частое и бесконтрольное использование различных антибактериальных препаратов привело к возникновению такого явления, как биологическая резистентность, которое представляет собой «серьезную глобальную угрозу» и при несвоевременном предотвращении может привести к серьезным последствиям для здоровья человека. Для подавления размножения патогенов требуется постоянный поиск и создание новых антимикробных препаратов [1]. Актуальность данной проблемы нарастает для пациентов с низким иммунитетом и сопутствующими бактериальными и грибковыми инфекциями [2].

Со времени открытия четвертичных аммониевых солей (ЧАС) Герхардом Домагком в 1935 г.,

они стали одними из самых распространенных и широко используемых дезинфицирующих средств во всем мире [3–9]. В период пандемии COVID-19 использование дезинфицирующих средств стало передовой практикой профилактики распространения заболеваний. В этой связи ЧАС представляют собой хорошо известный класс соединений, обладающий длительной эффективностью [10]. Механизм действия ЧАС основывается на электростатическом взаимодействии положительно заряженного фрагмента молекулы с отрицательно заряженной поверхностью бактериальной мембраны, благодаря чему они проникают через точную стенку и постепенно вызывают ее гибель. Наличие длинных липофильных цепей в молекуле ЧАС, аналогичной по строению бислою мембра-

ны, дополнительно способствует эффективному проникновению [11]. Таким образом, антимикробная эффективность ЧАС зависит от наличия гидрофобной цепи – «хвоста», и одной или нескольких полярных фрагментов – «головок», которые взаимодействуют с фосфолипидными кислотами оболочки клетки. Следовательно, активность ЧАС можно регулировать, изменяя длину липофильной цепи и количество полярных фрагментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые описывается новый класс соединений – фосфорилированных четвертичных аммониевых солей, обладающих потенциальными антибактериальными свойствами.

Фосфорилированные ЧАС формулы $(i-C_4H_9O)_2P(O)CH_2N^+(CH_3)_2R$, где $R = n-C_8H_{17}$ – $n-C_{18}H_{27}$ получены по двухстадийной методике синтеза: на первой стадии по реакции Кабачника–Филдса нами был получен аминоксфонат **1**, который вовлекался в реакцию алкилирования высшими алкилбромидами (рис. 1).

Все реакции протекали в течение длительного времени при комнатной температуре и без растворителя, за исключением соединения **7**, которое получали при предварительном нагревании исходных реагентов в пропаноле-2, ввиду нерастворимости октадецилбромид в аминоксфонате **1**. Ход синтеза контролировался с помощью ИК-спектроскопии по смещению положения группы Р–О–С в процессе модификации фосфорильного остова и методом ЯМР ^{31}P спектроскопии. Структура полученных соединений доказана комплексом физических методов исследования.

Примечательно, что все полученные продукты являются жидкими солями, за исключением соединения **7**, которое представляет собой аморфную густую массу. Согласно данным, в ИК спектрах фосфорилированных ЧАС идентифицируется интенсивный сигнал в области 1005–1007 cm^{-1} при-

надлежащий связи Р–О–С и полоса поглощения группы Р=О в области 1252–1253 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^{31}P в пропаноле-2 фиксируются сигналы в области 13.4–13.9 м.д. В спектрах ЯМР 1H всех продуктов регистрируется дублет дублетов метиленовых протонов группы $РCH_2N$.

По прошествии двух месяцев наблюдалась кристаллизация полученных солей **2–7**, при этом в спектрах ЯМР ^{31}P фиксировался дополнительный сигнал в области 4.6 м.д., характерный для аминоксфатаинов [12–15]. На рис. 2 для примера представлены спектры ЯМР ^{31}P для продукта **6**, свидетельствующие о протекании процесса разложения исходной четвертичной аммониевой соли.

Таким образом, через несколько дней реакции в спектрах ЯМР ^{31}P фиксируется сигнал от образующегося продукта **6** в области 14.4 м.д. (рис. 2, а), который увеличивался по мере уменьшения исходного аминоксфоната **1** (рис. 2, б). После очистки продуктов **2–7** (рис. 2, с) отмечено, что с течением времени они претерпевают превращение (рис. 2, д), по-нашему предположению, под действием влаги воздуха – в спектрах обнаруживается сигнал в области 4.6 м.д.

Нами были проведены эксперименты по получению аминоксфатаинов из соответствующих солей: соединения **2–7** смешивались с водой и выдерживались при комнатной температуре в течение нескольких недель. По прошествии этого времени вода выпаривалась, а полученные новые твердые соединения, согласно спектрам ЯМР 1H и ^{13}C представляли собой аминоксфатаины структуры $(i-C_4H_9O)_2P(O)CH_2N^+(CH_3)_2R$, где $R = n-C_8H_{17}$ – $n-C_{18}H_{37}$, описанные нами ранее [12]. По нашему предположению, четвертичные аммониевые соли, содержащие изобутильный заместитель у атома фосфора разлагаются по схеме 1.

Полученные соединения **2–7** были проверены на наличие антибактериальной активности против грамположительных бактерий *B. cereus* и

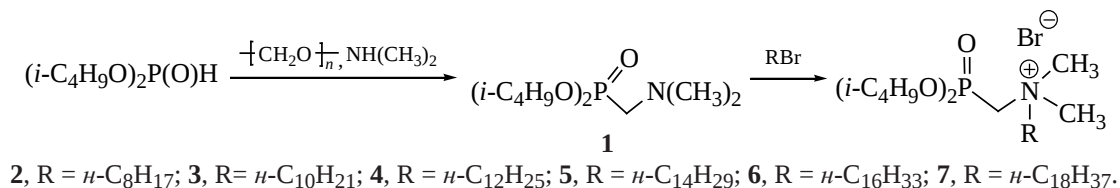


Рис. 1. Общая схема синтеза фосфорилированных ЧАС **2–7**

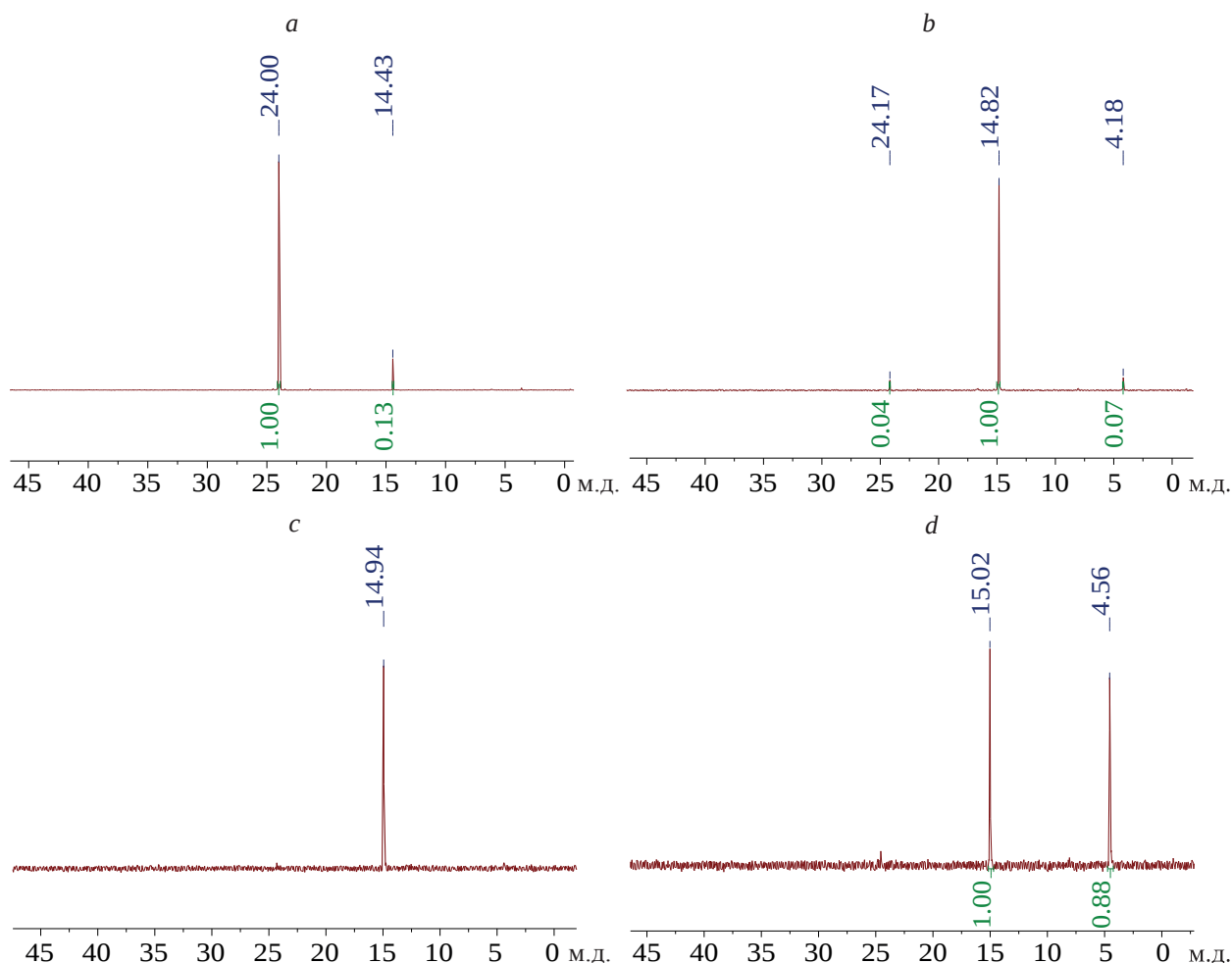


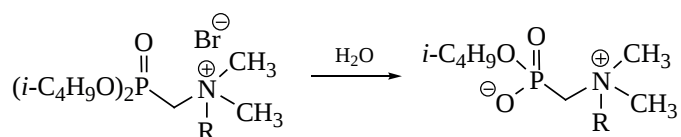
Рис. 2. Спектры ЯМР ^{31}P соединения **6** в пропанол-2: *a* – реакционная смесь через 5 дней реакции; *b* – реакционная смесь через месяц реакции; *c* – очищенный продукт; *d* – очищенный продукт через 2 месяца

