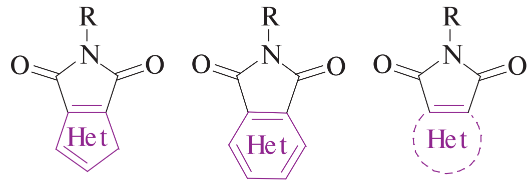
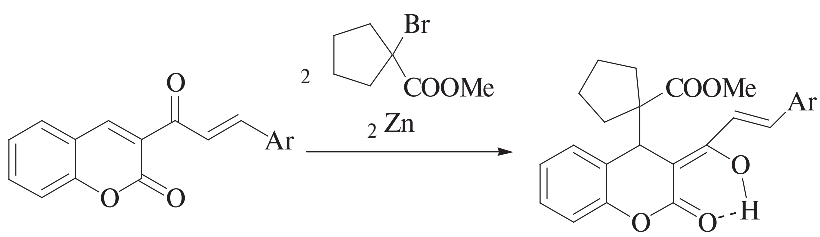
СОДЕРЖАНИЕ

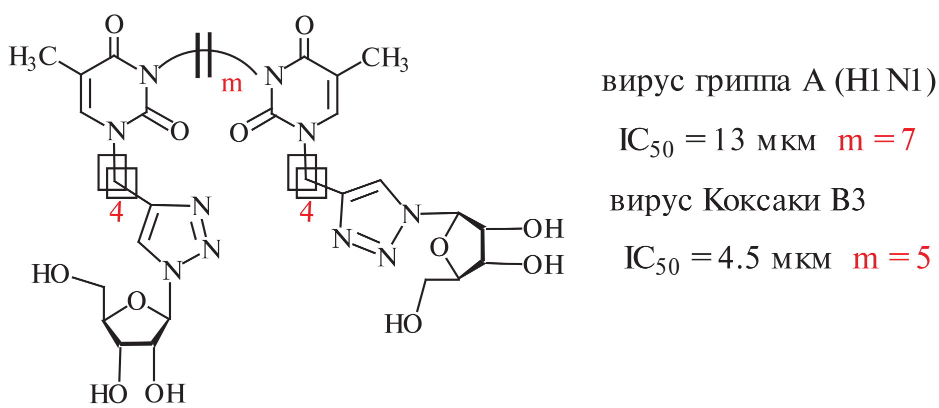
Том 60, номер 4, 2024



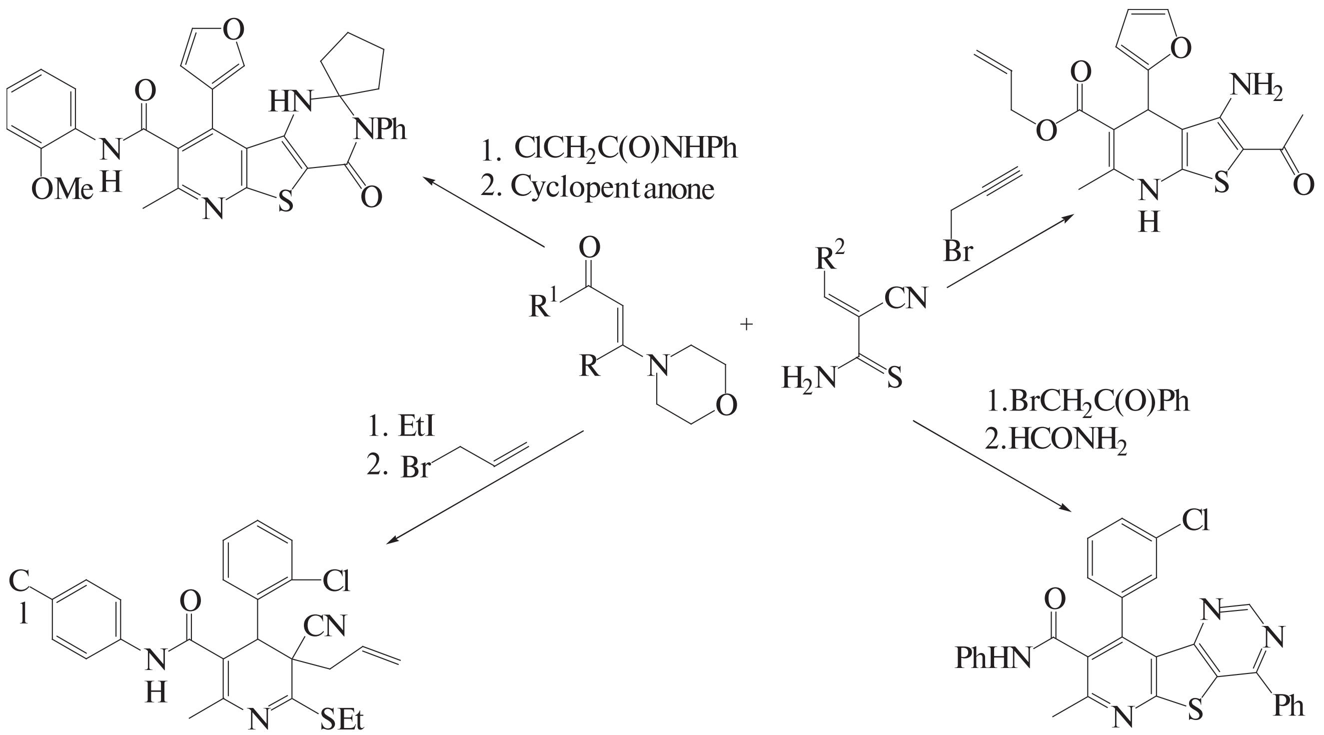
R = alkyl, aryl



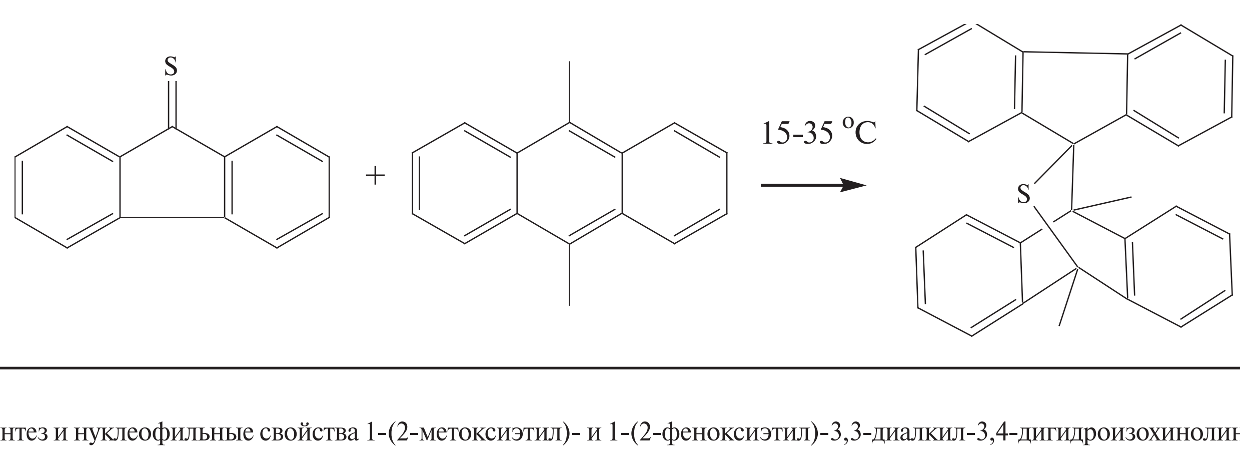
Ar = C_6H_5, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 2,4-$Cl_2C_6H_3$, 4-$CH_3C_6H_4$, 4-$CH_3OC_6H_4$, 4-$(CH_3)_2NC_6H_4$, 3,4-$(OCH_2O)C_6H_3$



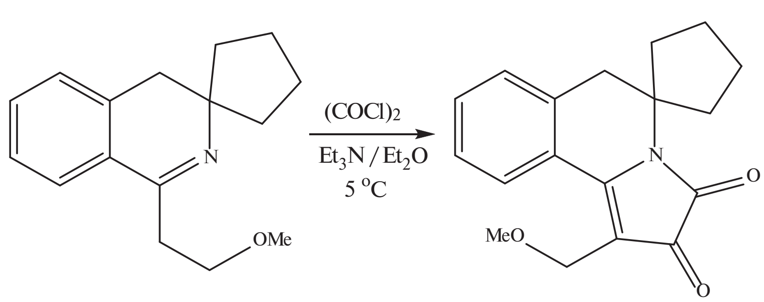
Многокомпонентный синтез производных никотинамида и тиено[2,3-b]пиридина
Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н., Ненайденко В.Г. ?

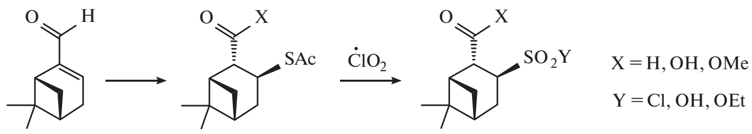


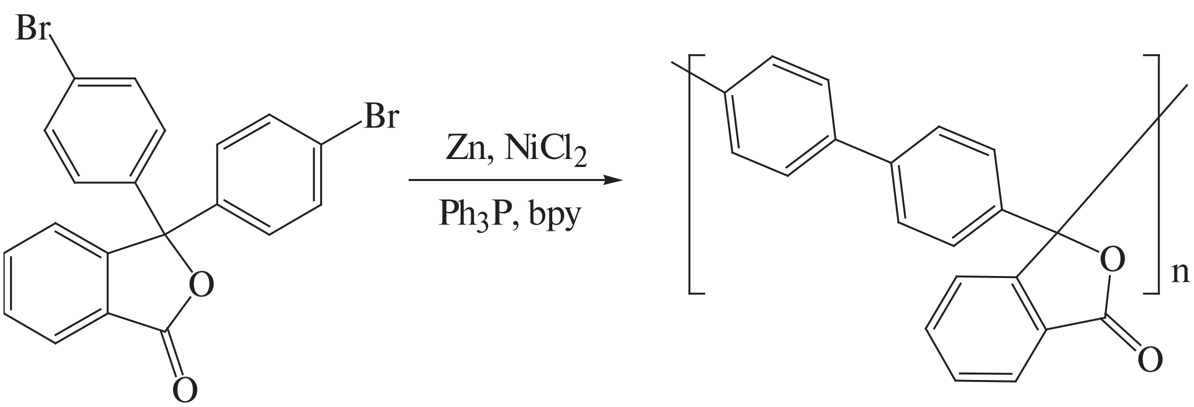
Кинетика реакции Дильса–Альдера тиофлуоренона с 9,10-диметилантраценом
Корнилов Д.А., Мустафин А.Г. ?

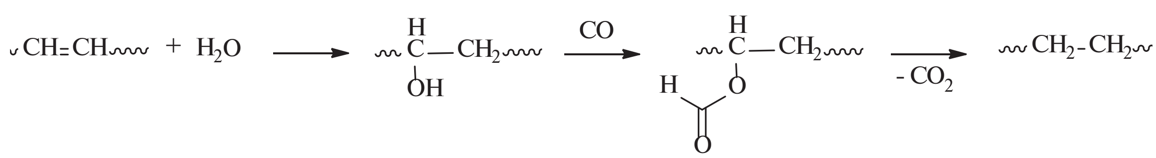


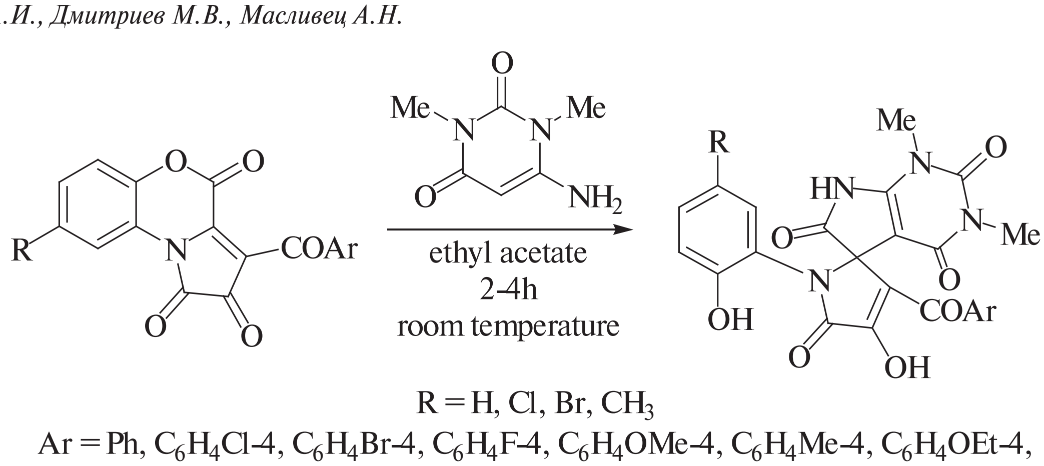
Синтез и нуклеофильные свойства 1-(2-метоксиэтил)- и 1-(2-феноксиэтил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов
Михайловский А.Г., Юсов А.С, Першина Н.Н. ?





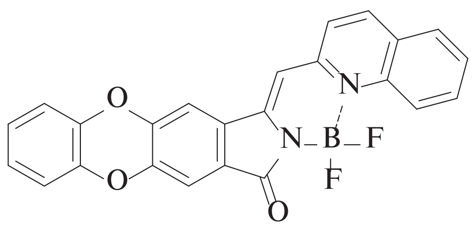


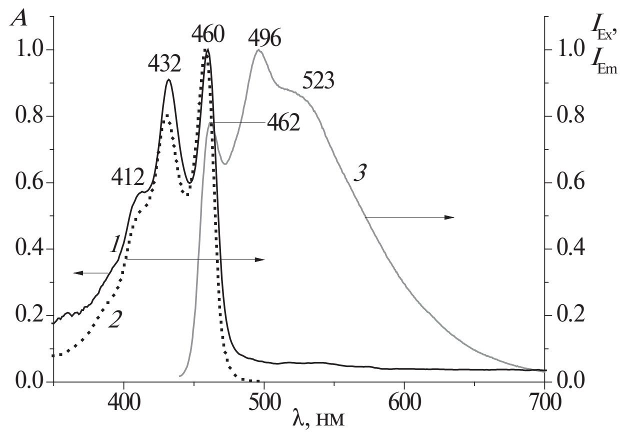


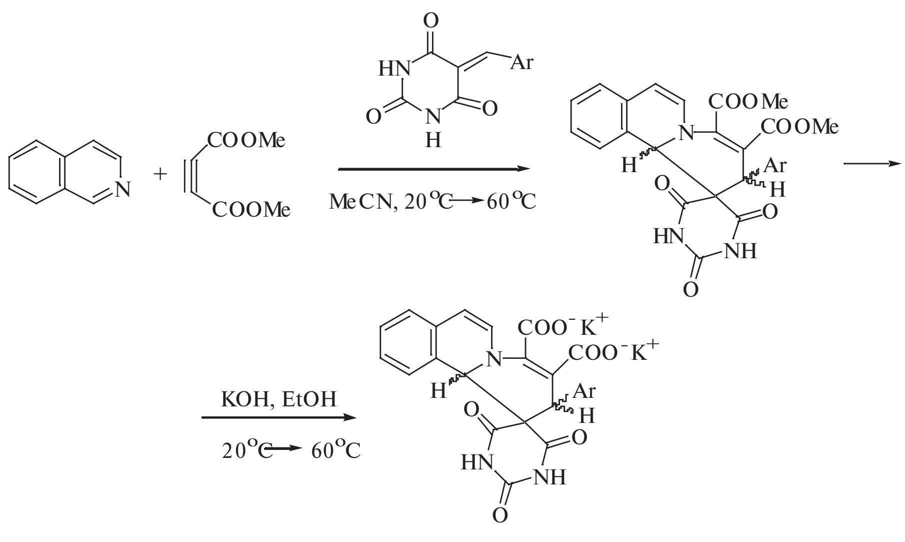


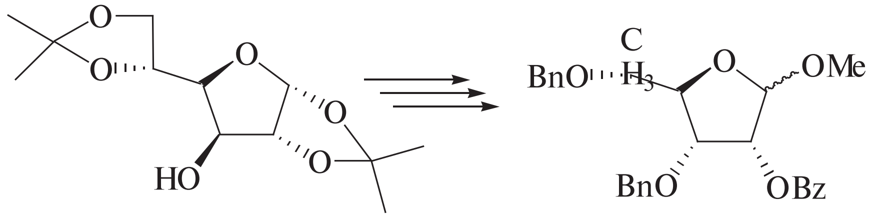
R = H, Cl, Br, CH_3

Ar = Ph, C_6H_4Cl-4, C_6H_4Br-4, C_6H_4F-4, C_6H_4OMe-4, C_6H_4Me-4, C_6H_4OEt-4,



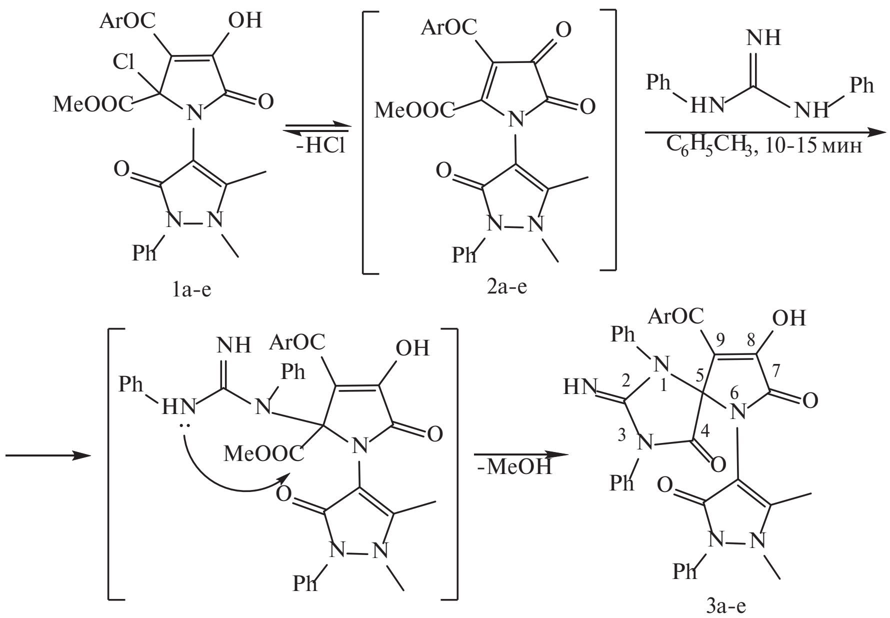

A
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
400
500
600
700
λ, нм
432
460
496
523
462
412
1
2
3
I_{Ex}, I_{Em}





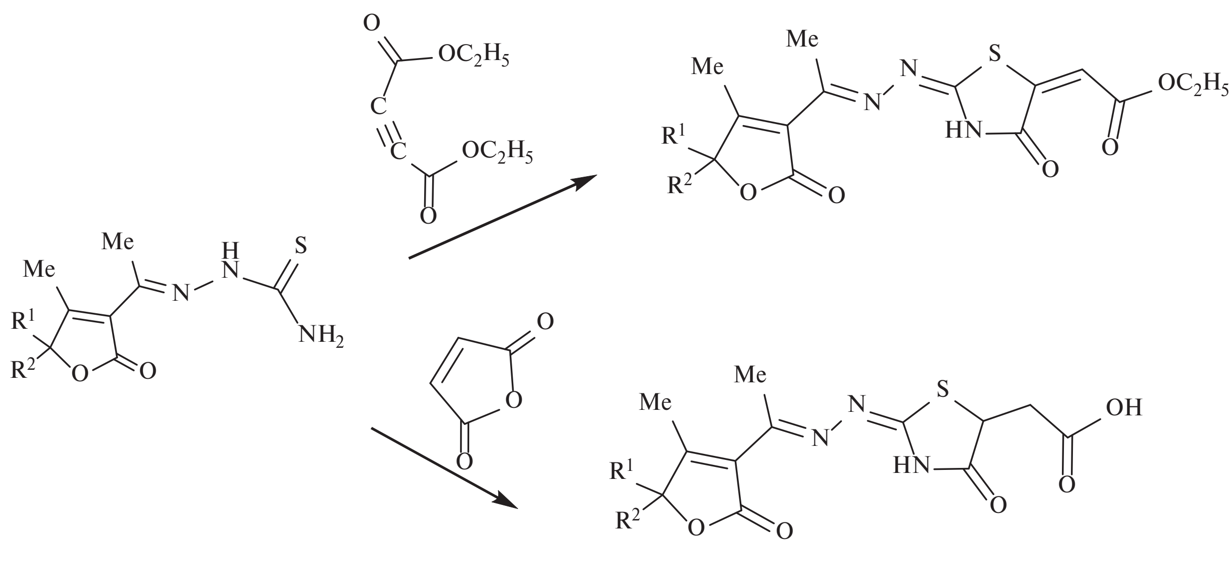
Взаимодействие 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с 1,3-дифенилгуанидином

Лядов В.А., Шаврина Н.В., Денисламова Е.С., Масливец А.Н. ?



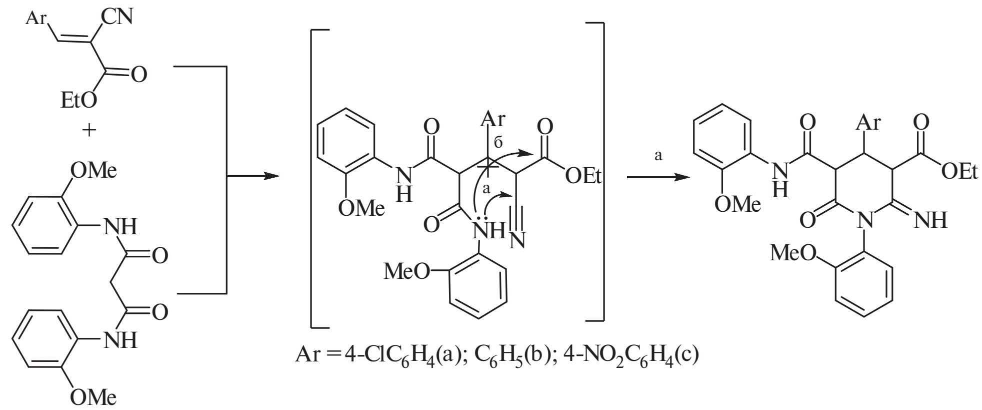
Синтез новых производных 2-оксо-2,5-дигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновое кольцо

Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. ?



$R^1=R^2=Me$; $R^1,R^2=(CH_2)_4$; $R^1,R^2=(CH_2)_5$;

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ



Ar = 4-ClC_6H_4(a); C_6H_5(b); 4-$NO_2C_6H_4$(c)

АВТОРЫ ВЫПУСКА ???

???Абдуллин М.Ф.
Агекян А.А.
Арустамян Ж.С.
Барашкова К. А.
Батыренко А.А.
Белецкая И. П.
Буниатян Ж.М.
Бургарт Я.В.
Бурмистров В.В.
Бурмистров В.В.
Бутов Г.М.
Бутов Г.М.
Ван С.
Васильев А.В.
Васильев Е.В.
Габдуллин А.М.
Гаджиева Л.Я.
Гладких Б.П.
Голованов А.А.
Гордон К.В.
Горяева М.В.
Данилов Д.В.
Дмитриев М.В.
Дьяченко В.С.
Ершов А.Ю.
Заправдина Д.М.
Злотский С.С.
Зонов Я.В.
Кадикова Р.Н.
Каляев М.В.
Караева А.Р.
Карпов В.М.
Катаев В.А.
Котовщиков Ю. Н.
Кузнецов В.В.
Кущ С.О.
Лагода И.В.
Латышев Г. В.
Лукашев Н. В.
Лысцова Е.А.
Малахов И.А.
Мамедов Б.А.
Маркарян Р.Э.
Мартыненков А.А.
Масливец А.А.
Масливец А.Н.
Масливец А.Н.
Матюхина А.К.
Меженкова Т.В.
Мещерякова Е.С.
Мкрян Г.Г.
Мурадян Р.Е.
Нагиева Ш.Ф.
Новаков И.А.
Орлинсон Б.С.
Орлова Н.А.
Паносян Г.А.
Рамазанов И.Р.
Рябухин Д.С.
Савельев Е.Н.
Салахутдинов Р.Р.
Салоутин В.И.
Соков С.А.
Сурнина Е.А.
Тулябаев А.Р.
Тулябаева Л.И.
Тюмкина Т.В.
Тюмкина Т.В.
Хажиев Ш.Ю.
Халиков Р.А.
Халилов Л.М.
Храмцова Е.Е.
Хусаинов М.А.
Черноносов А.А.
Шатирова М.И.
Шелковников В.В.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 4, с. 7–

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.62+547.756

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА КОНДЕНСИРОВАННЫХ МАЛЕИМИДОВ

© 2024 г. А. А. Панов*

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе", (ФГБНУ "НИИНА"),
Россия, 119021 Москва, ул. Большая Пироговская 11с1
**e-mail: 7745243@mail.ru*

Поступила в редакцию 21.08.2023 г.
После доработки 04.09.2023 г.
Принята к публикации 06.09.2023 г.

В обзоре обобщены сведения из литературы по методам синтеза пиррол[3,4-b]пиррол-4,6(1H,5H)-дионов, 4H-тиено[2,3-c]пиррол-4,6(5H)-дионов, 4H-пиррол[3,4-d]тиазол-4,6(5H)-дионов, 5H-пиррол[3,4-b]пиридин-5,7(6H)-дионов, 1H-пиррол[3,4-c]пиридин-1,3(2H)-дионов и других гетероциклов, аннелированных с малеимидным циклом, за последние 10 лет. Рассмотрены как методы построения малеимидного цикла, так и методы, основанные на реакционной способности N-замещенных малеимидов, 3,4-дигаломалеимидов или иных производных малеимида.

Ключевые слова: малеимиды, аннелированные гетероциклы, имиды

DOI:

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие аннелированный с гетероциклом малеимидный цикл, находят применение в качестве органических полупроводников [1, 2], катализаторов [3–5], красителей [6], гербицидов, а также ингибиторов протеинкиназ [7] и прочих биологически активных соединений. Химическая реакционная способность производных малеимида также позволяет строить на их основе новые гетероциклы, в том числе труднодоступные. Перегруппировка малеимидов может приводить к хиноксалинам, производным имидазола, пиримидина, морфолина и тиазолидин-2-имина [8]. Гидролиз имидного фрагмента приводит к производным дикарбоновых кислот, а реакция с гидразинами – к пиридазиндионам [9]. В данном обзоре рассматриваются методы синтеза соединений, содержащих гетероцикл, аннелированный с пиррол-2,5-дионовым циклом.

В настоящее время актуальным является изучение соединений данного класса и родственных им 3,4-дизамещенным малеимидам [10], индолокарбазолам, аннелированным с малеимидным циклом [11], фталимидам [12, 13] и азафталимидам [14], а также циклическим имидам [15].

1. ОБЩИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА

Реакции формирования малеимидного цикла на основе малеиновых ангидридов или диэфиров малеиновых кислот известны давно и до сих пор широко применяются [16, 17]. Этот метод можно считать одним из самых универсальных. К примеру, для превращения 1-бензил-*1H*-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (**1**) в соответствующий *N*-(бензилокси)малеимид (**2**) использовали хлористый тионил (схема 1) [18]. Продемонстрирована необходимость защиты имидазольного атома азота: в противном случае происходит конденсация 2 молекул с образованием трициклического соединения **4,** которое удалось перевести в амид

Схема 1

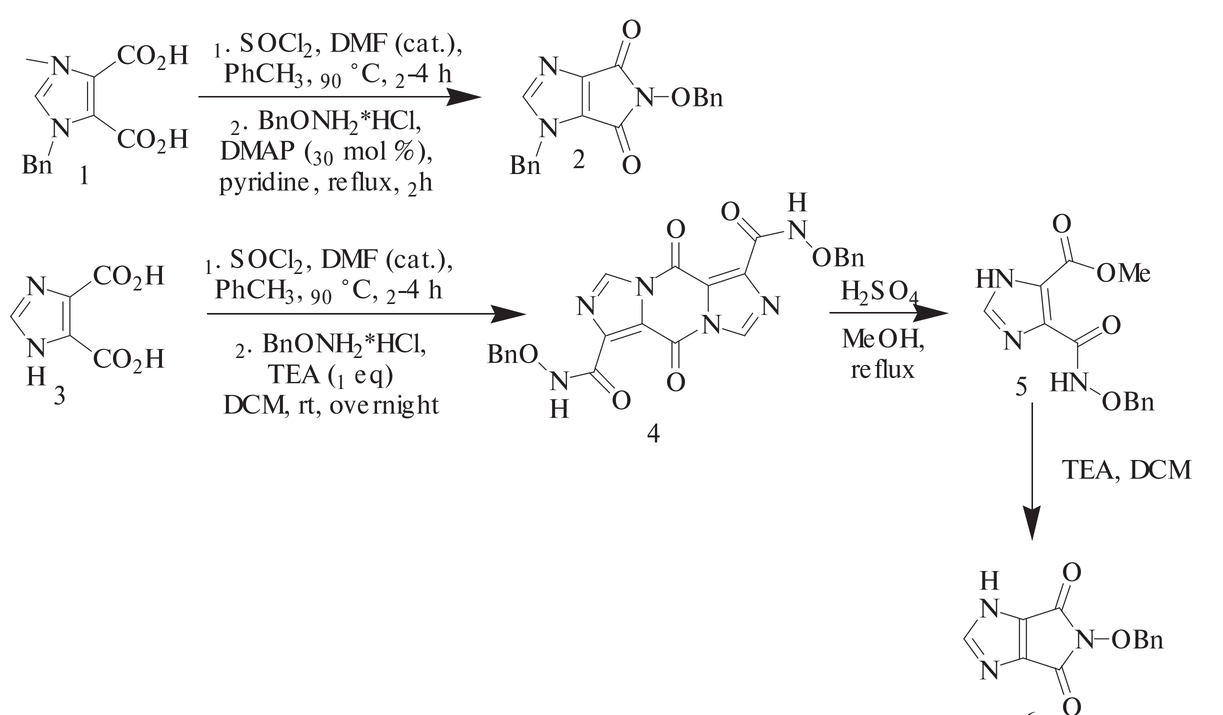


Схема 2

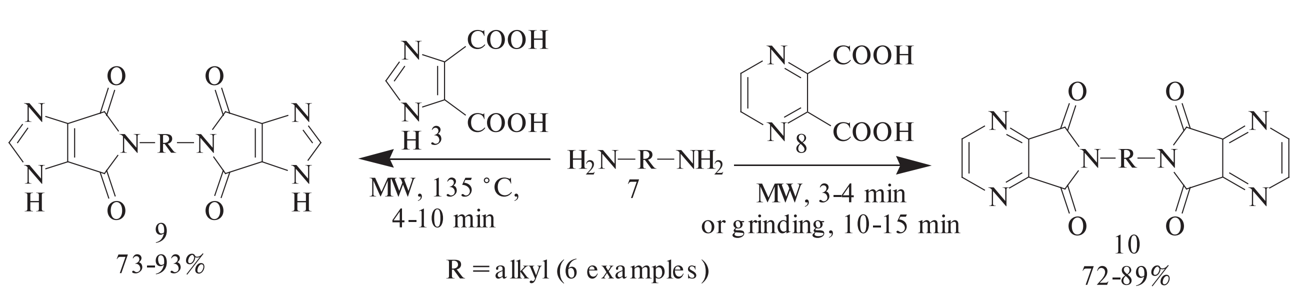


Схема 3

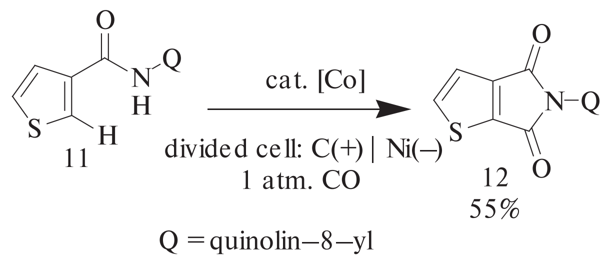
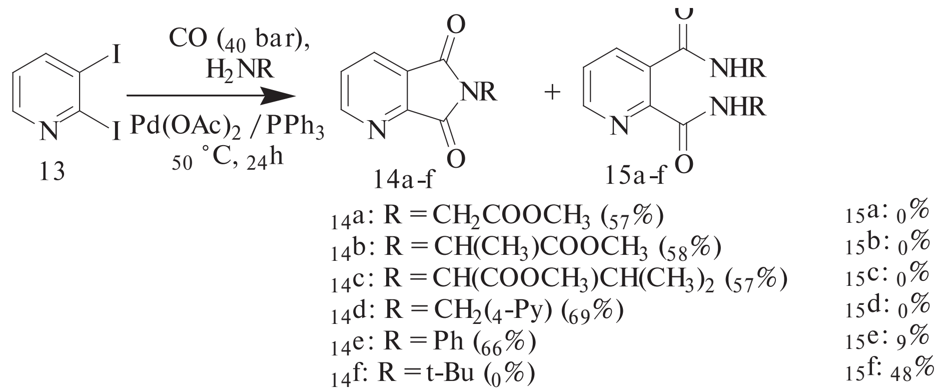


Схема 4



5, но не малеимид **6.** Сообщалось об образовании диамидов в качестве побочного продукта в подобных реакциях [19]. Однако существует сообщение о конденсации диаминов **7** с дикарбоновыми кислотами **3**,**8** в симметричные производные малеимида **9**,**10** при кратковременном нагреве микроволновым излучением или даже при растирании в ступке (схема 2) [20].

Реакция карбонилирования алкинов в присутствии переходных металлов приводит к производным дикарбоновых кислот, малеиновым ангидридам и малеимидам [21]. Карбонилирование арилкарбоксамидов широко используется для получения имидов [22, 23]. В качестве источника CO может быть использована муравьиная кислота [24] или триформиат флороглюцина [25], а также ДМФА [26]. На производном амида тиофен-3-карбоновой кислоты (**11**) продемонстрирована возможность электрохимического карбонилирования *N*-(хинолин-8-ил)амидов карбоновых кислот для получения тиенопирролдиона **12**, замещенных фталимидов и других конденсированных малеимидов (схема 3) [27, 28]. Также карбонилирование пригодно для получения пиридинмалеимидов [29]. Возможно замещение одного или двух атомов галогена на карбонильную группу: карбонилирование дийодпиридина (**13**) в присутствии аминов приводит к пиррол[3,4-*b*]пиридин-5,7(*6H*)-дионам **14** (схема 4) [30]. При использовании стерически затрудненных аминов основным продуктом реакции становятся 2,3-дикарбоксамиды **15**.

2. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

2.1 Тиофены и тиазолы

Производные тиенопирролдиона находят применение как органические полупроводники для создания светодиодов и солнечных батарей [31]. Большая часть исследований посвящена модификации готовых производных тиенопирролдиона [32–34] или построению малеимидного цикла на основе тиофенкарбоновых кислот [35]. Широкие перспективы открывает недавно разработанный синтез ключевых прекурсоров – *N*-арилтиенопирролдионов (на примере содинения **19**) – реакцией *N*-фенилмалеимида (**16a**) с 1,4-дитиан-2,5-диолом (**17**) с последующим окислением и дегидратацией образующегося сукцинимида **18** (схема 5) [36].

Схема 5

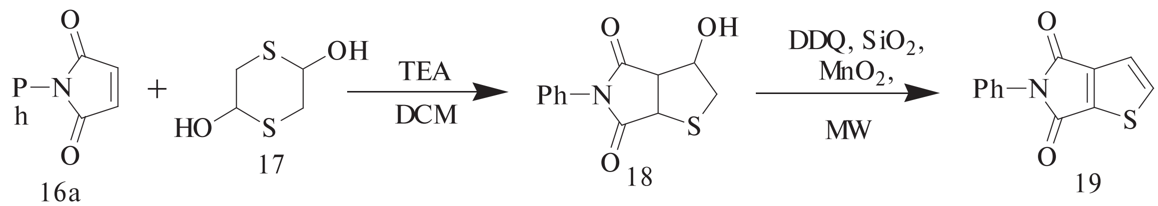


Схема 6

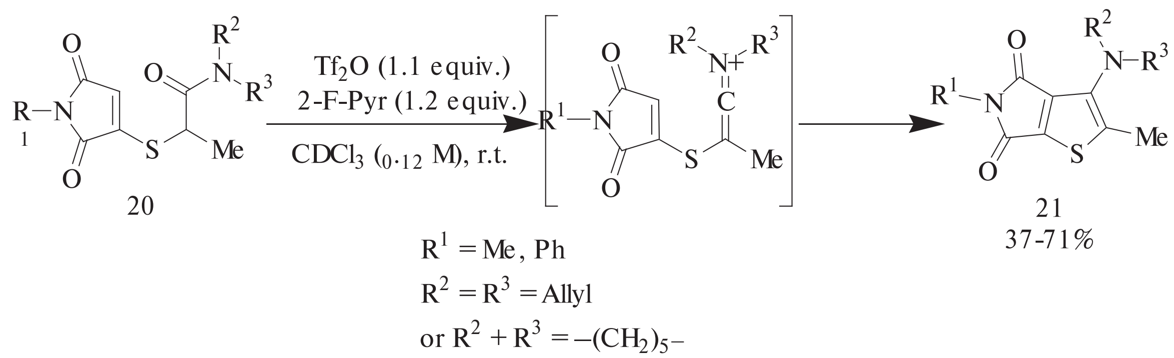
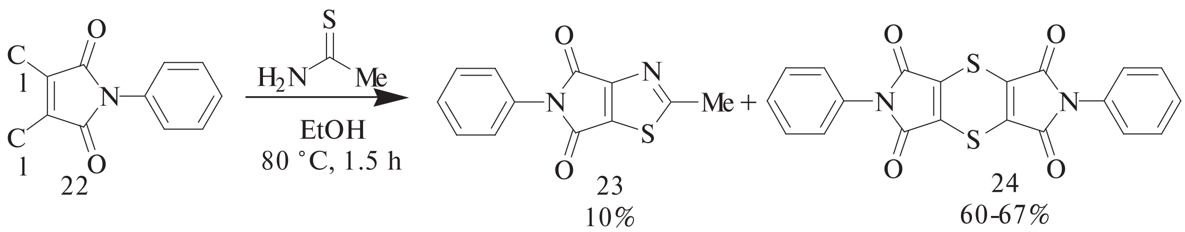


Схема 7



Также перспективен метод активации амидов, при помощи которого из 2-(винилтио)ацетамидов **20** были получены новые аминозамещенные производные тиофена **21**, конденсированные с малеимидным циклом (схема 6) [37].

Пиррол[3,4-*d*]тиазол-4,6-дионы **23**, находящие применение в качестве гербицидов, могут быть получены реакцией 3,4-дихлормалеимидов **22** с тиоамидами или тиомочевинами (схема 7) [38, 39]. При этом образуются также производные 1,4-дитиана **24**.

2.2 Пирролы и пиразолы

1,3-Диполярное присоединение к азометиновым илидам представляет собой мощный метод для создания пятичленных гетероциклов, и этот метод также применим к синтезу производных малеимида. Реакция эфиров 2-(тетрагидроизохинолин-2-ил) уксусных кислот **25** с *N*-замещенными малеимидами **16** приводит к пирролмалеимидам **26**, аннелированным с тетрагидроизохинолиновым циклом (схема 8) [40]. В реакции требуется окислитель, но набор вариантов чрезвычайно широк: помимо перекиси водорода, в присутствии йода [40] пригоден кислород воздуха при облучении видимым светом в присутствии фотокатализаторов [41, 42] (в том числе метиленового синего [43] или сульфида кадмия [44]); диэтилазадикарбоксилат [45] или трет-бутилгидропероксид [46]; возможно также электрохимическое окисление [47]. Описана аналогичная реакция, при которой ацетофенон **28** реагирует с пиридином **27** в присутствии окислителя и йодида трет-бутиламмония с образованием илида, который затем вступает в реакцию присоединения с *N*-замещенными малеимидами **16** с образованием аннелированных пирролов **29** (схема 9) [48].

Также известна реакция с участием илидов бензимидазолия, образуемых из замещенного бензимидазола **31** и диазосоединений **30** (схема 10) [49]. Получение конденсированного малеимида описано только на одном примере, когда в реакцию вводили *N*-метилмалеимид **16b**. В других случаях использовали эфиры фумаровой кислоты **32** (или ацетилендикарбоновой кислоты), которые приводили к эфирам соответствующих пиррол-3,4-дикарбоновых кислот **33**. Они являются прямыми прекурсорами для построения малеимидного цикла.

Схема 8

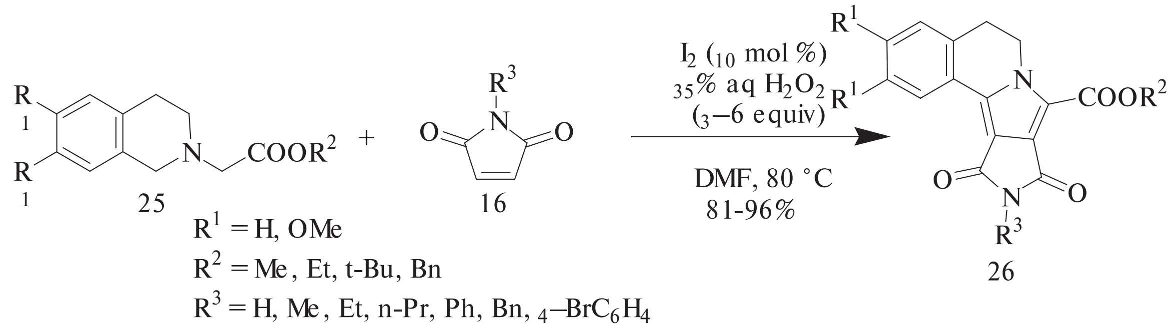


Схема 9

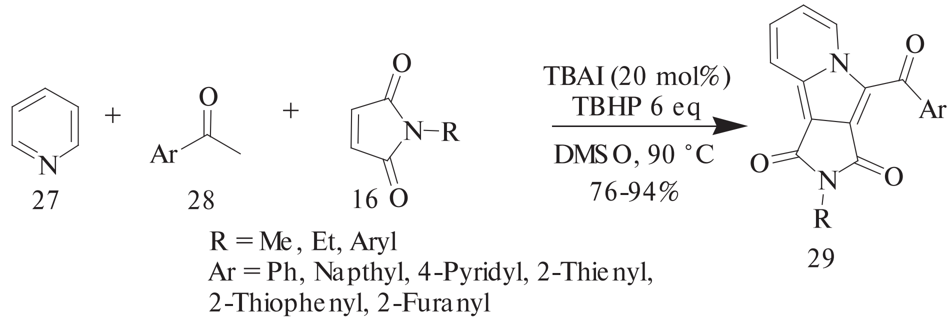


Схема 10

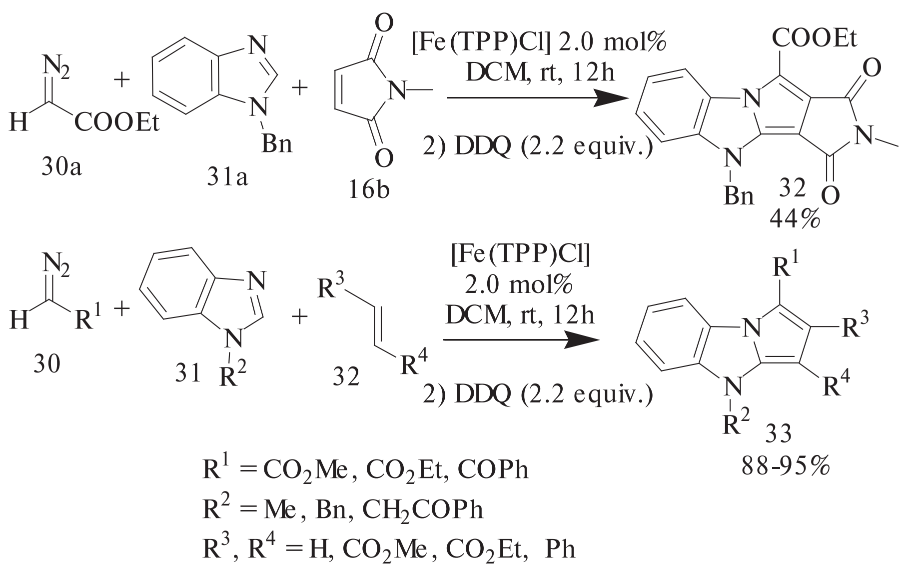
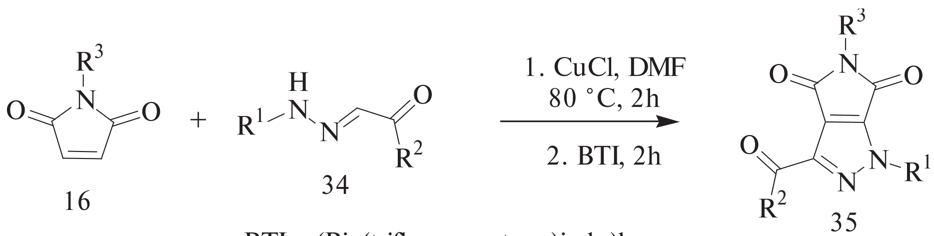


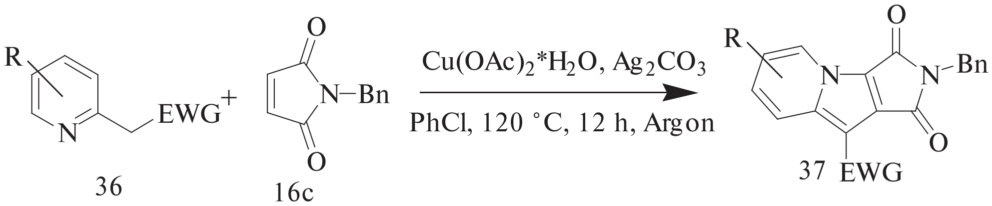
Схема 11



16 34 35

BTI = (Bis(trifluoroacetoxy)iodo)benzene
R^1 = H, OEt, Ph
R^2 = i-Pr, Cy, Ph, Bn
R^3 = H, Me, Cy, Ph, Bn

Схема 12

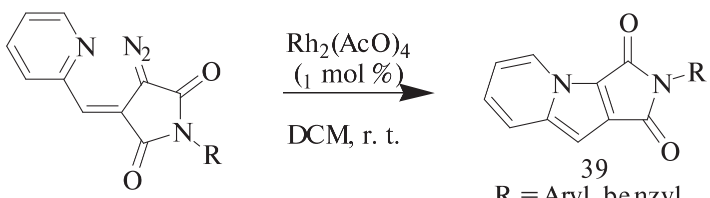


36 16c 37

R = H, 5-Me, 5-Et, 5-Br

EWG = COOMe, COOEt, CN, COMe
42-61%

Схема 13



38 39

R = Aryl, benzyl
76-94%

Аналогичное присоединение малеимидов **16** к гидразонам **34** в присутствии соли меди(I) и [бис(трифторацетокси)йод]бензола (BTI) в качестве окислителя приводит к производным пиррол[3,4-*c*]пиразола **35** (схема 11) [50]. Также в роли окислителя могут выступать DDQ, персульфат калия или (диацетоксийод)бензол.

Пиррол[3,4-*b*]индолизин-1,3-дионы **37** могут быть получены [3+2]-присоединением эфиров 2-(пиридин-2-ил)уксусных кислот **36** к малеимиду **16c** (схема 12) [51] или циклизацией карбенов, образуемых из *(E)*-3-(2-пиридилметилен)-4-диазапирролидин-2,5-дионов **38** (схема 13) [52]. Таким образом были получены неизученные ранее производные индолизина **39**, обладающие флуоресцентными свойствами.

В присутствии солей меди протекает трехкомпонентная циклизация малеимидов **16** с алкинами **40** и аминами **41**, приводящая к полизамещенным пирролмалеимидам **42** (схема 14) [53]. Реакция также требует окислителя, так как проходит через стадию образования сукцинимида. Использование персульфата калия дает наилучшие результаты, но также пригодны DDQ и *трет*-бутилгидропероксид. Двуокись марганца, перекись водорода или надуксусная кислота не дали желаемого продукта.

В присутствии родиевого катализатора была достигнута C-H функционализация/кросс-дегидрогенативное аннелирование бензольного цикла

Схема 14

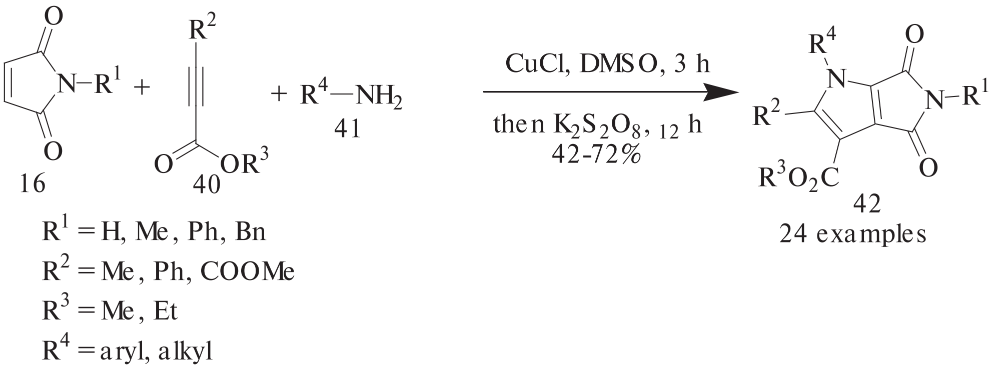


Схема 15

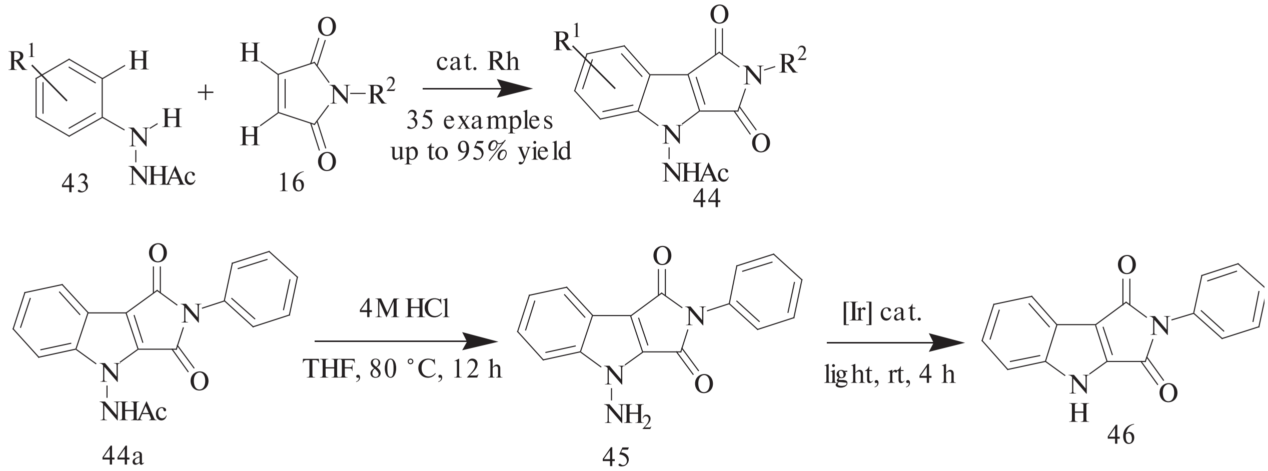
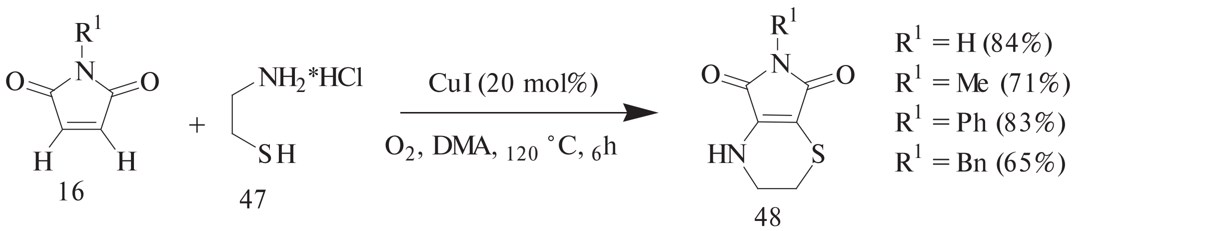


Схема 16



в *N*-ацетилфенилгидразинах **43** с образованием аннелированных *N*-(ацетиламино)индолов **44** (схема 15) [54]. Продемонстрирована возможность дальнейшего превращения продуктов реакции в 4-амино-2-фенилпиррол[3,4-*b*]индол-1,3*(2H,4H)*-дион **(45)** и деаминирование в 2-фенилпиррол[3,4-*b*]индол-1,3*(2H,4H)*-дион **(46)**.

3. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

3.1 Дитианы и тиазины

Из 1-фенил-3,4-дихлормалеимида **(22)** в реакции с тиомочевиной было получено, наряду с ожидаемым тиазолом **23**, производное 1,4-дитиана **24** (схема 7). Родственные 1,4-дитианы обладают ценными фотоэлектрическими свойствами, а также активны в качестве диенофилов в реакции Дильса–Альдера [55]. 3,4-Дигидропиррол[3,4-*b*][1,4]тиазин-5,7(*2H,6H*)-дионы **48** впервые получены тиоаминированием малеимидов **16** 2-меркаптоэтиламином (**47**) в присутствии CuI в атмосфере кислорода (схема 16) [56]. Получение подобных производных тиазина из 3,4-дигаломалеимидов до сих пор не описано и, по-видимому, представляет трудности, так как в вышеприведенных условиях

Схема 17

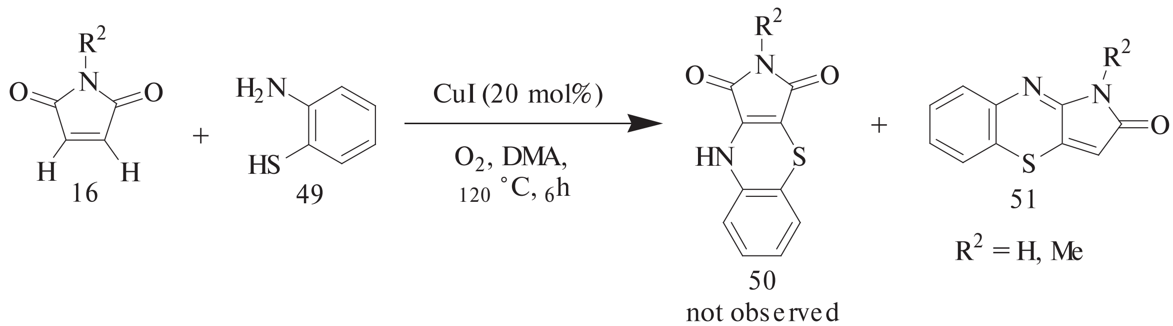


Схема 18

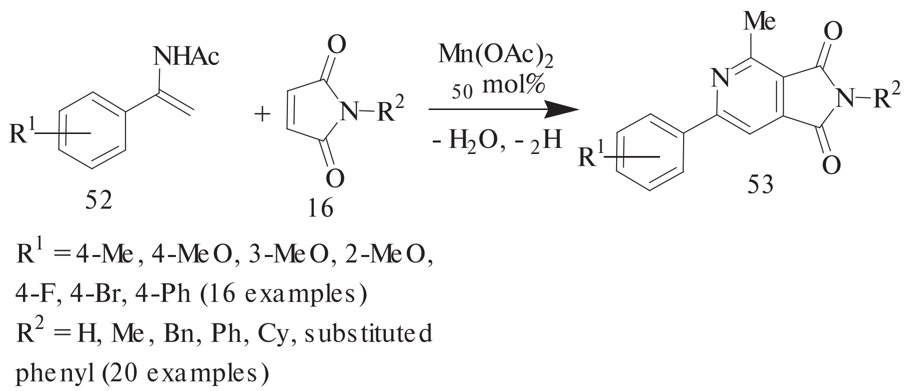
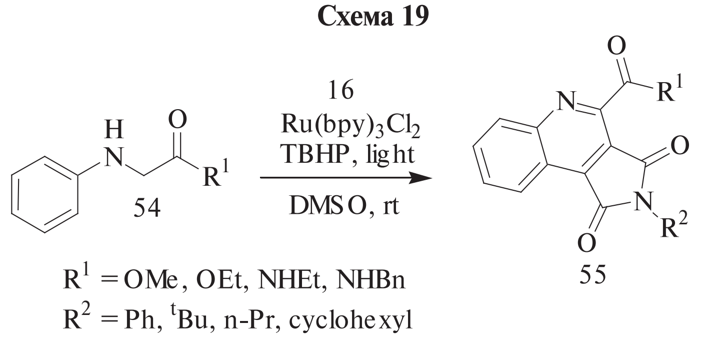


Схема 19



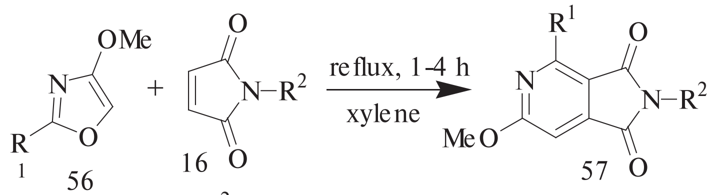
2-аминотиофенол **49** дает не аналогичное производное бензотиазина **50**, а бензо[*b*]пиррол[2,3-*e*][1,4]тиазин-2-он **51** (схема 17). Иные производные 2-меркаптоэтиламина, этилендиамин и этилендитиол, также не дали ожидаемых продуктов.

3.2 Азафталимиды и родственные соединения

Описаны способы получения пиррол[3,4-*c*]пиридин-1,3(2*H*)-дионов и 5*H*-пиррол[3,4-*b*]пиридин-5,7(6*H*)-дионов (азафталимидов) [14]. С тех пор однако открыты новые методы – синтез арилзамещенных азафталимидов **53** [4+2]-циклоприсоединением *N*-(1-фенилвинил)ацетамидов **52** к *N*-замещенным малеимидам **16** в присутствии солей марганца или меди (схема 18) [57], а также впервые применена реакция Поварова для присоединения малеимидов **16** к *N*-арильным производным глицина **54** с получением аннелированных азафталимидов **55** (схема 19) [58].

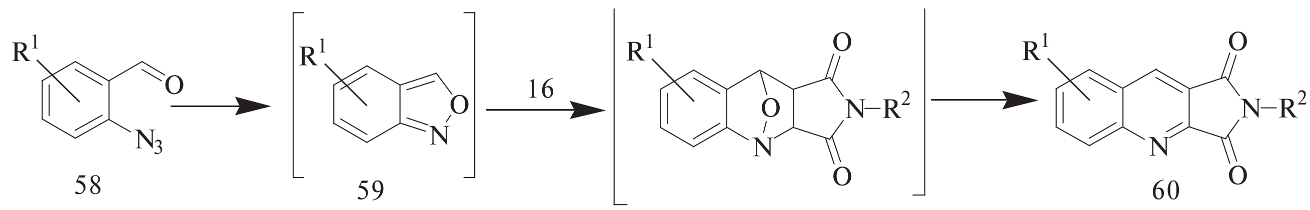
Реакция Дильса–Альдера между изоксазолами и малеимидами (реакция Кондратьевой) широко применяется не только для получения азафталимидов, но и для целей биоконъюгации [59]. Недавно впервые была проведена реакция Кондратьевой с участием 4-метоксиоксазолов **56** для получения

Схема 20



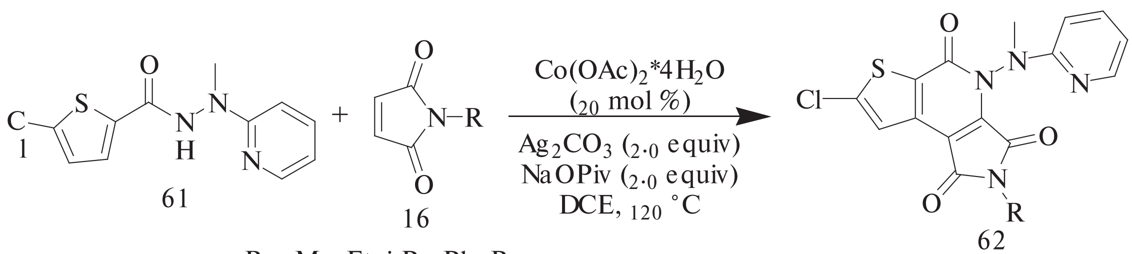
R^2 = H, Me, substituted phenyl
R^1 = Ph, 3-$MeOC_6H_4$, cyclopropyl

Схема 21



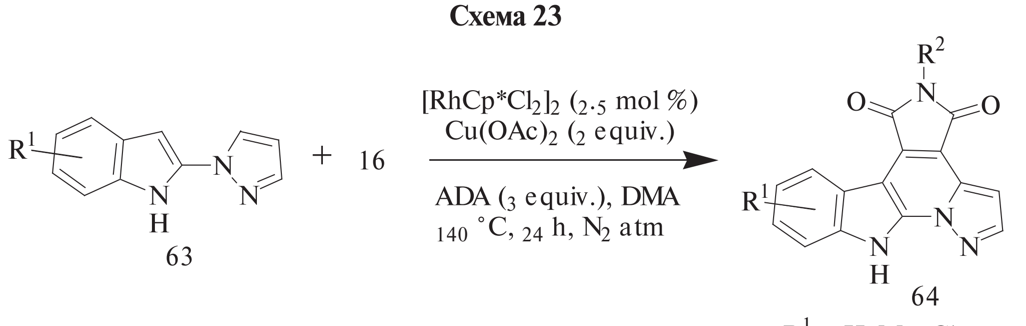
R^1 = Br, Cl, CF_3, MeO
R^2 = Me, Et, Pr, Bn

Схема 22



R = Me, Et, i-Pr, Ph, Bn

Схема 23

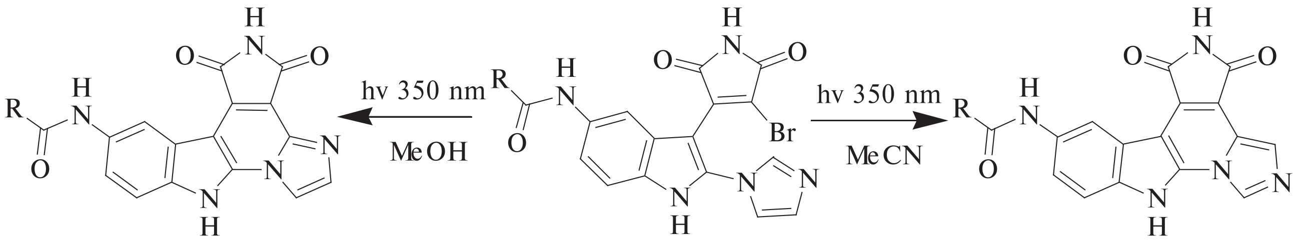


R^1 = H, Me, Cl
R^2 = Me, Ph

метоксизамещенных азафталимидов **57** (схема 20) [60]. Реакция 2-азидобензальдегидов **58** с малеимидом, приводящая к производным *1H*-пиррол[3,4-*b*]хинолин-1,3(*2H*)-диона **60**, тоже, как предполагается, протекает через образование бензоизоксазолов **59** (схема 21) [61].

При использовании соли кобальта и карбоната серебра в качестве окислителя достигнута С–Н функционализация тиофенового цикла в гидразидах тиофен-2-карбоновых кислот (на примере соединения **61**) с получением *N*-аминопиридинов **62** (схема 22) [62, 63], а при использовании родиевого

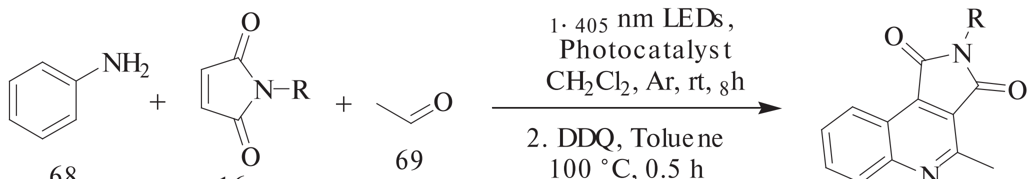
Схема 24



65 67 66

R = Me, Aryl, Benzyl

Схема 25

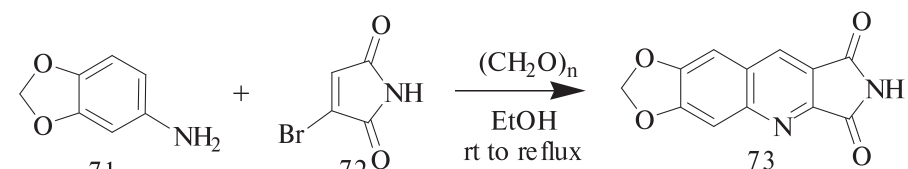


68 16 69

R = Me, Ph, cycloheptyl

70
caspase-3 inhibitors

Схема 26



71 72 73

катализатора – функционализация 2-арилиндолов [64] и 2-арилимидазол[1,2-*a*]пиридинов **63** (схема 23) [65]. Аннелированные с малеимидом полициклические производные бензокарбазола/имидазол[1,2-*a*]пиридинов **64–66** продолжают привлекать к себе внимание как ингибиторы протеинкиназ (в частности, Chk1), обладающие антипролиферативной активностью [66–68]. Разработана методика фотоциклизации бромзамещенного малеимида **67** с образованием пиридинового цикла, причем направление циклизации зависело от растворителя (схема 24).

Серия биологически активных азафталимидов **70** – ингибиторов каспазы-3 – была получена трехкомпонентной конденсацией анилина **68**, ацетальдегида **69** и *N*-замещенных малеимидов **16** с использованием фотокатализатора на основе иридия (схема 25) [69].

Реакция замещенного анилина **71,** 3-броммалеимида **72** и параформа приводит к *1Н*-пиррол[3,4-*b*]хинолин-1,3*(2H)*-диону **73** (схема 26) [70]. Аналогично протекает трехкомпонентная реакция 3-ариламиномалеимидов с альдегидами и малононитрилом [71]. При использовании кетонов образуются спиро[дигидропиридины] [72, 73]. Реакция 1-метил-3-(ариламино)малеимидов **74** с коричными альдегидами **75** дает производные дигидропиридина **76**, но в этом случае исходный анилиновый цикл не аннелирован (схема 27) [74].

Также отдельно стоит отметить реакцию малеимидов с непредельными бензоилоксимами **77,** приводящую к пиридинмалеимидам **78**. Эта реакция пригодна также для модификации биологически активных соединений (схема 28) [75]. Для синтеза фторзамещенных пиридинов **80**, аннелированных с малеимидным циклом, был опробован новый метод синтеза, исходящий из триф-

Схема 27

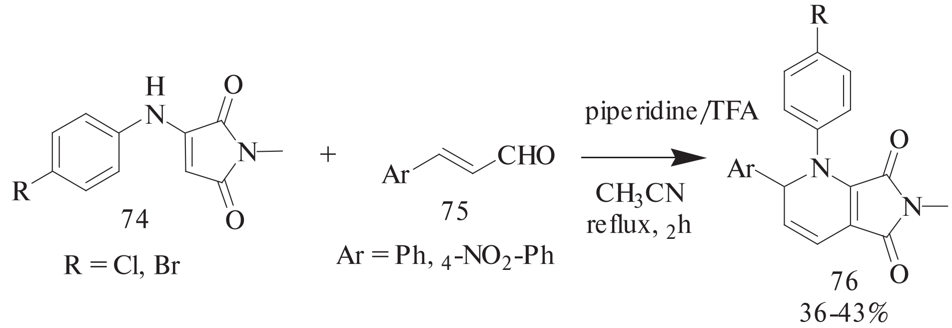


Схема 28

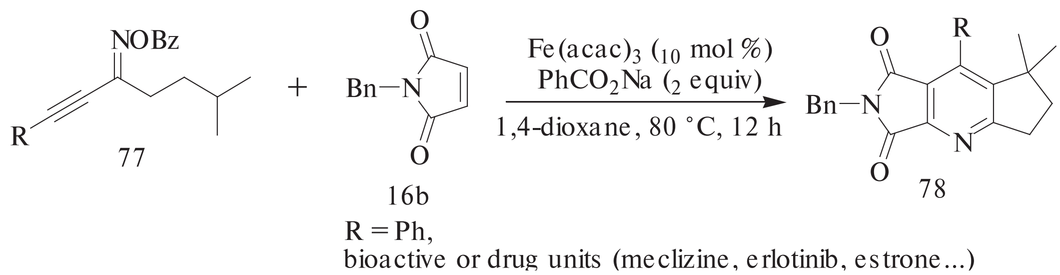
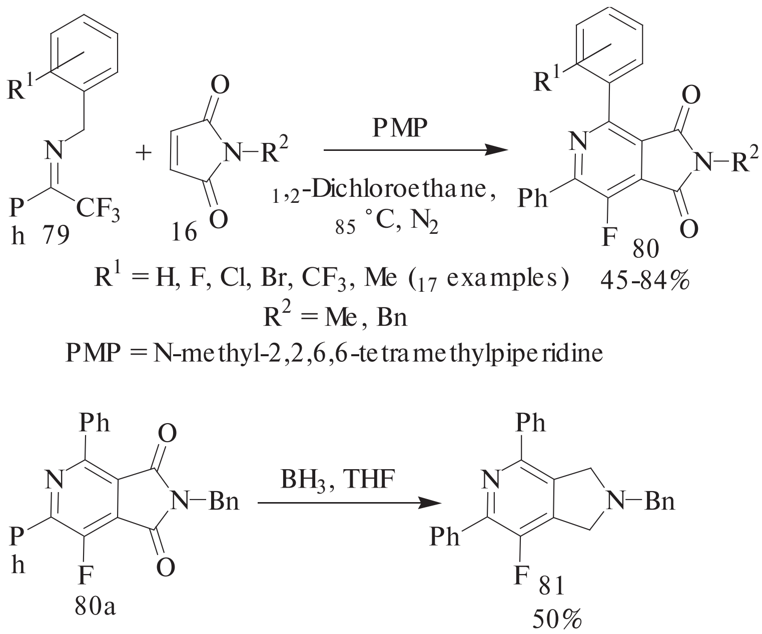


Схема 29



торметилсодержащих иминов **79** (схема 29) [76]. Актуальность этого метода подтверждают тем, что полученные фторзамещенные пиридины можно восстановить действием BH^3 в ТГФ в производные изоиндолина **81**, представляющие интерес как возможные ингибиторы протеинкиназы SYK (Spleen Tyrosine Kinase).

3.3. Пиридазины и пиразины

Новые аннелированные пиридазины были получены по реакции Дильса–Альдера с обращенной полярностью [77]. Также разработана методика окисления метильной группы в арилкарбоксамидах **82** с образованием 5-гидроксипирролидин-2-онов **83**, которые могут быть окислены

Схема 30

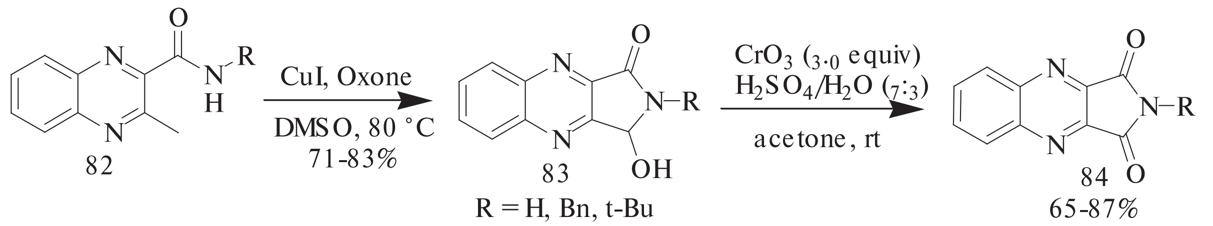


Схема 31

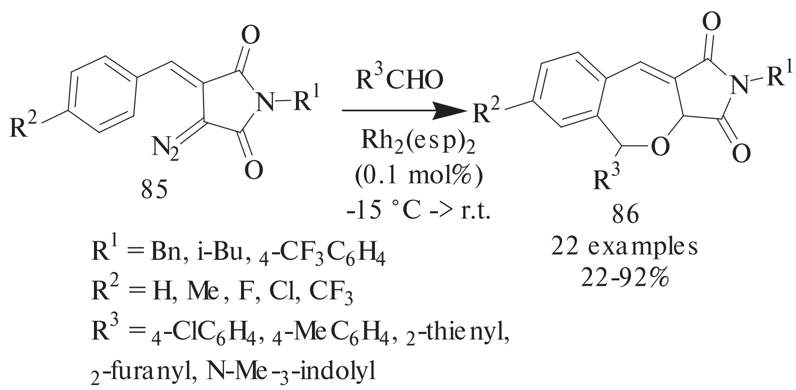


Схема 32

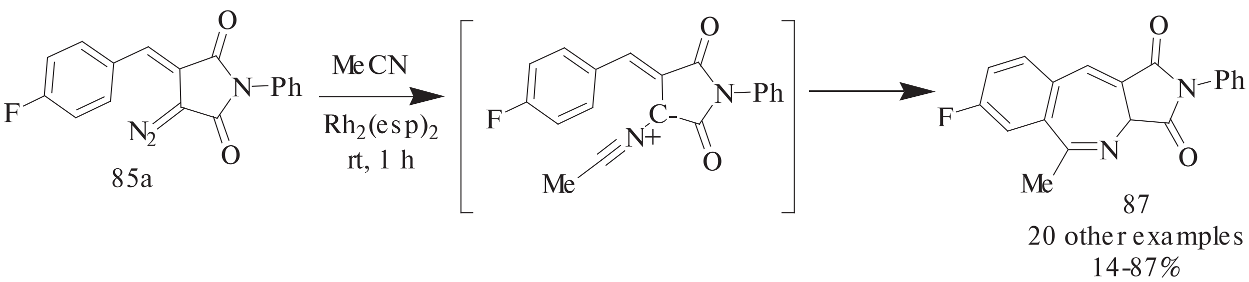
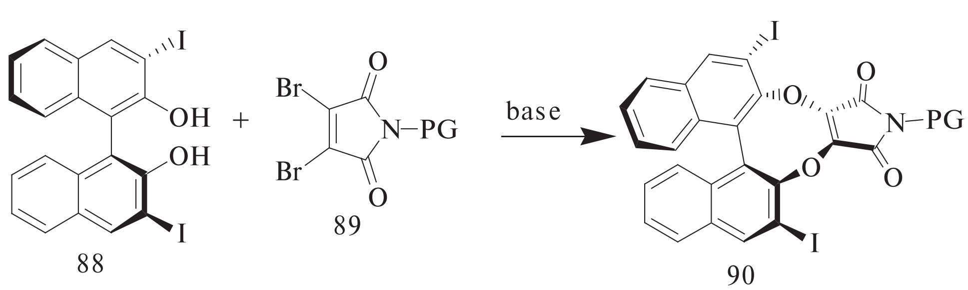


Схема 33



в производные малеимида **84** (схема 30) [78]. Реакция специфична только для аннелированных пиразинов: хиноксалинов, пиридо[2,3-*b*]пиразинов и тиено[3,4-*b*]пиразинов.

4. СЕМИ- И ВОСЬМИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛЫ

Карбены, образуемые из (диазоарилиден)сукцинимидов **85**, в присутствии карбонильных соединений могут циклизоваться в бензоксепины **86** при катализе соединениями родия [79, 80] и серебра (схема 31) [81]. При использовании нитрилов в аналогичных условиях образуются бензазепины **87** (схема 32) [82].

Конденсацией йодзамещенного β-бинафтола **88** с диброммалеимидами **89** были получены восьмичленные циклы с 2 атомами кислорода **90**, то есть производные диоксацана (схема 33) [83], нашедшие применение в качестве хиральных катализаторов [84].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конденсированные и поликонденсированные производные малеимида продолжают представлять значительный интерес. Высокая реакционная способность малеимидного цикла позволяет осуществлять реакции аннелирования с непредельными соединениями, а в присутствии катализаторов возможна С–Н функционализация ароматических циклов, в том числе неактивированного фенильного цикла. Большинство исследований посвящено именно реакциям присоединения *N*-замещенных малеимидов, катализируемым переходными металлами. Галогензамещенные малеимиды в настоящее время используются значительно реже. Реакция Дильса–Альдера, напротив, продолжает оставаться актуальной для синтеза новых аннелированных малеимидов.

Большой интерес представляют полизамещенные азафталимиды, разработка методов синтеза которых продолжает оставаться актуальной задачей. Также активно исследуются аннелированные пирролы, индолы и карбазолы. Новые методы синтезы малеимидов, содержащих аннелированный тиофеновый цикл, относительно малочисленны, несмотря на их востребованность. Кислородсодержащие гетероциклы представлены только оксепинами и диоксацанами; прочие гетероциклы малоизвестны, видимо, вследствие их неустойчивости при аннелировании с малеимидным циклом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Панов Алексей Александрович, ORCID https://orcid.org/0000–0002–6654–4081

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cappuccino C., Catalano L., Marin F., Dushaq G., Raj G., Rasras M., Rezgui R., Zambianchi M., Melucci M., Naumov P., Maini L. *Cryst. Growth Des.* **2020,** *20,* 884–891. doi 10.1021/acs.cgd.9b01281
2. Cappuccino C., Canola S., Montanari G., Lopez S.G., Toffanin S., Melucci M., Negri F., Maini L. *Cryst. Growth Des.* **2019,** *19,* 2594–2603. doi 10.1021/acs.cgd.8b01712
3. Chen K., Xie H., Jiang K., Mao J. *Chem. Phys. Lett.* **2016,** *657,* 135–141. doi 10.1016/j.cplett.2016.05.069
4. Benz S., Lopez-Andarias J., Mareda J., Sakai N., Matile S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017,** *56,* 812–815. doi 10.1002/anie.201611019
5. Caruso M., Petroselli M., Cametti M. *ChemistrySelect* **2021,** *6,* 12975. doi 10.1002/slct.202103792
6. Imoto H., Fujii R., Naka K. *Eur. J. Org. Chem.* **2018,** 837–843. doi 10.1002/ejoc.201701479
7. Danilenko V.N., Simonov AY., Lakatosh S.A., Kubbutat M.H.G., Totzke F., Schachtele C., Elizarov S.M., Bekker O.B., Printsevskaya S.S., Luzikov Y.N., Reznikova M.I., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. *J. Med. Chem.* **2008,** *51,* 7731–7736. doi 10.1021/jm800758s
8. Vandyshev D.Y., Shikhaliev K.S. *Molecules* **2022,** *27,* 5268. doi 10.3390/molecules27165268
9. Chung C.-Y., Tseng C.-C., Li S.-M., Tsai S.-E., Lin H.-Y., Wong F.F. *Molecules* **2021,** *26,* 2907. doi 10.3390/molecules26102907
10. Panov A.A., Simonov A.Y., Lavrenov S.N., Lakatosh S.A., Trenin A.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018,** *54,* 103–113. doi 10.1007/s10593–018–2240-z
11. Volvoikar P., Torney P., *Tetrahedron* **2021,** *82,* 131756. doi 10.1016/j.tet.2020.131756
12. Bansal M., Upadhyay C., Poonam; Rathi S.K.B. *RSC Med. Chem.* **2021,** *12,* 1854–1867. doi 10.1039/D1MD00244A
13. Das S. *New J. Chem.* **2021,** *45,* 20519–20536. doi 10.1039/D1NJ03924E
14. Ershov O.V., Ershova A.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020,** *56,* 518–520. doi 10.1007/s10593–020–02693–6
15. Kavitha K., Praveena K.S.S., Ramarao E.V.V.S., Murthy N.Y.S., Pal S. *Curr. Org. Chem.* **2016,** *20,* 1955–2001. doi 10.2174/1385272820666160530145014
16. Mikie T., Okamoto K., Iwasaki Y., Koganezawa T., Sumiya M., Okamoto T., Osaka I. *Chem. Mater.* **2022,** *34,* 2717–2729. doi 10.1021/acs.chemmater.1c04196
17. Kobayashi K., Kunimura R., Kogen H. *Molecules* **2019,** *24,* 4230. doi 10.3390/molecules24234230
18. Caruso M., Petroselli M., Cametti M. *ChemistrySelect* **2021,** *6,* 12975–12980. doi 10.1002/slct.202103792
19. Khitrov M.D., Platonov D.N., Belyy A.Yu., Trainov K.P., Velmiskina J.A., Medvedev M.G., Salikov R.F., Tomilov Y.V. *Dyes Pigm.* **2022,** *203,* 110344. doi 10.1016/j.dyepig.2022.110344

20. Kumar A., Banerjee S., Roy P., Sondhi S.M., Sharma A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017,** *27,* 501–504. doi 10.1016/j.bmcl.2016.12.031
21. Yin Z., Shi W., Wu X.-F. *J. Org. Chem* **2023**, *88,* 4975–4994. doi 10.1021/acs.joc.2c00655
22. Kang C., Xu J., Li X., Wang S., Jiang G., Ji F. *J. Org. Chem.* **2022,** *87,* 10390–10397. doi 10.1021/acs.joc.2c00673
23. Ram S., Mehara P., Kumar A., Sharma A.K., Chauhan A.S., Kumar A., Das P. *Mol. Catal.* **2022,** *530,* 112606. doi 10.1016/j.mcat.2022.112606
24. Wang Y., Zhou Y., Lei M., Hou J., Jin Q., Guo D., Wu W. *Tetrahedron* **2019,** *75,* 1180–1185. doi 10.1016/j.tet.2019.01.023
25. Fu L.-Y., Ying J., Wu X.-F. *J. Org. Chem.* **2019,** *84,* 12648–12655. doi 10.1021/acs.joc.9b01890
26. Panda B., Albano G. *Catalysts* **2021,** *11,* 1531. doi 10.3390/catal11121531
27. Zeng L., Li H., Tang S., Gao X., Deng Y., Zhang G., Pao C.-W., Chen J.-L., Lee J.-F., Lei A. *ACS Catal.* **2018,** *8,* 5448–5453. doi 10.1021/acscatal.8b00683
28. Barsu N., Kalsia D., Sundararaju B. *Catal. Sci. Technol.* **2018,** *8,* 5963–5969. doi 10.1039/C8CY02060D
29. Chen L.-P., Chen J.-F., Zhang Y.-J., He X.-Y., Han Y.-F., Xiao Y.-T., Lv G.-F., Lu X., Teng F., Sun Q., Li J.-H. *Org. Chem. Front.* **2021,** *8,* 6067–6073. doi 10.1039/D1QO01147B
30. Takacs A., Varga G.M., Kardos J., Kollar L. *Tetrahedron* **2017,** *73,* 2131–2138. doi 10.1016/j.tet.2017.02.062
31. Favaretto L., Zambianchi M., Lopez S.G., Mazzanti A., Zanardi C., Seeber R., Gentili D., Valle F., Benvenuti E., Muccini M., Ruani G., Mercuri F., Milita S., Liscio F., Cavallini M., Toffanin S., Melucci M. *J. Mater. Chem. C* **2017,** *5,* 10320–10331. doi 10.1039/C7TC03930A
32. Ikai T., Kudo T., Nagaki M., Yamamoto T., Maeda K., Kanoh S. *Polymer,* **2014,** *55,* 2139–2145. doi 10.1016/j.polymer.2014.03.021
33. Maini L., Gallino F., Zambianchi M., Durso M., Gazzano M., Rubini K., Gentili D., Manet I., Muccini M., Toffanin S., Cavallini M., Melucci M. *Chem. Commun.* **2015,** *51,* 2033–2035. doi 10.1039/C4CC09177A
34. Punzi A., Coppi D.I., Matera S., Capozzi M.A.M., Operamolla A., Ragni R., Babudri F., Farinola G.M. *Org. Lett.* **2017,** *19,* 4754–4757. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02114
35. Warnan J., Labban A.E., Cabanetos C., Hoke E.T., Shukla P.K., Risko C., Bredas J.-L., McGehee M.D., Beaujuge P.M. *Chem. Mater.* **2014,** *26,* 2299–2306. doi 10.1021/cm500172w
36. Shi W., Sun S., Hu Y., Gao T., Peng Y., Wu M., Guo H., Wang J., *Tetrahedron Lett.* **2015,** *56,* 3861–3863. doi 10.1016/j.tetlet.2015.04.097
37. Dagoneau D., Kolleth A., Lumbroso A., Tanriver G., Catak S., Sulzer-Mosse S., De Mesmaeker A. *Helv. Chim. Acta* **2019,** *102,* e19000. doi 10.1002/hlca.201900031
38. Katritzky A.R., Fan W.-Q. *J. Heterocycl. Chem.* **1988,** *25,* 901–906. doi 10.1002/jhet.5570250338
39. Kharitonova O.V., Solomentseva T.A., Golubtsov I.S., Mironov A.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2014,** *50,* 45–47. doi 10.1134/S1070428014010084
40. Huang H.-M., Li Y.-J., Ye Q., Yu W.-B., Han L., Jia J.-H., Gao J.-R. *J. Org. Chem.* **2014,** *79,* 1084–1092. doi 10.1021/jo402540j
41. Koohgard M., Hosseinpour Z., Hosseini-Sarvari M. *Tetrahedron* **2021,** *89,* 132166. doi 10.1016/j.tet.2021.132166
42. Wang L., Ma T., Qiao M., Wu Q., Shi D., Xiao W. *Synthesis* **2019,** *51,* 522–529. doi 10.1055/s-0037–1610907
43. Fujiya A., Tanaka M., Yamaguchi E., Tada N., Itoh A. *J. Org. Chem.* **2016,** *81,* 7262–7270. doi 10.1021/acs.joc.6b00439
44. Firoozi S., Hosseini-Sarvari M., Koohgard M. *Green Chem.* **2018,** *20,* 5540–5549. doi 10.1039/C8GC03297A
45. Xu Y.-W., Wang J., Wang G., Zhen L. *J. Org. Chem.* **2021,** *86,* 91–102. doi 10.1021/acs.joc.0c01567
46. Nekkanti S., Kumar N.P., Sharma P., Kamal A., Nachtigall F.M., Forero-Doria O., Santos L.S., Shankaraiah N. *RSC Adv.* **2016,** *6,* 2671–2677. doi 10.1039/C5RA24629F
47. Wang Q., Yuan T., Liu Q., Xu Y., Xie G., Lv X., Ding S., Wang X., Li C. *Chem. Commun.* **2019,** *55,* 8398–8401. doi 10.1039/C9CC04336E
48. Zhang Q., Wang B., Ma H., Ablajan K. *New J. Chem.* **2019,** *43,* 17000–17003. doi 10.1039/C9NJ03076J
49. Zhou K., Bao M., Huang J., Kang Z., Xu X., Hu W., Qian Y. *Org. Biomol. Chem.* **2020,** *18,* 409–414. doi 10.1039/C9OB02571E
50. Zhu J.-N., Wang W.-K., Jin Z.-H., Wang Q.-K., Zhao S.-Y. *Org. Lett.* **2019,** *21,* 5046–5050. doi 10.1021/acs.orglett.9b01641
51. Lv K.-H., Zhao Q.-S., Zhao K.-H., Yang J.-M., Yan S.-J. *J. Org. Chem.* **2022,** *87,* 15301–15311. doi 10.1021/acs.joc.2c01879
52. Chupakhin E., Bakulina O., Dar'in D., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2021,** *85,* 153467. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153467
53. Zhu J.-N., Chen L.-L., Zhou R.-X., Li B., Shao Z.-Y., Zhao S.-Y. *Org. Lett.* **2017,** *19,* 6044–6047. doi 10.1021/acs.orglett.7b02670
54. Li H., Zhang S., Feng X., Yu X., Yamamoto Y., Bao M. *Org. Lett.* **2019,** *21,* 8563–8567. doi 10.1021/acs.orglett.9b03107
55. Botes D.S., Khorasani S., Duminy W., Levendis D.C., Fernandes M.A., *Cryst. Growth Des.* **2020,** *20,* 291–299. doi 10.1021/acs.cgd.9b01167
56. Yang Z.-H., Tan H.-R., An Y.-L., Zhao Y.-W., Lin H.-P., Zhao S.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018,** *360,* 173–179. doi 10.1002/adsc.201700955
57. Li X., Zhang X., Zhang F., Luo X., Luo H. *Adv. Synth. Catal.* **2022,** *364,* 1683–1688. doi 10.1002/adsc.202200251

58. Zhang Y., Jiang W., Bao X., Qiu Y., Yuan Y., Yang C., Huo C. *Chin. J. Chem.* **2021,** *39,* 3238–3244. doi 10.1002/cjoc.202100401

59. Lossouarn A., Renault K., Bailly L., Frisby A., Le Nahenec-Martel P., Renard P.-Y., Sabot C., *Org. Biomol. Chem.* **2020,** *18,* 3874–3887. doi 10.1039/D0OB00403K

60. Klyuchko S.V., Chumachenko S.A., Shablykin O.V., Brovarets V.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021,** *91,* 348–356. doi 10.1134/S1070363221030026

61. Zhang X., Dhawan G., Muthengi A., Liu S., Wang W., Legrisa M., Zhang W. *Green Chem.* **2017,** *19,* 3851–3855. doi 10.1039/C7GC01380A

62. Zhao H., Wang T., Qing Z., Zhai H. *Chem. Commun.* **2020,** *56,* 5524–5527. doi 10.1039/D0CC01582B

63. Pati B.V., Sagara P.S., Ghosh A., Mohanty S.R., Ravikumar P.C. *J. Org. Chem.* **2021,** *86,* 6551–6565. doi 10.1021/acs.joc.1c00367

64. Shinde V. N., Rangan K., Kumar D., Kumar A. *J. Org. Chem.* **2021,** *86,* 2328–2338. doi 10.1021/acs.joc.0c02467

65. Li B., Guo C., Shen N., Zhang X., Fan X. *Org. Chem. Front.* **2020,** *7,* 3698–3704. doi 10.1039/D0QO01109F

66. Lavrard H., Rodriguez F., Delfourne E., *Bioorg. Med. Chem.* **2014,** *22,* 4961–4967. doi 10.1016/j.bmc.2014.06.028

67. Lavrard H., Salvetti B., Mathieu V., Rodriguez F., Kiss R. Delfourne E. *ChemMedChem* **2015,** *10,* 607–609. doi 10.1002/cmdc.201500025

68. Salvetti B., Lavrard H., Delfourne E., *Tetrahedron Lett.* **2014,** *55,* 6463–6464. doi 10.1016/j.tetlet.2014.10.002

69. He J., Bai Z.-Q., Yuan P.-F., Wu L.-Z., Liu Q. *ACS Catal.* **2021,** *11,* 446–455. doi 10.1021/acscatal.0c05005

70. Aknin K., Bontemps A., Farce A., Merlet E., Belmont P., Helissey P., Chavatte P., Sari M.-A., Giorgi-Renault S., Desbene-Finck S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* ***2022,*** *37,* 252–268. doi 10.1080/14756366.2021.2001806

71. Jiang Y.-H., Xiao M., Yan C.-G. *RSC Adv.* **2016,** *6,* 35609–35616. doi 10.1039/C6RA03165J

72. Xiao M., Jiang Y.-H., Yan C.-G. *ChemistrySelect* **2017,** *2,* 2803–2806. doi 10.1002/slct.201602042

73. Xiao M., Sun Q., Sun J., Yan C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017,** 46, 6861–6866. doi 10.1002/ejoc.201701356

74. Jiang Y., Yan C. *Chin. J. Chem.* **2016,** *34,* 1255–1262. doi 10.1002/cjoc.201600504

75. Du F., Li S.-J., Jiang K., Zeng R., Pan X.-C., Lan Y., Chen Y.-C., Wei Y., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020,** *59,* 23755–23762. doi 10.1002/anie.202010752

76. Zhao J., Chen M., Wu M., Shi L., Li H. *Asian J. Org. Chem.* **2022,** *11,* e202200042. doi 10.1002/ajoc.202200042

77. Singh B., Bhatia R., Pani B., Gupta D. *J. Mol. Struct.* **2020,** *1200,* 127084. doi 10.1016/j.molstruc.2019.127084

78. Zhang Z., Wang S., Hu C., Ma N., Zhang G., Liu Q. *Tetrahedron* **2018,** *74,* 7472–7479. doi 10.1016/j.tet.2018.11.023

79. Vepreva A., Kantin G., Krasavin M., Dar'in D. *Synthesis* **2022,** *54,* 5128–5138. doi 10.1055/s-0037–1610790

80. Inyutina A., Kantin G., Dar'in D., Krasavin M. *J. Org. Chem.* **2021,** *86,* 13673–13683. doi 10.1021/acs.joc.1c01710

81. Laha D., Meher K.B., Bankar O.S., Bhat R.G. *Asian J. Org. Chem.* **2022,** *11,* e202200062. doi 10.1002/ajoc.202200062

82. Inyutina A., Dar'in D., Kantina G., Krasavin M. *Org. Biomol. Chem.* **2021,** *19,* 5068–5071. doi 10.1039/D1OB00773D

83. Brenet S., Baptiste B., Philouze C., Berthiol F., Einhorn J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013,** 1041–1045. doi 10.1002/ejoc.201201525

84. Brenet S., Berthiol F., Einhorn J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013,** 8094–8096. doi 10.1002/ejoc.201301329

New Methods of Synthesis of Annealed Maleimides

A. A. Panov*

Gause Institute of New Antibiotics, ul. B. Pirogovskaya, 11, Moscow, 119021 Russia
**e-mail: 7745243@mail.ru*

This review covers the new synthetic methods for annealed maleimide derivatives, namely pyrrolo[3,4-b]-pyrrolo-4,6(1H,5H)-diones, 4H-thieno[2,3-c]-pyrrolo-4,6(5H)-diones, 4H-pyrrolo[3,4-d]thiazole-4,6(5H)-diones, 5H-pyrrolo-[3,4-b]pyridine-5,7(6H)-diones, 1H-pyrrolo-[3,4-c]pyridine-1,3(2H)-diones, and other related compounds. The publications for the last 10 years are considered, including the methods for de novo synthesis of the maleimide core and the ones which use N-substituted maleimide or halogen-substituted maleimide derivatives as the main precursor.