S. aureus и грамотрицательных штаммов *E. coli* и *Ps. aeruginosa*; антимикотическая активность была изучена на примере грибов *Candida albicans*. Хлорид бензалкония и нафтифин гидрохлорид использованы в качестве контрольных соединений. В таблице представлены все полученные результаты.

Согласно данным, представленным в таблице, фосфорилированные ЧАС **2–5** проявляют активность в отношении всех штаммов бактерий и грибов рода Кандида, в то время как соединения

6 и **7**, содержащие гекса- и октадецильные заместители у четвертичного атома азота не проявляют активности. Для исследуемого ряда соединений наблюдается характерная куполообразная зависимость «длина алкильного радикала-биологическое действие», достигающая максимума на соединении **3**, проявляющим высокую активность в отношении штаммов кишечной палочки *E. coli*, бактерий *B. cereus* и золотистого стафилококка *S. aureus*. Средняя и низкая активность наблюдается в отношении штаммов *Ps. Aeruginosa*. В ис-

Схема 1



Данные антимикробной активности фосфорилированных ЧАС 2–7

Соединение ^a	Величина зоны задержки роста <i>d</i> , через 24 ч, мм ^b				
	<i>E. coli</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
2	17	24	9	28	18
3	23	30	15	32	25
4	18	23	16	24	22
5	12	15	11	16	15
6	–	–	–	7	7
7	–	–	–	–	–
Этиловый спирт	–	–	8	–	8
Хлорид бензалкония ^c	8	15	11	13	10
Нафтифин гидрохлорид ^d	н/о ^e	н/о	н/о	н/о	12

^a Эксперименты выполнены с использованием 1% раствора фосфорилированных ЧАС 2–7 в ДМСО^b Величина зоны задержки роста 22–33 мм – высокая активность, 15–21 мм – средняя активность, ниже 14 мм – низкая активность^c 1% водный р-р^d 1% спиртовой р-р, торговое название Микодерил^e н/о – активность не определялась

следованном ряду фосфорилированных ЧАС 2–7 наиболее перспективными являются соединения **2** и **3**, однако дальнейшее изучение и использование в медицинских целях охарактеризованного ряда фосфорилированных ЧАС возможно только в составе безводных сред.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C–{¹H} и ³¹P–{¹H} регистрировали на приборе Bruker Avance 400 с рабочей частотой 400, 100 и 160 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного хлороформа. ИК спектры регистрировались на ИК Фурье-спектрометре Perkin Elmer UATR Two (4000–450 см^{–1}). Определение показателя преломления проводилось на приборе ИРФ-454Б.

В работе использовались растворители марок «ч.д.а.» и «х.ч.», алкилбромиды производства Acros Organics, катализатор *n*-толуолсульфокислота 97.5% степени чистоты.

Активности соединений исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Использовали музейные штаммы кафедры микробиологии: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922),

Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27853), *Bacillus cereus* (ATCC 25922) и *Candida albicans* (ATCC 10231).

Методика определения активности соединений **2–7** описана в работе [13].

О,О-диизобутиламинометилфосфонат **1** получали по методике, описанной в работе [13].

Синтез фосфорилированных четвертичных аммониевых солей 2–7 (общая методика). К 0.01 моль О,О-диизобутиламинометилфосфоната **1** добавляли 0.01 моль алкилбромиды и выдерживали при комнатной температуре в течение месяца. В случае соединения **7** смесь реагентов предварительно подогревали до растворения октадецилбромиды и образования гомогенной смеси. Полученные соединения очищали экстракцией в системе петролейный эфир–70%-водный метанол, с выделением продуктов из метанольной фазы, и дальнейшим последующим вакуумированием при пониженном давлении.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилоксетиламмония) бромид (2). Масло, *n*_D²⁰ 1.4770. Выход 3.600 г (81%). ИК спектр, ν , см^{–1}: 1005 (P–O–C), 1253 (P=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.86 т [3H, CH₃(CH₂)₆, ³J_{HH} 6.7 Гц], 0.94

д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц], 1.17–2.01 м [14Н, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.57 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.70–3.78 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.96–4.02 м (4Н, CH_2OP), 4.44 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 14.02, 18.52, 22.40, 22.95, 24.47, 26.08, 28.93, 29.06, 31.52 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$], 53.08 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.9 Гц], 57.39 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 145.6 Гц), 66.40 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 73.55 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилдециламмония) бромид (3). Масло, n_D^{20} 1.4769. Выход 3.827 г (81%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1005 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$), 1252 ($\text{P}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.70 Гц], 0.94 д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц], 1.18–2.00 м [18Н, $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.58 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.71–3.79 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.95–4.01 м (4Н, CH_2OP), 4.45 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 14.02, 18.55, 22.56, 23.02, 26.01, 28.99, 29.05, 29.12, 29.30, 31.72 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$], 53.04 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц], 57.38 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 145.6 Гц), 66.36 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 73.54 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.6.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилдодециламмония) бромид (4). Масло, n_D^{20} 1.4749. Выход 4.105 г (82%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1006 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$), 1253 ($\text{P}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.86 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц], 0.96 д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц], 1.20–2.02 м [22Н, $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.59 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.71–3.79 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.92–4.02 м (4Н, CH_2OP), 4.45 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 14.08, 18.60, 22.63, 23.07, 26.06, 29.04, 29.10, 29.16, 29.27, 29.34, 29.39, 29.52, 31.72 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$], 53.11 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.4 Гц], 57.49 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 145.7 Гц), 66.50 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.0 Гц), 73.62 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.5.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилтетрадециламмония) бромид (5). Масло, n_D^{20} 1.4749. Выход 4.229 г (80%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1007 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$), 1253 ($\text{P}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц], 0.94 д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц],

1.16–2.01 м [26Н, $(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.59 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.72–3.79 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.89–4.04 м (4Н, CH_2OP), 4.46 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 14.04, 18.56, 22.59, 23.03, 26.02, 29.00, 29.06, 29.13, 29.26, 29.35, 29.55, 31.82 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$], 53.02 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.6 Гц], 57.40 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 145.9 Гц), 66.36 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 73.55 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.5.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилгексадециламмония) бромид (6). Масло, n_D^{20} 1.4750. Выход 4.723 г (85%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1007 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$), 1252 ($\text{P}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.86 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц], 0.96 д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц], 1.20–2.01 м [30Н, $(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.59 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.70–3.80 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.91–4.03 м (4Н, CH_2OP), 4.45 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.99, 18.51, 22.54, 23.01, 25.99, 28.95, 29.01, 29.09, 29.21, 29.27, 29.32, 29.44, 29.50, 29.54, 31.77 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$], 53.03 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц], 57.38 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 146.1 Гц), 66.37 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.0 Гц), 73.54 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.4.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилоктадециламмония) бромид (7). Твердое масло белого цвета. Выход 4.853 г (83%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1005 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$), 1253 ($\text{P}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц], 0.95 д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц], 1.17–2.00 м [34Н, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.58 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.72–3.79 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.92–4.02 м (4Н, CH_2OP), 4.45 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 14.05, 18.57, 22.62, 23.05, 26.05, 29.02, 29.08, 29.15, 29.29, 29.34, 29.36, 29.39, 29.47, 29.54, 29.62, 31.85 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$], 53.10 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц], 57.45 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 145.8 Гц), 66.41 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 73.59 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами были получен, выделен и охарактеризован физическими методами исследования новый ряд фосфорилированных ЧАС 2–7, содержащих

изобутильный заместитель у атома фосфора и высшие алкильные заместители у четвертичного атома азота от C_8H_{17} до $C_{18}H_{37}$. Все полученные соединения были протестированы на наличие антимикробной активности к патогенным штаммам микроорганизмов. Установлена высокая антибактериальная активность соединений **2** и **3** по отношению к *B. cereus* и *S. aureus* и *E. coli*. Показано, что введение гексадецильного и октадецильного заместителя к четвертичному атому азота (соединения **6** и **7**) приводит к критическому снижению активности фосфорилированных ЧАС. Установлено, что полученные соединения чувствительны к влаге воздуха и претерпевают превращение в соответствующие бетаины.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гайнеев Айдар Маратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7539-1937>