Keywords: maleimides, annealed heterocycles, imides

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 4, с. 22–

УДК 547.814+546.47+547.514+547.572.6

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-(3-АРИЛАКРИЛОИЛ)-2*H*-ХРОМЕН-2-ОНОВ С МЕТИЛ1БРОМЦИКЛОПЕНТАН-КАРБОКСИЛАТОМ И ЦИНКОМ

© 2024 г. Е. А. Никифорова*, Д. П. Зверев, М. В. Дмитриев, Н. Ф. Кириллов

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

Поступила в редакцию 15.05.2023 г.
После доработки 25.05.2023 г.
Принята к публикации 27.05.2023 г.

Реактив Реформатского, образованный из метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты и цинка, селективно присоединяется к двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента 3-(3-арилакрилоил)-2*H*-хромен-2-онов, давая после гидролиза реакционной смеси продукты присоединения, существующие в енольной форме. Структура продуктов подтверждена рентгеноструктурным анализом. Взаимодействие по углерод-углеродной связи акрилоильного фрагмента и внутримолекулярная циклизация продуктов присоединения не обнаружены, несмотря на использование избытка реактива Реформатского, повышение температуры и увеличение времени проведения синтеза.

Ключевые слова: реакция Реформатского, алициклические реактивы Реформатского, метил-1-бромциклопентанкарбоксилат, 2-оксохромены, α, β-непредельные карбонильные соединения, рентгеноструктурный анализ

DOI:

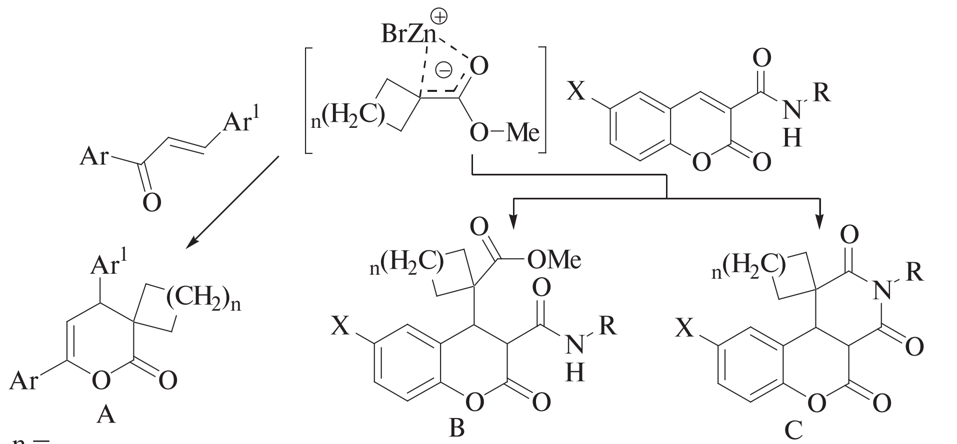
ВВЕДЕНИЕ

Карбоциклические реактивы Реформатского взаимодействуют с халконами с образованием замещенных спиродигидропиран-2-онов **A**, обладающих анальгетической активностью (схема 1). Образование спирогетероциклических соединений связано с внутримолекулярной циклизацией первоначальных продуктов присоединения в результате нуклеофильной атаки енолятного атома кислорода на карбонильный атом углерода, причем циклизация наблюдается при проведении взаимодействия с реактивами Реформатского, содержащими алициклические фрагменты от циклобутанового до циклогептанового при кипячении в смеси бензол–ГМФТА, 20:1, в течение 2 ч [1–3].

Замещенные амиды 2-оксохромен-3-карбоновых кислот, представляющие собой более стерически загруженные электрофильные субстраты, нежели халконы, могут давать в результате взаимодействия с алициклическими реактивами Реформатского продукты присоединения по двойной связи гетероциклического фрагмента **B** или спирохроменопиридинтрионы C, образующиеся в результате внутримолекулярной циклизации первоначальных продуктов присоединения. Образование соединений **B** или **C** в реакции зависит от природы заместителя при атоме азота, размера цикла в цинкорганическом реагенте и температуры проведения синтеза (схема 1) [4–7].

Ранее нами было обнаружено, что взаимодействие реактива Реформатского **1**, полученного из метил-1-бромциклопентанкарбоксилата и цинка, с 3-(3-фенилакрилоил)- и 3-[3-(4-хлорфенил)акрилоил]-2*H*-хромен-2-онами **2a**, **b** при кипячении в смеси бензол–ТГФ–ГМФТА,

Схема 1



n = 1, 2, 3, 4
R = Me, Ar, Cy
X = H, Br
Ar = Ph, Ar^1 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$; Ar = 4-MeC_6H_4, Ar^1 = 4-BrC_6H_4;
Ar = 4-$MeOC_6H_4$, Ar^1 = 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4; Ar = 4-BrC_6H_4, Ar^1 = Ph; Ar = Ar^1 = 4-ClC_6H_4.

20:20:1, в течение 4 ч приводит к образованию метил-1-[(*Z*)-3-((*E*)-3-арил-1-гидроксиаллилиден)-2-оксохроман-4-ил]циклопентанкарбоксилатов **4a**, **b** (схема 2), структура которых подтверждена данными ИК и ЯМР спектроскопии [8].

В продолжение этих исследований и с целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие реактива Реформатского (**1**) с более широким рядом 3-(3-арилакрилоил)-2*H*-хромен-2-онов **2a–i**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для установления влияния температуры реакцию 3-(3-арилакрилоил)-2*H*-хромен-2-онов **2** с реактивом Реформатского **1** проводили в различных условиях (таблица). Использование ГМФТА обусловлено низкой растворимостью в углеводородах и ТГФ промежуточно образующихся цинкорганических продуктов **3**.

Оказалось, что во всех изученных условиях взаимодействие соединения **2b** с цинкорганическим реагентом **1**, взятым в двукратном избытке, происходит аналогично описанному ранее [8], а именно по двойной связи присоединяется гетероциклический фрагмент, и после гидролиза реакционной массы выделен метил-1-{(*Z*)-3-[(*E*)-1-гидрокси-3-(4-хлорфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (**4b**) (схема 2).

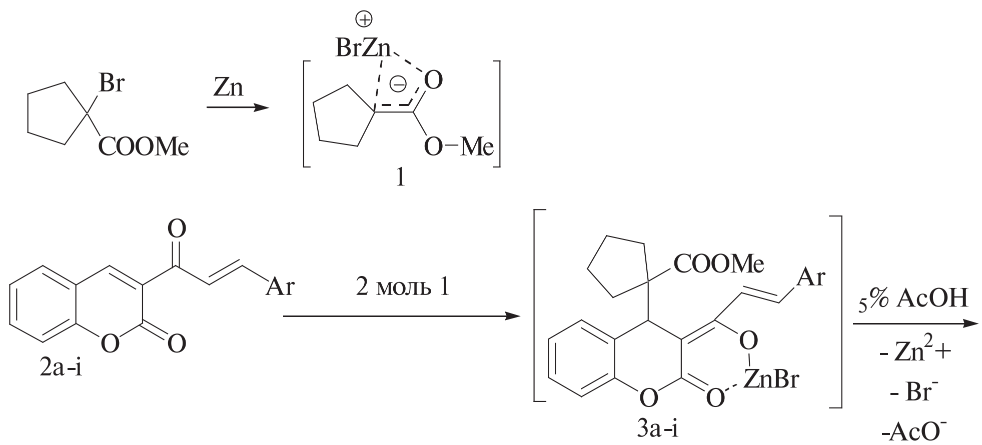
Таблица. Влияние условий реакции на выход продукта **4b**

Растворитель	Условия	Выход, %
Бензол–ТГФ–ГМФТА[a]	4 ч, кипячение	56 [8]
Бензол–ГМФТА[b]	4 ч, кипячение	59
Толуол–ГМФТА[b]	4 ч, выдерживание при 95°С	63
Толуол–ГМФТА[b]	4 ч, кипячение	61
Толуол–ГМФТА[b]	6 ч, кипячение	58
о-Ксилол–ГМФТА[b]	4 ч, кипячение	38

[a] Соотношение растворителей в смеси 20:20:1

[b] Соотношение растворителей в смеси 10:1

Схема 2



2–4: Ar = C_6H_5 (a), 4-ClC_6H_4 (b), 4-FC_6H_4 (c), 4-BrC_6H_4 (d), 2,4-$Cl_2C_6H_3$ (e), 4-$CH_3C_6H_4$ (f), 4-$CH_3OC_6H_4$ (g), 4-$(CH_3)_2NC_6H_4$ (h), 3,4-$(OCH_2O)C_6H_3$ (i)

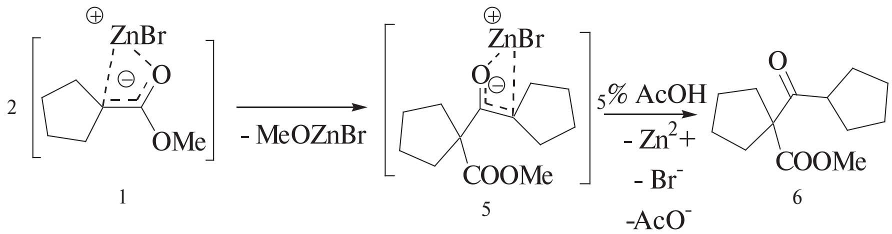
Так как в ходе работы было обнаружено, что низкая растворимость некоторых исходных соединений (**2d**, **e**, **h**) в смеси бензол–ТГФ–ГМФТА, 20:20:1 и 5:5:1, препятствует проведению их взаимодействия с реактивом Реформатского по методике, описанной в литературе [8], решено было выбрать другие условия проведения синтеза. Растворимость этих соединений оказалась недостаточной и в *смеси бензол–ГМФТА 10:1, а* в смеси толуол–ГМФТА 10:1 резко повышалась при значениях температуры, близких значениям температуры кипения смеси растворителей. Использование смеси толуол–ГМФТА также представлялось более предпочтительным в связи с большей безопасностью толуола по сравнению с бензолом. Поскольку было установлено, что выходы ранее описанных соединений **4a**, **b** при кипячении в смеси толуол–ГМФТА 10:1 в течение 4 ч близки к достигнутым ранее [8], синтез ряда соединений **4a–i** выполняли в данных условиях.

При исследовании реакционных масс после гидролиза методом ТСХ было обнаружено присутствие исходных соединений, в некоторых случаях (синтез продуктов **4d**, **h**) исходные соединения **2** были выделены из реакционной массы (9.7 и 7.1% от первоначальной загрузки, соответственно). Увеличение времени проведения реакции к заметному увеличению выходов продуктов **4** и полной конверсии исходных соединений **2** не привело. При взаимодействии цинкорганического реагента **1** с соединениями **2a**, **b**, **f** при кипячении в смеси *о*-ксилол–ГМФТА, 10:1, в течение 4 ч наблюдалось значительное осмоление реакционной массы и снижение выхода продуктов **4**, в то время как полная конверсия исходных соединений не была достигнута. Также при использовании смеси растворителей о-ксилол–ГМФТА и увеличении времени нагревания реакционной смеси обнаружено образование неидентифицируемых продуктов реакции. Присутствие следовых количеств этих продуктов выявлено и при исследовании методом ТСХ реакционных масс после проведения синтеза соединений **4** в других смесях растворителей.

Внутримолекулярная циклизация продуктов присоединения **3**, несмотря на увеличение температуры реакции, не идет во всех случаях. Это, вероятно, связано с возникновением координационной связи между цинком и кислородом карбонильной группы 2-оксохроменового фрагмента, из-за чего не происходит сближение метоксикарбонильной группы и енолятного атома кислорода, и не может быть осуществлена атака последнего на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы, а также может объясняться недостаточной нуклеофильностью енолятного атома кислорода.

Селективность присоединения реактива Реформатского к двойной связи С=С лактонного цикла объясняется большей реакционной способностью этой связи, за счет активации 2 электроноакцепторными группами, по сравнению со связью

Схема 3



C=C арилакрилоильного фрагмента. Аналогичное присоединение по двойной связи гетероциклического фрагмента наблюдалось при взаимодействии соединений **2** с α, α-дибромкетонами и цинком [9], а также при взаимодействии алициклических реактивов Реформатского с арилметилиденгидразидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот [10].

Несмотря на проведение реакции соединений **2** с двукратным избытком реактива Реформатского, продукты взаимодействия по двойной связи C=C акрилоильного фрагмента не были зафиксированы ни в одном из случаев. Дальнейшему присоединению второй молекулы реагента **1** препятствует не только стерическая загруженность самого реагента и промежуточного продукта **3**, но и, в большей степени, дезактивация двойной связи за счет енолизации сопряженной с ней карбонильной группы.

При исследовании реакционных масс методами ТСХ и ГХ–МС также было зафиксировано присутствие метилового эфира 1-(циклопентилкарбонил)циклопентанкарбоновой кислоты (**6**), образующегося при взаимодействии между собой 2 молекул реактива Реформатского (схема 3).

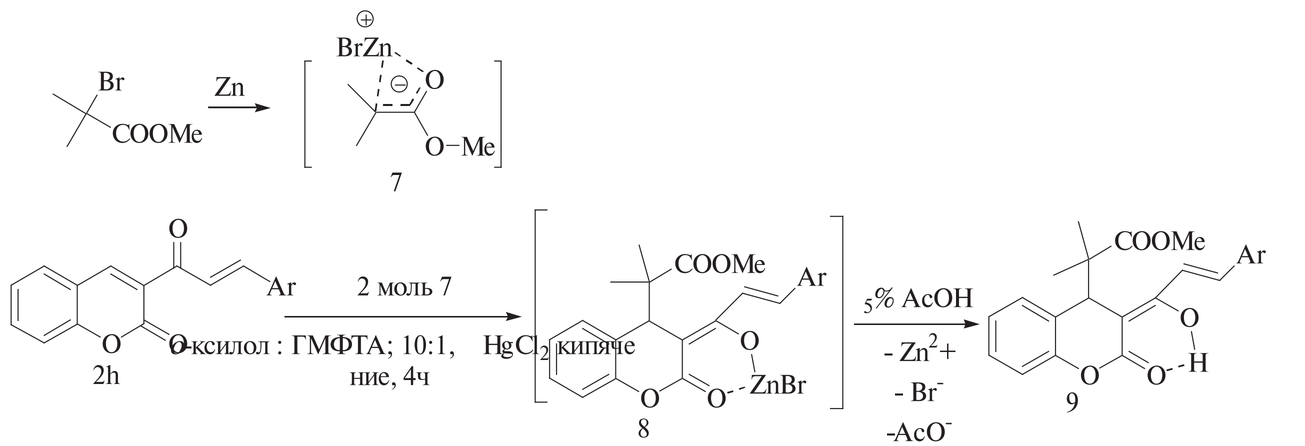
Образование подобного соединения наблюдалось ранее для реактива Реформатского, полученного из метил-1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка в отсутствие в реакционной массе электрофильного субстрата [11]. Соединение **6** было получено ранее при взаимодействии реактива Реформатского **1** с хлорангидридом циклопентанкарбоновой кислоты [12]. Образование продукта **6** в данном случае связано, вероятно, с неактивностью двойной связи C=C промежуточного продукта **3** в отношении реактива Реформатского.

Таким образом, можно сделать вывод о влиянии на региоселективность реакции и отсутствие циклизации интермедиата в большей степени электронных, нежели стерических факторов. Для подтверждения этого предположения было проведено взаимодействие соединения **2h** с модельным, менее стерически загруженным реактивом Реформатского **7**, образованным из метил-α-бромизобутирата и цинка, при кипячении в смеси *o*-ксилол–ГМФТА, 10:1, в течение 4 ч. Обнаружено, что реакция протекает аналогично описанному выше, и в результате образуется метил-2-{(*Z*)-3-[(*E*)-3-(4-диметиламинофенил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохроман-4-ил}-2-метилпропаноат (**9**), а продукты внутримолекулярной циклизации интермедиата **8** или взаимодействия бромцинкенолята **7** с двойной связью акрилоильного фрагмента соединения **2h** не были обнаружены (схема 4).

В спектрах ЯМР $_1$H продуктов **4** и **9** наиболее характерными являются сигналы протонов енольных гидроксильных групп в области 12.85–13.13 м.д., синглеты метоксильных групп при 3.52–3.61 м.д., сигналы только одного протона пиран-2-онового цикла в виде синглетов в области 4.33–4.43 м.д., а также дублеты с химическими сдвигами 6.71–7.08 и 7.55–7.98 м.д. (*J* 15.2–15.6 Гц), принадлежащие протонам при кратной углерод-углеродной связи в транс-положении. В некоторых случаях сигнал, соответствующий протону в положении 2 аллилиденового заместителя, представляет собой дублет дублетов благодаря спин-спиновому взаимодействию с протоном енольной гидроксильной группы (*J* 0.8–1.6 Гц).

Наличие одного набора сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H полученных соединений **4** и **9** свидетельствует о том, что данные соединения существуют полностью в енольной форме, устойчивость

Схема 4



2, 8, 9: Ar = 4-$(CH_3)_2NC_6H_4$ (h)

которой, вероятно, придает существующая в молекуле система сопряжений, а также внутримолекулярная водородная связь. Низкая частота полос поглощения в ИК спектрах лактонных карбонильных групп (1650–1633 см$^{-1}$) также указывает на образование с их участием водородных связей и системы сопряжений с двойными связями C=C.

Рентгеноструктурный анализ (РСА) монокристалла соединения 4e подтвердил, что данное соединение существует в енольной форме не только в растворе, но и в кристаллическом состоянии (рисунок).

По данным РСА, соединение **4e** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии (рисунок). Пирановый

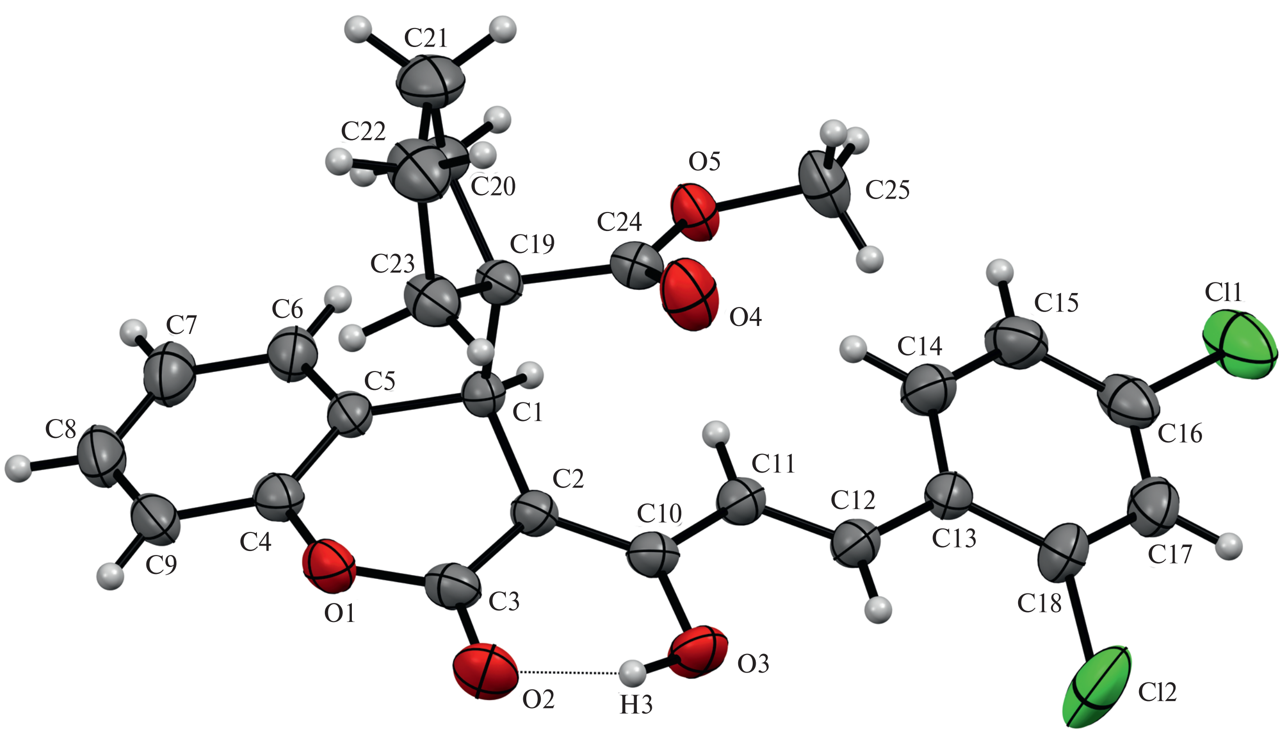


Рисунок. *Общий вид молекулы* 1-{(*Z*)-3-[(*E*)-3-(2,4-дихлорфенил)-1-гидроксиаллилиден]-2*оксохроман-4-ил*}*циклопентанкарбоксилата* (**4e**) в тепловых эллипсоидах 30% вероятности по данным РСА цикл находится в конформации *искаженная ванна*, атомы C^2 и C^3 отклонены от плоскости $C^1C^5C^4O^1$ на 0.70 и 0.49 Å соответственно. Существование соединения в енольной форме с локализацией атома водорода у атома O^3 однозначно подтверждается распределением длин связей в 1,3-дикарбонильном фрагменте. Так, связь $C^{10}–O^3$ имеет длину 1.341(4) Å, характерную для енольных групп, и заметно большую, чем длина связи $C_3=O^2$ 1.231(4) Å. РСА также подтверждает образование внутримолекулярной водородной связи $O^3–H^3\cdots O^2$ [$H^3\cdots O^2$ 1.64(4) Å, $O^3\cdots O^2$ 2.529(4) Å, $O^3–H^3$ 0.98(4) Å, $O^3H^3O^2$ 148(4) °].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерены на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo (Швейцария). ИК-спектры синтезированных соединений записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре Spectrum Two фирмы PerkinElmer (США). Спектры ЯМР ^{1}H,^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD400 (Швейцария) [рабочая частота 400 МГц (^{1}H) и 100 МГц (^{13}C)] в $CDCl^3$, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м.д. для ядер ^{1}H, 77.2 м.д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Газовую хроматографию и масс-спектрометрию проводили на приборе «Agilent 7890», оснащенном масс-селективным детектором «Agilent 5977A». ТСХ проводили на пластинках Sorbfil, элюенты – петролейный эфир–этилацетат, 5:1, петролейный эфир–этилацетат, 2:1, проявляли УФ излучением 254 нм и 15%-ным водным раствором серной кислоты, насыщенным $Ce(SO_4)_2$, с последующим прокаливанием.

Для РСА использован обломок желтого кристалла размером 0.55 × 0.09 × 0.05 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа $P2_1/c$, *a* 15.095(4) Å, *b* 11.196(3) Å, *c* 13.360(3) Å, β 93.55(2)°, *V* 2253.6(10) $Å_3$, $C_{25}H_{22}Cl_2O_5$, *Z* 4. Набор экспериментальных отражений получен на монокристальном дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором (MoKα-излучение, 295(2) K, ω-сканирование, шаг сканирования 1º). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [13]. Всего измерено 11103 отражений, из них независимых 5374, 2705 отражений с $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована с помощью программы SUPERFLIP [14] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [15] с графическим интерфейсом OLEX2 [16]. Атомы водорода включены в уточнение на модели *наездник* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами (за исключением атома водорода группы OH, уточненного независимо в изотропном приближении). Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0690 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2175 (для всех отражений), *S1*.025. Результаты рентгеноструктурного исследования зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC2260471. Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу: https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/.

Исходные метиловые эфиры 1-бромциклопентанкарбоновой и α-бромизомасляной кислот синтезировали последовательным взаимодействием циклопентанкарбоновой или изомасляной кислоты, соответственно, с тионилхлоридом, бромом и метанолом по ранее описанным методикам [17]. Исходные 3-(3-арилакрилоил)-2*H*-хромен-2-оны **2a–i** получены по методикам из литературы [18] взаимодействием 3-ацетилхромен-2-она с ароматическими альдегидами при кипячении в хлороформе в присутствии пиперидина. 3-Ацетилхромен-2-он получен из салицилового альдегида и ацетоуксусного эфира [18]. Для синтеза всех исходных соединений использовали коммерчески доступные реагенты (Acros Organics, Alfa Aesar, Sigma Aldrich, ВЕКТОН).

1-[(*Z*)-3-((*E*)-3-Арил-1-гидроксиаллилиден)-2-оксохроман-4-ил]циклопентан-1-карбоксилаты (4a–i). *Общая методика.* В круглодонную колбу, снабжённую обратным холодильником, помещали 3.5 ммоль соответствующего 3-(3-арилакрилоил)-2*H*-хромен-2-она **2**, 1.45 г (7 ммоль) метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты, 0.65 г (10 ммоль) цинка, 15 мл толуола, 1.5 мл ГМФТА и 10 мг (0.04 ммоль) сулемы. Смесь нагревали в течение 4 ч, охлаждали, декантировали с избытка цинка, гидролизовали 5%-ной уксусной кислотой. Органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. Сушили экстракт безводным сульфатом натрия, растворители отгоняли, прибавляли 5 мл этанола и оставляли кристаллизоваться. Полученные продукты перекристаллизовывали из этилацетата. Выходы продуктов приведены после очистки без учета конверсии исходного соединения.

Кроме того, для соединений **2a**, **b** было проведено взаимодействие по аналогичной методике, но при кипячении реакционной смеси в течение 6 ч, для соединений **2a**, **b**, **f** – с использованием вместо толуола того же объема о-ксилола, а для соединения **2b** – с использованием вместо толуола того же объема бензола, а также при выдерживании реакционной массы в смеси толуол–ГМФТА, 10 1, при температуре 95 °C, вместо кипячения, в течение 4 ч. Выходы продуктов **4a**, **b**, **f** приведены для каждого соединения с указанием растворителя и времени нагревания реакционной массы.

Метил-1-[(*Z*)-3-((*E*)-1-гидрокси-3-фенилаллилиден)-2-оксохроман-4ил]циклопентан-1-карбоксилат (4a). Получен из 0.97 г соединения **2a**. Выход 0.76 г (54%) (толуол–ГМФТА, 10:1, 4 ч), 0.79 г (56%) (толуол–ГМФТА, 10:1, 6 ч), 0.48 г (34%) (о-ксилол–ГМФТА, 10:1, 4 ч), белое кристаллическое вещество, т.пл. 158–159 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1727, 1643 (C=O), 1617 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.40–1.69 м (6H), 1.96–2.04 м (1H), 2.05–2.10 м (1H) [$(CH_2)_4$], 3.60 с (3H, MeO), 4.43 с (1H, CH), 7.02 д.д (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.10 т, 7.13 д.д, 7.16 д.д, 7.29 т.д (4H, H^{Ar}, хроман, *J* 7.5, 2.0 Гц), 7.40 т (1H), 7.42 т (2H), 7.60 д (2H) (Ph, *J* 7.8 Гц), 7.67 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.97 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.0, 23.3, 31.9, 32.8, 63.3 (C^{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 95.3, 117.1, 117.9, 123.3, 124.5, 128.2, 128.9, 128.9, 129.2, 130.18, 135.53, 140.09, 151.22 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 169.4, 171.0, 176.4 (=C–OH, 2 CO). Найдено,%: C 72.37; H 5.82. $C_{25}H_{24}O_5$. Вычислено,%: C 74.24; H 5.98.

Метил-1-{(*Z*)-3-[(*E*)-1-гидрокси-3-(4-хлорфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4b). Получен из 1.09 г соединения **2b**. Выход 0.94 г (61%) (толуол– ГМФТА, 10:1, 4 ч), 0.89 г (58%) (толуол–ГМФТА, 10:1, 6 ч), 0.59 г (38%) (о-ксилол– ГМФТА, 10:1, 4 ч), 0.91 г (59%) (бензол–ГМФТА, 10:1, 4 ч), 0.96 г (63%) (толуол–ГМФТА, 10:1, 95 °C, 4 ч), светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 178–179 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1718, 1646 (C=O), 1623 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.38–1.60 м (6H), 1.97–2.12 м (2H) [$(CH_2)_4$], 3.59 с (6H, MeO), 4.41 с (1H, CH), 7.00 д.д (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.07–7.15 м (2H), 7.17 д.д (1H, *J* 7.6, 1.6 Гц), 7.29 т.д (1H, *J* 7.6, 2.0 Гц) (H^{Ar}, хроман), 7.40 д, 7.53 д (4H, 4-ClC$_6$H$_4$, *J* 8.4 Гц), 7.61 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.93 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.9, 23.3, 32.0, 32.6, 63.2 (C^{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 95.7, 117.1, 118.4, 123.1, 124.6, 129.0, 129.0, 129.3, 129.5, 134.0, 136.1, 138.5, 151.2 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 168.9, 170.9, 176.4 (=C–OH, 2 CO). Найдено,%: C 68.53; H 5.37. $C_{25}H_{23}ClO_5$. Вычислено,%: C 68.41; H 5.28.

Метил-1-{(*Z*)-3-[(*E*)-1-гидрокси-3-(4-фторфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4c). Получен из 1.03 г соединения **2c**. Выход 0.77 г (52%), желтоватое кристаллическое вещество, т.пл. 179–180 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1725, 1644 (C=O), 1624 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.38–1.61 м (6H), 1.97–2.00 м (1H), 2.03–2.12 м (1H) [$(CH_2)_4$], 3.60 с (6H, MeO), 4.41 с (1H, CH), 6.94 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 7.07–7.18 м (5H), 7.25–7.31 м (1H) 7.56–7.65 м (3H) (H^{Ar}, хроман, 4-FC$_6$H$_4$, CH=), 12.96 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.9, 23.3, 31.9, 32.7, 63.3 (C^{циклопентан}); 45.9 (CH); 51.9 (MeO); 95.3, 116.2, 116.4, 117.1, 117.7 (2 сигнала), 123.2, 124.5, 128.9, 129.0, 130.0, 130.1, 131.8 (2 сигнала), 138.7, 151.2, 162.7, 165.2 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 169.2, 170.9, 176.5 (=C–OH, 2 CO). Найдено,%: C 70.91; H 5.56. $C_{25}H_{23}FO_5$. Вычислено,%: C 71.08; H 5.49.

Метил-1-{(*Z*)-3-[(*E*)-3-(4-бромфенил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4d). Получен из 1.24 г соединения **2d**. Выход 1.13 г (67%), белое кристаллическое вещество, т.пл. 191–192 °C. ИК спектр, ν, см$_{-1}$: 1717, 1645 (C=O), 1623 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.37–1.58 м (6H), 1.94–2.12 м (2H) [$(CH_2)_4$], 3.58 с (3H, MeO), 4.40 с (1H, CH), 7.08 д (1H, CH=, *J* 15.6, 0.8 Гц), 7.11–7.19 м (3H), 7.28 т.д (1H, *J* 7.6, 1.6 Гц) (H^{Ar}, хроман), 7.44 д, 7.54 д (4H, 4-BrC$_6$H$_4$, *J* 8.4 Гц), 7.58 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.85 д (1H, OH, *J* 0.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.9, 23.3, 32.0, 32.6, 63.2 (C^{циклопентан}); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 95.8, 117.1, 118.5, 123.1, 124.4, 124.5, 129.0 (2 сигнала), 129.5, 132.4, 134.4, 138.5, 151.1 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 168.8, 170.9, 176.4 (=C–OH, 2 CO). Найдено,%: C 61.93; H 4.67. $C_{25}H_{23}BrO_5$. Вычислено,%: C 62.12; H 4.80.

Помимо продукта из реакционной массы выделено 0.12 г (0.34 ммоль) исходного соединения **2d**.

Метил-1-{(*Z*)-3-[(*E*)-1-гидрокси-3-(2,4-дихлорфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4e). Получен из 1.21 г соединения **2e**. Выход 1.09 г (66%), светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 152–153 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1731, 1645 (C=O), 1627 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.40–1.63 м (6H), 1.97–2.14 м (2H) [$(CH_2)_4$], 3.61 с (3H, MeO), 4.41 с (1H, CH), 7.03 д.д (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.10–7.20 м (3H), 7.28–7.35 м (2H), 7.46 д (1H, *J* 2.0 Гц), 7.68 д (1H, *J* 8.8 Гц) (H^{Ar}, хроман, 2,4-$Cl_2C_6\underline{H}_3$), 7.98 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.91 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.9, 23.3, 32.1, 32.5, 63.2 ($C^{циклопентан}$); 42.1 (CH); 52.3 (MeO); 96.5, 117.1, 120.8, 122.9, 124.6, 127.8, 128.5, 129.0, 129.0, 130.2, 132.4, 134.4, 135.6, 136.1, 151.1 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 168.3, 170.7, 176.4 (=C–OH, 2 CO). Найдено,%: C 63.62; H 4.54. $C_{25}H_{22}Cl_2O_5$. Вычислено,%: C 63.44; H 4.68.

Метил-1-{(*Z*)-3-[(*E*)-1-гидрокси-3-(4-метилфенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4f). Получен из 1.02 г соединения **2f**. Выход 0.74 г (51%) (толуол– ГМФТА, 10:1, 4 ч), 0.39 г (27%) (о-ксилол–ГМФТА, 10:1, 4 ч), желтоватое кристаллическое вещество, т.пл. 155–156 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1716, 1647 (C=O), 1623 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.39–1.62 м (6H), 1.97–2.00 м (1H), 2.07–2.10 м (1H) [$(CH_2)_4$], 2.40 (3H, Me), 3.60 с (3H, MeO), 4.42 с (1H, CH), 6.99 д.д (1H, CH=, *J* 15.6, 1.6 Гц), 7.08–7.18 м (3H), 7.29 м (1H) (H^{Ar}, хроман), 7.23 д, 7.50 д (4H, 4-MeC_6H_4, *J* 8.0 Гц), 7.66 д (1H, CH=, *J* 15.6 Гц), 12.99 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.6 (Me), 22.9, 23.3, 31.8, 32.3, 63.3 ($C^{циклопентан}$); 42.0 (CH); 52.2 (MeO); 94.8, 116.8, 117.0, 123.3, 124.5, 128.2, 128.8, 128.9, 129.9, 132.8, 140.2, 140.7, 151.2 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 169.8, 171.0, 176.4 (=C–OH, 2 CO). Найдено,%: C 74.78; H 6.38. $C_{26}H_{26}O_5$. Вычислено,%: C 74.62; H 6.26.

Метил-1-{(*Z*)-3-[(*E*)-1-гидрокси-3-(4-метоксифенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4g). Получен из 1.07 г соединения **2g**. Выход 0.96 г (63%), светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 151–152 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1728, 1642 (C=O), 1616 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.29–1.52 м (6H), 1.86–2.06 м (2H) [$(CH_2)_4$], 3.52 с, 3.77 с (6H, 2 MeO), 4.34 с (1H, CH), 6.80 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 6.86 д, 7.47 д (4H, 4-$MeOC_6\underline{H}_4$, *J* 8.4 Гц), 6.99–7.09 м (3H), 7.19 м (1H) (H^{Ar} хроман), 7.55 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 12.95 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.8, 23.1, 31.6, 32.7, 63.1 ($C^{циклопентан}$); 42.8 (CH); 52.1, 55.4 (2 MeO); 94.1, 114.5, 115.4, 116.9, 123.2, 124.2, 128.1, 128.6, 128.7, 129.7, 139.7, 151.1, 161.4 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 170.0, 170.9, 176.3 (=C–OH, 2 CO). Найдено,%: C 71.97; H 5.91. $C_{26}H_{26}O_6$. Вычислено,%: C 71.87; H 6.03.

Метил-1-{(*Z*)-3-[(*E*)-1-гидрокси-3-(4-диметиламинофенил)аллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4h). Получен из 1.12 г соединения **2h**. Выход 1.08 г (69%), красно-оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 158–159 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1728, 1647 (C=O), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.37–1.69 м (6H), 1.90–2.01 м (1H), 2.03–2.13 м (1H) [$(CH_2)_4$], 3.04 с (6H, Me_2N), 3.61 с (3H, MeO), 4.43 с (1H, CH), 6.72 д, 7.50 д (4H, 4-$Me_2NC_6\underline{H}_4$, *J* 8.4 Гц), 6.71 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 7.06–7.16 м (3H), 7.24–7.28 м (1H, H^{Ar}, хроман), 7.63 д (1H, CH=, *J* 15.2 Гц), 13.12 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.0, 23.3, 31.5, 33.0, 63.4 ($C^{циклопентан}$); 40.3 (Me_2N); 41.9 (CH); 52.2 (MeO); 92.8, 112.2, 112.6, 117.1, 123.4, 123.7, 124.5, 128.6, 128.8, 130.0, 140.9, 151.4, 151.9 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 171.1, 171.3, 176.6 (=C–OH, 2 CO). Найдено,%: C 72.63; H 6.41; N3.05. $C_{27}H_{29}NO_5$. Вычислено,%: C 72.46; H 6.53; N3.13.

Помимо продукта из реакционной массы выделено 0.08 г (0.25 ммоль) исходного соединения **2h**.

Метил-1-{(*Z*)-3-[(*E*)-3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохроман-4-ил}циклопентан-1-карбоксилат (4i). Получен из 1.12 г соединения **2i**. Выход 0.84 г (54%), желтое кристаллическое вещество, т.пл. 158–159 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1726, 1633 (C=O), 1617 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.37–1.63 м (6H), 1.93–2.14 м (2H) [$(CH_2)_4$], 3.57 с (3H, MeO), 4.40 с (1H, CH), 6.02 с (2H, OCH_2O), 6.78–6.90 м (2H), 7.02–7.20 м (5H), 7.23–7.31 м (1H) (CH=, H^{Ar}), 7.58 д (1H, CH=, *J* 15.4 Гц), 12.99 д (1H, OH, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.9, 23.3, 31.8, 32.8, 63.2 ($C^{циклопентан}$); 42.0 (CH);

52.2 (MeO); 101.7 (OCH_2O); 94.6, 106.6, 108.9, 116.0, 117.0, 123.3, 124.4, 124.6, 128.8, 128.9, 130.0, 139.8, 148.7, 149.7, 151.2 (C=, C^{Ar}, CH=CH); 169.8, 171.0, 176.4 (=C–OH, 2 CO). Найдено,%: C 69.81; H 5.47. $C_{26}H_{24}O_7$. Вычислено,%: C 69.63; H 5.39.

Метил-2-{(*Z*)-3-[(*E*)-3-(4-диметиламинофенил)-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохроман-4-ил}-2-метилпропаноат (9). Получен из 1.12 г соединения **2h** аналогично соединениям **4**, вместо толуола был взят тот же объем о-ксилола, а вместо метил-1-бромциклопентанкарбоксилата 7 ммоль (1.27 г) метил-α-бромизобутирата. Выход 0.84 г (57%), красно-оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 113–114 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1725, 1650 (C=O), 1593 (C=C). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 1.07 с (3H), 1.12 с (3H) [$(C\underline{H}_3)_2C$], 3.04 с (6H, Me_2N), 3.57 с (3H, MeO), 4.32 с (1H, CH), 6.72 д, 7.50 д (4H, 4-$Me_2NC_6\underline{H}_4$, *J* 8.8 Гц), 6.81 д (1H, CH=, *J* 15.3 Гц), 7.08–7.12 м (2H), 7.19 д (1H, *J* 7.6 Гц), 7.25–7.30 м (1H) (H^{Ar} хроман), 7.63 д (1H, CH=, *J* 15.3 Гц), 13.13 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.5, 22.4 [$(\underline{C}H_3)_2C$]; 40.3 (Me_2N); 44.1 (CH); 50.7 [$(CH_3)_2\underline{C}$]; 52.2 (MeO); 92.3, 112.2, 112.7, 117.0, 123.1, 123.4, 124.2, 128.8, 129.2, 130.1, 140.9, 151.7, 151.9 (C=, C^{Ar}, CH=CH), 171.3 (2 сигнала), 177.0 (=C–OH, 2 CO). Найдено,%: C 72.13; H 6.54; N3.27. $C_{27}H_{29}NO_5$. Вычислено,%: C71.24; H 6.46; N3.32.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие 3-(3-арилакрилоил)-2*H*-хромен-2-онов с метил-1-бромциклопентанкарбоксилатом и цинком, взятыми в избытке, происходит исключительно по двойной связи гетероциклического фрагмента и приводит после гидролиза реакционной смеси к продуктам присоединения, существующим в енольной форме. Структура продуктов подтверждена методами ИК, ЯМР ^1H, ^{13}C спектроскопии и РСА.

Получены новые продукты присоединения реактива Реформатского на основе 1-бромциклопентанкарбоксилата к 3-арилакрилоилхромен-2-онам. Установлено, что повышение температуры и увеличение времени нагревания реакционной смеси не приводит ни к циклизации первоначальных продуктов присоединения, ни к взаимодействию цинкорганического реагента с двойной связью акрилоильного фрагмента.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра мирового уровня «Рациональное недропользование», 2024 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена Александровна Никифорова, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–0871–9154

Дмитрий Павлович Зверев, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–6060–7678

Максим Викторович Дмитриев, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–8817–0543

Николай Федорович Кириллов, ORCID: https://orcid.org/0000–0001–6149–6829

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. ЖОХ. **2008,** *78* (7), 1189–1191. [Kirillov N.F., Gavrilov A.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78* (7), 1422–1424.] doi 10.1134/S1070363208070244
2. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. ЖОрХ. **2008,** *44* (7), 975–976. [Kirillov N.F., Gavrilov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44* (7), 963–964.] doi 10.1134/S1070428008070051
3. Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Гаврилов А.Г., Марданова Л.Г., Вахрин М.И. Хим. фарм. ж. **2013,** *47* (1), 41–42. [Kirillov N.F., Makhmudov R.R., Gavrilov A.G., Mardanova L.G., Vakhrin M.I. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47* (1), 40–41.] doi 10.1007/s11094–013–0892–7
4. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. ЖОХ. **2006,** *76* (7), 1194–1197. [Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhrin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N., Silaichev P.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76* (7), 1146–1149.] doi 10.1134/S1070363206070255
5. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Байбародских Д.В. ЖОрХ. **2015,** *51* (4), 535–538. [Nikiforova E.A., Kirillov N.F., Baybarodskikh D.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (4), 518–521.] doi 10.1134/S1070428015040090
6. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В. ЖСХ. **2016,** *57* (6), 1327–1329. doi 10.15372/jsc20160627. [Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V. *J. Struct. Chem.* **2016**, *57* (6), 1263–1265. doi 10.1134/S0022476616060275]

7. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. ЖОрХ. **2007,** *43* (10), 1549–1551. [Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhrin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43* (10), 1545–1547.] doi 10.1134/S1070428007100235
8. Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В. ЖОрХ. **2019,** *55* (8), 1304–1306. doi 10.1134/s0514749219080226. [Nikiforova E.A., Kirillov N.F., Baibarodskikh D.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55* (8), 1244–1245. doi: 10.1134/S1070428019080281]
9. Щепин В.В., Калюжный М.М., Русских Н.Ю. ХГС. **2004,** *40*(7), 1108–1109. [Shchepin V.V., Kalyugnii M.M., Russkikh N.Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40* (7), 956–957.] doi 10.1023/B: COHC.0000044582.88939.04
10. Никифорова Е.А., Махмудов Р.Р., Рудин А.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф., Зверев Д.П., Романов А.М. ЖОХ. **2021,** *91* (1), 76–84. doi 10.31857/s0044460x21010078. [Nikiforova E.A., Makhmudov R.R., Rudin A.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., Zverev D.P., Romanov A.M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91* (1), 64–71. doi 10.1134/S1070363221010060]
11. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Васянин А.Н., Дмитриев М.В. *ЖОрХ.* **2015,** *51* (4), 530–534. [Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Vasyanin A.N., Dmitriev M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (4), 513–517. doi 10.1134/S1070428015040089]
12. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. *ЖОрХ.* **2004,** *74* (6), 1009–1012. [Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhrin M.I. **2004**, *74* (6), 933–936. doi 10.1023/B:RUGC.0000042430.44366.01]
13. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27–03–2014 CrysAlis171.NET).
14. Palatinus L., Chapuis G. *J. Appl. Crystallogr.* **2007,** *40* (4), 786–790. doi 10.1107/s0021889807029238
15. Sheldrick G.M. *Acta Crystallographica, Sect. C: Structur. Chem.* **2015,** *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
16. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009,** *42* (2), 339–341. doi 10.1107/s0021889808042726
17. *Beilst.* 4 Autl. Bd. *9*, 9.
18. Čačić M., Molnar M., Strelec I. *Heterocycles.* **2011,** *83* (7), 1553–1566. doi 10.3987/com-11–12196

Interaction of 3-(3-Arylacryloyl)-2H-chromene-2-ones with Methyl 1-Bromocyclopentanecarboxylate and Zinc

E.A. Nikiforova*, D.P. Zverev, M.V. Dmitriev, and N.F. Kirillov

Perm State National Research University, ul. Bukireva 15, Perm, 614990 Russia
**e-mail: vikro@ya.ru*

The Reformatsky reagent, derived from the methyl 1-bromocyclopentanecarboxylate and zinc, selectively attaches to the double carbon-carbon bond of the heterocyclic fragment 3-(3-arylacryloyl)-2H-chromen-2-ones, to form after hydrolysis of the reaction mixture the adducts exist in enolic form. The structure of the products was confirmed by X-ray diffraction analysis. The addition to the carbon-carbon bond of the acryloyl fragment or the intramolecular cyclization of the adducts was not detected, despite of an excess of Reformatsky reagent, an increase the temperature, and an increase the duration of heating of the reaction mixture.

Keywords: Reformatsky reaction, alicyclic Reformatsky reagents, methyl 1-bromocyclopentanecarboxylate, 2-oxochromenes, α, β-unsaturated carbonyl compounds, X-ray diffraction analysis

УДК 547.853.3 + 577.113.3

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ДИМЕРОВ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВЫХ АНАЛОГОВ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

© 2024 г. О. В. Андреева[a],*, Л. Ф. Сайфина[a], М. М. Шулаева[a], М. Г. Беленок[a], В. В. Зарубаев[b], А. В. Слита[b], А. С. Волобуева[b], В. Э. Семенов[a], В. Е. Катаев[a]

[a] Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова — обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН», Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8
[b] ФБУН Институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Россия, 197101 Санкт-Петербург, ул. Мира, 14
**e-mail: andreeva@iopc.ru*

Поступила в редакцию 03.05.2023 г.
После доработки 18.05.2023 г.
Принята к публикации 20.05.2023 г.

Синтезирована серия новых димеров, представляющих собой две молекулы пиримидиновых нуклеозидных аналогов, соединенных по атомам N3 полиметиленовым линкером, которые содержат β-D-рибофуранозный остаток, присоединенный к атому N1 нуклеинового основания (урацил или тимин) через 1,2,3-триазолилалкильный мостик. Биологические испытания выявили димеры показавшие *in vitro* противовирусную активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1) (IC_{50} = 13 мкМ) и энтеровируса Коксаки B3 (IC_{50} = 4.5 мкМ).

Ключевые слова: гетероциклические соединения, циклопропаны, пирролидины, бициклические структуры, металлокомплексный катализ

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Димеры (биспроизводные) нуклеиновых оснований, а также нуклеозидов получают их ковалентным связыванием полиметиленовым линкером. Открытие двойной спирали ДНК [1] и двух структурных типов связывания пар оснований аденин–тимин и гуанин–цитозин за счет водородных связей (тип Уотсона–Крика, реализуемый в двойных спиралях ДНК [1], и тип Хугстина, реализуемый в G-квадруплексах ДНК и мРНК [2]) вызвало интерес химиков к природе возможных взаимодействий нуклеиновых оснований, расположенных в двойных спиралях и G-квадруплексах ДНК друг над другом по типу вертикальных стопок (стеков). В начале 1960-х гг. появились сведения о том, что пиримидины, пурины и некоторые нуклеозиды ассоциируются в водных растворах в виде аналогичных вертикальных стопок (стеков) без образования водородных связей [3]). Для исследования взаимодействия между нуклеиновыми основаниями в такого рода структурах в растворах в настоящее время в качестве модельных соединений синтезированы 4 большие серии димеров (биспроизводных) нуклеиновых оснований и их производных. В первой серии 2 молекулы урацила, тимина, аденина и их производных были ковалентно связаны полиметиленовым линкером (n = 2–10) по атомам N^1 [3–9]. Во второй серии 2 молекулы урацила, тимина и их производных, а также теобромина были ковалентно связаны полиметиленовым линкером (n = 2–12) по атомам N^3 [10–14]. В третьей серии 2 молекулы урацила, цитозина и их производных были ковалентно связаны линкерами различной природы по атомам C^5 [15, 16]. В четвертой серии 2 молекулы тимина были ковалентно связаны полиметиленовым линкером (n = 2–4) по атомам N^1 у одной молекулы и N^3 или N^5 у другой [10]. Наиболее интересной оказалась внутримолекулярная циклизация биспроизводных нуклеиновых оснований под действием УФ облучения в циклобутановые димеры с *син*- или *анти*-конфигурацией пиримидиновых фрагментов [4, 9, 10, 12, 14]. Кроме того, была продемонстрирована возможность межмолекулярной циклизации димеров (биспроизводных) нуклеиновых оснований с образованием макроциклов, содержащих 3 или 4 пиримидиновых фрагмента [17].

Что касается синтеза димеров (биспроизводных) нуклеозидов, то он был начат в 1977 г. с получения 1, ω-бис(аденозин-*N*6-ил)алканов [18]. В дальнейшем синтезированы димеры тимидина [19, 20], уридина [21], 2′-дезоксиуридина [22, 23], β-D-ксилофуранозил-5-фторурацила [24], 3′-азидо-3′-дезокситимидина (азидотимидин) [25, 26], в которых нуклеиновые основания были связаны полиметиленовым линкером. Димеры нуклеозидов использовали для синтеза коротких ДНК, в которых пара нуклеиновых оснований двух олигонуклеотидных ветвей была ковалентно связана полиметиленовым линкером [20, 27, 28]. Интересно отметить, что, за редким исключением [24,25], биологическую активность димеров (биспроизводных) нуклеиновых оснований и нуклеозидов ранее не исследовали.

В продолжение изучения синтеза и биологической активности 1,2,3-триазоловых аналогов пиримидиновых нуклеозидов [29–33] в настоящей работе сообщаем о получении новых димеров 1,2,3-триазоловых аналогов пиримидиновых нуклеозидов и их противовирусной активности в отношении вирусов гриппа A (H1N1) и Коксаки B3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По аналогии с методом [34] синтез целевых соединений проводили по конвергентной схеме, состоящей из пиримидиновой ветви, приводящей к димерам алкинилпиримидинов, и рибофуранозной ветви, приводящей к азиду 2,3,5-три-*O*-ацетил-β-D-рибофуранозы. На заключительном этапе димеры алкинилпиримидинов и азид 2,3,5-три-*O*-ацетил-β-D-рибофуранозы вовлекали в катализируемую медью реакцию азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC).

Синтез алкинилпиримидинов, проведенный по аналогии с методикой из литературы [30], представлен на схеме 1. Дегидрированием урацила **1** и тимина **2** стехиометрическим количеством гидрида натрия в диметилформамиде (ДМФА) получена смесь мононатриевых солей **4** и **5**, которые алкилировали бромистым пропаргилом, 5-йод-1-пентином и 6-йод-1-гексином с образованием смеси 1- и 3-алкинилпиримидинов. После хроматографирования этой смеси на силикагеле с выходами 38–64% были получены 1-алкинилпроизводные урацила **1a–c** и 1-алкинил-5-метилурацила (тимина) **2a–c**. Затем алкинилурацилы **1a–c** и алкинилтимины **2a–c** были попарно связаны по атомам N^3 сначала пентаметиленовым линкером. Выбор в качестве линкера пентаметиленовой цепочки обусловлен имеющимися данными о том, что именно такое расстояние между урацилсодержащим фрагментом и фармакофорной группой является оптимальным для проявления биологической активности (противомикробной [35] и антихолинэстеразной [36, 37]). Полагая, что в случае целевых димеров настоящего исследования длина полиметиленового линкера, связывающего урацил- и тиминсодержащие фрагменты, может влиять на их противовирусную активность, в качестве линкера были использованы также пропиленовая и гептаметиленовая цепочки.

Кипячением соединений **1a–c** и **2a–c** с 1,5-дибромпентаном в ДМФА в присутствии поташа с выходами 50–79% были получены димеры урацила **1d–f** и тимина **2d–f**, в которых 2 молекулы нуклеиновых оснований с алкиновым фрагментом у атома N^1 ковалентно связаны пентиленовой цепочкой по атомам N^3. Проведенные в аналогичных условиях реакции алкинового производного тимина **2c** с 1,3-дибромпропаном и 1,7-дибромгептаном привели соответственно к димерам тимина **2g** и **2h** с выходами 73 и 68% соответственно (схема 1).

Синтез азидной компоненты реакции CuAAC [30] представлен на схеме 2. Коммерческая D-рибоза (**6**) действием метанола в присутствии H_2SO_4 с последующим ацилированием в пиридине превращена в метил-2,3,5-три-*O*-ацетил-β-D-рибофу-

Схема 1

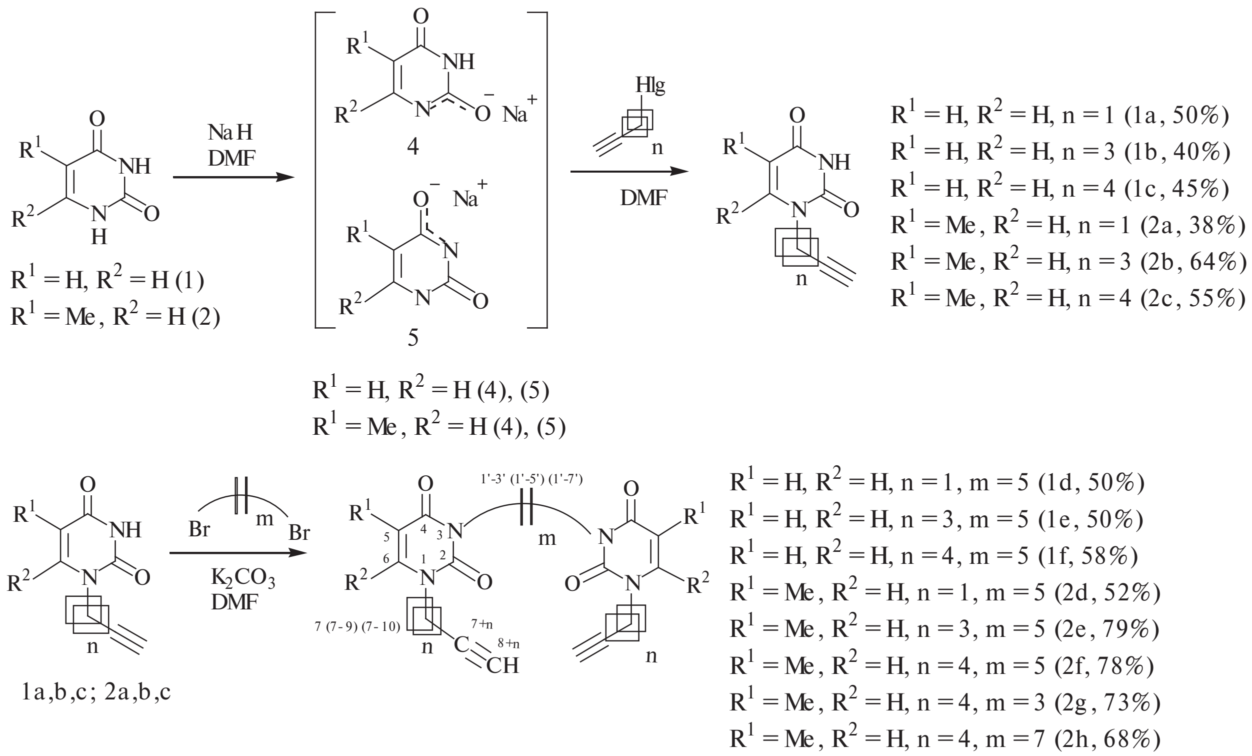
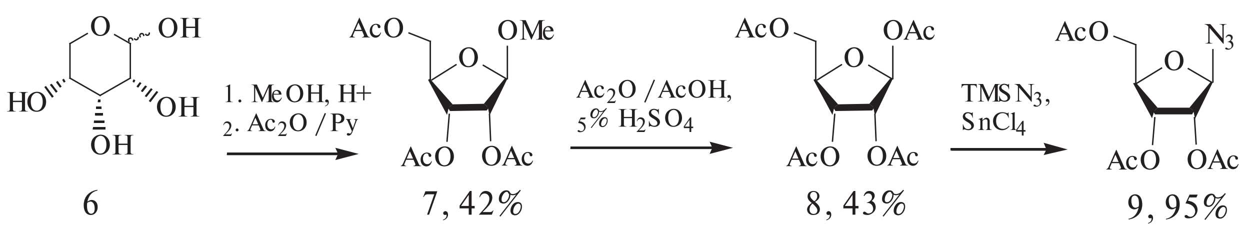


Схема 2

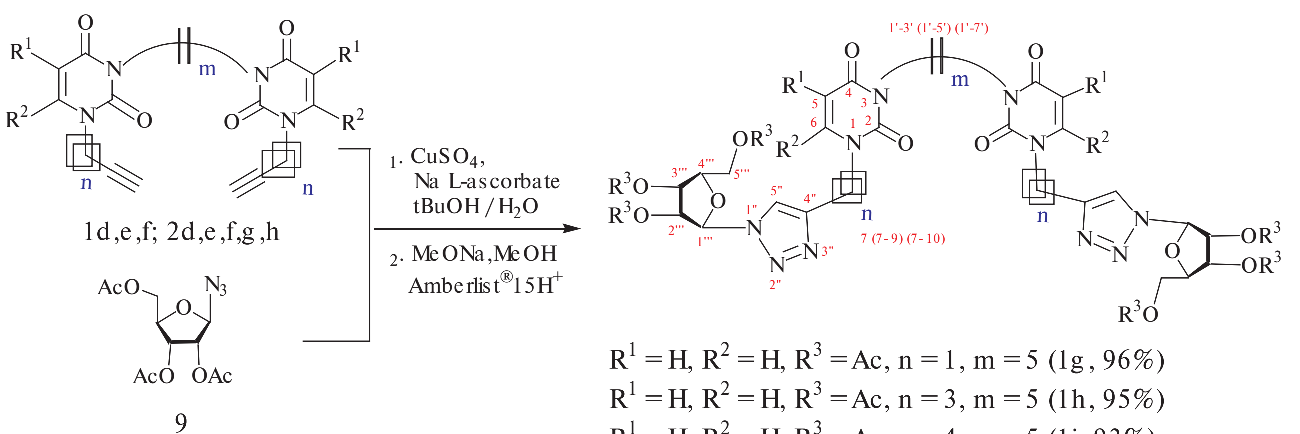


ранозид (**7**). Далее метоксильная группа у аномерного углерода заменена на ацетоксильную, а затем полученная 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил-β-D-рибофураноза (**8**) действием триметилсилилазида ($TMSN_3$) в присутствии тетрахлорида олова превращена (схема 2) в азидо-2,3,5-три-*O*-ацетил-β-D-рибофуранозид (**9**).

Реакцию CuAAC между димерами алкинилпиримидинов **1d–f**, **2d–h** и азидом 2,3,5-три-*O*-ацетилированной β-D-рибофуранозы (**9**) проводили по описанной ранее [30,31,33,34] методике (схема 3). Димеры 1,2,3-триазоловых аналогов нуклеозидов с защищенными гидроксильными группами **1g–i**, **2i–n** получены с выходами 23–96%. На образование 1,2,3-триазольного кольца указывало присутствие в спектрах ЯМР ^{1}H соединений **1g–i**, **2i–n** сигнала протона 5″-H в диапазоне 7.46–7.92 м.д. Сигналы атомов C4″ наблюдались в спектрах ЯМР ^{13}C в диапазоне 142.79–147.57 м.д., а атомы C5″ резонировали в спектрах ЯМР ^{13}C в диапазоне 120.12–123.70 м.д. Все эти данные полностью соответствуют данным с характерными особенностями спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C 1,2,3-триазолов, описанных ранее в литературе [30, 33]. Отметим, что димеры **1g–i**, **2i–n** были получены с β-ориентированными гликозидными связями. Аномерные атомы C1″ этих соединений наблюдали в спектрах ЯМР ^{1}H в виде дублетов с вицинальными константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) 3.6–3.8 Гц в диапазоне 6.02–6.13 м.д., что соответствовало литературным данным [30, 33]. Дальнейшее удаление защитных *O*-ацетильных групп 0.1 н. раствором MeONa/MeOH привело к целевым димерам 1,2,3-триазоловых аналогов пиримидиновых нуклеозидов **1j–m**, **2o–s** с выходами 72–91%.

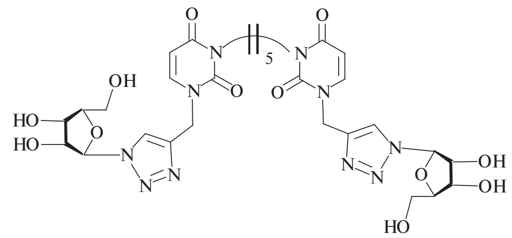
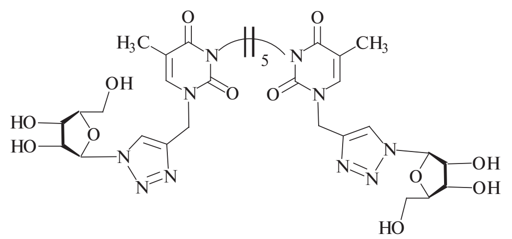
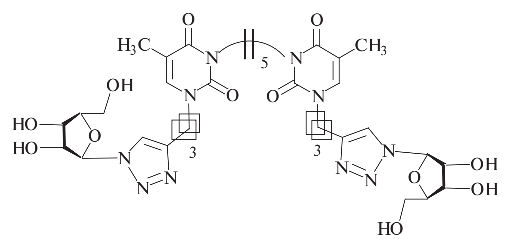
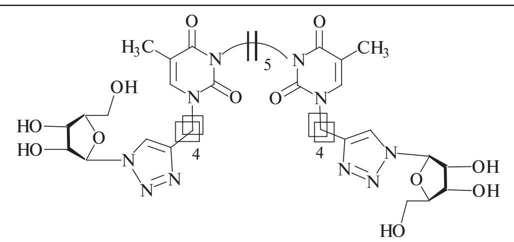
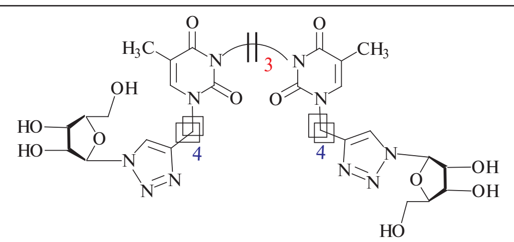
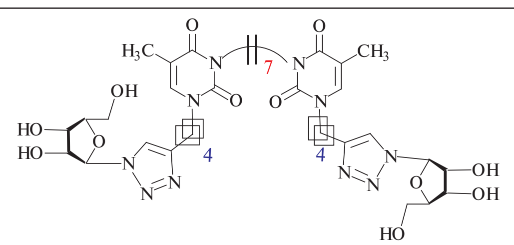
Для нескольких синтезированных соединений проведена оценка *in vitro* противовирусной активности в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и вируса Коксаки B3. Результаты исследований концентрации полумаксимального ингибирования IC_{50} – концентрации, вызывающей гибель 50% клеток-хозяев CC_{50}, и индекса селективности SI, вычисляемого как CC_{50}/IC_{50}, представлены в табл. 1 и 2. Данные табл. 1 свидетельствуют о выраженной зависимости противовирусной активности исследованных соединений в отношении вируса гриппа А (H1N1) от их структуры. При одинаковом расстоянии между нуклеозидными фрагментами димеров **2j**, **k**, **m** (пентиленовый линкер между атомами N^3 фрагментов) увеличение длины полиметиленовых линкеров между тиминовыми (5-метилурацильными) и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидными остатками от $n = 1$ до $n = 4$ изменений в активности не вызывает. Точно также не влияет на активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) уменьшение длины линкера между нуклеозидными фрагментами от пентиленового (димер **2m**) до пропиленового (димер **2r**) при сохранении у этих димеров бутиленовых линкеров между тиминовыми и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидными остатками. Однако увеличение длины линкера между нуклеозидными фрагментами от пентиленового (димер **2m**) до гептиленового (димер **2s**) при сохранении у этих димеров бутиленовых линкеров между тиминовыми и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидными остатками приводит к 9-кратному увеличению противовирусной активности, величина IC_{50} при переходе от димера **2m** к димеру

Схема 1



$R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = Ac$, n = 1, m = 5 (1g, 96%)
$R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = Ac$, n = 3, m = 5 (1h, 95%)
$R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = Ac$, n = 4, m = 5 (1i, 93%)
$R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, n = 1, m = 5 (1j, 84%)
$R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, n = 3, m = 5 (1k, 86%)
$R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, n = 4, m = 5 (1m, 87%)
$R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = Ac$, n = 1, m = 5 (2i, 77%)
$R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = Ac$, n = 3, m = 5 (2j, 66%)
$R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = Ac$, n = 4, m = 5 (2k, 90%)
$R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = Ac$, n = 4, m = 3 (2m, 36%)
$R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = Ac$, n = 4, m = 7 (2n, 23%)
$R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, n = 1, m = 5 (2o, 91%)
$R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, n = 3, m = 5 (2p, 85%)
$R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, n = 4, m = 5 (2q, 85%)
$R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, n = 4, m = 3 (2r, 85%)
$R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, n = 4, m = 7 (2s, 72%)

Таблица 1. Противовирусная активность некоторых синтезированных соединений в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

Соединение	Структура	CC50, мкМ	IC50, мкМ	SIc
1j		>417.4	136.6 ± 15.1	3
2j		>401.8	121.6 ± 14.7	3
2k		>373.7	114.2 ± 13.6	3
2m		>361.1	122.8 ± 15.7	3
2r		>374	>374	1
2s		16.6 ± 29	13 ± 0.9	1
	Римантадин	340 ± 16	77 ± 8	4
	Осельтамивир	>200	0.3 ± 0.06	>667

2s уменьшается от 122.8 до 13 мкМ соответственно (табл. 1). К сожалению, в этом же направлении резко увеличивается концентрация, вызывающая гибель 50% клеток-хозяев CC_{50}, достигая значения 16.6 мкМ для димера **2s** (табл. 1). То есть инфицированная клетка-хозяин погибала практически одновременно с находящимся в ней вирусом.

Интересно отметить, что димеры **2k** и **2m**, будучи неактивными в отношении вируса гриппа A (H1N1) (табл. 1), оказались активными в отношении вируса Коксаки B3 (табл. 2). Димер **2k** проявил умеренную (IC_{50} = 41.1 мкМ), а димер **2m** высокую (IC_{50} = 4.5 мкМ) активность в отношении этого вируса. Данные табл. 2 свидетельствуют о выраженной зависимости противовирусной активности исследованных соединений в отношении вируса Коксаки B3 от длины полиметиленовых линкеров, соединяющих тиминовые и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидные остатки. Так, увеличение длины этих линкеров всего на одну метиленовую единицу (переход от димера **2k** к димеру **2m**) повысило противовирусную активность в 9 раз. Таким образом, димер **2m** оказался в 5 раз более активным в отношении вируса Коксаки B3, чем противовирусный препарат плеконарил (табл. 2). К сожалению, димер **2m** показал высокую токсичность (CC_{50} = 7.6 мкМ) в отношении клеток-хозяев, тогда как плеконарил был нетоксичен (CC_{50} > 1000 мкМ).

Таблица 2. Противовирусная активность некоторых синтезированных соединений в отношении вируса Коксаки B3

Соединение	CC50, мкМ	IC50, мкМ	SIc
1j	310.3 ± 26.1	>139.1	2
2j	>401.8	>401.8	1
2k	**78.6** ± 5.2	**41.1** ± 3.1	2
2m	**7.6** ± 0.3	**4.5** ± 0.4	2
Плеконарил	>1000	21.6	46

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H,^{13}C регистрировали на спектрометре Avance-400 и Avance 600 (Bruker, Германия) с рабочими частотами 600, 400, 500 МГц (^{1}H) и 100 МГц (^{13}C) с калибровкой по использованному растворителю ($CDCl_3$, CD_3OD, ДМСО-d_6). Масс-спектры МАЛДИ получали на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия), оснащенном лазером Nd: YAG (λ = 355 нм, частота 100 Гц), в линейном режиме с регистрацией положительно заряженных ионов. Масс-спектры получали с ускоряющим напряжением 25 кВ и временем задержки экстракции ионов 30 нс. Использовали металлическую мишень MTP AnchorChip™. Полноту протекания реакций и чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинах Alugram Xtra SIL G/UV (Германия), вещества визуализировали в УФ свете или обработкой пластин 5%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием. Использовали коммерческие урацил и D-рибозу (Acros, Бельгия).

Соединения **1a–c**, **2a–c** и **9** синтезированы по аналогии с методикой [30], а димеры **1d**, **g**, **j** – по аналогии с методикой [34]. Спектральные характеристики соответствуют приведенным в литературе [30, 34].

1′, ω-бис(1-Алкинилпиримидин-3-ил)алканы 1e, f, 2d–h. *Общая методика.* К смеси 7 ммоль 1-алкинилурацила **1b**, **c** или 1-алкинил-5-метилурацила **2a–c** [30] и 0.97 г (7 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл абсолютного ДМФА прикапывали 3.5 ммоль 1, w-дибромалкана в 20 мл абсолютного ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при температуре 65–70 °C в течение 48 ч. Растворитель упаривали, в остаток прибавляли 100 мл $CHCl_3$, осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле (60 mesh), элюируя колонку последовательно петролейным эфиром (легкие фракции) и смесью (об.%) петролейный эфир–этилацетат, 1.5:1. Из фракций смеси растворителей получали целевой димер урацила **1e**, **f** или 5-метилурацила (тимина) **2d–h**.

1′,5′-бис[1-(Пент-10-ин-7-ил)урацил-3-ил]пентан (1e). В реакции использовали 1.25 г соединения **1b**. Выход 0.74 г (50%), т.пл. 118–120 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (600 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.20–1.24 м (2H, $H_2C^{3'}$), 1.48–1.53 м (4H, $H_2C^{2'}$, $H_2C^{4'}$), 1.76–1.81 м (4H, $2H_2C^{8}$), 1.91 м (2H, $2HC^{11}$), 2.19–2.21 м (4H, $2H_2C^{9}$), 3.74–3.78 м (8H, $2H_2C^{7}$, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 5.65 д (2H, $2H_2C^{5}$, ^{3}J 7.8 Гц), 7.61 д (2H, $2H_2C^{6}$, ^{3}J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 15.7 ($C^{3'}$), 27.0, 27.1, 27.3 ($2C^{8}$, $C^{2'}$, $C^{4'}$), 37.8 ($2C^{9}$), 48.2

(2C^7, $C^{1'}$, $C^{5'}$), 71.7 (2C^{11}), 83.8 (2C^{10}), 100.6 (2C^5), 144.4 (2C^6), 151.6 (2C^2), 162.8 (2C^4). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 425.2 $[M+ H]^+$. Найдено,%: C65.00; H 6.60; N13.13. $C_{23}H_{28}N_4O_4$. Вычислено,%: C65.08; H 6.65; N13.20. *M* 424.21.

1′,5′-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)урацил-3-ил]пентан (1f). В реакции использовали 1.34 г соединения **1c**. Выход 0.92 г (58%), т.пл. 90 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.38–1.43 м (2H, $H_2C^{3'}$), 1.60–1.70 м (8H, 2H_2C^9,$H_2C^{2'}$, $H_2C^{4'}$), 1.81–1.86 м (4H, 2H_2C^8), 1.98 м (2H, 2HC^{12}), 2.25–2.28 м (4H, 2H_2C^{10}), 3.75–3.78 м (4H, 2H_2C^7), 3.92–3.95 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 5.71 д (2H, 2H_2C^5,^3J 7.8 Гц), 7.10 д (2H, 2H_2C^6,^3J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 18.0 ($C^{3'}$), 24.3, 25.2, 27.3, 28.1 (2C^8,2C^9, $C^{2'}$, $C^{4'}$), 40.9 (2C^{10}), 49.5 (2C^7, $C^{1'}$, $C^{5'}$), 69.3 (2C^{12}), 83.1 (2C^{11}), 101.8 (2C^5), 141.9 (2C^6), 151.1 (2C^2), 163.1 (2C^4). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 453.2 $[M+ H]^+$. Найдено,%: C66.28; H 7.18; N12.44. $C_{25}H_{32}N_4O_4$. Вычислено,%: C66.35; H 7.13; N12.38. *M* 452.24.

1′,5′-бис[1-(Проп-8-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пентан (2d). В реакции использовали 1.15 г соединения **2a**. Выход 0.72 г (52%), т.пл. 163–164 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.39–1.42 м (2H, $H_2C^{3'}$), 1.64–1.69 м (4H, $H_2C^{2'}$, $H_2C^{4'}$), 1.94 с (6H, 2H_3C), 2.45 т (2H, 2HC^9,^4J 2.4 Гц), 3.93–3.96 м (4H, 2$H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 4.54 д (4H, 2H_2C^7,^4J 1.8 Гц), 7.21 с (2H, 2H_2C^6). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 12.9 (2<u>C</u>H_3), 24.5, 27.3 ($C^{3'}$, $C^{4'}$, $C^{5'}$), (2C^9), 37.3 (C^7), 41.4 (C^7), 71.7 (2C^9), 75.1 (2C^8), 110.4 (2C^5), 136.0 (2C^6), 151.0 (2C^2), 163.4 (2C^4). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 397.1 $[M+ H]^+$. Найдено,%: C63.54; H 6.02; N14.05. $C_{21}H_{24}N_4O_4$. Вычислено,%: C63.62; H 6.10; N14.13. *M* 396.18.

1′,5′-бис[1-(Пент-10-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пентан (2e). В реакции использовали 1.34 г соединения **2b**. Выход 1.25 г (79%), масло. Спектр ЯМР ^{1}H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.36–1.39 м (2H, $H_2C^{3'}$), 1.64–1.68 м (4H, $H_2C^{2'}$, $H_2C^{4'}$), 1.86–1.90 м (4H, 2H_2C^8), 1.92 с (6H, 2H_3C), 2.04 м (2H, 2HC^{11}), 2.26–2.28 м (4H, 2H_2C^9), 3.83–3.85 м (4H, 2H_2C^7), 3.93–3.95 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 7.01 с (2H, 2H_2C^6). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 13.2 (2<u>C</u>H_3), 15.6 ($C^{3'}$), 24.5, 27.3 (2C^8,$C^{2'}$, $C^{4'}$), 41.5 (2C^9), 48.4 (2C^7, $C^{1'}$, $C^{5'}$), 70.0 (2C^{11}), 82.4 (2C^{10}), 109.6 (2C^5), 138.5 (2C^6), 151.3 (2C^2), 163.4 (2C^4). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 453.2 $[M+ H]^+$. Найдено,%: C66.44; H 7.04; N12.30. $C_{25}H_{32}N_4O_4$. Вычислено,%: C66.35; H 7.13; N12.38. *M* 452.24.

1′,5′-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пентан (2f). В реакции использовали 1.44 г соединения **2c**. Выход 1.30 г (78%), т. пл. 84 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.36–1.40 м (2H, $H_2C^{3'}$), 1.54–1.64 м (8H, 2H_2C^9,$H_2C^{2'}$, $H_2C^{4'}$), 1.77–1.80 м (4H, 2H_2C^8), 1.90 с (6H, 2H_3C), 1.97 м (2H, 2HC^{12}), 2.23–2.25 м (4H, 2H_2C^{10}), 3.71–3.73 м (4H, 2H_2C^7), 3.91–3.94 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 6.95 с (2H, 2H_2C^6). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 12.9 (2<u>C</u>H_3), 17.9 ($C^{3'}$), 24.3, 25.2, 27.3, 28.0 (2C^8,2C^9, $C^{2'}$, $C^{4'}$), 41.2 (2C^{10}), 48.7 (2C^7, $C^{1'}$, $C^{5'}$), 69.2 (2C^{12}), 83.4 (2C^{11}), 109.7 (2C^5), 138.0 (2C^6), 151.1 (2C^2), 163.8 (2C^4). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 481.3 $[M+ H]^+$. Найдено,%: C67.55; H 7.58; N11.74. $C_{27}H_{36}N_4O_4$. Вычислено,%: C67.48; H 7.55; N11.66. *M* 481.27.

1′,3′-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пропан (2g). В реакции использовали 0.72 г соединения **2c**. Выход 1.15 г (73%), масло. Спектр ЯМР ^{1}H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.48–1.55 м (4H, 2H_2C^9), 1.74–1.80 м (4H, 2H_2C^8), 1.86 с (6H, 2H_3C), 1.92–1.95 м (4H, 2HC^{12}, $H_2C^{2'}$), 2.18–2.22 м (4H, 2H_2C^{10}), 3.67–3.70 (4H, 2H_2C^7), 3.96–4.00 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{3'}$), 6.93 с (2H, 2H_2C^6). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 12.9 (2<u>C</u>H_3), 17.9 ($C^{1'}$), 25.0, 26.2, 27.9 (2C^8,2C^9), 39.0 (2C^{10}), 48.7 (2C^7, $C^{1'}$, $C^{3'}$), 68.9 (2C^{12}), 83.4 (2C^{11}), 109.8 (2C^5), 138.1 (2C^6), 150.9 (2C^2), 163.6 (2C^4). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 453.3 $[M+ H]^+$, 475.5 $[M+ Na]^+$, 491.5 $[M+ K]^+$. Найдено,%: C66.42; H 7.08; N12.44. $C_{25}H_{32}N_4O_4$. Вычислено,%: C66.35; H 7.13; N12.38. *M* 452.24.

1′,7′-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]гептан (2h). В реакции использовали 0.71 г соединения **2c**. Выход 1.20 г (68%), масло. Спектр ЯМР ^{1}H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.32–1.36 м (6H, $H_2C^{3'}$, $H_2C^{4'}$, $H_2C^{5'}$), 1.50–1.57 м (8H, 2H_2C^9,$H_2C^{2'}$, $H_2C^{6'}$), 1.75–1.82 м (4H, 2H_2C^8), 1.89 с (6H, 2H_3C), 1.96 м (2H, 2HC^{12}), 2.21–2.24 м (4H, 2H_2C^{10}), 3.69–3.73 м (4H, 2H_2C^7), 3.87–3.91 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{7'}$), 6.94 с (2H, 2H_2C^6). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 12.9 (2<u>C</u>H_3), 17.9 ($C^{3'}$, $C^{4'}$, $C^{5'}$), 25.1, 26.8, 27.5, 28.0, 29.0 (2C^8,2C^9, $C^{2'}$, $C^{6'}$), 41.0 (2C^{10}), 48.5 (2C^7, $C^{1'}$, $C^{7'}$), 69.0 (2C^{12}), 83.4 (2C^{11}), 109.5 (2C^5), 138.2 (2C^6), 151.1 (2C^2), 163.3 (2C^4). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 509.7 $[M+ H]^+$, 531.7 $[M+ Na]^+$, 447.7 $[M+ K]^+$. Найдено,%: C68.41; H 8.06;

N10.95. $C_{29}H_{40}N_4O_4$. Вычислено,%: C68.48; H 7.93; N11.01. *M* 508.30.

1′, ω-бис{1-[Алкил(2′′′,3′′′,5′′′-три-*O*-ацетил-1′′′-β-D-рибофуранозил)-1′′*H*-1′′,2′′,3′′-триазол-4′′-ил]пиримидин-3-ил}алканы 1h, i, 2i-2n. *Общая методика.* Раствор $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (2 моль) в 5 мл воды и аскорбата натрия (2 моль) в 5 мл воды прибавляли при перемешивании к раствору 1, w-бис(1-алкинилпиримидин-3-ил)алкана **1e**, **f**, **2d–h** (1 моль) и азида 2.3.5-триацетил-β-D-рибофуранозы **9** [30] (2 моль) в 40 мл смеси *t*-BuOH–H_2O, 1:1. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 40 °C, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой, экстрагировали CH_2Cl_2. Органический слой промывали водой, сушили над Mg_2SO_4, растворитель удаляли при пониженном давлении.

1′,5′-бис{1-[Пропил(2′′′,3′′′,5′′′-три-*O*-ацетил-β-D-рибофураноз-1′′′-ил)-1′′*H*-1′′,2′′,3′′-триазол-4′′-ил]урацил-3-ил}пентан (1h). В реакции использовали 0.25 г соединения **1e**. Выход 0.56 г (95%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.28–1.40 м (2H, $H_2C^{3'}$), 1.53–1.70 м (4H, $H_2C^{2'}$, $H_2C^{4'}$), 1.99–2.10 м (22H, 6OAc, $2H_2C^8$), 2.73 т (4H, $2H_2C^9$, *J* 6.8 Гц), 3.78 т (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$ *J* 6.7 Гц), 3.87 т (4H, $2H_2C^7$, *J* 7.2 Гц), 4.18 д.д (2H, $2H^{5'''b}$, *J* 12.3, 4.7 Гц), 4.34 д.д (2H, $2H^{5'''a}$, *J* 12.3, 3.1 Гц), 4.39–4.45 м (2H, $2H^{4'''}$), 5.56 т (2H, $2H^{2'''}$, *J* 5.3 Гц), 5.64 д (2H, $2H^5$, *J* 7.8 Гц), 5.74–5.80 м (2H, $2H^{3'''}$), 6.07 д (2H, $2H^{1'''}$, *J* 3.7 Гц), 7.22 д (2H, $2H^6$, *J* 7.8 Гц), 7.56 с (2H, $2H^{5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 20.07, 20.12, 20.34 [$6H_3\underline{C}$–C(O)], 21.81 ($2C^8$), 23.98 ($C^{3'}$), 26.94 ($C^{2'}$, $C^{4'}$), 27.85 ($2C^9$), 40.65 ($C^{1'}$, $C^{5'}$), 48.48 ($2C^7$), 62.69 ($2C^{5'''}$), 70.50 ($2C^{2'''}$), 73.88 ($2C^{3'''}$), 80.45 ($2C^{4'''}$), 89.57 ($2C^{1'''}$), 101.13 ($2C^5$), 120.43 ($2C^{5''}$), 142.40 ($2C^6$), 146.57 ($2C^{4''}$), 151.17 ($2C^2$), 162.74 ($2C^4$), 168.97, 169.14, 169.98 [$6H_3C$–$\underline{C}$(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1049.9 [*M*+Na]$^+$. Найдено,%: C52.67; H 5.72; N13.62. $C_{45}H_{58}N_{10}O_{18}$ Вычислено,%: C52.63; H 5.69; N13.64. *M* 1027.01.

1′,5′-бис{1-[Бутил(2′′′,3′′′,5′′′-три-*O*-ацетил-β-D-рибофураноз-1′′′-ил)-1′′*H*-1′′,2′′,3′′-триазол-4′′-ил]урацил-3-ил}пентан (1i). В реакции использовали 0.4 г соединения **1f**. Выход 0.87 г (93%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.28–1.40 м (2H, $H_2C^{3'}$), 1.54–1.77 м (12H, $H_2C^{2'}$, $H_2C^{4'}$, $2H_2C^8$, $2H_2C^9$), 2.01, 2.06, 2.07 с (18H, 6OAc), 2.67–2.77 м (4H, $2H_2C^{10}$), 3.64–3.75 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 3.87 т (4H, $2H_2C^7$, *J* 7.3 Гц), 4.17 д.д (2H, $2H^{5'''b}$, *J* 12.3, 4.6 Гц), 4.35 д.д (2H, $2H^{5'''a}$, *J* 12.3, 3.2 Гц), 4.39–4.45 м (2H, $2H^{4'''}$), 5.56 т (2H, $2H^{2'''}$, *J* 5.4 Гц), 5.63 д (2H, $2H^5$, *J* 7.9 Гц), 5.74–5.80 м (2H, $2H^{3'''}$), 6.06 д (2H, $2H^{1'''}$, *J* 3.7 Гц), 7.08 д (2H, $2H^6$, *J* 7.8 Гц), 7.47 с (2H, $2H^{5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 20.25, 20.30, 20.52 [$6H_3\underline{C}$–C(O)], 24.19 ($C^{3'}$), 24.77, 25.96, 27.14, 28.26 ($C^{2'}$, $C^{4'}$, $2C^8$, $2C^9$, $2C^{10}$), 40.89 ($C^{1'}$, $C^{5'}$), 49.24 ($2C^7$), 62.84 ($2C^{5'''}$), 70.69 ($2C^{2'''}$), 74.13 ($2C^{3'''}$), 80.66 ($2C^{4'''}$), 89.77 ($2C^{1'''}$), 101.49 ($2C^5$), 120.12 ($2C^{5''}$), 141.99 ($2C^6$), 147.52 ($2C^{4''}$), 151.27 ($2C^2$), 162.85 ($2C^4$), 169.12, 169.27, 170.15 [$6H_3C$–$\underline{C}$(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1077.6 [*M*+Na]$^+$. Найдено,%: C53.49; H 5.95; N13.31. $C_{47}H_{62}N_{10}O_{18}$ Вычислено,%: C53.51; H 5.92; N13.28. *M* 1055.07.

1′,5′-бис{1-[Метил(2′′′,3′′′,5′′′-три-*O*-ацетил-β-D-рибофураноз-1′′′-ил)-1′′*H*-1′′,2′′,3′′-триазол-4′′-ил]-5-метилурацил-3-ил}пентан (2i). В реакции использовали 0.3 г соединения **2d**. Выход 0.58 г (77%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.28–1.40 м (2H, $H_2C^{3'}$), 1.58–1.68 м (4H, $H_2C^{2'}$, $H_2C^{4'}$), 1.89 с (6H, $2CH_3$), 2.07, 2.09, 2.15 с (18H, 6OAc), 3.86–3.94 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 4.21 д.д (2H, $2H^{5'''b}$, *J* 12.3, 4.5 Гц), 4.38 д.д (2H, $2H^{5'''a}$, *J* 12.3, 3.1 Гц), 4.43–4.48 м (2H, $2H^{4'''}$), 4.96 к (4H, $2H_2C^7$, *J* 15.3 Гц), 5.60 т (2H, $2H^{2'''}$, *J* 5.5 Гц), 5.78–5.83 м (2H, $2H^{3'''}$), 6.13 д (2H, $2H^{1'''}$, *J* 3.6 Гц), 7.27 с (2H, $2H^6$), 7.92 с (2H, $2H^{5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 12.94 ($2CH_3$), 20.31, 20.38, 20.58 [$6H_3\underline{C}$–C(O)], 24.29 ($C^{3'}$), 27.28, 41.27 ($C^{2'}$, $C^{4'}$, $C^{1'}$, $C^{5'}$), 43.71 ($2C^7$), 62.83 ($2C^{5'''}$), 70.71 ($2C^{2'''}$), 74.34 ($2C^{3'''}$), 80.97 ($2C^{4'''}$), 90.17 ($2C^{1'''}$), 100.00 ($2C^5$), 123.20 ($2C^{5''}$), 137.91 ($2C^6$), 142.79 ($2C^{4''}$), 151.43 ($2C^2$), 163.51 ($2C^4$), 169.13, 169.34, 170.29 [$2H_3C$–$\underline{C}$(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1021.8 [*M*+Na]$^+$. Найдено,%: C51.74; H 5.49; N13.97. $C_{43}H_{54}N_{10}O_{18}$ Вычислено,%: C51.70; H 5.45; N14.02. *M* 998.96.