Давлетшин Рустам Рифхатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-6985>

Галкина Ирина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>

Давлетшина Наталья Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0231-337X>

Шулаева Марина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2152-2126>

Седов Андрей Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5094-7783>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Romani L. *Nature Rev. Immunology J.* **2004**, *4*, 11–24. doi 10.1038/nri1255
2. Cui S.-F., Ren Yu., Zhang S.-L., Peng X.-M., Damu G.L.V., Geng R.-X., Zhou C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3267–3272. doi 10.1016/j.bmcl.2013.03.118
3. Domagk G. *Dtsch. Med. Wochenschr. J.* **1935**, *61*, 829–832. doi 10.1055/S-0028-1129654
4. Kwasniewska D., Chen Y.-L., Wieczorek D. *Pathogens.* **2020**, *9*, 459–470. doi 10.3390/pathogens9060459
5. Morandini A., Leonetti B., Riello P., Sole R., Gatto V., Caligiuri I., Rizzolio F., Beghetto V. *ChemMedChem.* **2021**, *16*, 3172–3176. doi 10.1002/cmdc.202100409
6. Sapozhnikov S.V., Sabirova A.E., Shtyrlin N.V., Druk A.Y., Agafonova M.N., Chirkova E.V., Kazakova R.R., Grishaev D.Y., Nikishova T.V., Krylova E.S., Nikitina E.V., Kayumov A.R., Shtyrlin Y.G. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *211*, 113100. doi 10.1016/j.ejmech.2020.113100
7. Mechken K.A., Menouar M., Belkhodja M., Saidi-Besbes S. *J. Mol. Liq.* **2021**, *338*, 116775. doi 10.1016/j.molliq.2021.116775
8. Fanfoni L., Marsich E., Turco G., Breschi L., Cadena-ro L. *Acta Biomater.* **2021**, *129*, 138–147. doi 10.1016/j.actbio.2021.05.012
9. Badura A., Krysinski J., Nowaczyk A., Bucinski A. *Arab. J. Chem.* **2021**, *14*, 103233. doi 10.1016/j.arabjc.2021.103233
10. Pacios O., Blasco L., Bleriot I., Fernandez-Garcia L., Bardanca M.G., Ambroa A., Lopez M., Bou G., Tomas M. *Antibiotics.* **2020**, *9*, 65. doi 10.3390/antibiotics9020065
11. Salajkova S., Benkova M., Marek J., Sleha R., Prchal L., Malinak D., Dolezal R., Sepcic K., Gunde-Cimerman N., Kuca K., Soukup O. *Molecules.* **2020**, *25*, 2254. doi 10.3390/molecules25092254
12. Гайнеев А.М., Галкина И.В., Давлетшин Р.Р., Давлетшина Н.В., Кузнецов Н.О., Гришаев Д.Ю., Шулаева М.П., Поздеев О.К. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 1038–1043. doi 10.31857/S0044460X2200058
13. Davletshin R.R., Gayneev A.M., Ermakova E.A., Davletshina N.V., Galkina I.V., Ivshin K.A., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 180–182. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.009
14. Gayneev A., Davletshin R., Galkina I., Davletshina N., Sedov A., Mirkhuzina M., Kuchaev E., Islamov D. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2022**, *197*, 654–656 doi 10.1080/10426507.2021.2021527
15. Давлетшин Р.Р., Гайнеев А.М., Давлетшина Н.В., Галкина И.В., Ившин К.А., Шулаева М.П. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 806–812. doi 10.31857/S0514749222080043

Synthesis and Biological Activity of Phosphorylated Quaternary Ammonium Salts

A. M. Gayneev^{a, *}, R. R. Davletshin^a, I. V. Galkina^a, N. V. Davletshina^a,
N. O. Kuznetsov^a, A.N. Sedov^a, and M. P. Shulaeva^b

^a Kazan (Volga Region) Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan State Medical Academy, ul. Butlerova, 36, Kazan, 420012 Russia

*e-mail: gajjneev@mail.ru

Received October 19, 2022; revised November 2, 2022; accepted November 3, 2022

A series of phosphorylated quaternary ammonium salts **2–7** with higher alkyl substituents at the quaternary nitrogen atom was obtained using a two-stage synthesis procedure. Compounds **2–5** were found to exhibit high antimicrobial activity against bacterial strains *B. cereus*, *S. aureus*, *E. coli*, as well as fungi *Candida albicans*. Compounds **6** and **7** containing hexa- and octadecyl substituents at the nitrogen atom are not active against pathogenic strains of microorganisms. Using the ³¹P NMR method, it was proved that the compounds obtained under the action of air moisture are converted into the corresponding phosphorylated betaines.

Keywords: synthesis, phosphorylated quaternary ammonium salts, biological activity

НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ НА ОСНОВЕ ИЗОМЕРНО ЧИСТЫХ 5Z,9Z-ДИЕНОВЫХ КИСЛОТ И МОНОКАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУРКУМИНОИДОВ

© 2023 г. И. И. Исламов^{a, *}, А. В. Юсупова^a, В. А. Дьяконов^b, У. М. Джемилев^b

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

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

Поступила в редакцию 31.05.2022 г.

После доработки 13.06.2022 г.

Принята к публикации 15.06.2022 г.

Впервые осуществлен синтез ранее неописанных гибридных соединений на основе монокарбонильных производных куркумина и 5Z,9Z-диеновых кислот с выходами 61–67%. Непредельные кислоты синтезированы с применением на ключевой стадии стереоселективной реакции межмолекулярного кросс-цикломагнирования алифатических и О-содержащих 1,2-диенов, катализируемой Cr_2TiCl_2 .

Ключевые слова: металлокомплексный катализ, кросс-цикломагнирование, реактив Гриньяра, жирные кислоты, куркуминоиды

DOI: 10.31857/S0514749223050166, **EDN:** EDBEPX

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания представляют собой обширный класс опасных болезней человека, число которых, несмотря на значительные достижения в разработке методов их лечения, с каждым годом неуклонно возрастает. В связи с этим в научных центрах во всем мире ведутся активные исследования по поиску и разработке таргетных, малотоксичных, высокоэффективных и избирательно действующих природных и синтетических лекарственных препаратов для лечения онкобольных.

Среди многочисленных лекарственных растительных метаболитов, куркумин и его производные относятся к числу весьма перспективных классов природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности,

что представляет интерес для разработки на их основе новых биологически активных гибридных молекул.

Следует отметить, что куркумин и его производные, выделенные из корня растения семейства имбирных *Curcuma Longa* (Куркума длинная), обладают противовоспалительным действием, способностью к снижению уровня холестерина в крови, предотвращению окисления липопротеинов низкой плотности, ингибированию агрегации тромбоцитов и ингибированию тромбоза, а также инфаркта миокарда. Кроме того, отмечается, что он стимулирует ингибирование репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), способствует заживлению ран, секреции желчи и проявляет гепатопротекторные свойства. Показано, что куркумин проявляет антилейшманиозные и антиате-

росклеротические свойства, а также применяется для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических расстройств (болезни Альцгеймера, Паркинсона) и рака [1–3].

Наибольший интерес и практическую ценность представляют куркумин и его производные в качестве эффективных противоопухолевых агентов, так как для последних характерна высокая противоопухолевая активность за счет способности ингибировать рост клеток и индуцировать апоптоз в различных линиях опухолевых клеток путем модулирования активности многочисленных факторов транскрипции, регуляции роста, адгезии молекулы, апоптотических генов и клеточных сигнальных путей. В дополнение к высоким противоопухолевым свойствам, крайне низкая токсичность делает куркумин практически идеальным кандидатом для противоопухолевой терапии [4–7].

Несмотря на разнообразную фармакологическую активность, применение куркумина в качестве лекарственного средства ограничено из-за его высокой метаболической нестабильности, а также плохой абсорбции, растворимости и биодоступности [8–11].

В соответствии с литературными данными [12–18], одной из стратегий создания новых аналогов куркумина обладающих улучшенной биодоступностью, повышенной селективностью и эффективностью действия, является изменение количества атомов углерода в средней линкерной цепи. Кроме того, с целью улучшения биологических свойств куркуминоидов и защиты от ферментативных деградаций, активно используется стратегия получения гибридных соединений на основе производных куркумина [19–24]. Полученные гибридные молекулы проявляют высокую цитотоксическую, нейропротекторную, антибактериальную, противовирусную активности *in vitro* и *in vivo*, при этом обладают низкой токсичностью. Следует отметить, что физиологическая активность синтезированных гибридных соединений, значительно выше активности исходных производных [19–25].