1′,5′-бис{1-[Пропил(2′′′,3′′′,5′′′-три-*O*-ацетил-β-D-рибофураноз-1′′′-ил)-1′′*H*-1′′,2′′,3′′-триазол-4′′-ил]урацил-3-ил}пентан (2j). В реакции использовали 0.33 г соединения **2e**. Выход 0.51 г (66%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.30–1.40 м (2H, $H_2C^{3'}$), 1.55–1.70 м (4H, $H_2C^{2'}$, $H_2C^{4'}$), 1.87 с (6H, $2CH_3$), 1.97–2.17 м (22H, 6OAc, $2H_2C^8$), 2.74 т (4H, $2H_2C^9$, *J* 7.2 Гц), 3.77 т (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$ *J* 7.1 Гц), 3.91 т (4H, $2H_2C^7$, *J* 7.4

Гц), 4.20 д.д (2H, 2$H^{5'''b}$, *J* 12.2, 4.7 Гц), 4.36 д.д (2H, 2$H^{5'''a}$, *J* 12.2, 3.2 Гц), 4.40–4.47 м (2H, 2$H^{4'''}$), 5.58 т (2H, 2$H^{2'''}$, *J* 5.3 Гц), 5.76–5.82 м (2H, 2$H^{3'''}$), 6.09 д (2H, 2$H^{1'''}$, *J* 3.8 Гц), 7.05 д (2H, 2H^6, *J* 1.1 Гц), 7.57 с (2H, 2$H^{5''}$). Спектр ЯМР^{13}С (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 12.84 (2CH_3), 20.29, 20.35, 20.58 [6$H_3\underline{C}$–C(O)], 22.16 (2C^8), 24.31 ($C^{3'}$), 27.28, 28.18 ($C^{2'}$, $C^{4'}$, 2C^9), 41.16 ($C^{1'}$, $C^{5'}$), 48.41 (2C^7), 62.93 (2$C^{5'''}$), 70.78 (2$C^{2'''}$), 74.17 (2$C^{3'''}$), 80.78 (2$C^{4'''}$), 89.82 (2$C^{1'''}$), 109.70 (2C^5), 120.44 (2$C^{5''}$), 138.45 (2C^6), 146.91 (2$C^{4''}$), 151.39 (2C^2), 163.60 (2C^4), 169.15, 169.31, 170.19 [6H_3C–$\underline{C}$(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1056.0 $[M+H]^+$. Найдено,%: C53.55; H 5.94; N13.26. $C_{47}H_{62}N_{10}O_{18}$ Вычислено,%: C53.51; H 5.92; N13.28. *M* 1055.07.

1′,5′-бис{1-[Бутил(2‴,3‴,5‴-три-*O*-ацетил-β-D-рибофураноз-1‴-ил)-1″*H*-1″,2″,3″-триазол-4″-ил]-5-метилурацил-3-ил}пентан (2k). В реакции использовали 0.32 г соединения **2f**. Выход 0.65 г (90%), аморфная пена. Спектр ЯМР^{1}Н (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.28–1.40 м (2H, $H_2C^{3'}$), 1.56–1.75 м (12H, $H_2C^{2'}$, $H_2C^{4'}$, 2H_2C^8, 2H_2C^9), 1.85 с (6H, 2CH_3), 2.02, 2.07, 2.07 с (18H, 6OAc), 2.70–2.75 м (4H, 2H_2C^{10}), 3.66–3.72 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 3.87 т (4H, 2H_2C^7, *J* 7.4 Гц), 4.17 д.д (2H, 2$H^{5'''b}$, *J* 12.4, 4.5 Гц), 4.35 д.д (2H, 2$H^{5'''a}$, *J* 12.4, 2.9 Гц), 4.39–4.44 м (2H, 2$H^{4'''}$), 5.56 т (2H, 2$H^{2'''}$, *J* 5.4 Гц), 5.77 т (2H, 2$H^{3'''}$, *J* 4.5 Гц), 6.06 д (2H, 2$H^{1'''}$, *J* 3.7 Гц), 6.93 с (2H, 2H^6), 7.47 с (2H, 2$H^{5''}$). Спектр ЯМР^{13}С (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 12.87 (2CH_3), 20.28, 20.33, 20.55 [6$H_3\underline{C}$–C(O)], 24.25 ($C^{3'}$), 24.82, 26.02, 27.21, 28.34 ($C^{2'}$, $C^{4'}$, 2C^8, 2C^9, 2C^{10}), 41.11 ($C^{1'}$, $C^{5'}$), 48.95 (2C^7), 62.83 (2$C^{5'''}$), 70.67 (2$C^{2'''}$), 74.13 (2$C^{3'''}$), 80.64 (2$C^{4'''}$), 89.73 (2$C^{1'}$), 109.62 (2C^5), 120.14 (2$C^{5''}$), 138.17 (2C^6), 147.57 (2$C^{4''}$), 151.23 (2C^2), 163.56 (2C^4), 169.15, 169.30, 170.18 [6H_3C–$\underline{C}$(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1106.1 $[M+Na]^+$. Найдено,%: C54.31; H 6.16; N12.90. $C_{49}H_{66}N_{10}O_{18}$ Вычислено,%: C54.34; H 6.14; N12.93. *M* 1083.12.

1′,3′-бис{1-[Бутил(2‴,3‴,5‴-три-*O*-ацетил-β-D-рибофураноз-1‴-ил)-1″*H*-1″,2″,3″-триазол-4″-ил]-5-метилурацил-3-ил}пропан (2m). В реакции использовали 0.26 г соединения **2g**. Выход 0.21 г (36%), аморфная пена. Спектр ЯМР^{1}Н (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.55–1.71 м (8H, 2H_2C^8, 2H_2C^9), 1.78 с (6H, 2CH_3), 1.83–1.91 м (2H, $H_2C^{2'}$), 1.95, 2.01, 2.01 с (18H, 6OAc), 2.62–2.70 м (4H, 2H_2C^{10}), 3.59–3.66 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{3'}$), 3.91 т (4H, 2H_2C^7, *J* 7.1 Гц), 4.11 д.д (2H, 2$H^{5'''b}$, *J* 12.3, 4.6 Гц), 4.29 д.д (2H, 2$H^{5'''a}$, *J* 12.3, 3.2 Гц), 4.33–4.39 м (2H, 2$H^{4'''}$), 5.52 т (2H, 2$H^{2'''}$, *J* 5.4 Гц), 5.70–5.75 м (2H, 2$H^{3'''}$), 6.02 д (2H, 2$H^{1'''}$, *J* 3.6 Гц), 6.91 д (2H, 2H^6, *J* 1.1 Гц), 7.46 с (2H, 2$H^{5''}$). Спектр ЯМР^{13}С (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 12.69 (2CH_3), 20.11, 20.16, 20.37 [6$H_3\underline{C}$–C(O)], 24.63, 25.78 (2C^8, 2C^9), 26.00 ($C^{2'}$), 28.12 (2C^{10}), 38.95 ($C^{1'}$, $C^{3'}$), 48.68 (2C^7), 62.66 (2$C^{5'''}$), 70.50 (2$C^{2'''}$), 73.92 (2$C^{3'''}$), 80.41 (2$C^{4'''}$), 89.54 (2$C^{1'''}$), 109.29 (2C^5), 120.17 (2$C^{5''}$), 138.26 (2C^6), 147.41 (2$C^{4''}$), 151.05 (2C^2), 163.40 (2C^4), 168.99, 169.16, 170.03 [6H_3C–$\underline{C}$(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1055.5 $[M+H]^+$. Найдено,%: C53.53; H 5.96; N13.25. $C_{47}H_{62}N_{10}O_{18}$ Вычислено,%: C53.51; H 5.92; N13.28. *M* 1054.42.

1′,7′-бис{1-[Бутил(2‴,3‴,5‴-три-*O*-ацетил-β-D-рибофураноз-1‴-ил)-1″*H*-1″,2″,3″-триазол-4″-ил]-5-метилурацил-3-ил}гептан (2n). В реакции использовали 0.3 г соединения **2h**. Выход 0.14 г (23%), аморфная пена. Спектр ЯМР^{1}Н (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.25–1.35 м (6H, $H_2C^{3'}$, $H_2C^{4'}$, $H_2C^{5'}$), 1.49–1.59 м (4H, $H_2C^{2'}$, $H_2C^{6'}$), 1.64–1.76 м (8H, 2H_2C^8, 2H_2C^9), 1.86 с (6H, 2CH_3), 2.01, 2.06, 2.11 с (18H, 6OAc), 2.69–2.76 м (4H, 2H_2C^{10}), 3.65–3.71 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{7'}$), 3.83–3.90 м (4H, 2H_2C^7), 4.17 д.д (2H, 2$H^{5'''b}$, *J* 12.3, 4.6 Гц), 4.35 д.д (2H, 2$H^{5'''a}$, *J* 12.3, 3.2 Гц), 4.39–4.44 м (2H, 2$H^{4'''}$), 5.56 т (2H, 2$H^{2'''}$, *J* 5.4 Гц), 5.75–5.79 м (2H, 2$H^{3'''}$), 6.06 д (2H, 2$H^{1'''}$, *J* 3.7 Гц), 6.93 д (2H, 2H^6, *J* 0.9 Гц), 7.46 с (2H, 2$H^{5''}$). Спектр ЯМР^{13}С (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 12.86 (2CH_3), 20.26, 20.32, 20.53 [6$H_3\underline{C}$–C(O)], 24.81, 26.01, 26.79, 27.43, 28.33, 30.74 ($C^{2'}$, $C^{3'}$, $C^{4'}$, $C^{5'}$, $C^{6'}$, 2C^8, 2C^9, 2C^{10}), 41.30 ($C^{1'}$, $C^{5'}$), 48.94 (2C^7), 62.82 (2$C^{5'''}$), 70.66 (2$C^{2'''}$), 74.12 (2$C^{3'''}$), 80.64 (2$C^{4'''}$), 89.73 (2$C^{1'''}$), 109.61 (2C^5), 120.12 (2$C^{5''}$), 138.16 (2C^6), 147.56 (2$C^{4''}$), 151.25 (2C^2), 163.58 (2C^4), 169.14, 169.29, 170.16 [6H_3C–$\underline{C}$(O)]. Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 1111.5 $[M+H]^+$. Найдено,%: C54.15; H 6.39; N12.58. $C_{51}H_{70}N_{10}O_{18}$ Вычислено,%: C54.13; H 6.35; N12.61. *M* 1110.49.

1′, ω-бис{1-[Алкил(β-D-рибофураноз-1‴-ил)-1″*H*-1″,2″,3″-триазол-4″-ил]пиримидин-3-ил}алканы 1k, m, 2i–n. *Общая методика*. Свежеприготовленный 0.1 М раствор MeONa в MeOH прикапывали к раствору соединений **1g–i, 2o–s** в абс. MeOH до значения pH 8.0–9.0. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ. Реакционную смесь нейтрализовали йонообменной смолой Amberlyst 15, фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении.

1′,5′-бис{1-[Пропил(β-D-рибофураноз-1‴-ил)-1″*H*-1″,2″,3″-триазол-4″-ил]урацил-3-ил}пентан (1k). В реакции использовали 0.47 г соединения **1h**. Выход 0.31 г (86%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 1.24–1.43 м (2H, $H_2C^{3'''}$), 1.50–1.68 м (4H, $H_2C^{2'''}$, $H_2C^{4'''}$), 2.02–2.14 м (4H, $2H_2C^8$), 2.81 т (4H, $2H_2C^9$, *J* 7.4 Гц), 3.51–4.03 м (12H, $H_2C^{1'''}$, $H_2C^{5'''}$, $2H_2C^7$, $2H^{5'b}$, $2H^{5'a}$), 4.09–4.14 м (2H, $2H^{4'}$), 4.48 т (2H, $2H^{2'}$, *J* 5.1 Гц), 5.18 д (2H, $2H^5$, *J* 7.8 Гц), 5.66–5.69 м (2H, $2H^{3'}$), 5.99 д (2H, $2H^{1'}$, *J* 3.9 Гц), 7.54 д (2H, $2H^6$, *J* 7.8 Гц), 8.06 с (2H, $2H^{5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 23.23 ($2C^8$), 25.17 ($C^{3'''}$), 28.02 ($C^{2'''}$, $C^{4'''}$), 29.03 ($2C^9$), 41.96 ($C^{1'''}$, $C^{5'''}$), 50.08 ($2C^7$), 62.88 ($2C^{5'}$), 71.89 ($2C^{2'}$), 76.99 ($2C^{3'}$), 87.14 ($2C^{4'}$), 94.38 ($2C^{1'}$), 101.75 ($2C^5$), 122.30 ($2C^{5''}$), 145.25 ($2C^6$), 145.45 ($2C^{4''}$), 152.93 ($2C^2$), 165.39 ($2C^4$). Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 797.4 $[M+Na]^+$. Найдено,%: C51.18; H 5.95; N18.05. $C_{33}H_{46}N_{10}O_{12}$ Вычислено,%: C51.16; H 5.98; N18.08. *M* 774.7.

1′,5′-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1‴-ил)-1″*H*-1″,2″,3″-триазол-4″-ил]урацил-3-ил}пентан (1m). В реакции использовали 0.7 г соединения **1i**. Выход 0.49 г (87%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 1.24–1.39 м (2H, $H_2C^{3'''}$), 1.51–1.80 м (12H, $H_2C^{2'''}$, $H_2C^{4'''}$, $2H_2C^8$, $2H_2C^9$), 2.69–2.83 м (4H, $2H_2C^{10}$), 3.50–4.04 м (12H, $H_2C^{1'''}$, $H_2C^{5'''}$, $2H_2C^7$, $2H^{5'b}$, $2H^{5'a}$), 4.04–4.15 м (2H, $2H^{4'}$), 4.30 т (2H, $2H^{2'}$, *J* 5.0 Гц), 4.48 т (2H, $2H^{3'}$, *J* 4.5 Гц), 5.68 д (2H, $2H^5$, *J* 7.8 Гц), 5.99 д (2H, $2H^{1'}$, *J* 3.9 Гц), 7.53 д (2H, $2H^6$, *J* 7.8 Гц), 8.02 с (2H, $2H^{5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 25.15 ($C^{3'''}$), 25.65, 27.13, 28.20, 29.21 ($C^{2'''}$, $C^{4'''}$, $2C^8$, $2C^9$, $2C^{10}$), 41.94 ($C^{1'''}$, $C^{5'''}$), 50.33 ($2C^7$), 62.88 ($2C^{5'}$), 71.91 ($2C^{2'}$), 76.98 ($2C^{3'}$), 87.15 ($2C^{4'}$), 94.34 ($2C^{1'}$), 101.69 ($2C^5$), 122.15 ($2C^{5''}$), 145.26 ($2C^6$), 148.60 ($2C^{4''}$), 152.91 ($2C^2$), 165.43 ($2C^4$). Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 825.7 $[M+Na]^+$. Найдено,%: C52.39; H 6.24; N17.42. $C_{35}H_{50}N_{10}O_{12}$ Вычислено,%: C52.36; H 6.28; N17.45. *M* 802.84.

1′,5′-бис{1-[Метил(β-D-рибофураноз-1‴-ил)-1″*H*-1″,2″,3″-триазол-4″-ил]-5-метилурацил-3-ил}пентан (2o). В реакции использовали 0.45 г соединения **2i**. Выход 0.31 г (91%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.18–1.32 м (2H, $H_2C^{3'''}$), 1.45–1.59 м (4H, $H_2C^{2'''}$, $H_2C^{4'''}$), 1.81 с (6H, $2CH_3$), 3.51 д.д (2H, $2H^{5'b}$, *J* 12.0, 4.3 Гц), 3.61 д.д (2H, $2H^{5'a}$, *J* 12.0, 3.6 Гц), 3.72–3.83 м (4H, $H_2C^{1'''}$, $H_2C^{5'''}$), 3.93–4.02 м (2H, $2H^{4'}$), 4.09–4.17 м (2H, $2H^{2'}$), 4.33–4.42 м (2H, $2H3^{2'}$), 4.98 с (4H, $2H_2C^7$), 5.93 д (2H, $2H^{1'}$, *J* 4.5 Гц), 7.67 с (2H, $2H^6$), 8.30 с (2H, $2H^{5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 12.59 ($2CH_3$), 23.88 ($C^{3'''}$), 26.91, 40.49 ($C^{2'''}$, $C^{4'''}$, $C^{1'''}$, $C^{5'''}$), 43.32 ($2C^7$), 61.36 ($2C^{5'}$), 70.38 ($2C^{2'}$), 75.12 ($2C^{3'}$), 85.94 ($2C^{4'}$), 92.18 ($2C^{1'}$), 108.21 ($2C^5$), 122.31 ($2C^{5''}$), 139.71 ($2C^6$), 142.68 ($2C^{4''}$), 150.76 ($2C^2$), 163.07 ($2C^4$). Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 769.5 $[M+Na]^+$. Найдено,%: C49.82; H 5.70; N18.77. $C_{31}H_{42}N_{10}O_{12}$ Вычислено,%: C49.86; H 5.67; N18.76. *M* 746.74.

1′,5′-бис{1-[Пропил(β-D-рибофураноз-1‴-ил)-1″*H*-1″,2″,3″-триазол-4″-ил]урацил-3-ил}пентан (2p). В реакции использовали 0.55 г соединения **2j**. Выход 0.36 г (85%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 1.25–1.37 м (2H, $H_2C^{3'''}$), 1.56–1.77 м (8H, $H_2C^{2'''}$, $H_2C^{4'''}$, $2H_2C^8$), 1.87 д (6H, $2CH_3$ *J* 1.0 Гц), 2.74 т (4H, $2H_2C^9$, *J* 6.9 Гц), 3.6–3.99 м (12H, $H_2C^{1'''}$, $H_2C^{5'''}$, $2H_2C^7$, $2H^{5'b}$, $2H^{5'a}$), 4.07–4.14 м (2H, $2H^{4'}$), 4.30 т (2H, $2H^{2'}$, *J* 5.1 Гц), 4.45–4.49 м (2H, $2H^{3'}$), 5.98 д (2H, $2H^{1'}$, *J* 4.0 Гц), 7.40 д (2H, $2H^6$, *J* 1.1 Гц), 8.01 с (2H, $2H^{5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 12.91 ($2CH_3$), 25.69, 27.17, 28.31, 29.27 ($C^{2'''}$, $C^{3'''}$, $C^{4'''}$, $2C^9$, $2C^8$), 42.19 ($C^{1'''}$, $C^{5'''}$), 50.04 ($2C^7$), 62.90 ($2C^{5'}$), 71.92 ($2C^{2'}$), 77.01 ($2C^{3'}$), 87.15 ($2C^{4'}$), 94.36 ($2C^{1'}$), 110.44 ($2C^5$), 122.14 ($2C^{5''}$), 141.30 ($2C^6$), 148.67 ($2C^{4''}$), 152.92 ($2C^2$), 165.75 ($2C^4$). Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 825.4 $[M+Na]^+$. Найдено,%: C52.40; H 6.31; N17.41. $C_{35}H_{50}N_{10}O_{12}$ Вычислено,%: C52.36; H 6.28; N17.45. *M* 802.84.

1′,5′-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1‴-ил)-1″*H*-1″,2″,3″-триазол-4″-ил]-5-метилурацил-3-ил}пентан (2q). В реакции использовали 0.45 г соединения **2k**. Выход 0.29 г (85%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 1.26–1.40 м (2H, $H_2C^{3'''}$), 1.57–1.69 м (8H, $2H_2C^8$, $2H_2C^9$), 1.87 с (6H, $2CH_3$), 2.01–2.14 м (4H, $H_2C^{2'''}$, $H_2C^{4'''}$), 2.75 т (4H, $2H_2C^{10}$, *J* 7.3 Гц), 3.63–3.98 м (12H, $H_2C^{1'''}$, $H_2C^{5'''}$, $2H_2C^7$, $2H^{5'a}$, $2H^{5'b}$), 4.08–4.13 м (2H, $2H^{4'}$), 4.29 т (2H, $2H^{2'}$, *J* 5.1 Гц), 4.45–4.49 м (2H, $2H^{3'}$), 5.98 д (2H, $2H^{1'}$, *J* 3.9 Гц), 7.39 д (2H, $2H^6$, *J* 1.0 Гц), 8.04 с (2H, $2H^{5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 12.90 (2CH_3), 23.30, 25.26, 28.30, 29.22, 28.34 ($C^{2'''}$, $C^{3'''}$, $C^{4'''}$, 2C^8, 2C^9, 2C^{10}), 42.22 ($C^{1'''}$, $C^{5'''}$), 49.84 (2C^7), 62.92 (2$C^{5'}$), 71.92 (2$C^{2'}$), 77.02 (2$C^{3'}$), 87.16 (2$C^{4'}$), 94.41 (2$C^{1'}$), 110.45 (2C^5), 122.23 (2$C^{5''}$), 141.33 (2C^6), 148.02 (2$C^{4''}$), 152.95 (2C^2), 165.76 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 854.1 [*M*+Na]$^+$. Найдено,%: C53.44; H 6.59; N16.88. $C_{37}H_{54}N_{10}O_{12}$ Вычислено,%: C53.49; H 6.55; N16.86. *M* 830.90.

1′,3′-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1′′′-ил)-1′′*H*-1′′,2′′,3′′-триазол-4′′-ил]-5-метилурацил-3-ил} пропан (2r). В реакции использовали 0.15 г соединения **2m**. Выход 0.09 г (85%), аморфная пена. Спектр ЯМР^{1}H (600 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 1.65–1.77 м (8H, 2H_2C^8, 2H_2C^9), 1.87 с (6H, 2CH_3), 1.88–1.93 м (2H, $H_2C^{2'''}$), 2.76 т (4H, 2H_2C^{10}, *J* 7.1 Гц), 3.69 д.д (2H, 2$H^{5'b}$, *J* 12.0, 4.4 Гц), 3.77 т (4H, $H_2C^{1'''}$, $H_2C^{3'''}$, *J* 7.1 Гц), 3.80 д.д (2H, 2$H^{5'a}$, *J* 12.0, 3.3 Гц), 3.95 т (4H, 2H_2C^7, *J* 7.1 Гц), 4.10–4.14 м (2H, 2$H^{4'}$), 4.30 т (2H, 2$H^{2'}$, *J* 4.9 Гц), 4.47–4.50 м (2H, 2$H^{3'}$), 6.00 д (2H, 2$H^{1'}$, *J* 3.8 Гц), 7.42 д (2H, 2H^6, *J* 1.1 Гц), 8.10 с (2H, 2$H^{5''}$). Спектр ЯМР^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 12.93 (2CH_3), 25.61, 27.04, 27.22, 29.24 (2C^8, 2C^9, $C^{2'''}$, 2C^{10}), 40.23 ($C^{1'''}$, $C^{3'''}$), 49.97 (2C^7), 62.84 (2$C^{5'}$), 71.89 (2$C^{2'}$), 77.01 (2$C^{3'}$), 87.18 (2$C^{4'}$), 94.45 (2$C^{1'}$), 110.39 (2C^5), 122.49 (2$C^{5''}$), 141.43 (2C^6), 148.62 (2$C^{4''}$), 152.88 (2C^2), 165.73 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 825.4 [*M*+Na]$^+$. Найдено,%: C52.39; H 6.32; N17.40. $C_{35}H_{50}N_{10}O_{12}$ Вычислено,%: C52.36; H 6.28; N17.45. *M* 802.84.

1′,7′-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1′′′-ил)-1′′*H*-1′′,2′′,3′′-триазол-4′′-ил]-5-метилурацил-3-ил} гептан (2s). В реакции использовали 0.1 г соединения **2n**. Выход 0.06 г (72%), аморфная пена. Спектр ЯМР^{1}H (600 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 1.26–1.39 м (6H, $H_2C^{3'''}$, $H_2C^{4'''}$, $H_2C^{5'''}$), 1.54–1.61 м (4H, $H_2C^{2'''}$, $H_2C^{6'''}$), 1.65–1.75 м (8H, 2H_2C^8, 2H_2C^9), 1.87 с (6H, 2CH_3), 2.75 т (4H, 2H_2C^{10}, *J* 7.1 Гц), 3.68 д.д (2H, 2$H^{5'b}$, *J* 12.2, 4.4 Гц), 3.77 т (4H, $H_2C^{1'''}$, $H_2C^{7'''}$, *J* 7.1 Гц), 3.80 д.д (2H, 2$H^{5'a}$, *J* 12.2, 3.3 Гц), 3.90 е (4H, 2H_2C^7, *J* 7.2 Гц), 4.09–4.13 м (2H, 2$H^{4'}$), 4.30 т (2H, 2$H^{2'}$, *J* 5.0 Гц), 4.48 т (2H, 2$H^{3'}$, *J* 5.0 Гц), 6.06 д (2H, 2$H^{1'}$, *J* 3.8 Гц), 7.40 д (2H, 2H^6, *J* 1.1 Гц), 8.03 с (2H, 2$H^{5''}$). Спектр ЯМР^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 12.89 (2CH_3), 24.82, 25.63, 27.59, 30.63, 31.43, 31.55 ($C^{2'''}$, $C^{3'''}$, $C^{4'''}$, $C^{5'''}$, $C^{6'''}$, 2C^8, 2C^9, 2C^{10}), 42.22 ($C^{1'''}$, $C^{5'''}$), 49.83 (2C^7), 62.91 (2$C^{5'}$), 71.91 (2$C^{2'}$), 76.21 (2$C^{3'}$), 84.93 (2$C^{4'}$), 93.40 (2$C^{1'}$), 110.44 (2C^5), 122.23 (2$C^{5''}$), 141.30 (2C^6), 148.01 (2$C^{4''}$), 152.95 (2C^2), 165.75 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, *m/z*: 881.4 [*M*+Na]$^+$. Найдено,%: C54.50; H 6.86; N16.33. $C_{39}H_{58}N_{10}O_{12}$ Вычислено,%: C54.54; H 6.81; N16.31. *M* 858.95.

Вирус гриппа культивировали в клетках MDCK (ATCC CCL-34), вирус Коксаки B3 – в клетках *Vero* (ATCC CCL-81) в среде MEM с добавлением 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота. Клетки рассевали в 96-луночные планшеты в количестве 10^4 кл./лунку и объеме 100 мкл/лунку полной среды MEM. Инкубацию проводили в течение 1 суток в CO_2-инкубаторе при 36 °C в 5% атмосфере CO_2. Непосредственно перед экспериментом клетки промывали средой MEM, дальнейшие манипуляции проводили в бессывороточной среде.

Изучение токсичности соединений проводили на основе оценки жизнеспособности клеток с помощью реакции восстановления тетразолиевого красителя MTT (3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2*H*-тетразолия бромида) клетками в культуре, интенсивность которой отражает степень жизнеспособности клеток в результате восстановления красителя митохондриальными и частично цитоплазматическими дегидрогеназами.

Исследуемые вещества в диапазоне концентраций 4–300 мкг/мл для вируса гриппа и 12.5–400 мкг/мл для вируса Коксаки B3, растворённые в среде для культивирования клеток, вносили в лунки планшета в объёме 200 мкл и инкубировали в течение 48 ч при 37ºC в атмосфере 5% CO_2. По истечении срока инкубации клетки промывали средой MEM и в лунки планшетов прибавляли по 100 мкл раствора (0,5 мг/мл) 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолия бромида на среде для клеток. Клетки инкубировали при 37ºC в атмосфере 5% CO_2 в течение 2 ч и промывали в течение 5 минут физиологическим раствором. Осадок растворяли в 100 мкл ДМСО на 1 лунку, после чего оптическую плотность измеряли с помощью планшетного анализатора Multiscan FC (Thermo Scientific) при длине волны 540 нм. На основании полученных данных рассчитывали 50% цитотоксическую концентрацию (CC_{50}), т.е. концентрацию соединения, снижающую оптическую плотность в лунках вдвое по сравнению с контрольными клетками без препаратов.

Изучение противовирусной активности веществ проводили следующим образом. Исследуемые образцы в объеме 100 мкл вносили в лунки планшетов с монослоем клеток MDCK. Планшеты с клетками инкубировали в атмосфере 5% CO_2 при 37 °C в течение 1 ч. После этого в лунки вносили по 0,1 мл соответствующего вируса (m.o.i. 0.01) в среде альфа-MEM и инкубировали в течение 48 ч в атмосфере 5% CO_2 при 37 °C. По истечении срока инкубации клетки промывали средой MEM и проводили анализ жизнеспособности клеток, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали значение 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}) – той концентрации соединения, которая приводила к 50% снижению цитодеструктивного действия вируса

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована серия новых димеров, представляющих собой две молекулы пиримидиновых нуклеозидных аналогов, соединенных по атомам *N*3 полиметиленовым линкером, которые содержат β-D-рибофуранозный остаток, присоединенный к атому *N*1 нуклеинового основания (урацил или тимин) через 1,2,3-триазолилалкильный мостик. Биологические испытания выявили димеры показавшие *in vitro* противовирусную активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1) (IC_{50} = 13 мкМ) и энтеровируса Коксаки В3 (IC_{50} = 4.5 мкМ). Анализ полученных данных позволяет сделать сделать важные выводы. Во-первых, димеры **2k** и **2m**, проявившие *in vitro* противовирусную активность в отношении вируса Коксаки В3, оказались неактивны в отношении вируса гриппа А (H1N1). И наоборот, димер **2s**, показавший выраженную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1), оказался неактивен в отношении вируса Коксаки В3. Во-вторых, противовирусная *in vitro* активность исследованных соединений в отношении обоих использованных вирусов существенно зависит от структуры, а именно от длины полиметиленовых линкеров, соединяющих аналоги нуклеозидов между собой в димеры и соединящих нуклеиновое основание с 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидным остатком. Причем, если для *in vitro* противовирусной активности в отношении вируса гриппа А (H1N1) критичным является увеличение длины линкера, объединяющего аналоги нуклеозидов в димеры, то для *in vitro* противовирусной активности в отношении вируса Коксаки В3 критичным является увеличение длины линкера, соединяющего нуклеиновое основание с 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидным остатком.

Небольшая выборка исследованных соединений позволяет считать сделанные выводы предварительными, поэтому скрининг противовирусной активности уже полученных соединений и синтез новых димеров 1,2,3-триазолильных аналогов нуклеозидов являются актуальными и в настоящее время продолжаются.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреева Ольга Валерьевна, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0001–5518–8395

Сайфина Лилия Фуадовна, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0001–7504–1331

Шулаева Марина Михайловна, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0001–6014–0177

Беленок Майя Геннадьевна, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0002–0906–8226

Зарубаев Владимир Викторович, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0002–5224–3771

Слита Александр Валентинович, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0001–8229–0715

Волобуева Александрина Сергеевна, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0003–0839–852X

Вячеслав Энгельсович Семёнов, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0001–8350–2433

Владимир Евгеньевич Катаев, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0002–2767–2793

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Watson J.D., Crick F.H.C. *Nature*, **1953**, *171*, 737–738. doi 10.1038/171737a0
2. Hoogsteen K. *Acta Crystallogr*. **1963**, *16*, 907–916. doi 10.1107/S0365110X63002437
3. Browne D.T, Eisinger J., Leonard N.J. *J. Am. Chem. Soc*. **1968**, *90*, 7302–7323. doi 10.1021/ja01028a023
4. Leonard N.L., McCredie R.S., Logue M.W., Cundall R.L. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 2320–2324. doi 10.1021/ja00788a036
5. Itahara T. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1997**, *70*, 2239–2247. doi 10.1246/bcsj.70.2239
6. Semenov V.E., Akamsin V.D., Reznik V.S. *Russ. J. Gen. Chem*. **2001**, *71*, 1088–1090. doi 10.1023/A:1013161906788
7. Raza A., Dreis C.D., Vince R. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 620–623. doi 10.1016/j.bmcl.2012.12.023
8. Aparici-Espert I., Garcia-Lainez G., Andreu I., Miranda M.A., Lhiaubet-Vallet V. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 542–547. doi 10.1021/acschembio.7b01097
9. Alzueta O.R., Consuelo Cuquerella M., Miranda M.A. *J. Org. Chem*. **2019**, *84*, 13329–13335. doi 10.1021/acs.joc.9b01423
10. Leonard N.J., Cundall R.L. *J. Am. Chem. Soc*. **1974**, *96*, 5904–5910. doi 10.1021/ja00825a030
11. Kinoshita T., Odawara S., Fukumura K., Furukawa S. *J. Heterocycl. Chem*. **1985**, *22*, 1573–1576. doi 10.1002/jhet.5570220621
12. Diogo H.P., Dias A.R., Dhalla A., Minas da Piedade M.E., Begley T.P. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 7340–7341. doi 10.1021/jo00026a029
13. Itahara T., Imamura K. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1994**, *67*, 203–209. doi 10.1246/bcsj.67.203
14. Alqarni Y., Bell T.D.M., Tabor R.F., Saito K. *J. Org. Chem*. **2019**, *84*, 8596–8601. doi 10.1021/acs.joc.9b00913
15. Zoorob H.H., Ismail M.A *J. Heterocycl. Chem*. **2001**, *38*, 359–363. doi 10.1002/ejoc.201001581
16. Das S., Thakur A.J. *Eur. J. Org. Chem*. **2011**, *12*, 2301–2308. doi 10.1002/ejoc.201001581
17. Semenov V.E., Akamsin V.D., Reznik V.S., Chernova A.V., Dorozhkina G.M., Efremov Y.Ya., Nafikova A.A. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 9683–9686. doi 10.1016/S0040–4039(02)02424–3
18. Zemlicka J., Owens J. *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 517–523. doi 10.1021/jo00423a026
19. Ogilvie K.K., Beaucage S.L., Gillen M.F. *Tetrahedron Lett*. **1978**, *19*, 1663–1666. doi 10.1016/S0040–4039(01)94634–9
20. Wilds C.J., Noronha A.M., Robidoux S., Miller P.S., *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 9257–9265. doi 10.1021/ja0498540
21. Ariza X., Farras J., Serra C., Vilarrasa J. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 1547–1549. doi 10.1021/jo9615514
22. Ogilvie K.K., Beaucage S.L., Gillen M.F., Entwistle D., Quillianv M. *Nucleic Acids Res*. **1979**, *6*, 1695–1708. doi 10.1093/nar/6.4.1695
23. Tanabe K., Sugiura M., Ito T., Nishimoto S. *Bioorg. Med. Chem*. **2012**, *20*, 5164–5168. doi 10.1016/j.bmc.2012.07.008
24. Kaz'mina E.M., Fedorov I.I., Bezchinskii Ya.E., Kiseleva N.V., Novikov N.A., Galegov G.G., Arzamastsev A.P. *Pharm. Chem. J*. **1989**, *23*, 830–836. doi 10.1007/BF00764813
25. Li G.-R., Liu J., Pan Q., Song Z.-B., Luo F.-L., Wang S.-R., Zhang X.-L., Zhou X. *Chem. Biodivers*. **2009**, *6*, 2200–2208. doi 10.1002/cbdv.200800281
26. Mainkar P.S., Sridhar C., Sudhakar A., Chandrasekhar S. *Helv. Chim. Acta*, **2013**, *96*, 99–108. doi 10.1002/hlca.201200060
27. Murata S., Mizumura Y., Hino K., Ueno Y., Ichikawa S., Matsuda A. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 10300–10301. doi 10.1021/ja071335k
28. Sun G., Noronha A., Wilds C. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7787–7793. doi 10.1016/j.tet.2012.07.043
29. Семенов В.Э., Николаев А.Е., Крылова Е.С., Шарафутдинова Д.Р., Резник В.С. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 584–589. [Semenov V.E., Nikolaev A.E., Krylova E.S., Sharafutdinova D.R., Reznik V.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2012**, *48*, 582–587.] doi 10.1134/S1070428012040203
30. Andreeva O.V., Belenok M.G., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Dobrynin A.B., Sharipova R.R., Voloshina A.D., Saifina A.F., Gubaidullin A.T., Khairutdinov B.I., Zuev Yu.F., Semenov V.E., Kataev V.E. *Tetrahedron Lett*. **2019**, *60*, 151276. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151276
31. Шарипова Р.Р., Беленок М.Г., Семенов В.Э., Катаев В.Е. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 148–152. [Sharipova R.R, Saifina L.F., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 181–184.] doi 10.1134/S1070428020010285
32. Strobykina I.Yu., Andreeva O.V., Belenok M.G., Semenova M.N., Semenov V.V., Chuprov-Netochin R.N., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Dobrynin A.B., Semenov V.E., Kataev V.E. *Med. Chem. Res*. **2020**, *29*, 2203–2217. doi 10.1007/s00044–020–02629-x
33. Andreeva O.V., Garifullin B.F., Zarubaev V.V., Slita A.V., Yesaulkova I.L., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Belenok M.G., Semenov V.E., ·Kataev V.E. *Mol. Divers*. **2021**, *25*, 473–490. doi 10.1007/s11030–020–10141-y
34. Андреева О.В., Сайфина Л.Ф., Беленок М.Г., Семенов В.Э., Катаев В.Е. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 291–296. [Andreeva O.V., Saifina L.F., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*, 292–296.] doi 10.1134/S1070428021020226

35. Семенов В.Э., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Стробыкина А.С., Гиниятуллин Р.Х., Сайфина Л.Ф., Николаев А.Е., Крылова Е.С., Зобов В.В., Резник В.С. *Изв. АН. Сер. хим*. **2015**, *12*, 2885–2896. [Semenov V.E., Voloshina A.D., Kulik N.V., Strobykina A.S., Giniyatullin R.K., Saifina L.F., Nikolaev A.E., Krylova E.S., Zobov V.V., Reznik V.S. *Russ. Chem. Bull. Intern. Ed*. **2015**, *64*, 2885–2896.] doi 10.1007/s11172—015—1243—5

36. Semenov V.E., Zueva I.V., Lushchekina S.V., Suleimanov E.G., Gubaidullina L.M., Shulaeva M.M., Lenina O.A., Petrov K.A. *Molecules*. **2022**, *27*, 7855. doi 10.3390/molecules27227855

37. Saifina L.F., Abdalla M., Gubaidullina L.M., Zueva I.V., Eltayb W.A., El-Arabey A.A., Kharlamova A.D., Lenina O.A., Semenov V.E., Petrov K.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *246*, 114949. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114949

Synthesis and Antiviral Activity of New Dimers of 1,2,3-triazolyl Pyrimidine Nucleoside Analogues

2023 г. O.V. Andreevaa,*, L.F. Saifinaa, M.M. Shulaevaa, M.G. Belenoka, V.V. Zarubaevb, A.V. Slitab, A.S. Volobuevab, V.E. Semenova, V.E. Kataeva

aArbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Science, Russia, 420088, Kazan, Arbuzov str., 8
bPasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia, 197101, Saint Petersburg, Mira Str., 14
**e-mail: andreeva@iopc.ru*

A series of new dimers representing two molecules of pyrimidine nucleoside analogues connected by an polymethylene linker along their *N3* atoms, which contain a β-D-ribofuranose residue attached to the *N1* atom of the nucleic base (uracil or thymine) *via* a 1,2,3-triazolylalkyl bridge has been synthesized. Biological assays revealed dimers exhibited *in vitro* antiviral activity against influenza A (H1N1) virus (IC_{50} = 13 μM) and Coxsackie B3 enterovirus (IC_{50} = 4.5 μM).

Keywords: nucleosides, nucleosides analogues, click chemistry, 1,2,3-triazoles, antiviral activity

УДК 547.594.3+547.825+547.828+547.834+548.737

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНАМИДА И ТИЕНО[2,3-B]ПИРИДИНА

© 2024 г. И. В. Дяченко[a], В. Д. Дяченко[a], П. В. Дороватовский[b], В. Н. Хрусталев[c, d], В. Г. Ненайденко[e, *]

[a]ФГБОУ ВО «Луганский государственный педагогический университет», Россия, 291011 Луганск, ул. Оборонная, 2
[b]Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Россия, 123182 Москва, ул. Акад. Курчатова, 1
[c]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
[d]ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского», Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
[e]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1с3
[*]e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 05.06.2023 г.
После доработки 15.06.2023 г.
Принята к публикации 17.06.2023 г.

Осуществлен синтез новых производных никотинамида, инициируемый реакцией енаминокетонов, арил(гетарил)метилиденцианотиоацетамидов, алкилирующих реагентов, формамида и циклоалканонов. Ряд полученных соединений изучен методом РСА.

Ключевые слова: реакция Сторка, никотинамид, тиено[2,3-b]пиридины, рентгеноструктурный анализ

DOI:

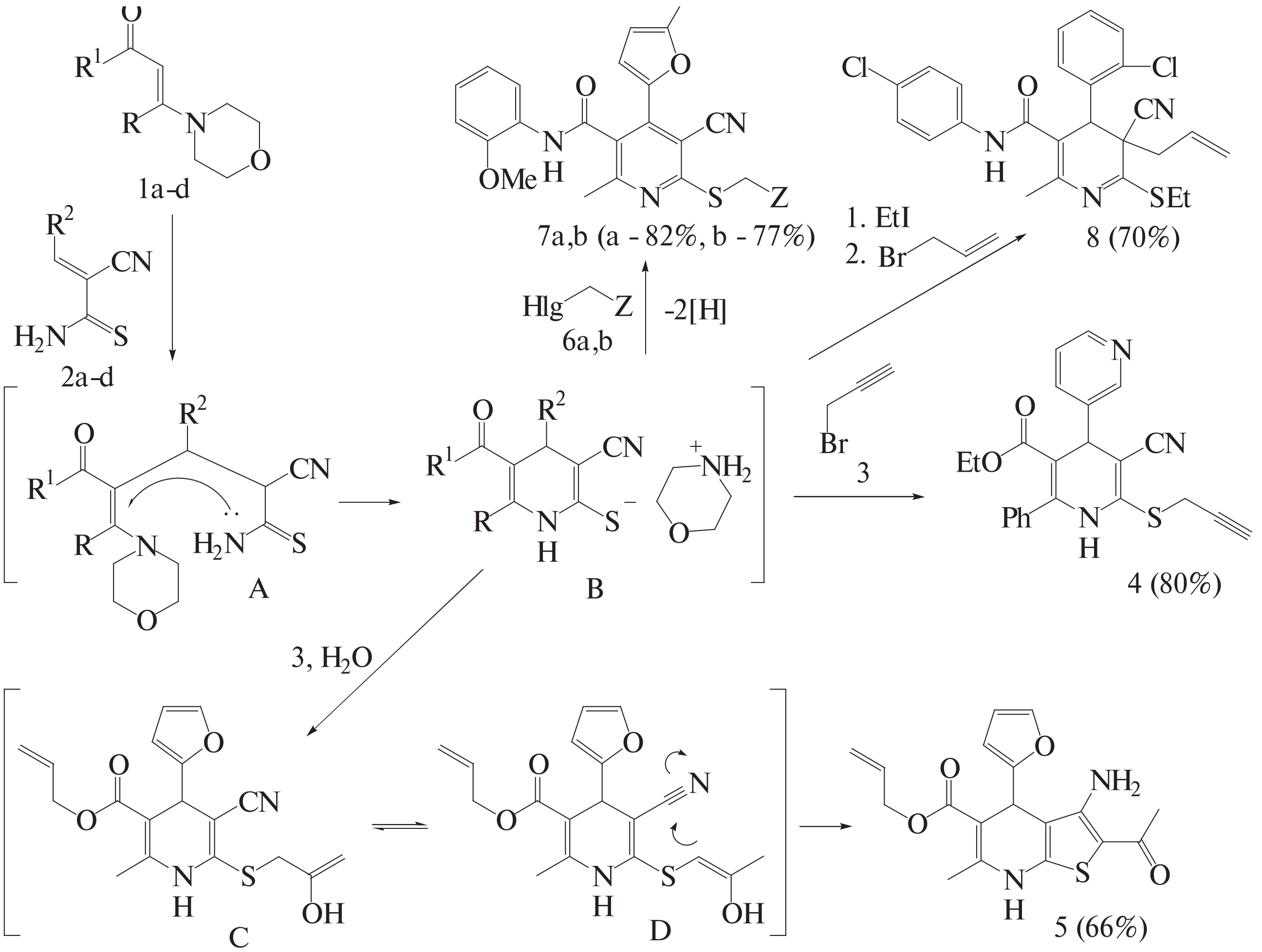
ВВЕДЕНИЕ

Среди производных нитрилов и амидов никотиновой кислоты обнаружены антогонисты аденозиновых рецепторов А2А человека [1], ингибиторы холинэстеразы [2], антиоксиданты [3], блокаторы кальциевых каналов [4], а также соединения, проявляющие кардиоваскулярную [5], противомикробную [6], противовирусную [7, 8] активность. Основные методы их синтеза основаны на следующих подходах: конденсация 1,3-дикарбонильных соединений с цианотиоацетамидом [9, 10]; кросс-рециклизация 4H-тиопиранов с аминами [11] или алкилирующими реагентами [12]; реакция нуклеофильного винильного замещения [13]; внутримолекулярная циклизация 1,3-бутадиен-1-тиолатов [14]; конденсация енаминокетонов с цианотиоацетамидом [15, 16]; взаимодействие халконов с CH-кислотами [17, 18]; реакция альдегидов с двумя CH-кислотами [19–21] и взаимодействие арил(гетарил)метилиденцианотиоацетамидов с CH-кислотами [22, 23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом приведенных данных по высокому фармацевтическому потенциалу функционализированных производных никотинамида и в продолжение работ по химии пиридина [24–27] нами разработан новый перспективный многокомпонентный метод синтеза [28–33] нитрилов, эфиров и амидов никотиновой кислоты. Показано, что конденсация этил-3-морфолино-3-фенилакрилата (**1a**) с пиридин-3-илметилиденцианотиоацетамидом (**2a**) и пропаргилбромидом (**3**) протекает в абсолютном этаноле при 20 °С с образованием

Схема 1



1: R = Ph, R^1= EtO (**a**); Me, CH_2=CH-CH_2O (**b**); Me, 2-MeOC_6H_4NH (**c**); Me, 4-ClC_6H_4NH (**d**).
2: R^2= пиридин-3-ил (**a**), фур-2-ил (**b**), 5-метилфур-2-ил (**c**), 2-ClC_6H_4 (**d**).
6: Hlg = Cl, Z = PrOCO (**a**); I, H (**b**).
7: Z = PrOCO (**a**); H (**b**).