Учитывая вышеизложенное, а также в продолжение проводимых нами исследований по разработке оригинальных и эффективных методов синтеза природных и синтетических изомерно

чистых непредельных карбоновых кислот, содержащих в своей структуре бис-метиленразделенные *цис*-двойные связи и обладающих высокой противоопухолевой активностью [26–32], нами в рамках настоящего исследования выдвинута идея о возможности применения накопленного опыта по синтезу указанных соединений для разработки новых классов перспективных гибридных молекул на основе 5Z,9Z-диенкарбоновых кислот различной структуры и монокарбонильных производных куркумина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

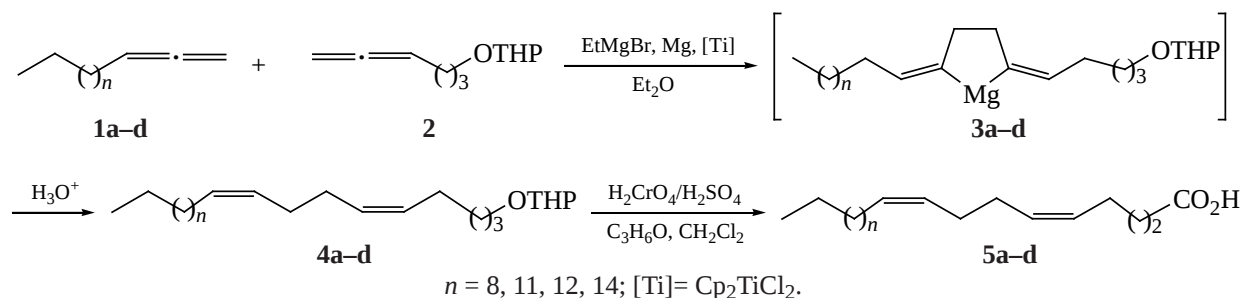
К моменту начала наших исследований, в мировой литературе практически отсутствовали сведения по синтезу гибридных молекул, построенных на основе природных и синтетических *цис*-ненасыщенных диеновых кислот и куркуминоидов.

Стратегия получения целевых гибридных молекул включает последовательный синтез алка-5Z,9Z-диенкарбоновых кислот, основанный на применении разработанных нами реакций Ti-катализируемого межмолекулярного кросс-цикломагнирования алифатических и O-содержащих 1,2-диенов с помощью реактивов Гриньяра (реакции Джемилева), этерификацию ванилина с синтезированными кислотами в присутствии карбодиимидов с последующей конденсацией полученных конъюгатов с кетонами в щелочной среде.

В соответствии с предлагаемой стратегией нами синтезированы алка-5Z,9Z-диенкарбоновые кислоты [(5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеновая кислота (**5a**), (5Z,9Z)-трикоза-5,9-диеновая кислота (**5b**), (5Z,9Z)-тетракоза-5,9-диеновая кислота (**5c**), (5Z,9Z)-гексакоза-5,9-диеновая кислота (**5d**)] по разработанной ранее схеме [27] (схема 1).

Разработку оптимальных условий при синтезе конъюгатов **6a–d** с использованием реакции этерификации проводили на примере ванилина и (5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеновой кислоты (схема 2). В результате проведенных исследований показано, что этерификация проходит с наибольшим выходом (68%) в присутствии *N,N'*-диизопропилкарбодиимида (ДИК) и 4-диметиламинопиридина (ДМАП) в хлористом метиле за 8 ч при соотношении реагентов [Ванилин–Эйкоза–ДИК–ДМАП] = [1:1.2:1:1.2]. Полученный эфир

Схема 1



(6a) вовлекли в реакцию конденсации с ацетоном в присутствии NaOH в этаноле с получением целевого конъюгата (7a) с выходом 64% (схема 2).

В разработанных условиях осуществили синтез целевых гибридных соединений на основе полученных нами алка-5Z,9Z-диенкарбоновых кислот 5b–d. Синтезированные этерификацией ванилина сложные эфиры 6b–d, после конденсации с ацетоном в щелочной среде приводят к образованию соответствующих монокарбонильных производных куркумина 7b–d с выходами 61–67% (схема 2).

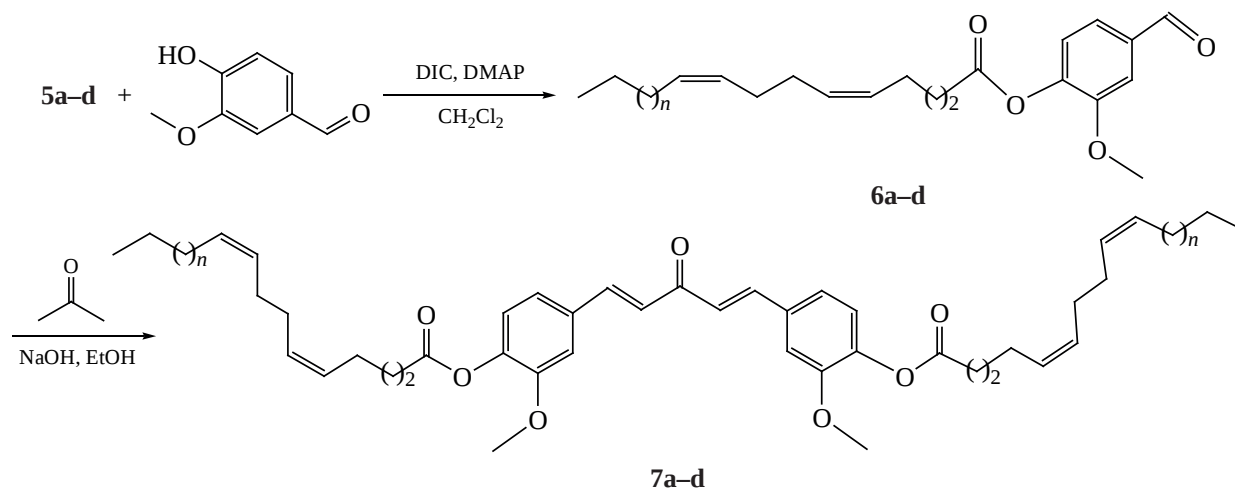
Структура синтезированных соединений надежно установлена с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения и ЯМР спектроскопии ^1H , ^{13}C , а также двумерных гетероядерных корреляционных экспериментов (HSQC, HMBC).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировались на спектрометре Bruker Avance 400 (100.62 МГц для ^{13}C и 400.13 МГц для ^1H). При съемке спектров

ЯМР ^1H и ^{13}C в качестве внутреннего стандарта использовали SiMe_4 и CDCl_3 соответственно. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе («MaXis Impact», Bruker) с использованием времяпролетного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Продукты реакции анализировали на хроматографе «Carlo Erba» (стеклянная капиллярная колонка «Ultra-1» (Hewlett Packard) 25 м×0.2 мм, пламенно-ионизационный детектор, рабочая температура 50–170°C, газ-носитель гелий). Использовали коммерчески доступные реагенты (Aldrich, Acros Organics). Диэтиловый эфир абсолютизировали кипячением над металлическим натрием и использовали свежеперегнанным. Хлористый метилен перегоняли над P_2O_5 . Все реакции проводили в атмосфере сухого аргона. Исходные 1,2-диены получены по известной методике [33]. Алка-5Z,9Z-диенкарбоновые кислоты 5a–d получены согласно приведенной ранее методике [26]. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе этилацетат–гексан, 1:1.

Схема 2



2-Метокси-4-формилфенил-(5Z,9Z)-алка-5,9-диеноат 6a-d (общая методика) [34]. В круглодонную колбу с магнитной мешалкой в атмосфере аргона загрузили ванилин (4.2 ммоль, 1 экв), растворили в сухом хлористом метиле (50 мл), затем добавили алка-5Z,9Z-диенкарбоновую кислоту **5a-d** (5 ммоль, 1.2 экв) и ДМАП (5 ммоль, 1.2 экв). Реакционную смесь охладил до 0°C и в течение 30 мин с помощью капельной воронки прибавили ДИК (4.2 ммоль, 1 экв) растворенный в хлористом метиле (10 мл). Полученную реакцию массу перемешивали при комнатной температуре (8 ч), прохождение реакции контролировали с помощью ТСХ. Образовавшийся осадок отфильтровали, растворитель упарили и оставшийся продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, элюент ПЭ-ЭА, 8:1).

2-Метокси-4-формилфенил-(5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеноат (6a). Синтезировали по общей методике из 0.64 г (4.2 ммоль) ванилина, 1.54 г (5 ммоль) (5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диенкарбоновой кислоты, 0.61 г (5 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.53 г (4.2 ммоль) *N,N'*-диизопропилкарбодиимида в 60 мл сухого хлористого метилена. Элюент петролейный эфир-этилацетат, 8:1. Выход 1.26 г (68%), светло-желтое густое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 1.27–1.37 м (16H, 8CH₂), 1.73 к (2H, CH₂, J 7.2 Гц), 2.03–2.11 м (8H, 4CH₂), 2.58 т (2H, CH₂, J 7.2 Гц), 3.86 с (3H, OCH₃), 5.38–5.44 м (4H, 2CH=CH), 7.18 д (1H, CH_{аром}, J 7.9 Гц), 7.45 д.д (2H, 2CH_{аром}, J 11.1, 3.0 Гц), 9.90 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 22.7, 24.9, 27.1, 27.2, 27.2, 28.9, 29.1, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 33.9, 56.0, 110.8, 123.4, 124.7, 129.7, 129.9, 130.5, 130.6, 135.1, 145.1, 152.0, 171.2, 191.0. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: 465.2975 [*M* + Na]⁺. C₂₈H₄₂O₄. *M* 465.2983.

2-Метокси-4-формилфенил-(5Z,9Z)-трикоза-5,9-диеноат (6b). Синтезировали по общей методике из 0.64 г (4.2 ммоль) ванилина, 1.75 г (5 ммоль) (5Z,9Z)-трикоза-5,9-диенкарбоновой кислоты, 0.61 г (5 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.53 г (4.2 ммоль) *N,N'*-диизопропилкарбодиимида в 60 мл сухого хлористого метилена. Элюент петролейный эфир-этилацетат, 8:1. Выход 1.36 г (67%), желтое воскообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, J 6.7 Гц),

1.28–1.35 м (22H, 11CH₂), 1.69–1.76 м (2H, CH₂), 1.98–2.15 м (8H, 4CH₂), 2.38 т (2H, CH₂, J 7.5 Гц), 3.85 с (3H, OCH₃), 5.34–5.44 м (4H, 2CH=CH), 7.17 д (1H, CH_{аром}, J 7.9 Гц), 7.45 д.д (2H, CH_{аром}, J 11.1, J 3.0 Гц), 9.91 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 22.7, 24.6, 26.5, 27.3, 27.4, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6 (3C), 29.7 (4C), 31.9, 33.4, 56.0, 110.8, 123.4, 124.7, 128.6, 128.9, 130.6, 130.6, 135.1, 145.1, 152.0, 171.4, 191.0. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: 507.3445 [*M* + Na]⁺. C₃₁H₄₈O₄. *M* 507.3451.

2-Метокси-4-формилфенил-(5Z,9Z)-тетракоза-5,9-диеноат (6c). Синтезировали по общей методике из 0.64 г (4.2 ммоль) ванилина, 1.82 г (5 ммоль) (5Z,9Z)-тетракоза-5,9-диенкарбоновой кислоты, 0.61 г (5 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.53 г (4.2 ммоль) *N,N'*-диизопропилкарбодиимида в 60 мл сухого хлористого метилена. Элюент петролейный эфир-этилацетат, 8:1. Выход 1.45 г (69%), желтое воскообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, J 6.4 Гц), 1.22–1.38 м (24H, 12CH₂), 1.59–1.74 м (2H, CH₂), 1.93–2.18 м (8H, 4CH₂), 2.37 т (2H, CH₂, J 6.9 Гц), 3.83 с (3H, OCH₃), 5.32–5.48 м (4H, 2CH=CH), 7.15 д (1H, CH_{аром}, J 7.6 Гц), 7.41–7.46 м (2H, CH_{аром}), 9.90 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 22.7, 24.6, 26.5, 27.3, 27.4, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7 (3C), 29.7 (5C), 31.9, 33.4, 56.0, 110.8, 123.4, 124.7, 128.6, 128.9, 130.5, 130.6, 135.1, 145.1, 152.1, 172.1, 191.1. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: 521.3601 [*M* + Na]⁺. C₃₂H₅₀O₄. *M* 521.3592.

2-Метокси-4-формилфенил-(5Z,9Z)-гексакоза-5,9-диеноат (6d). Синтезировали по общей методике из 0.64 г (4.2 ммоль) ванилина, 1.96 г (5 ммоль) (5Z,9Z)-гексакоза-5,9-диенкарбоновой кислоты, 0.61 г (5 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.53 г (4.2 ммоль) *N,N'*-диизопропилкарбодиимида в 60 мл сухого хлористого метилена. Элюент петролейный эфир-этилацетат, 8:1. Выход 1.35 г (61%), желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.21–1.39 м (28H, 14CH₂), 1.53–1.68 м (2H, CH₂), 1.95–2.15 м (8H, 4CH₂), 2.38 т (2H, CH₂, J 6.7 Гц), 3.84 с (3H, OCH₃), 5.34–5.46 м (4H, 2CH=CH), 7.16 д (1H, CH_{аром}, J 7.6 Гц), 7.42–7.46 м (2H, 2CH_{аром}), 9.91 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 19.6, 22.7, 25.5, 26.4, 27.1, 27.3, 27.4, 27.4,

29.3, 29.4, 29.6, 29.7 (6C), 30.8, 31.9, 33.4, 56.0, 110.8, 123.4, 124.7, 128.9, 129.1, 130.5, 130.6, 135.1, 145.1, 152.1, 171.6, 191.1. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 549.3914 $[M + Na]^+$. $C_{34}H_{54}O_4$. M 549.3911.

Соединения 7a–d (общая методика). К ароматическому альдегиду **6a–d** (10 ммоль, 2 экв) растворенному в 10 мл этанола (96%) добавили ацетон (5 ммоль, 1 экв) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем к смеси с помощью капельной воронки прибавили раствор гидроксида натрия (0.4 г) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Прохождение реакции контролировали с помощью ТСХ. В реакционную массу добавили воду (20 мл) и экстрагировали хлористым метиленом (3×50 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, продукт выделяли колоночной хроматографией (SiO_2 , элюент ПЭ–ЭА, 5:1)

[(1E,4E)-3-Оксопента-1,4-диен-1,5-диил]бис-(2-метокси-4,1-фенилен) (5Z,5'Z,9Z,9'Z)-бис-(эйкоза-5,9-диеноат) (7a). Синтезировали по общей методике из 2.21 г (5 ммоль) альдегида **6c**, 0.15 г (2.5 ммоль) ацетона, 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл этанола. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1. Выход 1.45 г (64%), темно-желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90 т (6H, $2CH_3$, J 6.8 Гц), 1.26–1.38 м (32H, $16CH_2$), 1.68–1.75 м (4H, $2CH_2$), 2.02–2.14 м (16H, $8CH_2$), 2.58 т (4H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.87 с (6H, $2OCH_3$), 5.36–5.46 м (8H, $4CH=CH$), 7.04–7.18 м (4H, $4CH_{аром}$), 7.38–7.47 м (4H, $4CH=$), 7.56–7.61 м (2H, $2CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.2, 22.6, 24.9, 27.1, 27.2, 27.2, 28.9, 29.1, 29.2, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.5, 33.9, 56.1, 108.8, 114.4, 123.4, 124.8, 127.6, 127.9, 128.0, 129.9, 130.1, 130.2, 147.2, 151.7, 174.9, 190.9. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 929.6266 $[M + Na]^+$. $C_{59}H_{86}O_7$. M 929.6271.

[(1E,4E)-3-Оксопента-1,4-диен-1,5-диил]бис-(2-метокси-4,1-фенилен) (5Z,5'Z,9Z,9'Z)-бис-(трикоза-5,9-диеноат) (7b). Синтезировали по общей методике из 2.42 г (5 ммоль) альдегида **6c**, 0.15 г (2.5 ммоль) ацетона, 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл этанола. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1. Выход 1.66 г (67%), темно-желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР 1H

($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90 т (6H, $2CH_3$, J 6.9 Гц), 1.27–1.37 м (44H, $22CH_2$), 1.68–1.76 м (4H, $2CH_2$), 1.95–2.16 м (16H, $8CH_2$), 2.38 т (4H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.85 с (6H, OCH_3), 5.28–5.44 м (8H, $4CH=CH$), 7.01–7.17 м (4H, $CH_{аром}$), 7.36–7.44 м (4H, $4CH=$), 7.54–7.60 м (2H, $2CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.1, 22.8, 24.7, 26.5, 27.3, 27.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 33.4, 56.0, 109.1, 114.8, 123.4, 124.9, 128.6, 128.8, 130.6, 130.7, 146.1, 151.9, 174.4, 190.6. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 1013.7205 $[M + Na]^+$. $C_{65}H_{98}O_7$. M 1013.7211.

[(1E,4E)-3-Оксопента-1,4-диен-1,5-диил]бис-(2-метокси-4,1-фенилен) (5Z,5'Z,9Z,9'Z)-бис-(тетракоза-5,9-диеноат) (7c). Синтезировали по общей методике из 2.49 г (5 ммоль) альдегида **6c**, 0.15 г (2.5 ммоль) ацетона, 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл этанола. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1. Выход 1.55 г (61%), темно-желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90 т (6H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.20–1.41 м (48H, $24CH_2$), 1.54–1.75 м (4H, $2CH_2$), 1.91–2.17 м (16H, $8CH_2$), 2.37 т (4H, $2CH_2$, J 7.3 Гц), 3.83 с (6H, $2OCH_3$), 5.26–5.48 м (8H, $4CH=CH$), 6.98–7.14 м (4H, $4CH_{аром}$), 7.35–7.47 м (4H, $8CH=$), 7.56–7.62 м (2H, $2CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.0, 22.7, 24.5, 26.5, 27.3, 27.4, 29.2, 29.4, 29.6, 29.7, 29.7, 31.9, 33.4, 56.0, 108.1, 114.6, 123.5, 124.7, 128.7, 128.9, 130.5, 130.6, 145.8, 152.1, 173.3, 190.1. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 1041.7518 $[M + Na]^+$. $C_{67}H_{102}O_7$. M 1041.7525.