этил-2›-метил-6›-(проп-2-ин-1-илтио)-5›-циано-1›,4›-дигидро[3,4›-бипиридин]-3›-карбоксилата (**4**). Вероятно, на первой стадии реакции осуществляется взаимодействие алкена **2** с енамином **1** по Сторку [34, 35] с образованием аддукта **A**. Затем происходит его внутримолекулярная циклизация, приводящая к формированию 1,4-дигидропиридиновой системы, стабилизирующейся в форме соли **B**. Реализующееся впоследствии алкилирование тиолата **B** пропаргилбромидом (**3**) приводит к образованию тиоэфира **4** (схема 1).

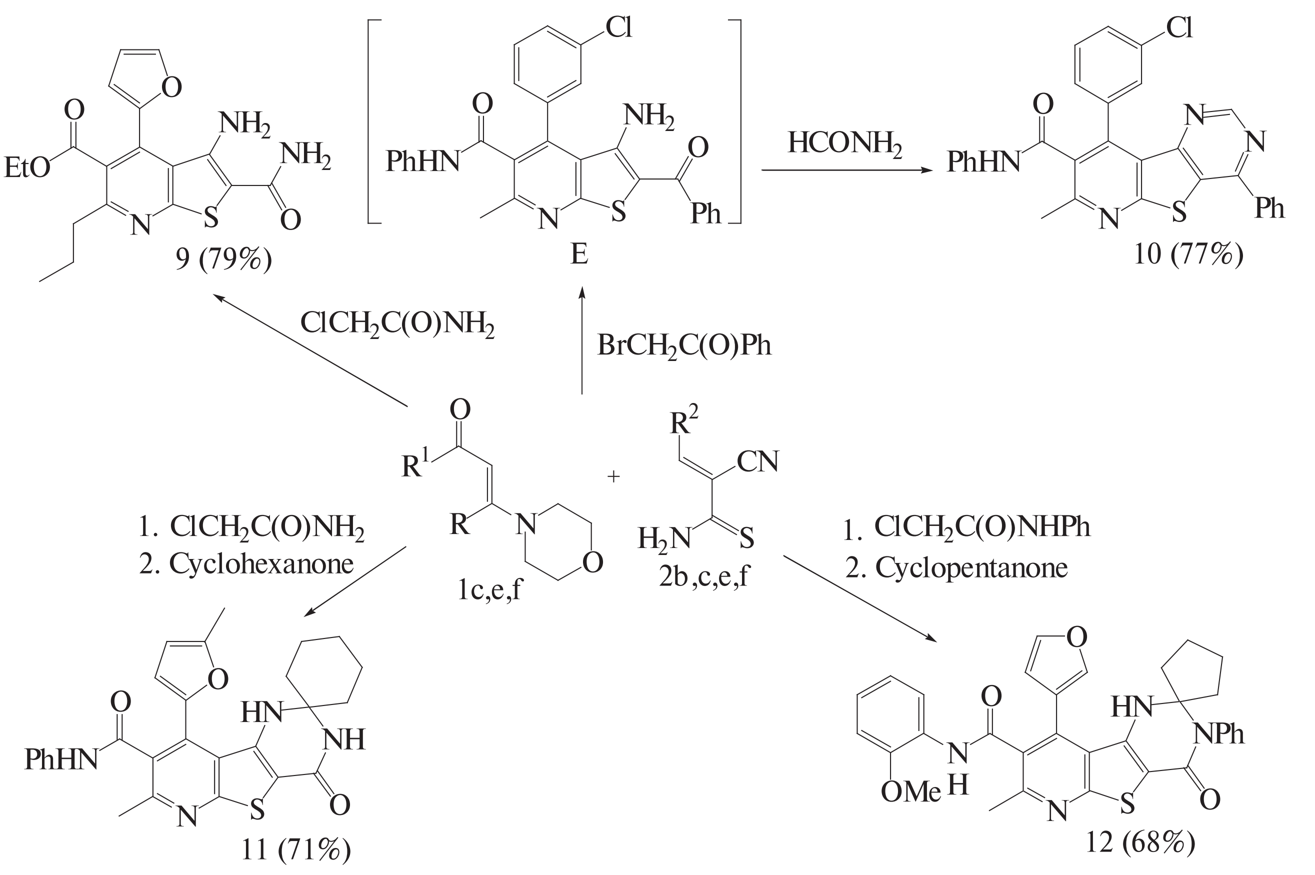
К иному результату приводит взаимодействие соединения **1b** с 2-фурфурилиденцианотиоацетамидом (**2b**) и пропаргилбромидом (**3**) в аналогичных указанным выше условиях. Результатом этой конденсации явилось образование аллил-3-амино-2-ацетил-6-метил-4-(фуран-2-ил)-4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (**5**). Вероятно, разбавление реакционной смеси водой привело к гидролизу тройной связи. Образующиеся интермедиаты **C** и **D** внутримолекулярно циклизуются в конечную структуру **5**, претерпев предварительно прототропную таутомеризацию. Конденсация соединения **1c** с 5-метил-2-фурфурилиденцианотиоацетамидом (**2c**) и алкилирующими реагентами **7a**, **b** приводит к производным пиридина **7a** и **7b**.

Четырехкомпонентная конденсация *N*-(4-хлорфенил)-3-морфолинобут-2-енамида (**1d**), 2-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2d**) и алкилирующих реагентов – этилйодида и аллилбромида – позволила синтезировать 5-аллил-2-метил-4-(2-хлорфенил)-*N*-(4-хлорфенил)-5-циано-6-этилтио-4,5-дигидропиридин-3-карбоксамид (**8**). Взаимодействие осуществляется в аналогичных указанным выше условиях. Вероятный путь реакции включает образование в качестве интермедиатов аддукта A, соли B и этилтиоэфира типа **4**. Затем в щелочной среде происходит аллилирование *NH*-группы и последующая [3,3]-сигматропная аза-перегруппировка Кляйзена [36]. Нельзя исключать и альтернативный вариант последней стадии данной многокомпонентной конденсации – прямое аллилирование положения 5 дигидропиридинового цикла. Отметим, что такого рода перегруппировки в ряду 2-аллилтио(селено, аза)-1,4-дигидропиридинов впервые обнаружены нами [37–39].

Трехкомпонентная конденсация соединения **1e** с 2-фурфурилиденцианотиоацетамидом (**2b**) и α-хлорацетамидом приводит к образованию этил-3-амино-2-карбамоил-6-пропил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (**9**) (схема 2). Вероятный механизм реакции включает возникновение интермедиатов A, B и тиоэфира типа **7**. Тиофеновый цикл образуется на последней стадии процесса под действием щелочи. Четырехкомпонентная конденсация соединения **1f**, 3-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2e**), фенацилбрмида и формамида заканчивается формированием 7-метил-*N*,4-дифенил-9-(3-хлорфенил)пиридо[3’,2’:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8-карбоксамида (**10**). В ходе реакции в качестве интермедиата логично предположить образование тиенопиридина E (схема 2).

Енаминокетон **1f**, 2-фурфурилиденцианотиоацетамид (**2c**), α-хлорацетамид и циклогексанон конденсируются с образованием 7’-метил-9’-(5-ме-

Схема 2



1: R = Pr, R[1]= EtO (**e**); Me, PhNH (**f**). **2**: R[2]= 3-ClC$_6$H$_4$ (**e**), фур-3-ил (**f**).

тилфуран-2-ил)-4'-оксо-*N*-фенил-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-8'-карбоксамида (**11**). По этой же схеме синтезирован и продукт **12**. Укажем на перспективность использования соединений **11** и **12** при создании лигандов mGluR1 рецепторов для позитронно-эмиссионной томографии [40], противомикробных [41] и антибактериальных [42] препаратов.

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **4**, **5**, **7a**, **b**, **8–12**. Отметим особенности спектров ЯМР ^{1H} тиоэфира **4** и тиенопиридина **5**, в которых сигналы протонов SCH_2 и OCH_2-групп проявляются в 2 дублетах, что указывает на их магнитную неэквивалентность вследствие отсутствия свободного вращения вокруг одинарных связей в рассматриваемых фрагментах. В группе SCH_2 константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) $^2J = 14.0$ Гц, а в OCH_2–19.4 Гц. С целью выяснения селективности рассмотренных реакций конденсации и однозначного установления строения продуктов соединения **5**, **7b**, **8** и **9** изучены методом рентгено-

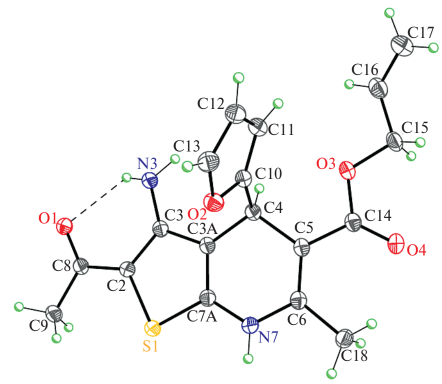


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью по данным РСА. Пунктиром показана внутримолекулярная водородная связь N–H···O

структурного анализа (РСА). Строение молекулы соединения **5** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1.

1,4-Дигидропиридиновый цикл в соединении **5** принимает конформацию ванна с отклонением атомов углерода C^4и азота N^7от средней плоскости, проведенной через остальные атомы цикла

Таблица 1. Водородные связи в структурах соединений 5, 7b, 8 и 9

Связь	Длина связи, Å			Угол, °
D–H···A	d(D–H)	d(H···A)	d(D···A)	∠(D–H···A)
Соединение 5				
N^3–H^3A···O^1	0.81(3)	2.21(3)	2.819(2)	132(2)
N^3–H^3B···$O^{2\,a}$	0.90(3)	2.22(3)	3.101(2)	166(2)
N^7–H^7···$O^{1\,b}$	0.84(3)	1.97(3)	2.755(2)	156(2)
Соединение 7b				
N^3–H^3···$N^{2\,c}$	0.86(2)	2.38(2)	3.209(2)	163.1(17)
Соединение 8				
N^3–H^3···$N^{2\,d}$	0.873(16)	2.152(16)	3.0044(14)	165.5(14)
Соединение 9				
N^1–H^1A···$O^{5\,e}$	0.88(3)	2.05(3)	2.893(3)	160(3)
N^1–H^1B···$O^{1\,f}$	0.92(3)	1.99(3)	2.908(3)	173(3)
N^2–H^2A···O^1	0.93(4)	1.99(3)	2.694(3)	131(3)
N^2–H^2B···O^2	0.82(4)	2.42(4)	3.054(3)	135(3)
O^5–H^5A···O^3	0.89(4)	1.96(4)	2.842(3)	169(4)
O^5–H^5B···$N^{7\,g}$	0.85(4)	2.16(4)	2.983(3)	161(4)

Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов:
[a] x – 1, y, z; [b] x + 1, –y + 1½, z + ½; [c] –x + 1, –y + 1, –z + 1; [d] x – ½, y, –z + ½; [e] x, y + 1, z; f x, –y + 2, –z + 2; [g] –x, –y + 1, –z + 1.

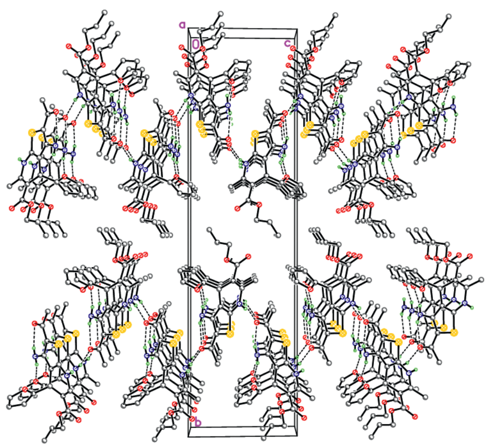


Рис. 2. Кристаллическая структура соединения 5 вдоль кристаллографичекой оси a. Пунктиром показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи

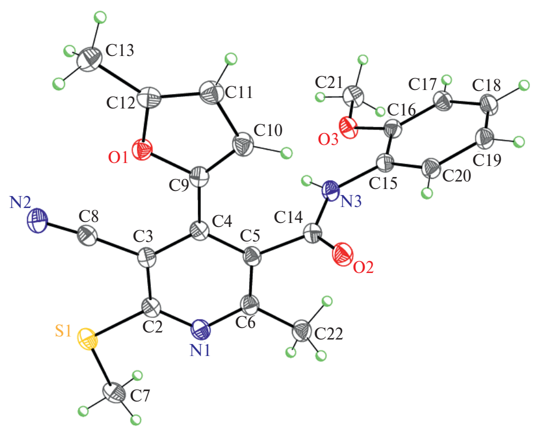


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **7b** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью по данным РСА

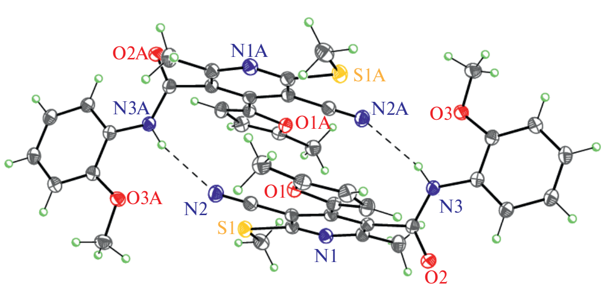


Рис. 4. Центросимметричные димеры в кристалле соединения **7b**. Пунктиром показаны межмолекулярные водородные связи

(среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.011 Å), на 0.259(3) и 0.131(3) Å, соответственно. Ацильный заместитель копланарен тиофеновому циклу (торсионный угол $O^1–C^8–C^2–C^3$равен 1.7(3)°), а карбоксилатный заместитель – базальной плоскости дигидропиридинового цикла (торсионный угол $O^4–C^{14}–C^5–C^6$равен 4.6(3)°). Атом азота NH_2-аминогруппы имеет пирамидализованную конфигурацию (сумма валентных углов при атоме азота N^3равна 348(6)°), а атом азота NH-аминогруппы – планарную конфигурацию (сумма валентных углов при атоме азота N^7равна 358(4)°). Наблюдаемое строение молекулы **5** стабилизируется внутримолекулярной водородной связью $N^3–H^{3A}\cdots O^1$(табл. 1, рис. 1).

Молекула соединения **5** содержит асимметрический центр при атоме углерода C^4. Кристалл соединения **5** представляет рацемат. В кристалле соединения **5** молекулы образуют гофрированные слои, параллельные плоскости (010), за счет межмолекулярных водородных связей N–H···O (табл. 1, рис. 2). Слои располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 2).

Строение молекулы соединения **7b** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 3. Метилтио- и 2-метилфурановый заместители в соединении **7b** практически копланарны центральному пиридиновому циклу (торсионные углы $N^1=C^2–S^1–C^7$и $O^1–C^9–C^4=C^3$равны 2.16(14)° и 8.3(2)°, соответственно). *N*-(2-Метоксифенил)амидный заместитель имеет плоское строение (исключая атомы водорода метильной группы, среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.066 Å) и располагается почти перпендикулярно к центральному пиридиновому циклу (угол между соответствующими плоскостями равен 89.82(5)°). В кристалле соединения **7b** молекулы образуют центросимметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей N–H···N (табл. 1, рис. 4). Димеры упакованы в стопки вдоль кристаллографической оси ***c*** и располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 5).

Строение молекулы соединения **8** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 6. 3,4-Дигидропиридиновый цикл в соединении **8** принимает конформацию софа с отклонением атома углерода C^4от средней плоскости, проведенной через остальные атомы цикла (среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.011 Å), на 0.131(3) Å. Важно отметить, что объемистый винилметильный заместитель занимает менее стерически предпочтительное аксиальное положение. Этилтио-заместитель имеет гош-конформацию (торсионный угол $C^2–S^1–C^7–C^8$равен 82.95(11)°). Амидогруппа развернута по отношению к базальной плоскости дигидропиридинового цикла на угол 32.39(12)°, *N*-хлорфенильный заместитель слегка скручен относительно амидного фрагмента (угол между соответствующими плоскостями равен 14.42(17)°). Молекула соединения **8** содержит 2 асимметрических центра при атомах углерода C^3и C^4и может образовывать 4 диастереомера. Кристалл соединения **8** представляет собой рацемат и состоит из энантиомерных пар с относительной конфигурацией хиральных атомов – 3*RS*,4*RS*.

В кристалле соединения **8** молекулы образуют гофрированные слои, параллельные плоскости (010), за счет межмолекулярных водородных связей N–H···N (табл. 1) и невалентных взаимодействий Cl···Cl 3.4941(4) Å (рис. 7). Слои располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

Строение молекулы соединения **9** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 8. Соединение кристаллизуется с сольватной молекулой воды в соотношении 1:1, т.е. представляет собой кристаллогидрат **9•H$_2$O**. Амидо- и аминогруппы в соединении **9** копланарны центральному тиено[2,3-*b*]пиридиновому бициклу (среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.053 Å), а фурановый и карбоксилатный заместители – практически перпендикулярны этому фрагменту (углы между плоскостями равны 72.14(18)° и 61.41(19)°, соответственно). Наблюдаемое строение молекулы **9** стабилизируется как наличием протяженной системы сопряженных связей, так и внутримолекулярными водородными связями N–H···O (табл. 1, рис. 8).

В кристалле молекулы соединения **9** образуют центросимметричные димеры благодаря прочным межмолекулярным водородным связям N–H···O (табл. 1, рис. 9).

Далее димеры связаны в двухъярусные слои, параллельные плоскости (100), за счет прочных межмолекулярных водородных связей с сольват-

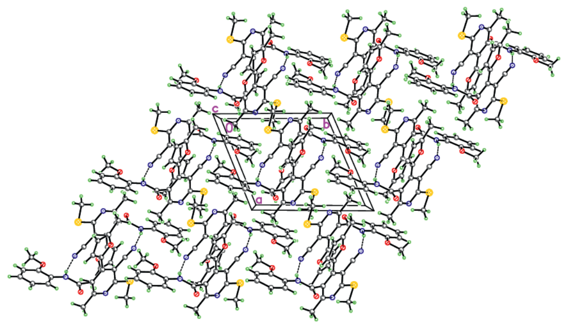


Рис. 5. Кристаллическая структура соединения **7b** вдоль кристаллографичекой оси с

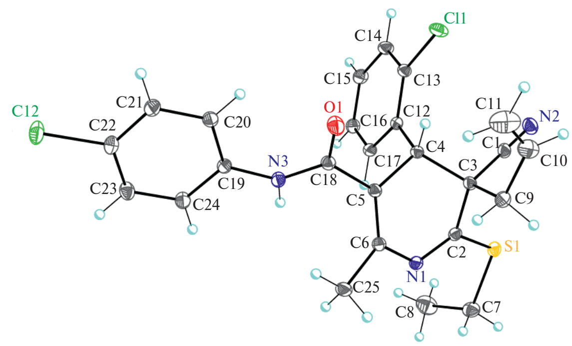


Рис. 6. Молекулярная структура соединения **8** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью по данным РСА

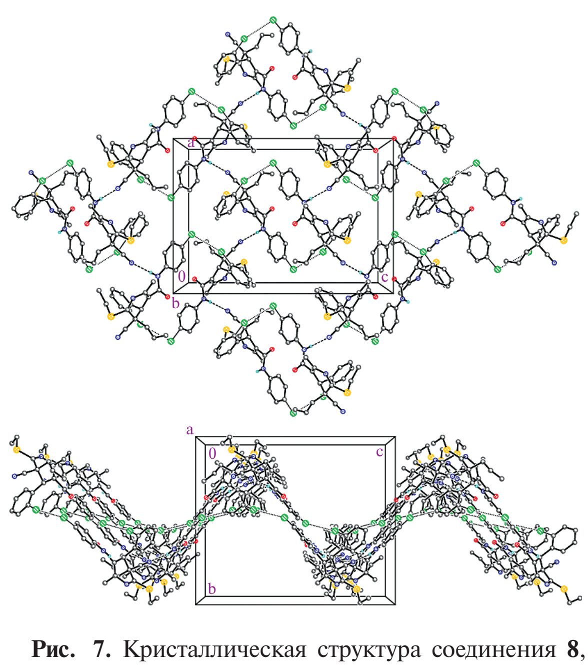


Рис. 7. Кристаллическая структура соединения **8**, демонстрирующая гофрированный слой, параллельный плоскости (010), показаны 2 проекции вдоль кристаллографических осей ***b*** (а) и ***c*** (б)

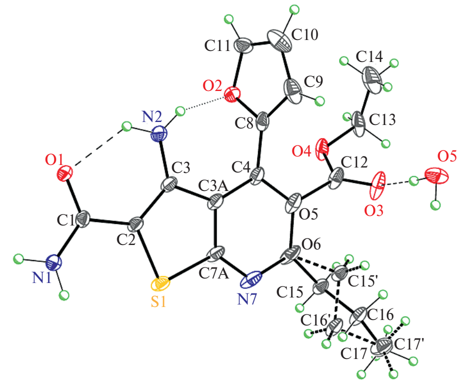


Рис. 8. Молекулярная структура соединения **9**·$\mathbf{H_2O}$ в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 40% вероятностью по данным РСА. Пунктиром показаны водородные связи. Утолщенным пунктиром показано альтернативное положение разупорядоченного пропильного заместителя

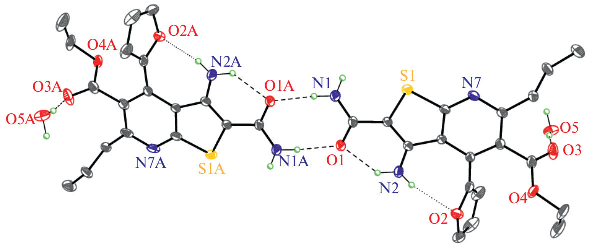


Рис. 9. Центросимметричные димеры в кристалле соединения **9**·$\mathbf{H_2O}$. Пунктиром показаны водородные связи

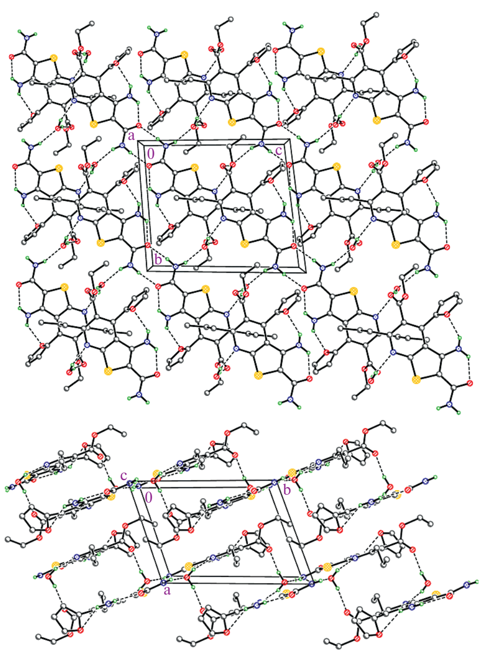


Рис. 10. Кристаллическая структура соединения **9**·$\mathbf{H_2O}$, демонстрирующая двухъярусные слои, параллельные плоскости (100), показаны 2 проекции вдоль кристаллографических осей *a (а)* и *c (б)*

ными молекулами воды (табл. 1, рис. 10). Слои располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивность отражений для кристаллов соединений **5** и **7b** измерены на синхротронной станции ‘PCA’ Национального исследовательского центра “Курчатовский институт” с использованием двухкоординатного детектора Rayonix SX-165 (φ-сканирование с шагом 1.0°), (страна-производитель – США). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [43]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [44]. Параметры элементарных ячеек и интенсивность отражений для кристаллов соединений **8** и **9** измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III (графитовый монохроматор, φ- и ω-сканирование), (предприятие-изготовитель – фирма «Bruker AXS Inc.», США). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [45]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [46]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 2. Структуры определены прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. В кристалле соединения **9** выявлена разупорядоченность пропильного заместителя по 2 положениям с заселенностями 0.7:0.3. Атомы водорода аминогрупп и сольватной молекулы воды выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения: $U_{изо}$(H) = 1.2$U_{экв}$(N) и 1.5$U_{экв}$(O). Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель наездник) и изотропными параметрами смещения (U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C) для CH_3-групп и 1.2U_{eq}(C) для остальных групп). Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [47]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения соединений **5**, **7b**, **8** и **9•**$\mathbf{H_2O}$ депонированы в Кембриджском банке структурных данных, номера

Таблица 2. Кристаллоструктурные данные соединений 5, 7b, 8 и 9

Параметр	Соединение			
	5	**7b**	**8**	**9•H2O**
Элементный состав	C18H18N2O4S	C21H19N3O3S	C25H23Cl2N3OS	C18H21N3O5S
Молекулярная масса	358.40	393.45	484.42	391.44
λ, Å	0.79272	0.79475	0.71073	0.71073
T, K	100(2)	100(2)	100(2)	150(2)
Размеры монокристалла, мм	0.12×0.20×0.30	0.12×0.15×0.35	0.20×0.25×0.30	0.15×0.20×0.25
Сингония	Моноклинная	Триклинная	Ромбическая	Триклинная
Пространственная группа	*P*21/c	*P*-1	*P*bca	*P*-1
a, Å	5.0120(4)	9.0750(18)	14.2602(3)	7.9441(8)
b, Å	35.392(3)	10.228(2)	17.0661(4)	10.8362(10)
c, Å	9.4640(7)	11.474(2)	20.2853(5)	12.0762(11)
α, °	90	80.87(3)	90	81.043(3)
β, °	93.513(12)	76.17(3)	90	79.072(3)
γ, °	90	65.87(3)	90	69.346(3)
V, Å3	1675.6(2)	941.5(4)	4936.8(2)	950.64(16)
Z	4	2	8	2
d_c, г·см$^{-3}$	1.421	1.388	1.304	1.367
F(000)	752	412	2016	412
μ, мм$^{-1}$	0.289	0.265	0.370	0.205
$\Theta_{макс}$, °	2.489-30.931	2.049-30.973	2.115-32.634	2.525-25.031
Измеренных отражений	20801	15316	86455	9285
Независимых отражений, R_{int}	3729, 0.0426	4283, 0.0472	8967, 0.0469	3349, 0.0307
Наблюдаемых отражений *(с I > 2σ(I))*	3094	3735	7317	2471
Уточняемых параметров	238	261	294	274
R_1 (I >2σ(I))	0.0486	0.0417	0.0360	0.0525
wR_2 (все данные)	0.1326	0.1151	0.0938	0.1263
GOF по F^2	1.036	1.038	1.033	1.043
$T_{мин}$; $T_{макс}$	0.906; 0.955	0.900; 0.960	0.889; 0.918	0.850; 0.945
Коэффициент экстинкции	0.022(3)	0.057(6)	–	–
Δρмакс; Δρмин, е·Å-3	0.532; -0.531	0.272; –0.388	0.575; –0.325	0.362; –0.425

депонирования – CCDC2251722 (**5**), CCDC2251723 (**7b**), CCDC2251724 (**8**) и CCDC2261487 (**9•H_2O**).

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле и KBr (страна производитель – Россия). Спектры ЯМР^{1}H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах ДМСО-d_6, внутренний стандарт – ТМС (предприятие-изготовитель – фирма «Varian», США). Масс-спектр соединения **5** снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образец вводили в матрице CH_3COOH, ионизация ЭУ, 70 эВ), (страна производитель – США). Для остальных соединений масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH_3CN, вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275 °C. Масс-спектры регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион 2ДМСО+H^+ (*m/z* 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (*m/z* 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ для соединения **5** осуществлили на приборе Perkin Elmer CHN-analyser (страна-производитель – США). Температуры плавления определяли на блоке Кофлера (страна-производитель – США). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением. В работе использованы коммерчески доступные реактивы фирмы «Aldrich», США.

Этил-2›-метил-6›-(проп-2-ин-1-илтио)-5-циано-1›,4›-дигидро[3,4’-бипиридин]-3’-карбоксилат (4). Смесь 2.6 г (10 ммоль) енаминокетона **1**a и 1.9 г (10 ммоль) пиридинилметилиденцианотиоацетамида (**2**a) в 20 мл абсолютного этанола при 20 °C перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 1.2 мл (10 ммоль) пропаргилбромида (**3**), перемешивали 4 ч и оставляли. Через 48 ч реакционную смесь при перемешивании разбавляли равным объемом воды, перемешивали 1 ч и отфильтровывали образовавшийся осадок. Последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.2 г (80%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т.пл. 145–147 °C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3314 (NH), 2218 (C≡N). Спектр ЯМР^{1}H, δ, м.д.: 0.68 т (3H, Me, *J* 7.1 Гц), 3.64 к (2H, CH_2O, *J* 7.1 Гц), 3.82 д (1H, SCH_2, ^2J 19.4 Гц), 4.11 д (1H, SCH_2, ^2J 19.4 Гц), 4.63 с (1H^4), 7.31 д (2H$_{\text{аром.}}$, *J* 7.2 Гц), 7.33–7.49 м (4H$_{\text{аром.}}$), 7.67 д (1H$_{\text{аром.}}$, *J* 8.1 Гц), 8.42 с (1H$_{\text{аром.}}$), 8.50 д (2H$_{\text{аром.}}$, *J* 8.3 Гц), 10.00 уш.с (NH). **Спектр ЯМР^{13}C,** δ, м.д.: 13.7, 20.9, 59.9, 75.9, 79.0, 89.6, 100.7, 119.1, 124.6, 128.4, 129.2 (2C), 129.8 (2C), 134.9, 135.5, 140.4, 143.8, 147.8, 148.4 (2C), 149.0, 166.1. **Масс-спектр** (ESI), *m/z*: Найдено 402.1274 $[M + H]^+$. $C_{23}H_{19}N_3O_2S$. Вычислено 402.1198.

Аллил-3-амино-2-ацетил-6-метил-4-(фуран-2-ил)-4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (5) получали аналогично соединению **4**, исходя соответственно из 2.1 г (10 ммоль) енаминокетона **1b**, 1.8 г (10 ммоль) 2-фурфурилиденцианотиоацетамида (**2b**) и 1.2 мл (10 ммоль) пропаргилбромида (**3**). Выход 2.4 г (66%), бесцветные кристаллы, т.пл. 237–239 °C (MeOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3448, 3321, 3224, 3147 (NH_2, NH), 1691, 1611 (C=O), 1571 (δNH_2). Спектр ЯМР^{1}H, δ, м.д.: 2.09 с (3H, Me), 2.32 с (3H, MeCO), 4.49 д (1H, OCH_2, ^2J 14.0 Гц), 4.60 д (1H, OCH_2, ^2J 14.0 Гц), 5.14 д (1H, CH_2=, $J_{\text{цис}}$ 10.6 Гц), 5.25 д (1H, CH_2=, $J_{\text{транс}}$ 17.3 Гц), 5.27 с (1H$^4_{Py}$), 5.56–5.93 м (1H, =CH), 6.10 с (1H$^3_{\text{фурил}}$), 6.27 с (1H$^4_{\text{фурил}}$), 7.30 уш.с (2H, NH_2), 7.41 с (1H$^5_{\text{фурил}}$), 10.07 уш.с (1H, NH). **Спектр ЯМР^{13}C,** δ, м.д.: 19.8, 28.1, 32.3, 64.1, 97.0, 100.0, 105.4, 108.2, 110.7, 117.3, 133.7, 141.9, 144.0, 148.6, 153.5, 157.3, 166.8, 187.5. **Масс-спектр,** *m/z* ($I_{\text{отн.}}$,%): 359.1 (100) $[M + 1]^+$. Найдено,%: C 60.11; H 4.95; N7.78. $C_{18}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено,%: C60.32; H 5.06; N7.82. M 358.4.

Пропил-2-[6-метил-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-4-(5-метилфуран-2-ил)-3-цианопиридин-2-илтио]ацетат (7a) получали аналогично соединению **4**, исходя соответственно из 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1c**, 1.9 г (10 ммоль) 5-метил-2-фурфурилиденцианотиоацетамида (**2c**) и 1.4 мл (10 ммоль) пропилового эфира α-хлоруксусной кислоты (**6a**). Выход 3.9 г (82%), желтый порошок, т.пл. 125–127 °C (BuOH).

ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3335 (NH), 2219 (C≡N), 1717 (OC=O), 1665 (CONH). Спектр ЯМР^{1}H, δ, м.д.: 0.85 т (3H, Me, *J* 6.2 Гц), 1.52–1.68 м (2H, CH_2), 2.19 с (3H, Me), 2.54 с (3H, Me), 3.74 с (3H, MeO), 4.03 т (2H, OCH_2, *J* 6.4 Гц), 4.12 с (2H, SCH_2), 6.32 д ($1H^3_{фурана}$, *J* 3.2 Гц), 6.94 т ($1H_{аром.}$, *J* 7.4 Гц), 7.02 д ($1H_{аром.}$, *J* 7.1 Гц), 7.11–7.21 м (2H, $1H^4_{фурана}$ + $1H_{аром.}$), 7.86 т ($1H_{аром.}$, *J* 7.0 Гц), 9.92 уш.с (1H, NH). **Спектр ЯМР^{13}C,** δ, м.д.: 10.7, 13.7, 22.0, 23.1, 32.9, 56.1, 67.0, 98.4, 109.8, 112.0, 116.0, 117.1, 120.4, 123.5, 126.1, 126.2, 126.8, 137.9, 144.6, 151.2, 156.0, 158.9, 161.6, 165.3, 168.9. **Масс-спектр** (ESI), *m/z*: Найдено 480.1608 [*M* + H]$^+$. $C_{25}H_{25}N_3O_5S$. Вычислено 480.1515.

2-Метил-4-(5-метилфуран-2-ил)-6-метилтио-*N*-(2-метоксифенил)никотинамид (7b) получали аналогично соединению **4**, исходя соответственно из 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1c**, 1.9 г (10 ммоль) 5-метил-2-фурфурилиденцианотиоацетамида (**2c**) и 0.62 мл (10 ммоль) метилйодида. Выход 3.0 г (77%), желтые кристаллы, т.пл. 178–180 °С (AcOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3311 (NH), 2220 (C≡N), 1664 (CONH). Спектр ЯМР^{1}H, δ, м.д.: 2.21 с (3H, Me), 2.53 с (3H, MeS), 2.63 с (3H, Me), 3.75 с (3H, MeO), 6.35 д ($1H^3_{фурил}$, *J* 3.2 Гц), 6.96 т ($1H_{аром.}$, *J* 7.7 Гц), 7.05 д ($1H_{аром.}$, *J* 8.2 Гц), 7.11–7.19 м ($2H_{аром.}$), 7.87 д ($1H_{аром.}$, *J* 7.7 Гц), 9.88 уш.с (1H, NH). **Спектр ЯМР^{13}C,** δ, м.д.: 13.4, 13.7, 23.4, 56.1, 98.2, 100.1, 109.7, 112.0, 116.3, 117.0, 120.7, 123.5, 126.1, 126.9, 137.2, 144.8, 151.2, 155.9, 159.0, 163.3, 165.5. **Масс-спектр** (ESI), *m/z*: Найдено 394.1221 [*M* + H]$^+$. $C_{21}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено 394.1147.

5-Аллил-2-метил-4-(2-хлорфенил)-*N*-(4-хлорфенил)-5-циано-6-этилтио-4,5-дигидропиридин-3-карбоксамид (8). Смесь 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1d** и 2.2 г (10 ммоль) 2-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2d**) в 40 мл абсолютного этанола при 20 °С перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 0.8 мл (10 ммоль) этилйодида, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH и 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромида, перемешивали 2 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.4 г (70%), бесцветные кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т.пл. 106–108 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3345 (NH), 2248 (C≡N), 1663 (CONH). Спектр ЯМР^{1}H, δ, м.д.: 1.29 т (3H, <u>Me</u>CH_2, *J* 7.2 Гц), 2.24 с (3H, Me), 2.55–2.69 м (2H, CH_2), 3.02–3.24 м (2H, SCH_2, *J* 7.2 Гц), 4.76 с (1H, H^4_{Py}), 5.38 д (1H, CH_2=, $J_{цис}$ 6.0 Гц), 5.40 д (1H, CH_2=, $J_{транс}$ 10.0 Гц), 5.57–6.03 м (1H, CH=), 7.07 д ($1H_{аром.}$, *J* 6.9 Гц), 7.27–7.34 ($4H_{аром.}$), 7.45 д ($1H_{аром.}$, *J* 6.9 Гц), 7.60 д ($2H_{аром.}$, *J* 7.1 Гц), 10.04 уш.с (1H, NH). **Спектр ЯМР^{13}C,** δ, м.д.: 13.7, 26.0, 24.9, 38.9, 40.2, 48.4, 115.6, 117.2, 121.0, 121.1, 122.5, 127.3, 127.8, 128.7 (2C), 128.9, 129.8, 129.9, 130.1, 132.5, 133.8, 137.2, 142.9, 163.4, 165.8. Масс-спектр (ESI), *m/z*: Найдено 482.0867 [*M* – H]$^+$. $C_{25}H_{23}Cl_2N_3OS$. Вычислено 482.0939.

Этил-3-амино-2-карбамоил-6-пропил-4-(фуран-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат (9). Смесь 2.3 г (10 ммоль) енаминокетона **1e** и 1.8 г (10 ммоль) 2-фурфурилиденцианотиоацетамида (**2b**) в 40 мл абсолютного этанола при 20 °С перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч к перемешиваемой смеси прибавляли 0.94 мл (10 ммоль) α-хлорацетамида, перемешивали 4 ч и прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.0 г (79%), желтые кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т.пл. 135–137 °С (BuOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3405, 3398, 3311, 2990 (NH_2), 1714 (C=O), 1660 (CONH), 1634 ($δNH_2$). Спектр ЯМР^{1}H, δ, м.д.: 0.90 т (3H, Me, *J* 7.4 Гц), 1.08 т (3H, Me, *J* 7.8 Гц), 1.64–1.76 м (2H, CH_2), 2.78 т (2H, CH_2, *J* 7.8 Гц), 4.13 к (2H, OCH_2, *J* 7.4 Гц), 6.15 уш.с (2H, NH_2), 6.73 д ($1H^4_{фурана}$, *J* 2.1 Гц), 6.77 д ($1H^3_{фурана}$, *J* 2.1 Гц), 7.33 уш.с (2H, $CONH_2$), 7.96 д ($1H^5_{фурана}$, *J* 1.1 Гц). **Спектр ЯМР^{13}C,** δ, м.д.: 14.2, 14.3, 22.6, 37.8, 62.0, 99.8, 112.5, 114.0, 120.4, 126.7, 132.7, 145.5, 145.7, 145.8, 158.5, 160.0, 167.1, 167.6. **Масс-спектр** (ESI), *m/z*: Найдено 374.1172 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{19}N_3O_4S$. Вычислено 374.1096.

7-Метил-*N*,4-дифенил-9-(3-хлорфенил)пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8-карбоксамид (10). Смесь 2.5 г (10 ммоль) енаминокетона **1f** и 2.2 г (10 ммоль) 3-хлорбензилиденцианотиоацетамида (**2e**) в 40 мл абсолютного этанола при 20 °С перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч к перемешиваемой смеси прибавляли 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромида, перемешивали 2 ч и прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, последовательно промывали водой, этанолом и гексаном, после чего кипятили с обратным холодильником в 15 мл формамида. После охлаждения до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Выход 3.9 г (77%), желтый порошок, при УФ-облучении флуоресцирует, т.пл. 225–227 °C (BuOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3330 (NH), 1672 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.76 с (3H, Me), 7.12 т (2H$_{аром.}$, *J* 7.2 Гц), 7.20–7.74 м (10H$_{аром.}$), 8.12 д (2H$_{аром.}$, *J* 8.03 Гц), 9.09 с (1H$^2_{пиримидина}$), 10.52 уш.с (1H, NH). **Спектр ЯМР ^{13}C,** δ, м.д.: 23.3, 129.2 (2C), 130.8, 131.0, 131.7, 132.0 (2C), 132.6 (2C), 133.8 (2C), 135.4 (2C), 136.6, 137.1, 141.0, 143.2, 144.4, 150.5, 155.2, 157.1, 157.3, 158.6, 159.4, 162.7, 164.8, 164.9, 189.2. **Масс-спектр** (ESI), *m/z*: Найдено 507.1059 [*M* + H]$^+$. $C_{29}H_{19}ClN_4OS$. Вычислено 507.0968.

7'-Метил-9'-(5-метилфуран-2-ил)-4'-оксо-*N*-фенил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-8'-карбоксамид (11) получали аналогично соединению **9** до стадии выделения осадка, исходя соответственно из 2.5 г (10 ммоль) енаминокетона **1f**, 1.9 г (10 ммоль) замещенного акрилонитрила **2c** и 0.94 г (10 ммоль) α-хлорацетамида. Затем осадок кипятили 3 ч в 25 мл ледяной AcOH и 1 мл (10 ммоль) циклогексанона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Выход 3.5 г (71%), желтый порошок, т.пл. 314–316 °C (BuOH), при 220 °C сублимируется. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3330 (NH), 1660 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.10–1.18 м (2H, CH$_2$), 1.33–1.61 м (2H, CH$_2$), 1.64–1.76 м (2H, CH$_2$), 1.89–2.02 м (2H, CH$_2$), 2.23 т (2H, CH$_2$, *J* 6.4 Гц), 2.27 с (3H, Me), 2.59 с (3H, Me), 4.90 уш.с (1H, NH), 6.29 д (1H$^3_{фурил}$, *J* 3.2 Гц), 6.73 д (1H$^4_{фурил}$, *J* 3.2 Гц), 7.07 т (1H$_{аром.}$, *J* 7.7 Гц), 7.29 т (2H$_{аром.}$, *J* 7.7 Гц), 7.52 д (2H$_{аром.}$, *J* 7.0 Гц), 8.02 уш.с (1H, CONH), 10.50 уш.с (1H, CONHPh). **Спектр ЯМР ^{13}C,** δ, м.д.: 13.7, 21.8, 22.9, 24.7, 24.9, 26.9, 36.1, 41.8, 69.8, 109.1, 114.8, 119.9 (2C), 124.4, 129.3, 130.1 (2C), 131.9, 138.9, 142.2, 144.7, 154.4, 155.3, 161.3, 161.5, 165.6, 211.2. **Масс-спектр** (ESI), *m/z*: Найдено 487.1814 [*M* + H]$^+$. $C_{27}H_{26}N_4O_3S$. Вычислено 487.1726.

7'-Метил-*N*-(2-метоксифенил)-4'-оксо-3'-фенил-9'-(фуран-3-ил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопента-1,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-8'-карбоксамид (12) получали аналогично соединению **11**, исходя соответственно из 2.8 г (10 ммоль) енаминокетона **1c**, 1.8 г (10 ммоль) 3-фурфурилиденцианотиоацетамида (**2f**), 1.7 г (10 ммоль) α-хлорацетанилида и 0.9 мл (10 ммоль) циклопентанона. Выход 3.8 г (68%), желтый порошок, т.пл. 207–209 °C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3328 (NH), 1675, 1656 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.75 уш.с [4H, (CH$_2$)$_2$], 1.91 уш.с (2H, CH$_2$), 2.12 уш.с (2H, CH$_2$), 2.63 с (3H, Me), 3.75 с (3H, MeO), 6.84–7.02 м (2H$_{аром.}$), 7.11–7.15 м (2H$_{аром.}$), 7.20 т (1H$_{аром.}$, *J* 7.9 Гц), 7.32 т (2H$_{аром.}$, *J* 7.6 Гц), 7.64 д (2H$_{аром.}$, *J* 7.6 Гц), 7.66 с (1H$_{аром.}$), 7.85 т (2H$_{аром.}$, *J* 7.9 Гц), 8.66 уш.с (1H, NH), 10.12 уш.с (1H, CONH). **Спектр ЯМР ^{13}C,** δ, м.д.: 22.6 (2C), 23.0 (2C), 56.1 (2C), 64.4, 102.3, 114.4, 112.3 (2C), 115.0, 120.8, 120.9, 122.1 (2C), 124.2, 124.4, 126.3, 127.3 (2C), 128.9, 134.6, 138.8, 141.4, 149.1, 151.9, 157.0, 158.2, 159.4, 164.9, 167.7. **Масс-спектр** (ESI), *m/z*: Найдено 565.1914 [*M* + H]$^+$. $C_{32}H_{28}N_4O_4S$. Вычислено 565.1831.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трехкомпонентная конденсация енаминокетонов, арил(гетарил)метилиденцианотиоацетамидов и алкилирующих реагентов, инициируемая реакцией Сторка, приводит к образованию функциональных производных никотинамида.