[(1E,4E)-3-Оксопента-1,4-диен-1,5-диил]бис-(2-метокси-4,1-фенилен) (5Z,5'Z,9Z,9'Z)-бис-(гексакоза-5,9-диеноат) (7d). Синтезировали по общей методике из 2.63 г (5 ммоль) альдегида **6d**, 0.15 г (2.5 ммоль) ацетона, 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл этанола. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1. Выход 1.69 г (63%), темно-желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.91 т (6H, $2CH_3$, J 7.0 Гц), 1.15–1.31 м (56H, $28CH_2$), 1.51–1.69 м (4H, CH_2), 1.91–2.14 м (16H, $8CH_2$), 2.36 т (4H, CH_2 , J 6.6 Гц), 3.83 с (6H, $2OCH_3$), 5.31–5.44 м (8H, $4CH=CH$), 7.03–7.17 м (4H, $4CH_{аром}$), 7.41–7.49 м (4H, $4CH=$), 7.58–7.64 м (2H, $2CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.0, 19.6, 22.8, 25.5, 26.4, 27.1, 27.3, 27.4, 27.4, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 30.1, 31.9, 33.5, 56.0, 109.2, 114.7, 123.4, 124.7, 128.9, 129.1, 130.5, 130.6, 145.5,

152.1, 172.6, 190.2. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 1097.8144 $[M + Na]^+$. $C_{71}H_{110}O_7$. M 1097.8150.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлен синтез ранее неопи-
санных конъюгатов монокарбонильных курку-
миноидов, содержащих в своей структуре 1Z,5Z-
диеновый фрагмент с выходами 61–67%. Эти
исследования нами активно продолжаются и в
ближайшей перспективе планируется существен-
ное расширение ассортимента синтезированных
гибридных соединений, а также их наработка и
проведение испытаний на противоопухолевую и
антибактериальную активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические результаты по-
лучены на оборудовании РЦКП «Агидель» ИНК
УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке
гранта Президента РФ (проект МК-126.2021.1.3.).
Синтез соединения **2** был осуществлен в рамках
государственного задания Министерства образо-
вания и науки FMRS-2022-0075.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исламов Ильгиз Илшатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7054-1369>

Юсупова Аделя Венеровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4257-7652>

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

Джемилев Усеин Меметович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3315-4746>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта ин-
тересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shishodia S., Sethi G., Aggarwal B.B. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2005**, 1056, 206–217. doi 10.1196/annals.1352.010
- Zhang Y., Khan A. R., Fu M., Zhai Y., Ji J., Bobrovskaya L., Zhai G. *J. Drug Target.* **2019**, 27, 917–931. doi 10.1080/1061186X.2019.1572158
- Ashrafizadeh M., Ahmadi Z., Mohamamdinejad R., Yaribeygi H., Serban M.C., Orafai H.M., Sahebkar A.

- Curr. Pharm. Biotechnol.* **2020**, 21, 1006–1015. doi 10.2174/1389201021666200305115101
- Hatcher H., Planalp R., Cho J., Torti F.M., Torti S.V. *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, 65, 1631–1652. doi 10.1007/s00018-008-7452-4
- Wilken R., Veena M.S., Wang M.B., Srivatsan E.S. *Mol. Cancer.* **2011**, 10, 12. doi 10.1186/1476-4598-10-12
- Wang K., Fan H., Chen Q., Ma G., Zhu M., Zhang X., Zhang Y., Yu J. *Anti-Cancer Drugs.* **2015**, 26, 15–24. doi 10.1097/CAD.0000000000000132
- Tomeh M.A., Hadianamrei R., Zhao X. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 1033. doi 10.3390/ijms20051033
- Bairwa K., Grover J., Kania M., Jachak S.M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 13946–13978. doi 10.1039/c4ra00227j
- Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 807–818. doi 10.1021/mp700113r
- Liu Z., Smart J.D., Pannala A.S. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2020**, 60, 102082. doi 10.1016/j.jddst.2020.102082
- Sohn S.-I., Priya A., Balasubramaniam B., Muthuralalingam P., Sivasankar C., Selvaraj A., Valliammai A., Jothi R., Pandian S. *Pharmaceutics.* **2021**, 13, 2102. doi 10.3390/pharmaceutics13122102
- Liang G., Shao L., Wang Y., Zhao C., Chu Y., Xiao J., Zhao Y., Li X., Yang S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2623–2631. doi 10.1016/j.bmc.2008.10.044
- Leow P.C., Bahety P., Boon C.P., Lee C.Y., Tan K.L., Yang T., Ee P.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 71, 67–80. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.073
- Baldwin P.R., Reeves A.Z., Powell K.R., Napier R.J., Swimm A.I., Sun A., Giesler K., Bommaris B., Shinnick T.M., Snyder J.P., Liotta D.C., Kalman D. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 92, 693–699. doi 10.1016/j.ejmech.2015.01.020
- Pan Z., Chen C., Zhou Y., Xu F., Xu Y. *Drug Dev. Res.* **2016**, 77, 43–49. doi 10.1002/ddr.21291
- Kohyama A., Yamakoshi H., Hongo S., Kanoh N., Shibata H., Iwabuchi Y. *Molecules.* **2015**, 20, 15374–15391. doi 10.3390/molecules200815374
- Kumar P., Kandi S.K., Manohar S., Mukhopadhyay K., Rawat D.S. *ACS Omega.* **2019**, 4, 675–687. doi 10.1021/acsomega.8b02625
- Carapina da Silva C., Pacheco B.S., das Neves R.N., Dié Alves M.S., Sena-Lopes Â., Moura S., Borsuk S., de Pereira C.M.P. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, 111, 367–377. doi 10.1016/j.biopha.2018.12.058
- Teiten M.-H., Dicato M., Diederich M. *Molecules.* **2014**, 19, 20839–20863. doi 10.3390/molecules191220839

20. Nouredin S.A., El-Shishtawy R.M., Al-Footy K.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *182*, 111631. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111631
21. Sanabria-Rios D. J., Rivera-Torres Y., Rosario J., Gutierrez R., Torres-García Y., Montano N., Ortiz-Soto G., Rios-Olivares E., Rodriguez J. W., Carballeira N. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5067–5071. doi 10.1016/j.bmcl.2015.10.022
22. Dias K.S.T., de Paula C.T., dos Santos T., Souza I.N.O., Boni M.S., Guimarães M.J.R., da Silva F.M.R., Castro N.G., Neves G., Veloso C.C., Coelho M.M., de Melo I.S.F., Vilela F.C., Giusti-Paiva A., da Silva M.L., Dardenne L.E., Guedes I., Pruccoli L., Morroni F., Tarozzi A., Viegas Jr. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *130*, 440–457. doi 10.1016/j.ejmech.2017.02.043
23. Sharma S., Gupta M.K., Saxena A.K., Bedi P.M.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7165–7180. doi 10.1016/j.bmc.2015.10.013
24. Allegra A., Innao V., Russo S., Gerace D., Alonci A., Musolino C. *Canc. Invest.* **2017**, *35*, 1–22. doi 10.1080/07357907.2016.1247166
25. Singh A., Singh J.V., Rana A., Bhagat K., Gulati H.K., Kumar R., Salwan R., Bhagat K., Kaur G., Singh N., Kumar R., Singh H., Sharma S., Bedi P.M.S. *ACS Omega.* **2019**, *4*, 11673–11684. doi 10.1021/acsomega.9b01109
26. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Makarova E.Kh., Khusnutdinova E.K., Dzhemilev U.M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8401–8403. doi 10.1039/C3CC44926B
27. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Mulyukova A.R., Baev D.S., Khusnutdinova E.K., Tolstikova T.G., Dzhemilev U.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2405–2408. doi 10.1016/j.bmcl.2015.04.011
28. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Mulyukova A.R., Baev D.S., Khusnutdinova E.K., Tolstikova T.G., Dzhemilev U.M. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 30–39. doi 10.1007/s00044-015-1446-1
29. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Tuktarova R.A., Makarov A.A., Islamov I.I., Mulyukova A.R., Dzhemilev U.M. *Steroids.* **2015**, *102*, 110–117. doi 10.1016/j.steroids.2015.08.006
30. D'yakonov V.A., Tuktarova R.A., Dzhemileva L.U., Ishmukhametova S.R., Yunusbaeva M.M., Dzhemilev U.M. *Steroids.* **2018**, *138*, 6–13. doi 10.1016/j.steroids.2018.06.004
31. D'yakonov V.A., Tuktarova R.A., Dzhemileva L.U., Ishmukhametova S.R., Yunusbaeva M.M., Dzhemilev U.M. *Steroids.* **2018**, *138*, 14–20. doi 10.1016/j.steroids.2018.06.002
32. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. *Phytochem. Rev.* **2021**, *20*, 325–342. doi 10.1007/s11101-020-09685-6
33. Kuang J., Ma S., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763–1765. doi 10.1021/jo802391x
34. Sanabria-Rios D.J., Rivera-Torres Y., Rosario J., Rios C., Gutierrez R., Carballeira N. M., Velez C., Zayas B., Alvarez-Colon F., Ortiz-Soto G., Serrano V., Altieri-Rivera J., Rios-Olivares E., Rodriguez J.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2174. doi 10.1016/j.bmcl.2015.03.065
35. Masuda T., Jitoe A., Isobe J., Nakatani N., Yonemori S. *Phytochemistry.* **1993**, *32*, 1557–1560. doi 10.1016/0031-9422(93)85179-u

Direct Synthesis of a New Hybrid Molecules Based on Isomerically Pure 5Z,9Z-dienoic Acids and Monocarbonyl Derivatives of Curcuminoids

I. I. Islamov^{a, *}, A. V. Yusupova^a, V. A. Dyakonov^b, and U. M. Dzhemilev^b

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

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

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

Received May 31, 2022; revised June 13, 2022; accepted June 15, 2022

Synthesis of previously undescribed hybrid compounds based on monocarbonyl derivatives of curcumin and 5Z,9Z-dienoic acids with yields of 61–67% was carried out for the first time. Unsaturated acids are synthesized using at the key stage of stereoselective reaction of intermolecular cross-cyclomagnesiation of aliphatic and O-containing 1,2-dienes catalyzed by Cp_2TiCl_2 .

Keywords: metal complex catalysis, cross-cyclomagnesiation, Grignard reagents, fatty acids, curcuminoids

УДК 547.34

НОВАЯ РЕАКЦИЯ СУЛЬФОНИЛАЗИДОВ С ФОСФИНСУЛЬФИДАМИ

© 2023 г. В. О. Филимонов, В. Г. Илькин, Е. А. Селиверстова, В. А. Бакулев*

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19
*e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru; valerafchem@gmail.com

Поступила в редакцию 24.05.2022 г.

После доработки 10.06.2022 г.

Принята к публикации 11.06.2022 г.

Реакцией реактива Лавессона с циклическими аминами синтезированы (4-метоксифенил)ди(пирролидин-1-ил)фосфинсульфиды. Впервые показано, что фосфинсульфиды реагируют с арилсульфонилазидами при кипячении в 1,4-диоксане с элиминированием молекулы азота и элементарной серы с образованием неописанных ранее дициклоаминофосфоралиденсульфонамидов.

Ключевые слова: сульфонилазиды, фосфорорганические соединения, циклоприсоединение, фосфинсульфиды, фосфоралиденсульфонамиды

DOI: 10.31857/S0514749223050178, EDN: EDCLLG

Реакции сульфонилазидов с тиамидами, приводящими к получению *N*-сульфонилacetамидов, подробно описаны в литературе [1–4]. Показано, что в реакцию могут быть вовлечены ациклические, карбоциклические и гетероциклические тиамиды [1–4] и тетраалкилмочевины [5], продуктами реакции являются сульфониламины [1–4] и сульфонилгуанидины [5]. Данная реакция распространена нами на метиленактивные цианотиацетамиды [6, 7] и использована в синтезе ингибиторов дофамина [8]. Предполагаемый механизм включает реакцию циклоприсоединения сульфонилазидов к C=S связи тиамидов и образование промежуточных 1,2,3,4-тиатриазолов, трансформация которых приводит к конечным продуктам. Сведения о реакциях соединений, содержащих P=S связи, с сульфонилазидами в литературе нами не найдены.

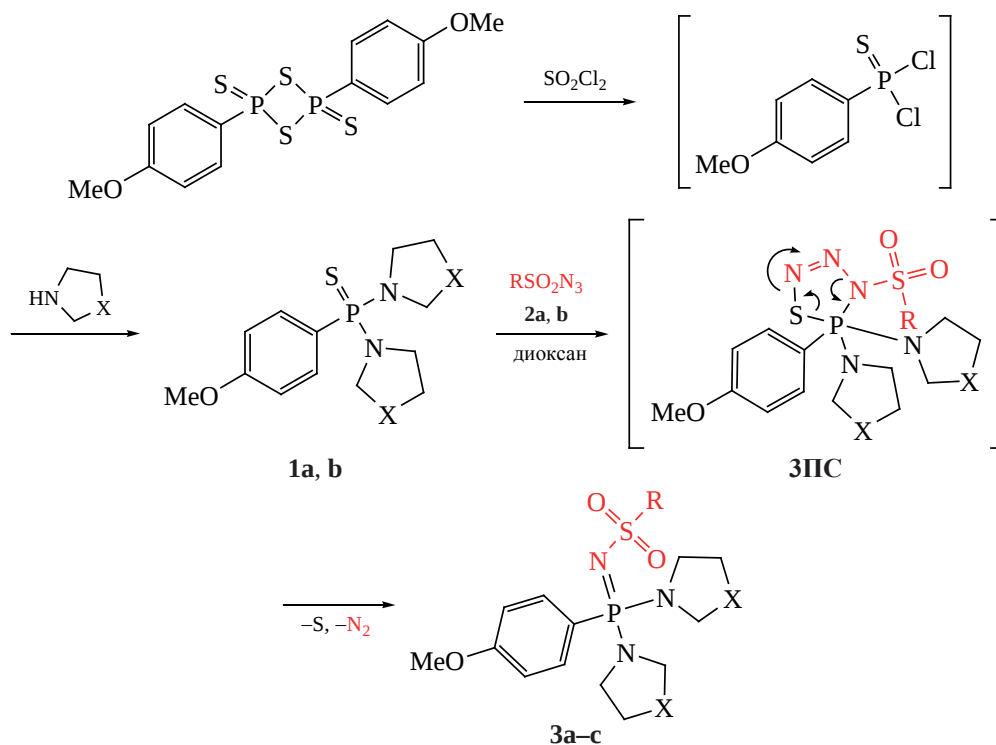
С целью поиска новых субстратов для вовлечения в реакцию с сульфонилазидами нами были синтезированы фосфинсульфиды **1a**, **b** (схема 1)

из реактива Лавессона последовательной обработкой сульфурилхлоридом и вторичным циклическим амином (пирролидин, морфолин).

Мы впервые показали, что фосфинсульфиды **1a**, **b** реагируют с сульфонилазидами **2a**, **b** при кипячении в 1,4-диоксане с образованием фосфоралиденсульфонамидов **3a–c** с невысокими выходами. Структура полученных соединений **3a–c** доказана методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P и масс-спектрометрии высокого разрешения. Стоит отметить, что сигнал связи P=S в спектрах ЯМР ^{31}P исходных фосфинсульфидов **1a**, **b** лежит в области 75.43–70.81 м.д., а продуктов реакции **3a–c** в области 16.47–20.50 м.д.

Фосфинсульфиды 1a, b (общая методика). Суспензию 5.0 г (12.4 ммоль) реактива Лавессона в 24 мл тетрахлорметана охлаждали до 0–5°C и прибавляли 5.5 г (3.3 мл, 40.8 ммоль) сульфурилхлорида. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 1 ч, затем упаривали в вакууме. Полученный твердый дихлорид раство-

Схема 1



3, X = CH₂, R = Me (a), C₆H₄Me-4 (b); X = CH₂O, R = Me (c).

ряли в 33 мл дихлорметана, к раствору при температуре 0–5 °С прикапывали раствор 57 ммоль вторичного циклического амина и 5.77 г (7.9 мл, 57 ммоль) триэтиламина в 30 мл дихлорметана. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 2 ч. Далее к реакционной массе прибавляли 50 мл дихлорметана, промывали органический слой дистиллированной водой (2×30 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (1×30 мл). Полученный органический слой выдерживали над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Очистку соединений проводили методом колоночной хроматографии (элюент ДХМ → ДХМ–ЭА, 1:12).

(4-Метоксифенил)ди(пирролидин-1-ил)-фосфинсульфид (1a). Выход 4.76 г (62%), белый кристаллический порошок, т.пл. 71–72 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.80 уш.с (8H, CH₂), 3.04–3.14 м (8H, NCH₂), 3.84 с (3H, OCH₃), 6.93 д.д (2H, 4-CH₃OC₆H₄, ³J_{HCH} 8.8, 3.0 Гц), 7.92 д.д (2H, 4-CH₃OC₆H₄, ³J_{HCH} 12.4, 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 26.33, 26.41, 47.20, 47.23, 55.45, 113.54, 113.69, 124.21, 125.48, 133.92, 134.04, 162.13, 162.16. Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃),

δ, м.д.: 70.81. ВЭЖХ-МС (ESI) *m/z*: 311.1342 [*M* + H]⁺. C₁₅H₂₄N₂OPS. *M* 311.1341.