Увеличение компонентности конденсации до 4 позволяет синтезировать важные в биологическом отношении пиридотиенопиримидины и их спирозамещенные аналоги.

БЛАГОДАРНОСТИ

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН стратегического академического лидерства.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID: http://orcid/org/0000–0001–7255–3446

Дяченко Владимир Данилович, ORCID: http://orcid/org/0000–0002–0993–4091

Хрусталев Виктор Николаевич, ORCID: http://orcid/org/0000–0001–8806–2975

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID: http://orcid/org/0000–0001–9162–5169

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amelia T., Veldhoven J.P.D., Falsini M., Liu R., Heitman L.H., Westen G.J.P., Segala E., Verdon G., Cheng R.K.Y., Cooke R.M., Es D., Ijzerman A.P. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 3827–3842. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01856.

2. Mekky A.E.M., Sanad S.M.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 4278–4290. doi 10.1002/jhet.4134.

3. Тирзите Д., Краузе А., Зубарева А., Тирзитис Г., Дубурс Г. ХГС, **2002**, *38*, 902–907 [Tirzite D., Krauze A., Zubareva A., Tirzitis G., Duburs G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 795–800.] doi 10.1023/A:1020625519073.

4. Leon R., Rioc C., Marco-Contelles J., Lopez M.G., Garcia A.G., Villarroya M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 668–674. doi 10.1016/j.ejmech.2007.06.001.

5. Краузе А., Баумане Л., Силе Л., Чернова Л., Вилюмс М., Витолиня Р., Дубурс Г., Страдынь Я. ХГС. **2004**, *40*, 1022–1035 [Krauze A., Baumane L., Sile L., Chernova L., Vilums M., Vitolina R., Duburs G., Stradins J. *Chem. Heterocyclic Comp.* **2004**, *40*, 876–887.] doi 10.1023/B:COHC.0000044570.13567.74.

6. Abdel-Fattah A.M., Attaby F.A., Elneairy M.A.A., Gouda M.N.M. *Curr. Bioact. Compd.* **2012**, *8*, 176–187. doi 10.2174/157340712801784769.

7. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 869–874. doi 10.1021/ml400226s.

8. Attia A.M.E., Elshehawy A.A. *Nucleosid., Nucleotid. Nucl. Acids.* **2003**. *22*, 1737–1746. doi 10.1081/NCN-120023269.

9. Дяченко В.Д. ЖОрХ. **2006**, *42*, 957–958 [Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 940–941.] doi 10.1134/S1070428006060236.

10. Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г., Дядюченко Л.В. ЖОХ. **2019**, *89*, 1182–1194 [Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G., Dyadyuchenko L.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 1575–1585.] doi 10.1134/S1070363219080061.

11. Рыльская Т.А., Дяченко В.Д. ЖОрХ. **2011**, *47*, 779 [Ryl'skaya T.A., Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 787–788.] doi 10.1134/S107042801105023X.

12. Дяченко В.Д., Чернега А.Н., Гарасевич С.Г. ЖОХ. **2005**, *75*, 1688–1694 [Dyachenko V.D., Chernega A.N. Garasevich S.G. *Russ. J.* Gen. *Chem.* **2005**, *75*, 1610–1617.] doi 10.1007/s11176–005–0475–8.

13. Дяченко В.Д., Битюкова О.С., Дяченко А.Д. ЖОХ. **2011**, *81*, 857–868 [Dyachenko V.D., Bityukova O.S., Dyachenko A.D., Shishkin O.V. *Russ. J.* Gen. *Chem.* **2011**, *81*, 944–955.] doi 10.1134/S1070363211050185.

14. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. ЖОрХ. **2002**, *38*, 768–771 [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**. *38*, 731–734.] doi 10.1023/A:1019675425526.

15. Abu-Shanab F.A., Mousa S.A.S., Sherif S.M. Hassan M.I. *Int. J. Org. Chem.* **2014**, *4*, 319–330. doi 10.4236/ijoc.2014.45035.

16. Дяченко В.Д. ЖОХ. **2005**, *75*, 483–492 [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 447–456.] doi 10.1007/s11176–005–0248–4.

17. Elansary A.K., Moneer A.A., Kadry H.H., Gedawy E.M. *Arch. Pharm. Res.* **2012**, *35*, 1909–1917. doi 10.1007/s12272–012–1107–6.

18. Дяченко В.Д., Красников Д.А. ЖОрХ. **2012**, *48*, 958–961 [Dyachenko V.D., Krasnikov D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 953–956.] doi 10.1134/S1070428012070111.

19. Albrecht-Küpper B.E., Leineweber K., Nell P.G. *Purinergic Signalling*. **2012**, *8 (Suppl. 1)*, 91–99. doi 10.1007/s11302–011–9274–3.

20. Attaby F.A., Elghandour A.H.H., Ali M.A., Ibrahem Y.M. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 695–709. doi 10.1080/10426500601087277.

21. Дяченко В.Д. ЖОрХ. **2011**, *47*, 1508–1511 [Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1535–1539.] doi 10.1134/S1070428011100150.

22. Nasr T., Bondock S., Eid S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 491–504. doi 10.1016/j.ejmech.2014.07.052.

23. Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. ЖОрХ. **2006**, *42*, 1107–1108 [Dyachenko V.D., Dyachenko A.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1091–1092.] doi 10.1134/S1070428006070311.

24. Дяченко И.В. ЖОХ. **2019**, *89*, 701–706 [Dyachenko I.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 896–900.] doi 10.1134/S1070363219050062.

25. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н., Ненайденко В.Г. Изв. АН Сер. хим. **2021**, *70*, 2145–2155 [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 2145–2155.] doi 10.1007/s11172–021–3326–9.

26. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н., Ненайденко В.Г. Изв. АН Сер. хим. **2021**, *70*, 949–959 [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 949–959.] doi10.1007/s11172–021–3172–9.

27. Дяченко И.В., Дяченко В.Д. ЖОХ. **2015**, *85*, 980–984 [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D. *Russ.* J. *Gen.* Chem. **2015**, *85*, 1447–1451.] doi 10.1134/S1070363215060146.

28. Ненайденко В.Г. Усп. хим. **2020**, *89*, 1274–1336 [Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89,* 1274–1336.] doi 10.1070/RCR5010.

29. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н., Ненайденко В.Г. ЖОрХ, **2021**, *57*, 1560–1576 [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ.* J. *Org.* Chem. **2021**, *57*, 1809–1823.] doi 10.1134/S1070428021110026.

30. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н., Ненайденко В.Г. ЖОрХ. **2022**, *58*, 469–475 [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. Russ. J. Org. Chem. **2022**, *58*, 648–656.] doi 10.1134/S1070428022050025.

31. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н., Ненайденко В.Г. ЖОрХ, **2018**, *54*, 1263–1273 [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ.* J. *Org.* Chem. **2018**, *54*, 1273–1284.] doi 10.1134/S1070428018090014.

32. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н., Ненайденко В.Г. ЖОрХ, **2019**, *55*, 266–278 [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ.* J. *Org. Chem.* **2019**, *55*, 215–226.] doi 10.1134/S1070428019020131.

33. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н., Ненайденко В.Г. ЖОрХ, **2018**, *54*, 1423–1433 [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ.* J. *Org.* Chem. **2018**, *54*, 1435–1445.] doi 10.1134/S1070428018100019.

34. Именные реакции в органической химии, К.В. Вацуро, Г.Л. Мищенко, М.: Химия, **1976**.

35. Stork G., Landesman H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5128–5129. doi 10.1021/ja01600a087.

36. Дяченко В.Д., Барышев Б.Н., Ненайденко В.Г. Усп. хим. **2022**, *91*, RCR5039 [Dyachenko V.D., Baryshev B.N., Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2022**, *91*, RCR5039.] doi 10.1070/RCR5039.

37. Литвинов В.П., Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Дяченко В.Д., Шестопалов А.М. Изв. АН СССР, Сер. хим., **1991**, *40*, 1888–1895 [Litvinov V.P., Sharanin Yu.A., Goncharenko M.P., Dyachenko V.D., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull.* **1991**. *40*, 1675–1681.] doi 10.1007/BF01172273.

38. Красников Д.А., Дяченко В.Д., Шишкина С.В., Шишкин О.В. ЖОХ. **2010**, *80*, 305–308 [Krasnikov D.A., Dyachenko V.D., Shishkina S.V., Shishkin O.V. *Russ.* J. *Gen.* Chem. **2010**, *80*, 330–333.] doi 10.1134/S1070363210020234.

39. Нестеров В.Н., Шкловер В.Е., Стручков Ю.Т., Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Дяченко В.Д. Изв. АН СССР, Сер. хим., **1991**, *40*, 521–523 [Nesterov V.N., Shklover V.E., Struchkov Y.T., Struchkov Yu.T., Sharanin Yu.A., Goncharenko M.P., Dyachenko V.D. *Russ. Chem. Bull.* **1991**. *40*, 453–454.] doi 10.1007/BF00965452.

40. Prabhakaran J., Majo V.J., Milak M.S., Kassir S.A., Palner M., Savenkova L., Mali P., Arango V., Mann J.J., Parsey R.V., Kumar J.S.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3499–3501. doi 10.1016/j.bmcl.2010.04.146.

41. Bakhite E.A., Abdel-Rahman A.E., Al-Taifi E.A. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 513–520. https://doi.org/10.1080/10426500490422155.

42. Hussein A.M., Abu-Shanab F.A., Ishak E.A. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2000**, *159*, 55–68. doi 10.1080/10426500008043650.

43. Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Cryst.* **2011**, *D67*, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675.

44. Evans P.R. *Acta Cryst.* **2006**, *D62*, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693.

45. Bruker, *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2013**.

46. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M. Stalke D., *J. Appl. Cryst.* **2015**, *48*, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985

47. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218.

MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF NICOTINAMIDES AND THIENO[2,3-b]PYRIDINES

I. V. Dyachenkoa, V. D. Dyachenkoa, P. V. Dorovatovskiib, V. N. Khrustalevc, d, and V. G. Nenajdenkoe,*

a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 291011 Russia
b National Research Center “Kurchatov Institute”, ul. Acad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia
c Peoples’ Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia
d Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia
e Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia
**e-mail: nenajdenko@gmail.com*

The synthesis of new nicotinamide derivatives initiated by the reaction of enaminoketones, aryl(hetaryl) methylidenecyanothioacetamides, alkylating reagents, formamide, and cycloalkanones has been carried out. A number of the obtained compounds were studied by X-ray diffraction.

Keywords: Stork reaction, nicotinamide, thieno[2,3-b]pyridines, X-ray analysis

УДК 547.31+541.127

КИНЕТИКА РЕАКЦИИ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА ТИОФЛУОРЕНОНА С 9,10-ДИМЕТИЛАНТРАЦЕНОМ

 Д. А. Корнилов*, А. Г. Мустафин

Уфимский университет науки и технологий, химический факультет, Россия, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32
**e-mail: Dima_himik2@mail.ru*

Поступила в редакцию 29.05.2023 г.
После доработки 11.06.2023 г.
Принята к публикации 13.06.2023 г.

Определены константы скорости реакции Дильса–Альдера тиофлуоренона с 9,10-диметилантраценом в толуоле в интервале температур 15–35оС. Рассчитаны значения энтальпии и энтропии активации. С помощью методов ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа определена структура аддукта реакции тиофлуоренона с 9,10-диметилантраценом.

Ключевые слова: тиокетоны, тиофлуоренон, 9,10-диметилантрацен, реакция Дильса–Альдера, кинетика

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Тиокетоны привлекают внимание вследствие их высокой реакционной способности и широкого применения [1]. Тиокетоны являются эффективными спиновыми ловушками для различных радикалов [2–4], используются в качестве медиаторов радикальной полимеризации [5–8] и эффективной направляющей группы для селективного получения различных арилзамещенных ферроценов [9, 10]. Тиокетоны проявляют высокую реакционную способность в реакциях циклоприсоединения. Установлено, что тиокетоны способны вступать в реакции [2+1]-циклоприсоединения с диазосоединениями с образованием тетразамещенных тииранов [11], которые играют важную роль в органической, биоорганической и медицинской химии [12–14]. Из-за высокой скорости реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения тиокетонов с нитронами и диазоалканами тиокетоны называют “супердиполярофилами” [15]. Тиокетоны проявляют высокую активность и в необычных реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с 2-диазо-1,3-дикарбонильными соединениями [16]. Тиокетоны называют также “супердиенофилами” из-за их высокой реакционной способности в реакциях [4+2]-циклоприсоединения [17].

Известно, что некоторые полициклические ароматические углеводороды являются чрезвычайно токсичными веществами [18]. 9,10-Диметилантрацен, в отличие от антрацена [19], его монометил- [19], других диметил- [19] и фенилпроизводных [20, 21], обладает ярко выраженными канцерогенными и мутагенными свойствами [19]. Существует [22] свидетельство того, что с помощью реакции Дильса–Альдера канцерогенные полициклические ароматические углеводороды можно превратить в аддукты, не проявляющие канцерогенных свойств.

Цель настоящей работы – изучение кинетики реакции Дильса–Альдера тиофлуоренона с 9,10-диметилантраценом в интервале температур 15–35^{o}С, определение параметров активации данной реакции и установление структуры полученного аддукта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что реакция Дильса–Альдера тиофлуоренона (**1**) с 9,10-диметилантраценом (**2**) протекает с образованием аддукта **3** (схема). Строение аддукта **3** доказано спектральным методом анализа ЯМР^{1}Н. В спектре ЯМР^{1}Н характерные сигналы протонов 2 метильных групп наблюдаются при δ 1.33 и 2.47 м.д.

Полученные значения констант скорости реакции **1**+**2**→**3** в интервале температур 15–35°С представлены в табл. 1.

На основании полученных данных рассчитали значения энтальпии ($\Delta H^{\neq}$ = 11.1 ± 1.0 кДж·моль$^{-1}$) и энтропии активации ($\Delta S^{\neq}$ = –176 ± 3 Дж·моль$^{-1}$·К$^{-1}$). Значение энтропии активации реакции 9,10-диметилантрацена (**2**) с тиофлуореноном (**1**) совпадает со значениями энтропии активации реакций [4+2] – [23], [2π + 2σ + 2σ] – циклоприсоединения [24] и Альдер-еновых реакций [25].

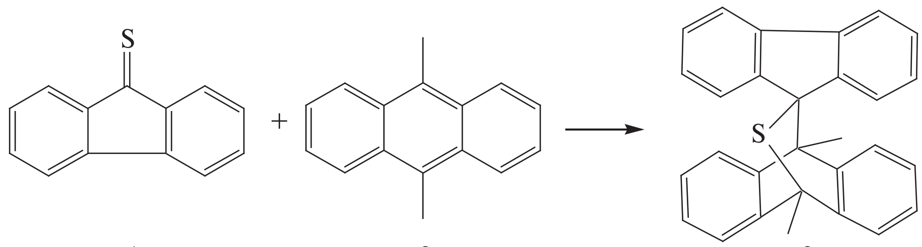
Ранее были получены значения констант скорости реакций тиофлуоренона (**1**) с различными 1,3-диенами в дихлорметане (табл. 2) [17]. Как правило, скорость реакций циклоприсоединения и енового синтеза в протонодонорных растворителях на 1–2 порядка выше, чем в апротонных [25–29]. Такое ускорение происходит вследствие активации диенофилов за счет образования водородной связи с протонодонорными растворителями [30]. Поскольку водородная связь S—-H значительно слабее водородной связи O—-H, то эффект стабилизации переходного состояния в реакциях с участием диенофилов с C=S связью значительно слабее эффекта стабилизации переходного состояния в реакциях с участием диенофилов с C=O связью, поэтому константы скорости реакций в протонодонорных и апротонных растворителях должны быть очень близки и можно сравнить реакционную способность различных диенов в реакции Дильса–Альдера с тиофлуореноном. Из табл. 2 видно, что 9,10-диметилантрацен (**2**) проявляет самую высокую активность в реакции с тиофлуореноном (**1**). 9,10-Диметилантрацен на 1–3 порядка активнее замещенных бута-1,3-диенов. Активность циклопентадиена и циклогекса-1,3-диена ниже активности 9,10-диметилантрацена (**2**) в 7.7 и 7138 раз соответственно. Высокая реакционная способность 9,10-диметилантрацена объясняется его сильными π-донорными свойствами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР^{1}Н и ^{13}С регистрировали на спектрометре Bruker-AM 500 (Германия), рабочие частоты – 500.13 (^{1}Н) и 125.76 (^{13}С) МГц, растворитель – $CDCl_3$, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектры записывали на квадрупольном хроматомасс-спектрометре Agilent 8890/5977B (США). Температуру плавления определяли на малогабаритном нагревательном столе типа «Boetius». Элементный анализ проводили на CHN-анализаторе Sundy SDCHN636 (Китай).

9,10-Диметил-9,10-дигидроспиро[9,10-**(**эпитиометано)антрацен-11,9’-флуорен] (3). 9,10-Диметилантрацен (**2**) (Sigma-Aldrich, 99%) использовали без дополнительной очистки. Все растворители очищали методами, известными из литературы [32]. Тиофлуоренон (**1**) синтезировали из 9-флуоренона (Sigma-Aldrich, 98%) и реактива Лавессона (Sigma-Aldrich, 97%) по методике [33]. Соединение **1** (114 мг, 0.581 ммоль) растворяли в 5 мл бензола. К полученному раствору прибавляли 120 мг

Схема



1 2 3

Реакция Дильса–Альдера тиофлуоренона (1) с 9,10-диметилантраценом (2)

(0.581 ммоль) 9,10-диметилантрацена (**2**) при комнатной температуре. Время протекания реакции на 99% при данных начальных концентрациях реагентов составило 19.4 с. После выпаривания бензола на роторном испарителе получали смесь желто-оранжевого цвета, которую перекристаллизовывали из этилацетата. Получали аддукт **3**, представляющий собой белое порошкообразное вещество, разлагающееся на тиофлуоренон (**1**) и 9,10-диметилантрацен (**2**) при растворении в органических растворителях. Выход 129 мг (55%), т.пл. (с разл.) 158–160°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.33 с (3H, CH_3), 2.47 с (3H, CH_3), 7.00–7.84 м (16H, $16CH_{Ap}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: не расшифрован из-за разложения аддукта **3** в растворе. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$,%): 196.04 (100) $[M(\mathbf{1})]^+$, 152.06 (29), 97.86 (8); 206.13 (100) $[M(\mathbf{2})]^+$, 191.11 (52), 103.07 (5). M(**1**)+M(**2**)=M(**3**)=402.17. Найдено,%: C 86.53; H 5.51; S7.96. $C_{29}H_{22}S$. Вычислено,%: C 86.45; H 5.53; S8.02. M(**3**)$_{выч}$ 402.14.

Таблица 1. Значения констант скорости (k_2, л·моль$^{-1}$·с$^{-1}$) реакции **1**+**2**→**3** в толуоле

T=15°C			T=25°C			T=35°C		
k_2	R	N	k_2	R	N	k_2	R	N
35.9	0.9995	193	44.4	0.9997	171	51.3	0.9995	152
35.6	0.9993		43.2	0.9998		50.4	0.9995	
36.6	0.9994		43.4	0.9998		51.6	0.9997	
35.3	0.9993		44.6	0.9997		51.6	0.9995	
36.3	0.9993		43.2	0.9997		51.4	0.9996	
34.9	0.9994		43.5	0.9998		50.0	0.9995	
34.7	0.9991		44.7	0.9997		51.6	0.9995	
34.8	0.9990		44.2	0.9997		51.4	0.9997	
$k_2=(3.55\pm0.07)\cdot10^1$			$k_2=(4.39\pm0.06)\cdot10^1$			$k_2=(5.12\pm0.06)\cdot10^1$		

[a] R – коэффициент корреляции кинетической зависимости;[b] N – число экспериментальных точек.

Таблица 2. Константы скорости (k_2) реакций Дильса–Альдера тиофлуоренона (**1**) с различными диенами при 20°C и потенциалы ионизации (IP) данных диенов

Диен	IP, эВ	k_2, л·моль$^{-1}$·с$^{-1}$
9,10-Диметилантрацен (**2**)	7.04 [30]	$(3.94 \pm 0.06)\cdot10^1$ [a]
Циклопентадиен	8.58 [30]	5.12 ± 0.74 [17]
Циклогекса-1,3-диен	8.25 [30]	$(5.52 \pm 0.27)\cdot10^{-3}$ [17]
Бута-1,3-диен	9.03 [30]	$(8.54 \pm 0.45)\cdot10^{-3}$ [17]
2-Метилбута-1,3-диен	8.89 [30]	$(3.18 \pm 0.09)\cdot10^{-2}$ [17]
2,3-Диметилбута-1,3-диен	8.61 [30]	$(8.71 \pm 0.82)\cdot10^{-2}$ [17]
транс-1-Фенилбута-1,3-диен	8.16 [30]	2.79 ± 0.27 [17]
2-Метоксибута-1,3-диен	8.62 [30]	$(1.14 \pm 0.04)\cdot10^{-2}$ [17]
транс, транс-1,4-Дифенилбута-1,3-диен	8.09 [30]	$(4.49 \pm 0.13)\cdot10^{-2}$ [17]
Гекса-2,4-диен	8.22 [31]	$(4.51 \pm 0.31)\cdot10^{-1}$ [17]
Пента-1,3-диен	8.61 [31]	$(2.91 \pm 0.18)\cdot10^{-1}$ [17]

[a] Рассчитано из зависимости $\ln k_2 = f(1/T)$.

Кинетические измерения. Обычные приемы контроля скорости реакции **1**+**2**→**3** оказались непригодными вследствие ее завершения во время смешения растворов реагентов. Константы скорости реакции определяли методом остановленной струи на спектрофотометре Varian Cary 50 Bio (Великобритания) с приставкой быстрого смешения Applied Photophysics RX 2000 (мертвое время 6 мс, шаг измерений 12.5 мс). Константы скорости реакции **1**+**2**→**3** определяли в толуоле при 15, 25 и 35°C. Ход реакции контролировали по изменению поглощения соединения **1** на длине волны 688 нм, где диен **2** и продукт реакции **3** оптически прозрачны. В толуоле на длине волны λ = 688 нм молярный коэффициент поглощения соединения **1** равен 19 л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$. Кинетику реакции **1**+**2**→**3** изучали в условиях соизмеримых концентраций реагентов: концентрация тиофлуоренона (**1**) составляла $8.38 \cdot 10^{-3}$ моль·л$^{-1}$, а 9,10-диметилантрацена (**2**) – $2.00 \cdot 10^{-2}$ моль·л$^{-1}$. Все кинетические измерения проводили с повторениями для проверки надежности кинетических данных (число повторений n = 8 для каждой температуры).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом остановленной струи определены константы скорости реакции Дильса–Альдера **1**+**2**→**3** в толуоле в интервале температур 15–35°C. Рассчитаны значения энтальпии и энтропии активации реакции **1**+**2**→**3**. Осуществлен синтез аддукта **3**, структура которого подтверждена методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Сопоставлены активности различных диенов в реакциях Дильса–Альдера с тиофлуореноном. Обнаружено, что самую высокую активность в реакции с тиофлуореноном проявляет 9,10-диметилантрацен. Поэтому тиофлуоренон можно использовать в качестве реагента для быстрой нейтрализации канцерогенного 9,10-диметилантрацена. Раствор тиофлуоренона можно использовать в качестве титранта для определения концентрации 9,10-диметилантрацена в растворе.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (код научной темы FZWU-2023–0002) и при поддержке НОЦ РБ (договор № ЦПД-МЛ-4/РФ-23).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Корнилов Дмитрий Анатольевич, https://orcid.org/0000–0002–6696–5820

Мустафин Ахат Газизьянович, https://orcid.org/0000–0002–8342–8787

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Page P.C.B. *Organosulfur Chemistry I*, Berlin: Springer, **1999**.
2. Bolton J.R., Chen K.S., Lawrence A.H., Mayo P.D. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 1832–1837. doi 10.1021/ja00840a039
3. Scaiano J.C., Ingold K.U. *J. Am. Chem. Soc*. **1976**, *98*, 4727–4732. doi 10.1021/ja00432a006
4. Alberti A., Bonini B.F., Pedulli G.F. *Tetrahedron Lett*. 1987, *28*, 3737–3740. doi 10.1016/S0040–4039(00)96372-X
5. Toy A.A., Chaffey-Millar H., Davis T.P., Stenzel M.H., Izgorodina E.I., Coote M.L., Barner-Kowollik C. *Chem. Commun*. **2006**, *8*, 835–837. doi 10.1039/B515561D
6. Junkers T., Delaittre G., Chapman R., Gunzler F., Chernikova E., Barner-Kowollik C. *Macromol. Rapid Commun*. **2012**, *33*, 984–990. doi 10.1002/marc.201200128
7. Zhong F., Hong C.-Y., Pan C.-Y. *Macromol. Chem. Phys*. **2018**, *219*, 1800143. doi 10.1002/macp.201800143
8. Yu H., Shao J., Chen D., Wang L., Yang W. *Polym. Chem*. **2020**, *11*, 3251–3259. doi 10.1039/D0PY00322K
9. Cai Z.-J., Liu C.-X., Gu Q., You S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2018**, *57*, 1296–1299. doi 10.1002/anie.201711451
10. Cai Z.-J., Liu C.-X., Wang Q., Gu Q., You S.-L. *Nat. Commun*. **2019**, *10*, 4168. doi 10.1038/s41467–019–12181-x
11. Lin X., Pu M., Sang X., Li S., Liu X., Wu Y.-D., Feng X. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2022**, *61*, e202201151. doi 10.1002/anie.202201151
12. Russel J.S. *Prog. Heterocycl. Chem*. **2020**, *31*, 119–142. doi 10.1016/B978–0–12–819962–6.00003–8
13. Pathania S., Narang R.K., Rawal R.K. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *180*, 486–508. doi 10.1016/j.ejmech.2019.07.043
14. Dembitsky V.M., Gloriozova T.A., Poroikov V.V. *J. Pharm. Res. Int*. **2017**, *18*, 1–19. doi 10.9734/JPRI/2017/36196

15. Huisgen R., Fisera L., Giera H., Sustmann R. *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 9671–9678. doi 10.1021/ja00143a008

16. Николаев В.А., Иванов А.В., Шахмин А.А., Schulze B., Родина Л.Л. ЖОрХ, **2011**, *47*, 1873–1875. [Nikolaev V.A., Ivanov A.V., Shakhmin, A.A., Schulze B., Rodina L.L. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47*, 1911–1913.] doi 10.1134/S107042801112027X

17. Rohr U., Schatz J., Sauer J. *Eur. J. Org. Chem*. **1998**, *1998*, 2875–2883. doi 10.1002/(SICI)1099–0690(199812)1998:12<2875:: AID-EJOC2875>3.0.CO;2-N

18. Carrillo J.-C., van der Wiel A., Danneels D., Kral O., Boogaard P.J. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. **2019**, *106*, 316–333. doi 10.1016/j.yrtph.2019.05.012

19. La Voie E.J., Coleman D.T., Rice J.E., Geddie N.G., Hoffmann D. *Carcinogenesis*. **1985**, *6*, 1483–1488. doi 10.1093/carcin/6.10.1483

20. Kaden D.A., Hites R.A., Thilly W.G. *Cancer Res*. **1979**, *39*, 4152–4159.

21. Asada S., Sasaki K., Tanaka N., Takeda K., Hayashi M., Umeda M. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen*. **2005**, *588*, 7–21. doi 10.1016/j.mrgentox.2005.07.011

22. Jellinck P.H., Smith G. *Biochem. Pharmacol*. **1972**, *21*, 1603–1608. doi 10.1016/0006–2952(72)90310–3

23. Корнилов Д.А., Киселев В.Д, Аникин О.В., Колесникова А.О., Шулятьев А.А. ЖОрХ. **2019**, *55*, 17–21. [Kornilov D.A., Kiselev V.D., Anikin O.V., Kolesnikova A.O., Shulyatiev A.A. *Russ. J. Org. Chem*. 2019, *55*, 7–10.] doi 10.1134/S1070428019010020

24. Kornilov D.A. Anikin O.V., Kolesnikova A.O., Bermeshev M.V., Gubaidullin A.T., Kiselev V.D. *Int. J. Chem. Kinet*. **2019**, *51*, 405–411. doi 10.1002/kin.21264

25. Киселев В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Племенков В.В., Коновалов А.И. ЖОрХ. **2018**, *54*, 1073–1077. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Plemenkov V.V., Konovalov A.I. *Russ. J. Org. Chem*. 2018, *54*, 1080–1084.] doi 10.1134/S1070428018070187

26. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Shulyatiev A.A., Kolesnikova A.O., Konovalov A.I. *Int. J. Chem. Kinet*. **2018**, *50*, 651–658. doi 10.1002/kin.21189

27. Киселев В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Седов И.А., Коновалов А.И. ЖОрХ. **2017**, *53*, 1828–1833. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.V., Sedov I.A., Konovalov A.I. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 1864–1869.] doi 10.1134/S1070428017120144

28. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Konovalov A.I. *Int. J. Chem. Kinet*. **2017**, *49*, 562–575. doi 10.1002/kin.21094

29. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Lekomtseva I.I, Konovalov A.I. *Int. J. Chem. Kinet*. **2015**, *47*, 289–301. doi 10.1002/kin.20908

30. Kiselev V.D., Konovalov A.I. *J. Phys. Org. Chem*. **2009**, *22*, 466–483. doi 10.1002/poc.1503

31. Bieri G., Burger F., Heilbronner E., Maier J.P. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 2213–2233. doi 10.1002/hlca.19770600714

32. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., New York: Wiley, **1986**.

33. Scheibye S., Shabana R., Lawesson S.-O., Romming C. *Tetrahedron*. **1982**, *38*, 993–1001. doi 10.1016/0040–4020(82)85078–3

Kinetics of the Diels–alder Reaction of Thiofluorenone with 9,10-dimethylanthracene

D. A. Kornilov* and A. G. Mustafin

Department of Chemistry, Ufa University of Science and Technology,
ul. Z. Validy, 32, Ufa, 450076 Russia
**e-mail: Dima_himik2@mail.ru*

The rate constants of the Diels-Alder reaction of thiofluorenone with 9,10-dimethylanthracene in toluene in the temperature range 15–35oC have been determined. Activation enthalpy and entropy have been calculated. Using NMR spectroscopy, mass spectrometry, and elemental analysis, the structure of thiofluorenone–9,10-dimethylanthracene adduct has been determined.

Keywords: thioketones, thiofluorenone, 9,10-dimethylanthracene, Diels–Alder reaction, kinetics

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 4, с. 65–

УДК 547.833.3: 547.75

СИНТЕЗ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 1-(2-МЕТОКСИЭТИЛ)- И 1-(2-ФЕНОКСИЭТИЛ) -3,3-ДИАЛКИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

© 2024 г. А. Г. Михайловский*, А. С. Юсов, Н. Н. Першина

Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2
**e-mail: neorghim@pfa.ru*

Поступила в редакцию 22.05. 2023 г.
После доработки 28.05.2023 г.
Принята к публикации 30.05.2023 г.

Циклоконденсацией Риттера диалкилбензилкарбинолов с β-метокси- и β-феноксипропионитрилами синтезированы соответствующие 1-(2-метоксиэтил)- и 1-(2-феноксиэтил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины. Аналогично получены бензо[*f*]изохинолины. Синтезированные вещества, существующие в имино-форме, проявляют свойства енаминов, реагируя с оксалилхлоридом с аннелированием пиррольного цикла.

Ключевые слова: β-метокси- и β-феноксипропионитрилы, циклоконденсация Риттера, 1-(2-метоксиэтил)- и 1-(2-феноксиэтил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины, енамины, оксалилхлорид, аннелирование пиррольного цикла

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Ранее по реакции Риттера были синтезированы и исследованы енамины ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [1–10]. Полученные енамины являются активными реагентами, что позволяет создать большое разнообразие соединений ряда изохинолина с целью поиска новых лекарственных веществ. Будучи полифункциональными реагентами, енамины могут также найти применение в химии полимеров и других отраслях техники.

Исследуемые енамины изохинолинового ряда по структуре можно разделить на 2 группы: вещества, спектры которых соответствуют форме енамина, например, енаминокетоны, енаминоэфиры, енаминоамиды [1–3, 8, 9], и азометины (1-алкил- и 1-бензилизохинолины) [1, 4, 5, 7], у которых свойства енаминов в явном виде проявляются только в соответствующих условиях и в присутствии электрофильных реагентов. В случае, когда в структуре 1-алкилизохинолинов алкильный радикал имеет более одного атома углерода, нуклеофильные свойства β-С-атома енамина должны ослабевать, так как соседняя алкильная группа, будучи донором электронов, дестабилизирует форму енамина.

Среди разнообразных нитрилов, которые могут быть использованы в реакции Риттера, большую группу составляют продукты цианэтилирования. Некоторые из них ранее уже были в этой реакции использованы. Например, по реакции карбинола **1** с β-диметиламинопропионитрилом получен изохинолин **2**, устойчивый в виде дигидройодида, проявляющего гипотензивное действие (схема 1) [10].

В то же время химические свойства продуктов этой реакции, которые существуют в азометиновой форме, до настоящего времени не изучены.

Схема 1

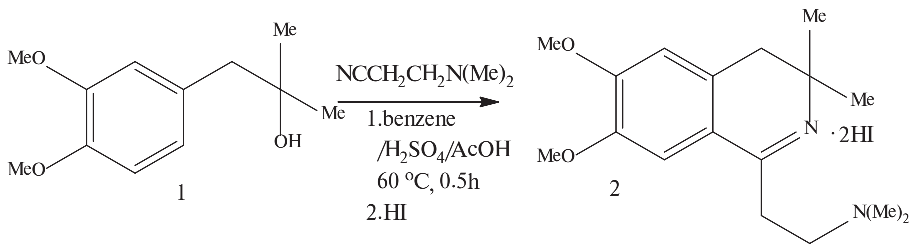
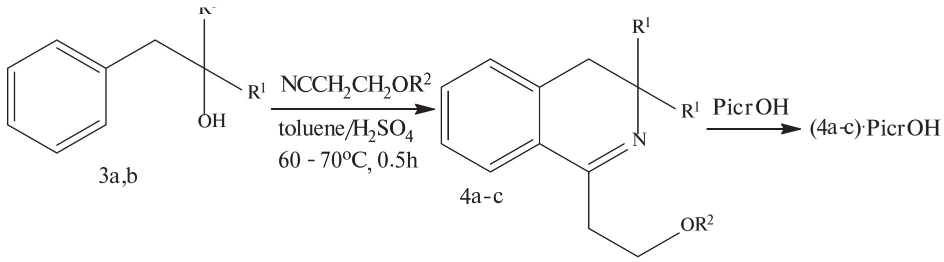
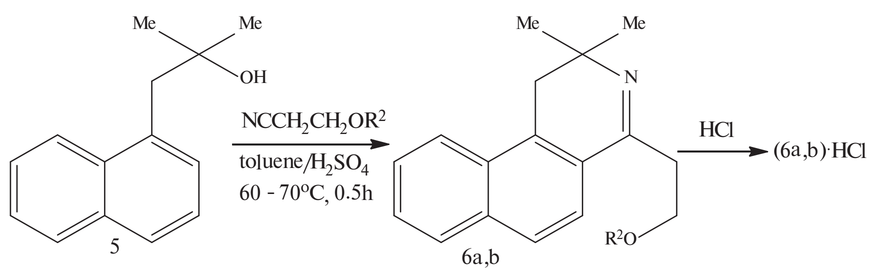


Схема 2



3a: R^1 = Me; 3b: $R^1+R^1 = (CH_2)_4$; 4a: $R^1 = R^2$ = Me; 4b: $R^1+R^1 = (CH_2)_4$, R^2 = Me; 4c: R^1 = Me, R^2 = Ph.

Схема 3



6a: R^2 = Me; 6b: R^2 = Ph.

Целями данной работы являются синтез новых 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов с использованием в качестве нитрильной составляющей β-метокси- и β-феноксипропионитрилов, являющихся продуктами цианэтилирования, соответственно, метанола и фенола, и изучение полученных продуктов в качестве потенциальных енаминов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез изохинолинов осуществлён по реакции карбинолов **3a**, **b** с соответствующими нитрилами в среде толуол–серная кислота при температуре 60–70°C [1,2]. Продуктами циклизации являются изохинолины **4a–c**, идентифицированные в виде пикратов (схема 2).

Реакция тех же нитрилов с карбинолом **5** в аналогичных условиях приводит к бензо[*f*]изохинолинам **6a**, **b**, которые образуют устойчивые гидрохлориды (схема 3).

Основания **4a–c** и **6a**, **b** можно рассматривать в качестве нуклеофилов, что предполагает потенциальную форму енамина. Исследования показали, что названные соединения в реакциях ацилирования хлорангидридами и карбамоилирования изоцианатами свойств енаминов не проявляют, в результате были выделены исходные вещества (контроль ТСХ). Йодметилирование полученных оснований, например, **4a** и **6a**, протекает по атому азота с образованием соответствующих йодметилатов **7**,**8** (схема 4).

Возможность реализации формы енамина была обнаружена реакцией с оксалилхлоридом (схема 5). Оксалилхлорид, будучи наиболее активным реагентом по сравнению с другими электрофилами, образует с соединениями **4a**, **b** и **6a** соответствующие конденсированные диоксопирролины **9a, b** и **10**. Реакцию проводили в среде абсолютного эфира в присутствии триэтиламина при температуре не выше +5°C.

Полученные пикраты соединений **4a–c** и йодметилаты **7**,**8** представляют собой ярко-жёлтые кристаллические вещества, не растворимые в воде, трудно растворимые в спиртах, растворимые в хлороформе и ДМСО. Гидрохлориды бензо[*f*]изохинолинов – светло-жёлтые кристаллические вещества, растворимые в воде, трудно растворимые в спирте, растворимые в хлороформе и ацетоне.

Для корректной интерпретации структуры были сняты спектры оснований. Основания **4a–c** и **6a**, **b** получали из соответствующих солей обработкой 25%-ным раствором аммиака. ИК спектры этих оснований содержат характеристические полосы поглощения азометиновых групп в области 1635–1625 см$^{-1}$. ИК спектры диоксопирролинов **9a**, **b** и **10** содержат полосы поглощения карбонильных групп в области 1760–1750 и 1710–1705 см$^{-1}$ (соответственно лактамный и кетонный карбонилы).

В спектрах ЯМР^{1}H оснований **4a–c** и **6a**, **b** наблюдаются триплеты групп CH_2 в положении 1 (3.41–3.65 м.д.) и CH_2O (3.73–3.88 м.д.), а также синглеты 3 протонов метоксигруппы в области 3.26–3.42 м.д. В спектрах пикратов изохинолинов **4a–c** имеется синглет протона NH^+ в области 13.93–13.95 м.д. В спектрах гидрохлоридов **6a**, **b** этот синглет проявляется при 15.33 и 15.35 м.д. Синглеты метильной группы MeN^+ (йодметилаты **7**,**8**) наблюдаются при 3.84 и 3.90 м.д. В спектрах конденсированных диоксопирролинов **9a**, **b**, **10** можно наблюдать синглеты метоксигрупп (3.48–3.51 м.д.) и группы CH_2O (4.32–4.74 м.д.).

Результатом исследований является разработка способа получения 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов, содержащих в положении 1-β-ме-

Схема 4

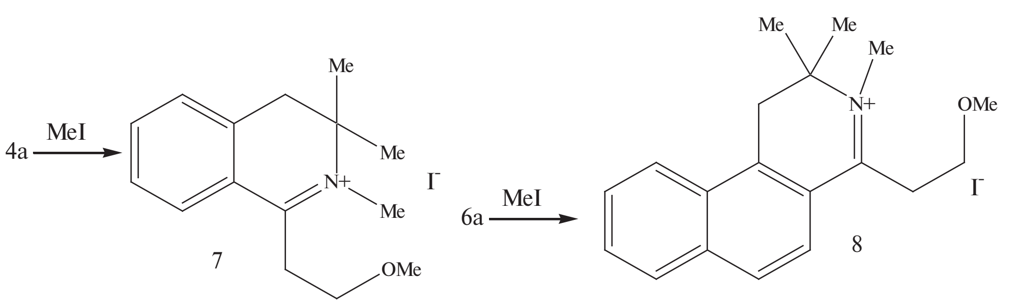
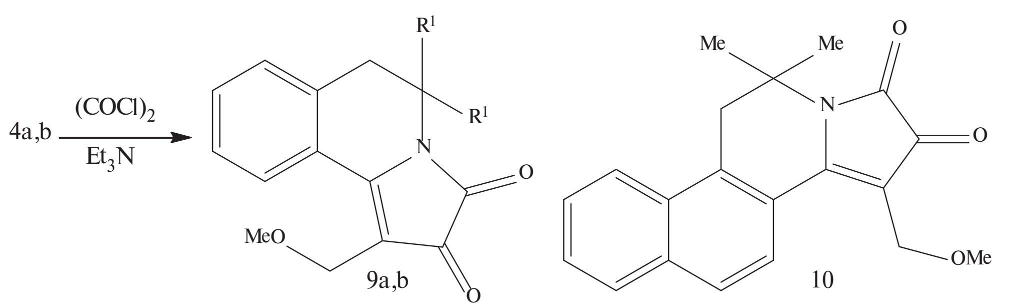


Схема 5



9a: R^1 = Me; 9b: R^1+R^1 = $(CH_2)_4$.

токси- или β-феноксиэтильные группы. Данный подход к конструированию молекул может быть расширен с учетом большого разнообразия структуры исходных нитрилов – продуктов цианэтилирования [11]. Синтезированные изохинолины можно рассматривать как потенциальные синтоны и биологически активные соединения. Из полученных данных видно, что отсутствие структуры енамина приводит к снижению активности этих соединений в качестве амбидентных нуклеофилов. Это подтверждает тот факт, что активны в первую очередь енамины, имеющие «пушпульную» структуру, стабилизированную электроноакцепторной группой и Н-хелатным циклом [12]. Исключением являются 1-метил-3,4-дигидроизохинолины, которые, несмотря на структуру азометина, реагируют как активные енамины по β-С-атому енаминового фрагмента [1, 3, 5–7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР^{1}Н зарегистрированы в $CDCl_3$ на приборе Bruker Avance III 400 (ФРГ), 400 МГц, внутренний стандарт ГМДС (0.05 м.д. относительно ТМС). ИК спектры сняты на спектрометре Specord M-80 (ФРГ) в таблетках KBr. Элементный анализ проводили на автоматическом анализаторе Perkin Elmer 2400 II. Проверку чистоты полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ свете или парами брома. Все вещества перекристаллизованы из 2-пропанола.

Все используемые реактивы и растворители имели квалификацию «чда» и «хч».

Исходные нитрилы получены по методикам, взятым из литературы [11].

1-(2-Метоксиэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина пикрат (4a·PicrOH). К смеси 1.50 г (10 ммоль) карбинола **3a** и 1.0 г (12 ммоль) 2-метоксипропионитрила в 50 мл толуола прибавляли по каплям 5 мл конц. H_2SO_4. Смесь интенсивно перемешивали в течение 0.5 ч при температуре 60–70°С, далее выливали в 150 мл ледяной воды. Органический слой удаляли, водную фазу нейтрализовали 25%-ным раствором аммиака. Выпавшее масло экстрагировали эфиром, эфирную вытяжку сушили NaOH. Эфир отгоняли, маслянистый остаток в колбе растворяли в 5–7 мл 2-пропанола. Полученную смесь прибавляли к раствору 2.29 г (10 ммоль) пикриновой кислоты в 15 мл 2-пропанола. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали.

Выход 2.32 г (52%), жёлтые кристаллы, т.пл. 138–140°С. ИК спектр основания, ν, см$^{-1}$: 1625 (C=N). Спектр ЯМР^{1}Н пикрата, δ, м.д.: 1.46 с (6Н, $2CH_3$), 3.06 с (2Н, Н^4), 3.30 с (3Н, CH_3O), 3.43 т (2Н, 1-CH_2), 3.43 т (2Н, CH_2O), 7.43–7.99 м (4Н, Ar), 8.86 с (2Н, PicrOH), 13.93 с (1Н, NH$^+$). Спектр ЯМР^{1}Н основания, δ, м.д.: 1.29 с (6Н, $2CH_3$), 3.03 с (2Н, Н^4), 3.26 с (3Н, CH_3O), 3.32 т (2Н, 1-CH_2), 3.78 т (2Н, CH_2O), 7.06–8.11 м (4Н, Ar). Найдено,%: С 53.67; Н 4.78; N12.63. $C_{16}H_{21}NO·C_6H_3N_3O_7$. Вычислено,%: С 53.81; Н 4.97; N12.55. *M* 446.14.