(4-Метоксифенил)диморфолинофосфинсульфид (1b). Выход 5.5 г (65%), белый кристаллический порошок, т.пл. 141–142 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.84–2.97 м (8H, NCH₂), 3.50–3.60 м (8H, OCH₂), 3.82 с (3H, OCH₃), 7.08 д.д (2H, ArH, ³J_{HCH} 8.8, 2.5 Гц), 7.82 д.д (2H, ArH, ³J_{HCH} 12.1, 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 44.47, 55.33, 65.86, 65.94, 113.90, 114.04, 121.33, 122.57, 133.42, 133.54, 161.91, 161.94. Спектр ЯМР ³¹P (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 75.43. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 342 [*M*]⁺ (11), 257 (12), 224 (38), 139 (28), 86 (100). Найдено, %: C 52.71; H 6.92; N 8.48. C₁₅H₂₃N₂O₃PS. Вычислено, %: C 52.62; H 6.77; N 8.18.

Соединения 3a–c (общая методика). К 0.3 ммоль соединения 1a, b прибавляли 3 ммоль сульфонилзида 2a, b и 1 мл абсолютного 1,4-диоксана. Реакционную массу выдерживали при температуре кипения 1,4-диоксана в течение 24 ч. Очистку соединений 3a–c производили с помощью колоночной хроматографии [элюент ДХМ → ДХМ–ЭА (1:12) → ЭА].

N-[(4-Метоксифенил)ди(пирролидин-1-ил)- λ^5 -фосфанилиден]метансульфонамид (3a). Соединение **3a** получено с выходом 71% (0.084 г) по общей методике (фосфинсульфид **1a**: 0.093 г, 0.3 ммоль; сульфонилазид **2a**: 0.363 г, 3 ммоль) в виде масла. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.71–1.80 м (8H, CH_2), 2.83 д (3H, $\text{SO}_2\text{--CH}_3$), 3.05–3.15 м (8H, NCH_2), 3.83 с (3H, OCH_3), 7.09 д.д (2H, ArH, $^3J_{\text{HCCN}}$ 8.8, 2.9 Гц), 7.75 д.д (2H, ArH, $^3J_{\text{HCCN}}$ 12.3, 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 25.69, 25.76, 44.32, 44.38, 46.59, 46.63, 55.34, 114.14, 114.29, 118.43, 120.07, 133.90, 134.02, 162.23, 162.27. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 16.47. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z : 372.1505 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{PS}$. M 372.1505.

N-[(4-Метоксифенил)ди(пирролидин-1-ил)- λ^5 -фосфанилиден]-4-метилбензолсульфонамид (3b). Соединение **3b** получено с выходом 8% (0.011 г) по общей методике (фосфинсульфид **1a**: 0.093 г, 0.3 ммоль; сульфонилазид **2b**: 0.592 г, 3 ммоль) в виде масла. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.75–1.81 м (8H, CH_2), 2.36 с (3H, $4\text{--CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.13–3.23 м (8H, NCH_2), 3.83 с (3H, OCH_3), 6.94 д.д (2H, $4\text{--CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $^3J_{\text{HCCN}}$ 8.7, 2.9 Гц), 7.18 д (2H, $4\text{--CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $^3J_{\text{HCCN}}$ 7.9 Гц), 7.77 д.д (2H, $4\text{--CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $^3J_{\text{HCCN}}$ 12.5, 8.8 Гц), 7.87 д (2H, $4\text{--CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $^3J_{\text{HCCN}}$ 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.46, 26.31, 26.38, 47.30, 47.35, 55.46, 114.12, 114.27, 118.90, 120.56, 125.78, 126.55, 128.89, 129.70, 134.31, 134.42, 140.53, 144.24, 144.30, 162.75, 162.79. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 17.20. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z : 448.1817 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{PS}$. M 448.1818.

N-[(4-Метоксифенил)диморфолино- λ^5 -фосфанилиден]метансульфонамид (3c). Соединение **3c** получено с выходом 47% (0.057 г) по общей методике (фосфинсульфид **1b**: 0.103 г, 0.3 ммоль; сульфонилазид **2a**: 0.363 г, 3 ммоль) в виде масла. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.01 д (3H, $\text{SO}_2\text{--CH}_3$), 3.11–3.25 м (8H, NCH_2), 3.63–3.71 м (8H, OCH_2), 3.87 с (3H, OCH_3), 7.01 д.д (2H, ArH, $^3J_{\text{HCCN}}$ 8.8, 3.0 Гц), 7.75 д.д (2H, ArH, $^3J_{\text{HCCN}}$ 12.3, 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 44.48, 44.55, 45.27, 55.60, 66.76, 66.83, 114.69, 114.84, 116.29, 117.95, 134.31, 134.42, 163.32, 163.35. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 20.50. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 403 (16) [M] $^+$, 317 (50), 240 (27), 239 (39), 155

(16), 122 (25), 86 (100). Найдено, %: С 47.60; Н 6.56; N 10.47. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS}$. Вычислено, %: С 47.64; Н 6.50; N 10.42.

Все химические вещества были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P записаны на приборе Bruker Avance-400 (Karlsruhe, Germany) (400, 101 и 162 МГц соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 . Химические сдвиги приведены относительно сигналов остаточных протонов растворителя. Масс-спектры высокого разрешения были записаны на квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре сверхвысокого разрешения «Bruker maXis impact» (USA) с установленным электрораспылительным ионизационным зондом в сочетании с системой ВЭЖХ Agilent 1260. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu «GCMS-QP2010 Ultra» (Kyoto, Japan) в режиме электронной ионизации, газ носитель – гелий, температура ионного источника 200°C, температура интерфейса детектора 150°C, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, методом прямого ввода образца в ионный источник. Элементный анализ С, Н, N выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400 II (Shelton, CT USA). Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3 (Cole-Parmer Ltd, Staffordshire, UK).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые найдено, что сульфонилазиды вступают в реакцию по $\text{P}=\text{S}$ связи фосфинсульфидов с элиминированием молекулярного азота и серы с образованием фосфоралиденсульфонамидов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 21-73-00047).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Филимонов Валерий Олегович <https://orcid.org/0000-0001-6067-7150>

Илькин Владимир Геннадьевич <https://orcid.org/0000-0003-4819-8944>

Селиверстова Евгения Александровна <https://orcid.org/0000-0002-7525-6524>

Бакулев Василий Алексеевич <https://orcid.org/0000-0002-3312-7783>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galieva N.A., Saveliev D.A., Eltsov O.S., Bakulev V.A., Lubec G., Xing J., Fan Z., Beryozkina T.V. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 495–497. doi 10.1016/j.mencom.2021.07.019
- Ilkin V., Berseneva V., Beryozkina T., Glukhareva T., Dianova L., Dehaen W., Seliverstova E., Bakulev V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 2937–2947. doi 10.3762/bjoc.16.243
- Rupakova N.A., Bakulev V.A., Knippschild U., García-Reyes B., Eltsov O.S., Slesarev G.P., Beliaev N., Slepukhin P.A., Witt L., Peifer C., Beryozkina T.V. *Arkivoc.* **2017**, *2017*, 225–240. doi 10.24820/ark.5550190.p010.200
- Aswad M., Chiba J., Tomohiro T., Hatanaka Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10242–10244. doi 10.1039/C3CC46055J
- Aswad M., Chiba J., Hatanaka Y., Tomohiro T. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *24*, 1611–1613. doi 10.1016/j.tetlet.2019.05.029
- Dianova L., Berseneva V., Beryozkina T., Efimov I., Kosterina M., Eltsov O., Dehaen W., Bakulev V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6917–6923. doi 10.1002/ejoc.201500968
- Илькин В.Г., Берсенева В.С., Слепухин П.А., Бакулев В.А. *ХГС.* **2018**, *54*, 1153–1160. [Il'kin V.G., Berseneva V.S., Slepukhin P.A., Bakulev V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 1153–1160.] doi 10.1007/s10593-019-02407-7
- Beryozkina T., Bakulev V., Dianova L., Berseneva V., Slepukhin P., Leban J., Kalaba P., Aher N.Y., Ilic M., Sitte H.H., Lubec G. *Synthesis.* **2016**, *48*, 1046–1054. doi 10.1055/s-0035-1561350

Novel Reaction of Sulfonyl Azides with Fosphine Sulfides

V. O. Filimonov, V. G. Ilkin, E. A. Seliverstova, and V. A. Bakulev*

Ural Federal University, ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

*e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

Received May 25, 2022; revised June 10, 2022; accepted June 11, 2022

(4-Methoxyphenyl)di(pyrrolidin-1-yl)phosphine sulfides were synthesized by reaction of Lausson's reagent with cyclic amines. It was shown for the first time that phosphine sulfides react with aryl sulfonylazides when boiled in 1,4-dioxane with the elimination of nitrogen and elemental sulfur molecules and the formation of previously undescribed dicycloaminophosphoranylidene sulfonamides.

Keywords: sulfonylazides, organophosphorus compounds, cycloaddition, phosphine sulfides, phosphoranylidene sulfonamides