1'-(2-Метоксиэтил)-4'*H*-спиро[циклопентан-1,3'-изохинолина] пикрат (4b·PicrOH) получали аналогично пикрату соединения **4a** из 1.76 г (10 ммоль) карбинола **3b** и 1.0 г (12 ммоль) 2-метоксипропионитрила. Выход 2.88 г (61%), жёлтые кристаллы, т.пл. 168–170°С. ИК спектр основания, ν, см$^{-1}$: 1630 (C=N). Спектр ЯМР^{1}Н пикрата, δ, м.д.: 1.71–2.18 м (8Н, $4CH_2$), 3.08 с (2Н, Н^4), 3.34 с (3Н, CH_3O), 3.44 т (2Н, 1-CH_2), 3.76 т (2Н, CH_2O), 7.26–7.94 м (4Н, Ar), 8.84 с (2Н, PicrOH), 13.94 с (1Н, NH$^+$).

Спектр ЯМР^{1}Н основания, δ, м.д.: 1.53–1.78 м (8Н, $4CH_2$), 2.70 с (2Н, Н^4), 3.32 с (3Н, CH_3O), 3.36 т (2Н, 1-CH_2), 3.75 т (2Н, CH_2O), 7.10–7.46 м (4Н, Ar). Найдено,%: С 53.67; Н 4.78; N12.63. $C_{14}H_{19}NO·C_6H_3N_3O_7$. Вычислено,%: С 55.93; Н 5.12; N11.86. *M* 472.16.

3,3-Диметил-1-(2-феноксиэтил)-3,4-дигидроизохинолина пикрат (4c·PicrOH) получали аналогично пикрату соединения **4a** из 1.50 г (10 ммоль) карбинола **3a** и 1.76 г (12 ммоль) 2-феноксипропионитрила. Выход 2.94 г (58%), жёлтые кристаллы, т.пл. 162–164°С. ИК спектр основания, ν, см$^{-1}$: 1630 (C=N). Спектр ЯМР^{1}Н пикрата, δ, м.д.: 1.50 с (6Н, $2CH_3$), 3.0 с (2Н, Н^4), 3.41 т (2Н, 1-CH_2), 3.88 т (2Н, CH_2O), 7.28–8.02 м (9Н, Ar), 8.87 с (2Н, PicrOH), 13.95 с (1Н, NH$^+$). Спектр ЯМР^{1}Н основания, δ, м.д.: 1.32 с (6H, 2CH_3), 2.98 с (2H, H^4), 3.34 т (2H, 1-CH_2), 3.75 т (2H, CH_2O), 7.10–8.23 м (9H, Ar). Найдено,%: C 58.85; H 4.68; N11.13. $C_{19}H_{21}NO{\cdot}C_6H_3N_3O_7$. Вычислено,%: C 59.05; H 4.76; N11.02. *M* 508.16.

4-(2-Метоксиэтил)-2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолина гидрохлорид (6a·HCl) получали аналогично соединению **3a** из 2.00 г (10 ммоль) карбинола **5** и 1.0 г (12 ммоль) 2-метоксипропионитрила с той разницей, что из эфирной вытяжки отгоняли примерно 1/4 часть объёма растворителя для удаления возможной примеси аммиака и далее пропусканием сухого HCl получали гидрохлорид, который отфильтровывали, сушили и перекристализовывали. Выход 2.09 г (69%), жёлтые кристаллы, т.пл. 179–180°C. ИК спектр основания, ν, $см^{-1}$: 1635 (C=N). Спектр ЯМР ^1H гидрохлорида, δ, м.д.: 1.56 с (6H, 2CH_3), 3.33 с (2H, H^4), 3.42 с (3H, CH_3O), 3.65 т (2H, 1-CH_2), 3.95 т (2H, CH_2O), 7.24–8.15 м (6H, Ar), 15.33 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^1H основания, δ, м.д.: 1.32 с (6H, 2CH_3), 3.27 с (2H, H^1), 3.39 с (3H, CH_3O), 3.45 т (2H, 1-CH_2), 3.90 т (2H, CH_2O), 7.13–8.0 м (6H, Ar), 15.35 с (1H, NH^+). Найдено,%: C 71.01; H 7.13; Cl 11.55; N4.70. $C_{18}H_{21}NO{\cdot}HCl$. Вычислено,%: C 71.16; H 7.30; Cl 11.67; N4.61. *M* 303.14.

2,2-Диметил-4-(2-феноксиэтил)-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолина гидрохлорид (6b·HCl) получали аналогично гидрохлориду **6a**·HCl из 2.0 г (10 ммоль) карбинола **5** и 1.76 г (12 ммоль) 2-феноксипропионитрила. Выход 2.09 г (69%), жёлтые кристаллы, т.пл. 182–183°C. ИК спектр основания, ν, $см^{-1}$: 1635 (C=N). Спектр ЯМР ^1H гидрохлорида, δ, м.д.: 1.58 с (6H, 2CH_3), 3.37 с (2H, H^1), 3.46 т (2H, 1-CH_2), 3.87 т (2H, CH_2O), 6.64–8.12 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ^1H основания, δ, м.д.: 1.29 с (6H, 2CH_3), 3.19 с (2H, H^4), 3.37 с (3H, CH_3O), 3.37 т (2H, 1-CH_2), 3.49 т (2H, CH_2O), 6.93–8.12 м (9H, Ar). Найдено,%: C 75.31; H 6.47; Cl 9.55; N3.90. $C_{23}H_{23}NO{\cdot}HCl$. Вычислено,%: C 75.50; H 6.61; Cl 9.69; N3.83. *M* 365.15.

1-(2-Метоксиэтил)-2,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолиния йодид (7). Раствор смеси 2.17 г (10 ммоль) основания **4a** и 0.8 мл (12 ммоль) MeI в 15 мл пропанола-2 кипятили в течение 2 ч, охлаждали до 20°C, выпавший осадок разбавляли 100 мл эфира, отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.67 г (72%), жёлтые кристаллы, т.пл. 169–170°C. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 1.48 с (6H, 2CH_3), 3.33 с (2H, H^4), 3.57 т (2H, 1-CH_2), 3.48 с (3H, CH_3O), 3.76 т (2H, CH_2O), 3.84 с (3H, CH_3N^+); 7.70–8.19 м (4H, Ar). Найдено,%: C 50.05; H 6.01; N3.97. $C_{15}H_{22}INO$. Вычислено,%: C 50.15; H 6.17; N3.90. *M* 359.07.

4-(2-Метоксиэтил)-2,2,3-триметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолиния йодид (8) получали аналогично йодиду **7** из 2.67 г основания **6a** и 0.8 мл Me I. Выход 2.90 г (71%), жёлтые кристаллы, т.пл. 189–191°C. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 1.42 с (6H, 2CH_3), 3.08 с (2H, H^1), 3.36 т (2H, 1-CH_2), 3.47 с (3H, CH_3O), 3.64 т (2H, CH_2O), 3.90 с (3H, CH_3N^+); 7.15–8.37 м (6H, Ar). Найдено,%: C 55.61; H 5.78; N3.47. $C_{19}H_{24}INO$. Вычислено,%: C 55.75; H 5.91; N3.42. *M* 409.09.

1-(Метоксиметил)-5,5-диметил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дион (9a). К смеси 2.17 г (10 ммоль) основания **4a** и 3.1 мл (22 ммоль) триэтиламина в 100 мл абсолютного эфира при температуре +5°C прибавляли по каплям 0.9 мл (10 ммоль) оксалилхлорида. При этом желтая окраска раствора переходила в ярко-красную и выпадал красный осадок. Смесь выдерживали 15 минут при температуре 20°C, осадок отфильтровывали, тщательно промывая водой, сушили и перекристаллизовывали.

ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1760 и 1705 (C=O лактамный и C=O кетона). Выход 1.68 г (62%), тёмно-красные кристаллы, т.пл. 179–180°C. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 1.73 с (6H, 2CH_3), 3.30 с (2H, H^6), 3.51 с (3H, CH_3O), 4.37 с (2H, CH_2O), 7.69–8.27 м (4H, Ar). Найдено,%: C 70.71; H 6.22; N5.27. $C_{16}H_{17}NO_3$. Вычислено,%: C 70.83; H 6.32; N5.16. *M* 271.12.

1'-(Метоксиметил)-2›*H*-спиро[циклопентан-1,5'-пирроло[2,1-*a*]изохинолин]-2',3' (6'*H*)-дион (9b) получали аналогично соединению **9a** из 2.43 г (10 ммоль) основания **4b** с добавкой 3.1 мл (22 ммоль) триэтиламина и 0.9 мл (10 ммоль) оксалилхлорида. Выход 1.93 г (65%), тёмно-красные кристаллы, т.пл. 176–177°C. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1760 и 1705 (C=O лактамный и C=O кетона). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.48–1.78 м (8H, 4CH$_2$), 3.25 с (2H, H^6), 3.48 с (3H, CH$_3$O), 4.33 с (2H, CH$_2$O), 7.63–8.25 м (4H, Ar). Найдено,%: C 72.52; H 6.32; N4.77. $C_{18}H_{19}NO_3$. Вычислено,%: C 72.71; H 6.44; N4.71. *M* 297.14.

10-(Метоксиметил)-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-8,9-дион (10) получали аналогично соединению **9a** из 2.67 г (10 ммоль) основания **6a** с добавкой 3.1 мл (22 ммоль) триэтиламина и 0.9 мл (10 ммоль) оксалилхлорида.

Выход 1.82 г (57%), тёмно-красные кристаллы, т.пл. 197–198°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1750 и 1710 (C=O лактамный и C=O кетона). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.72 с (6H, 2CH$_3$), 3.28 с (2H, H^5), 3.50 с (3H, CH$_3$O), 4.32 с (2H, CH$_2$O), 7.43–8.22 м (6H, Ar). Найдено,%: C 74.52; H 5.82; N4.47. $C_{20}H_{19}NO_3$. Вычислено,%: C 74.75; H 5.96; N4.36. *M* 321.14.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией Риттера диалкилбензилкарбинолов и их бензо-аналогов с β-метокси- и β-феноксипропионитрилами получены 1-(2-метоксиэтил)- и 1-(2-феноксиэтил)-3,3-диалкилизохинолины и аналогичные бензо[*f*]производные. Полученные соли изохинолиния с физиологически приемлемым анионом можно рассматривать в качестве потенциальных биологически активных веществ. С учётом наличия в молекуле функциональных групп (азометиновая, потенциальная енаминовая) их можно использовать для дальнейших химических превращений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 год.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайловский Александр Георгиевич, ORCID: http://orcid.org/0000–0002–5104–4877

Юсов Алексей Сергеевич, ORCID: http://orcid.org/0000–0003–4059–2613

Першина Наталья Николаевна, ORCID: http://orcid.org/0000–0002–1422–2902

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Леготкина Г.И., Вахрин М.И., Гаврилов М.С., Михайловский А.Г. *ХГС.* **1983**,1560. [Shklyaev V.S., Aleksandrov B.B., Legotkina G.I.,

2. Vakhrin M.I., Gavrilov M.S., Mikhailovskii A.G., *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 1242.] doi 10.1007/BF 00515370

3. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. *ХГС.* **1989**, 1239–1242. [Shklyaev V.S., Aleksandrov B.B., Mikhailovskii A.G., Vakhrin M.I., *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 1038–1041.] doi 10.1007/BF 00487305

4. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Гаврилов М.С., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. *ХГС.* **1988**, 939–942. [Shklyaev V.S., Aleksandrov B.B., Gavrilov M.S., Mikhailovskii A.G., Vakhrin M.I., *Chem. Heterocycl. Compd.* **1988**, *24*, 772–775.] doi 10.1007/BF 00633173

5. Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. *ХГС.* **2006**,1382–1387. [Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G., Vakhrin M.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 1200–1204.] doi 10.1007/s10593–006–0226–8

6. Халтурина В.В., Шкляев Ю.В., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2009**, 45, 1587–1588. [Khalturina V.V., Shklyaev Yu. V., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.*. **2009**, *45*, 1576–1577.] doi 10.1134/s1070428009100297

7. Халтурина В.В., Шкляев Ю.В., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н. *Хим.-фарм. ж.* **2010**, *44* (11), 7–9. [Khalturina V.V., Shklyaev Yu. V., Mahmudov R.R., Maslivets A.N. *Pharm. Chem. J.* **2010**, *44*, 594–596.] doi 10.1007/s11094–011–0524-Z

8. Коновалова В.В., Харитонова А.В., Шкляев Ю.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1597–1602. [Konovalova V.V., Kharitonova A.V., Shklyaev Yu.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1566–1571.] doi 10.1134/s1070428015110081

9. Михайловский А.Г., Корчагин Д.В., Юсов А.С., Гашкова О.В. *ХГС.* **2016**, 852–854. [Mikhailovskii A.G., Korchagin D.V., Yusov A.S., Gashkova O.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 852–854.] doi 10.1007/s10593–016–1977–5

10. Михайловский А.Г., Погорелова Е.С., Першина Н.Н., Махмудов Р.Р., Новикова В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2019**, *53* (11), 25–29 [Mikhailovskii A.G.,

Pogorelova E.S., Mahmudov R.R., Novikova V.V. *Pharm. Chem. J.* **2019**, *53*, 1013–1017.] doi 10.1007/s11094–020–02115-Z

11. Дормидонтов М.Ю., Сыропятов Б.Я., Даутова Р.З., Александров Б.Б., Шкляев В.С., Вахрин М.И., Михайловский А.Г. *Хим.-фарм. ж.* **1990**, *24*(12), 22–24. [Dormidontov M.Yu., Syropyatov B.Ya., Dautova R.Z., Aleksandrov B.B., Shklyaev V.S.,

12. Vakhrin M.I., Mikhailovskii A.G. *Pharm. Chem. J.* **1990**, *24*, 882–885.] doi 10.1007/BF00766580

13. Терентьев А.П., Кост А.Н. *Реакции и методы исследования органических соединений*. Ред. С.С. Наметкин, В.М. Родионов и Н.Н. Мельников. М.: Госхимиздат, **1952**, *2*, 47–208.

14. Дарьин Д.В., Лобанов П.С., Усп. хим. **2015**, *84*, 601–633. [Dar'in D.V., Lobanov P.*S. Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 601–633.] doi 10.1070/RCR4528

Synthesis and Nucleophylic Properties of 1-(2-methoxyethyl) and 1-(2-phenoxyethyl)-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolines

A.G. Mikhailovskii*, A.S. Yusov, N.N. Pershina

Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya, 2, Perm, 614990 Russia
**e-mail: neorghim@pfa.ru*

By Ritter cyclocondensation of dialkylbenzylcarbinols with β-methoxy- and β-phenoxy-propionitriles, the corresponding 1-(2-methoxyethyl)- and 1-(2-phenoxyethyl)-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolines were synthesized. Similarly, benzo[f]isoquinolines were obtained. The synthesized substances existing in the imino form exhibit the properties of enamines by reacting with oxalyl chloride with annelation of the pyrrole cycle.

Keywords: β-methoxy and β-phenoxy-propionitriles, Ritter cyclocondensation, 1-(2-methoxyethyl) and 1-(2-phenoxyethyl)-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolines, enamines, oxalyl chloride, annelation of the pyrrole cycle.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 4, с. 72–

УДК 547.425.5

СИНТЕЗ НОВЫХ СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫХ РЕАКЦИЕЙ S-[(1S,2R,3S,5R)-(6,6-ДИМЕТИЛ-2-ФОРМИЛНОРПИНАН-3-ИЛ)]ТИОАЦЕТАТА С ДИОКСИДОМ ХЛОРА

© 2024 г. С. Н. Субботина[a], О. Н. Гребёнкина[a], П. В. Грибков[a], Д. П. Герасимова[b], О. А. Лодочникова[b], И. Р. Гильфанов[c], Л. Е. Никитина[d], О. М. Лезина[a,*], С. А. Рубцова[a]

[a] *Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), Россия, 167000 Сыктывкар, ул. Первомайская, 48*

[b] *Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Россия, 420088 Казань, ул. Ак. Арбузова, 8*

[c] *Казанский национальный исследовательский технологический университет, Россия, 420015 Казань, ул. К. Маркса, 68*

[d] *Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49*

**e-mail: lezina-om@yandex.ru*

Поступила в редакцию 30.05.2023 г.
После доработки 08.06.2023 г.
Принята к публикации 10.06.2023 г.

Впервые реакцией *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил)]тиоацетата с диоксидом хлора получены новые полифункциональные производные пинановой структуры: 2-карбокси-3-тиоацетат, 2-карбокси-3-сульфохлорид и 2-карбокси-3-сульфокислота – перспективные полупродукты для органического синтеза. В условиях малополярных растворителей в первую очередь реализуется направление реакции с окислением альдегидной группы до карбоксильной, а в случае высокополярных растворителей – окисляется атом серы с последующим деацетилированием. Выявлено влияние катализатора $VO(acac)_2$ на хемоселективность реакции в условиях малополярного Et_2O.

Ключевые слова: (–)-миртеналь, тиоацетат, диоксид хлора, окисление, сульфокислота, сульфохлорид

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Природные терпены обладают хиральностью и проявляют биологическую активность [1]. Введение функциональных групп в молекулу терпена позволяет осуществлять направленную модификацию для создания новых субстанций с широким спектром биологической активности и новыми свойствами [2–4]. Так, например, наличие сульфогруппы увеличивает растворимость соединений в воде [5], что облегчает биологическое тестирование таких гидрофобных молекул, как терпены.

Ранее нами были синтезированы различные хиральные *N*-, *O*-, *S*-содержащие соединения пинановой структуры, отличающиеся положением двойной связи и функциональных групп, таких как кето-, гидрокси-, сульфогруппа и др. [5, 6]. Выявлено, что полученные нами пинановые гидрокситиосульфонаты проявляют противомикробную активность в отношении штаммов *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* и *Cryptococcus neoformans* [5]. Сульфохлориды и сульфокислоты используются в качестве полупродуктов в органическом синтезе. Некоторые сульфокислоты (в частности, сульфокамфорная) находят применение в качестве кислотных катализаторов и лекарственных препаратов [7], а хиральные кислоты – для разделения рацемических аминов. Поэтому синтез новых полифункциональных соединений на основе доступных природных терпенов является актуальным для органической и медицинской химии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сульфохлориды и сульфокислоты пинанового ряда [8, 9] мы получали окислением соответствующих тиолов диоксидом хлора (ClO_2), которые предварительно синтезировали из тиоацетатов, полученных на основе β-пинена. Возможность использования непосредственно тиоацетатов для синтеза сульфопроизводных ранее нами не изучалась.

В литературе описаны способы получения сульфохлоридов из алкил- и арилтиоацетатов [10] окислением NCS в смеси соляной кислоты и ацетонитрила, NCS в уксусной кислоте [11], а также углеводных [12], гетероциклических [13] или пептидных [14] сульфохлоридов окислением водным раствором оксона в уксусной кислоте в присутствии тионилхлорида или фосгена. Сведений об использовании ClO_2 для окисления тиоацетатов в литературе нами не найдено. Поэтому целью работы стало изучение реакций *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил)]тиоацетата с ClO_2 как нового метода синтеза полифункциональных производных пинановой структуры.

Диоксид хлора представляет собой стабильный радикал, имеющий 2 реакционных центра (хлор и кислород), хорошо растворим как в воде, так и в органических растворителях, поэтому продукты реакции с ним отличаются разнообразием и зависят от строения субстрата и условий проведения реакции [5, 6].

В качестве исходного соединения был использован *S*-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил) тиоацетат (**1a**) (схема), полученный по методике [15]взаимодействием миртеналя **2** с тиоуксусной кислотой в пиридине. Для выявления зависимости

Схема 1

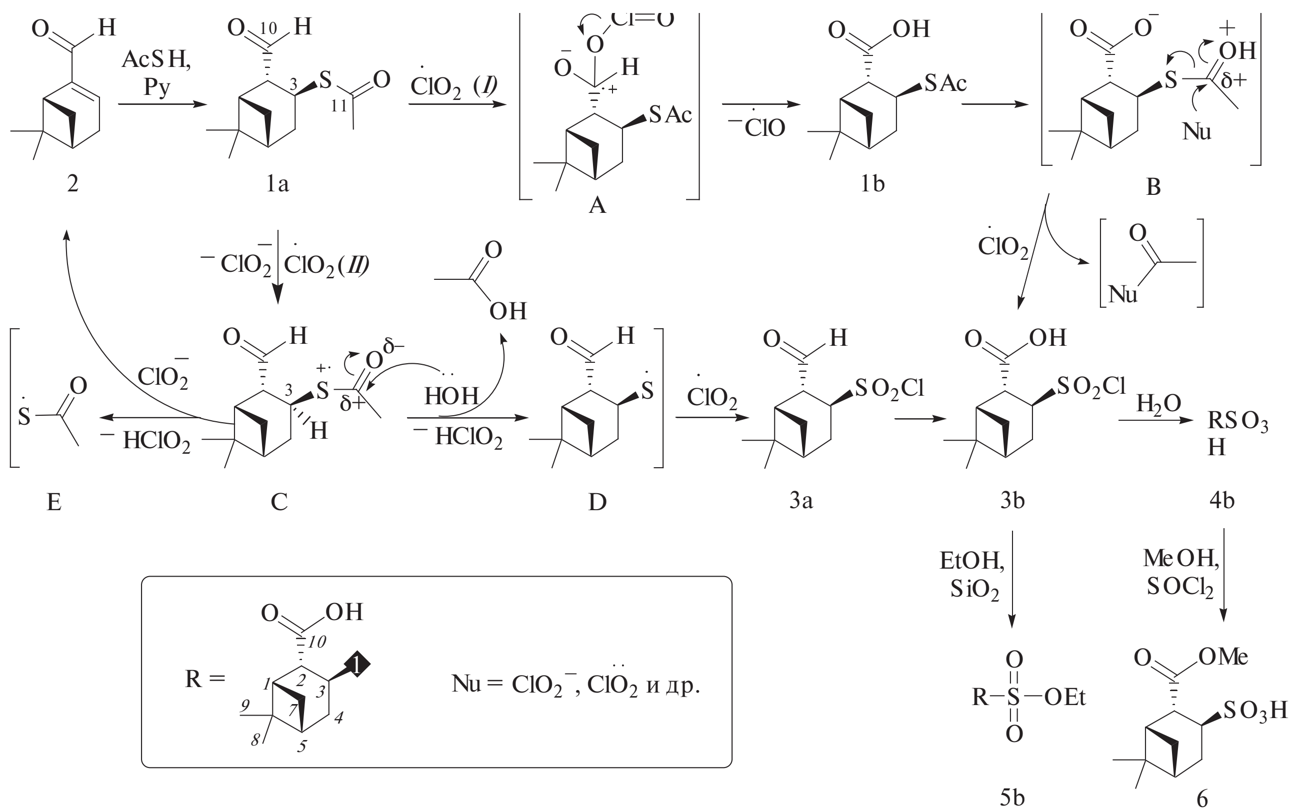


Таблица 1. Влияние условий реакции тиоацетата 1a с ClO_2 при мольном соотношении 1:4 на выход продуктов

Эксперимент	Растворитель	Наличие катализатора $VO(acac)_2$	Время, ч	Соотношение продуктов в реакционной смеси[a],%					
				1a	**1b**	**2**	**3a**	**3b**	**4b**
1	Et_2O	–	0.5	54	35	11	–	–	–
2	Et_2O	–	3	–	45	29	–	26	–
3	Et_2O	+	0.5	–	38	26	5	31	–
4	Et_2O	+	1	–	–	15	19	66	–
5	Et_2O	+	3	–	–	12	–	88	–
6	$Et_2O–H_2O$	–	0.5	36	27	19	5	–	13
7	$Et_2O–H_2O$	–	3	9	20	13	12	13	33
8	$MeOH–H_2O$	–	0.5	–	–	11	–	86	3
9	$Me_2CO–H_2O$	–	0.5	–	–	3	13	13	71
10	$MeCN–H_2O$	–	0.5	–	–	6	16	12	66
11	$MeCN–H_2O$	–	3	–	–	2	12	10	76
12	$MeCN–H_2O$	+	0.5	–	–	3	22	14	61
13	$MeCN–H_2O$	+	3	–	–	12	–	20	68

[a]Соотношение продуктов определяли методом ЯМР ^{1}H по интегральной интенсивности сигналов протонов H(2) для соединений **3a**, **b**, сигналов протонов H(3) – для соединений **2**, **4b**.

протекания реакции тиоацетата **1a** с ClO_2 от условий варьировались такие параметры как природа растворителя, мольное соотношение реагирующих веществ, время синтеза и наличие катализатора. В качестве растворителей использовали диэтиловый эфир, хлороформ, ацетонитрил, ацетон, метанол и воду как сорастворитель. Установлено, что основными продуктами реакции тиоацетата **1a** с ClO_2 являются тиоацетат **1b**, сульфохлориды **3a**, **b** и сульфокислота **4b** (схема).

Выявлено, что оптимальным для гладкого протекания реакции и полной конверсии исходного тиоацетата **1a** является 3–4-кратный избыток ClO_2 относительно субстрата. Основные результаты реакций при этом соотношении реагирующих веществ представлены в табл. 1.

Установлено, что в среде малополярных растворителей (диэтиловый эфир, хлороформ) в соединении **1a** в первую очередь окисляется альдегидная группа до карбоксильной с образованием тиоацетата **1b** (схема, табл. 1, эксперимент 1). Окисление по атому серы, связанному с электроноакцепторной карбонильной группой, затруднено, и для превращения соединения **1a** в сульфохлорид **3b** требуется около 3 ч, при этом содержание его не превышает 26% (табл. 1, эксперимент 2). Также наблюдается побочный процесс десульфуризации до исходного миртеналя **2** (содержание миртеналя **2** в среднем равно 21%) (схема, табл. 1, эксперименты 1–7).

В среде полярных растворителей (ацетон, метанол или ацетонитрил с добавлением воды как сорастворителя[1]) скорость реакции резко возрастает. Наличие воды способствует отщеплению ацетильной группы (схема), после чего атом серы подвергается окислительному хлорированию с образованием сульфохлорида **3a**, затем сульфохлорида **3b** и сульфокислоты **4b**. Через 0.5 ч реакции в водном MeOH сульфохлорид **3b** является основным продуктом (88%) (табл. 1, эксперимент 8), а в Me_2CO и MeCN гидролизуется до кислоты **4b** (76%) (табл. 1, эксперименты 9, 10). Десульфуризация в данных условиях значительно ниже: содержание миртеналя **2** в реакционной смеси составляет в среднем 6% (табл. 1, эксперименты 8–13).

[1] Соотношение растворитель–вода варьировалось от 5:1 до 5:2 в зависимости от концентрации водного раствора ClO_2 и существенного влияния на результат не оказывало.

Таким образом, влияние роста полярности растворителя на увеличение скорости реакции свидетельствует о том, что реакция протекает через заряженный интермедиат. В зависимости от среды под атаку ClO_2 в первую очередь попадает либо карбонильный атом углерода C^{10} (схема, путь *I*), либо атом серы тиоацетата **1a** (схема, путь *II*). Первый путь реализуется в малополярных средах, вероятно, через интермедиат A. Образовавшаяся карбоновая кислота **1b** автокатализирует ацильное нуклеофильное замещение по карбонильному атому углерода тиоацетильной группы имеющимися в реакционной смеси анионами или другими молекулами с неподеленными парами электронов (Nu), вероятно, через интермедиат B. Уходящий терпеновый тиолят-ион ($TerpS^-$) далее подвергается окислительному хлорированию до соединения **3b**.

Путь *II* (схема), представляющий собой одноэлектронное окисление, характерное для ClO_2 [16], затруднен вследствие электроноакцепторного влияния карбонильной группы. Образованию катион-радикала C способствует высокая полярность растворителя. При наличии в среде нуклеофилов, например, воды, происходит деацетилирование катион-радикала C, вероятно, с образованием радикала **D**, а при отсутствии – миртеналя **2** и радикала **E**. Последний вариант наблюдается, в основном, в малополярных безводных средах (табл. 1, эксперименты 2, 3). Радикалы **D** и E далее могут участвовать в рекомбинации между собой, с радикалами $ClO_2^{\cdot}$, $ClO^{\cdot}$ и др.

Исследовано влияние катализатора $VO(acac)_2$ на скорость и хемоселективность реакции тиоацетата **1a** с ClO_2. Ранее катализатор зарекомендовал себя как эффективный в реакциях окисления терпеновых тиолов [5, 6, 8]. Выявлено, что через 0.5 ч реакции в Et_2O конверсия исходного тиоацетата **1a** составляет 46% (табл. 1, эксперимент 1), присутствие воды увеличивает конверсию до 64% (табл. 1, эксперимент 6), а при использовании катализатора – конверсия полная (табл. 1, эксперимент 3). При проведении каталитической реакции в течение 3 ч содержание сульфохлорида **3b** увеличивается с 26 до 88% (табл. 1, эксперименты 2, 5).

Выявлено влияние силикагеля на алкоголиз сульфохлорида **3b**. При выделении сульфохлорида **3b** методом колоночной хроматографии с использованием в качестве соэлюента этанола среди продуктов реакции наблюдается этиловый эфир сульфоновой кислоты **5b**. Это было подтверждено дополнительным экспериментом, в котором добавление SiO_2 в раствор сульфохлорида **3b** в этаноле приводит к алкоголизу до эфира **5b**, в то время как без SiO_2 эфир **5b** не образуется.

Для дальнейших модификаций по атому C^{10} (схема) был получен метиловый эфир **6** реакцией кислоты **4b** с $SOCl_2$ в метаноле. Об образовании эфира **6** в ЯМР спектрах свидетельствуют сигналы атома углерода метоксигруппы в области 52.7 м.д. и сигналы соответствующих протонов в области 3.6 м.д. Об образовании метилового эфира карбоновой кислоты **6** свидетельствует кросс-пик в двумерном спектре HMBC между метоксипротонами H^{11} и четвертичным атомом углерода $C^{10,}$ в отличие от эфира сульфоновой кислоты **5b**, у которого взаимодействие между протонами этоксигруппы и атомом углерода C^{10} отсутствует.

Соединения **1b**, **3b-5b**, **6** выделены в индивидуальном виде, их структура подтверждена методами ЯМР ^{1H} и ^{13C}, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА) и данными элементного анализа.

В спектрах ЯМР тиоацетата **1b** пропадают сигнал карбонильного атома углерода C^{10} (202.9 м.д.) и сигнал протона H^{10} в области 9.8 м.д., характерные для альдегидной группы исходного **1a**, но появляются сигнал четвертичного атома углерода C^{10} (179.4 м.д.) и синглет OH-группы в области 2.1 м.д. В ИК спектре также присутствует полоса поглощения OH-группы в области 3420 $см^{-1.}$

Соединение **3a** разлагается при выделении методом колоночной хроматографии, но об его образовании в реакционной смеси свидетельствуют сигналы в спектре ЯМР ^{13C}. Так, сигнал атома углерода C^3сдвигается в область слабого поля (63.2 м.д.) относительно сигнала аналогичного атома исходного тиоацетата **1a** (30.8 м.д.). Наличие сигнала атома углерода C^{10} в области 197.9 м.д. и сигнала протона H^{10} в области 9.7 м.д. говорит о сохранении альдегидной группы.

В спектрах ЯМР сульфохлорида **3b**, в отличие от сульфохлорида **3a**, сигнал протона H^{10} отсутствует, а сигнал четвертичного атома углерода

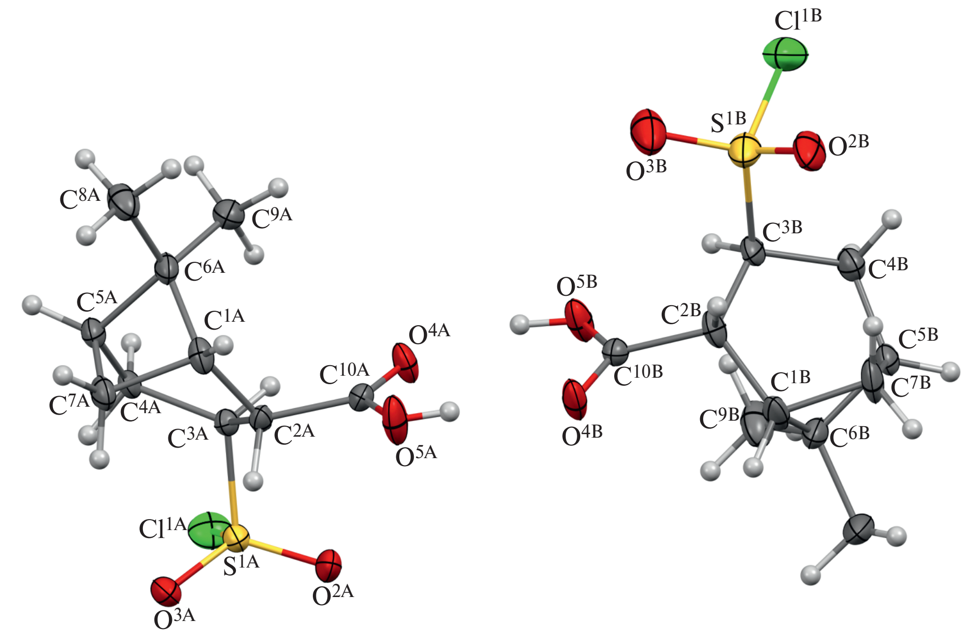


Рис. 1. Геометрия двух независимых молекул в кристалле сульфохлорида **3b по данным РСА**

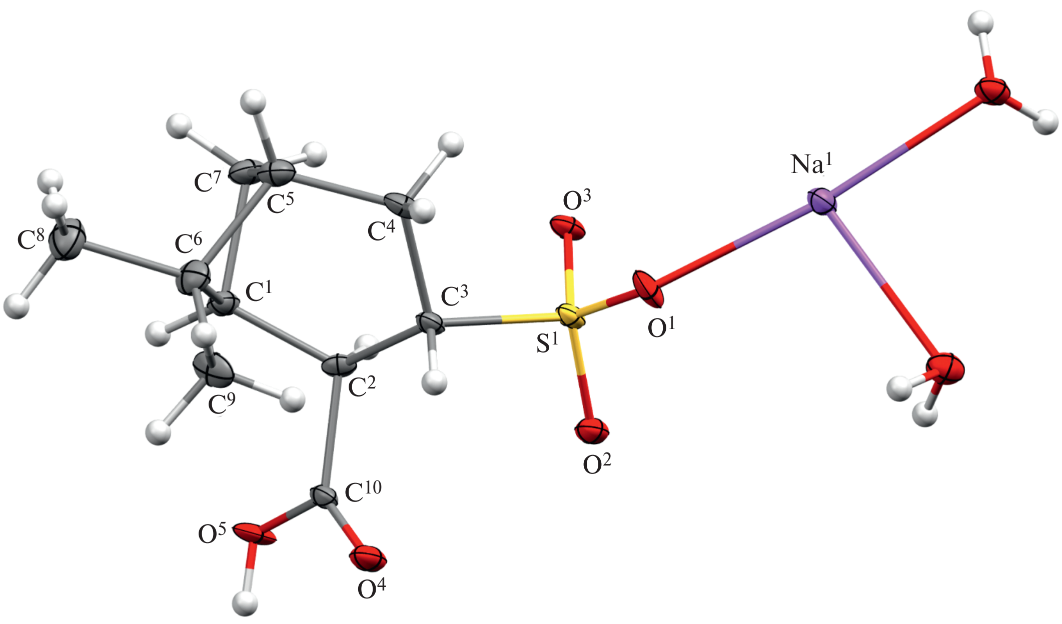


Рис. 2. Асимметрическая часть ячейки комплекса (Na+**4b**–)·2H2O по данным РСА

C^{10} смещается в сторону сильного поля (178.0 м.д.) относительно аналогичного сигнала исходного соединения **1a** (202.9 м.д.). Сигнал атома углерода C^{3} смещается в слабое поле относительно сигналов аналогичных атомов сульфохлорида 3a (63.2 м.д.) и исходного тиоацетата 1a (30.8 м.д.). В спектрах обоих сульфохлоридов **3a**, **b** отсутствуют сигналы ацетильных групп. В ИК спектре наблюдаются характерные полосы поглощения группы SO_2 в области 1165 и 1371 см$^{-1.}$

Структура сульфохлорида **3b** подтверждена методом РСА (рис. 1). Монокристалл сульфохлорида **3b** получен кристаллизацией из гексана и Et_2O. Вещество в кристалле представлено 2 кристаллографически независимыми молекулами, формирующими водородосвязанный димер. Геометрия независимых молекул различается разворотом карбоксильной группы относительно терпенового остова. Карбоксильная группа находится в *экзо*-положении по отношению к остову, хлорсульфонильная – в *эндо-положении*.

Структура сульфокислоты **4b** подтверждена данными РСА кристаллогидрата комплекса её аниона с катионом натрия состава (Na^{+}**4b**$^{-}$)$\cdot 2H_2O$, полученного в результате взаимодействия соединения **4b** с 0.1 М раствором NaOH (рис. 2). Монокристалл комплекса получен кристаллизацией из этанола и воды. Катион натрия в составе комплекса является шестикоординированным – он координирует 2 аниона, причём различным образом – с одним из них образует координационную связь с атомом кислорода карбонильной группы, с другим – 2 координационные связи с 2 атомами кислорода SO_3-группы, а также 2 молекулы воды (рис. 3).

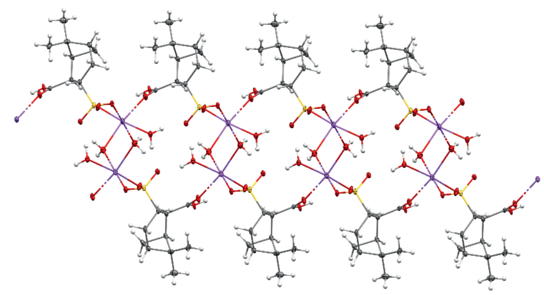


Рис. 3. Фрагмент кристаллической упаковки комплекса (Na+**4b**–)$\cdot$2H2O

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре «Shimadzu IR Prestige 21» (Япония) в тонком слое или в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^{1H} и ^{13C} регистрировали на спектрометре «Bruker Avance-300» (Германия) (300.17 МГц для ^{1H} и 75.48 МГц для ^{13C}) в растворах $CDCl_3$, D_2O. Химические сдвиги ЯМР ^{1H} приведены относительно остаточного сигнала $CHCl_3$ (δ_H 7.27 м.д.) для растворов в $CDCl_3$, остаточного сигнала HOD (δ_H 4.75 м.д.) для растворов в D_2O. Химические сдвиги ЯМР ^{13C} приведены относительно центрального сигнала растворителя $CDCl_3$ (δ_C77.0 м.д.). Полное отнесение сигналов ^{1H} и ^{13C} выполняли методами спектроскопии HSQC, COSY, HMBC и NOESY. Для ТСХ использовали пластины Sorbfil; проявитель – раствор фосфорномолибденовой кислоты в EtOH. Элементный анализ осуществляли на автоматическом анализаторе марки EA 1110 CHNS-O. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06–0.2 мм). Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре «Optical Activity PolAAr 3001» (Великобритания). Удельное вращение выражено в (град$\cdot$мл)$\cdot$(г$\cdot$дм)$^{-1,}$ а концентрация раствора – в г$\cdot$(100 мл)$^{-1.}$ Масс-спектры регистрировали на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-селективным детектором Thermo Finnigan LCQ Fleet (США), способ ионизации – электроспрей (5 кВ) (растворители – H_2O, CH_3OH, CH_3CN). Детектирование проводили по отрицательным и положительным ионам. Температуру плавления определяли на приборе Gallencamp-Sanyo.

Монокристальное рентгеноструктурное исследование выполнено на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (Германия) с двумерным детектором PHOTON III и микрофокусной рентгеновской трубой IμS DIAMOND (λ[Mo*K*α] = 0.71073 Å) при T = 100(2) K. Сбор и обработку дифракционных данных проводили с использованием пакета программ APEX3. Эмпирическая коррекция поглощения на основе формы кристалла, дополнительная сферическая коррекция поглощения и учет систематических ошибок проведены по программе SADABS [17]. Структуры расшифрованы прямым методом с помощью программы SHELXT [18] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2с использованием программы SHELXL [19] в пакете программы Olex2 [20]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Атомы водорода H(C) помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение на модели «наездник», гидроксильные атомы водорода выявлены из разностных рядов Фурье и уточнены в изотропном приближении на финальной стадии уточнения. Абсолютная конфигурация молекул установлена по данным аномального рассеяния кристаллов и соответствует известной конфигурации (–)-миртеналя. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки вы-

Табл. 2. Кристаллографические характеристики структур 3b и $(Na^{+4}b^{-})^{\cdot}2H_2O$ по рентгенодифракционным данным для монокристаллов

Параметр	Соединение	
	3b	$(Na^{+}$**4b**$^{-})^{\cdot}2H_2O$
Брутто-формула	$C_{10}H_{15}ClO_4S$	$C_{10}H_{19}NaO_7S$
Молекулярная масса	266.73	306.30
Кристаллографический класс	моноклинный	моноклинный
Пространственная группа	$P2_1$ (No. 4)	$C2$ (No. 5)
Параметры элементарной ячейки: *a*, Å *b*, Å *c*, Å α, β, γ, °	8.2384(5) 10.9966(6) 13.6088(8) 103.019(2)	13.8401(18) 5.6895(8) 18.285(2) 101.019(3)
Объем элементарной ячейки, Å^3	1201.19(12)	1413.3(3)
Z / Z'	4 / 2	4 / 1
Вычисленная плотность, г см$^{-3}$	1.475	1.440
Коэффициент поглощения, мм$^{-1}$	0.488	0.284
$F(000)$	560	648
Диапазон сбора отражений, °	2.406–26.998	2.269–26.992
Диапазон индексов	$-10 \leqslant h \leqslant 10$, $-14 \leqslant k \leqslant 14$, $-17 \leqslant l \leqslant 17$	$-17 \leqslant h \leqslant 17$, $-7 \leqslant k \leqslant 7$, $-23 \leqslant l \leqslant 23$
Общее число / независимых отражений (R_{int})	22940 / 5234 (0.0790)	11175 / 3086 (0.0534)
$R\sigma$	0.0703	0.0577
T_{max} / T_{min}	0.7460 / 0.6800	0.7212 / 0.6619
Число наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$]	4207	2698
Количество отражений / число констрейнов / число параметров	5234 / 1 / 301	3086 / 4 / 187
GOOF	1.039	1.055
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0479$, $wR_2 = 0.0917$	$R_1 = 0.0447$, $wR_2 = 0.0936$
R (по всем отражениям)	$R_1 = 0.0672$, $wR_2 = 0.0985$	$R_1 = 0.0556$, $wR_2 = 0.0973$
Параметр Флака	0.09(4)	0.07(5)
Остаточные экстремумы электронной плотности, $e{\cdot}$Å^{-3}	0.329 и –0.415	0.541 и –0.340
Номер депонента в КБСД	2259424	2259425

полнены с использованием программ PLATON [21] и Mercury [22]. Кристаллографические данные структур **3b** и (Na^{+}**4b**$^{-}$)·$2H_2O$ депонированы в Кембриджском банке структурных данных (КБСД), регистрационные номера и основные характеристики приведены в табл. 2.

(–)-Миртеналь **2** – коммерческий продукт производства «Sigma Aldrich», чистота 98%, (чистый). Водный раствор ClO_2 – продукт производства АО «Монди СЛПК» (Россия). Органический раствор ClO_2 получали экстракцией водного раствора, сушили над Na_2SO_4. Концентрацию раствора определяли титрованием по методике [23]. $VO(acac)_2$ получали по методике [24]. Тиоацетат **1a** получен по методике[15]. Физико-химические данные соединения **1a** идентичны приведенным ранее [15].

Методика окисления тиоацетата 1a ClO_2. Способ а. К раствору 0.226 г (1 ммоль) тиоацетата **1a** в 20 мл органического растворителя при перемешивании прибавляли водный/органический раствор, содержащий 0.203 г (3 ммоль) ClO_2. Время синтеза 0.2–3 ч. Реакционную смесь экстрагировали водой и хлороформом. Растворитель из фракций удаляли под вакуумом. Продукты из сухого остатка органической фракции выделяли методом колоночной хроматографии (SiO_2, элюент – петролейный эфир–AcOEt, 5:1 для соединения **1b**, 10:1 для соединения **3b**). Сухой остаток водной фракции содержит сульфокислоту **4b**.

Способ *б.* К раствору 0.226 г (1 ммоль) тиоацетата **1**a в 20 мл Et_2O при перемешивании прибавляли 0.027 г (0.1 ммоль) $VO(acac)_2$, затем раствор ClO_2 в Et_2O, содержащий 0.203 г (3 ммоль) ClO_2. Время синтеза 0.5–3 ч. Растворитель отгоняли под вакуумом. Продукты **1b**, **3b** из сухого остатка выделяли методом колоночной хроматографии аналогично способу а.

Нумерация атомов соединений **1–6** аналогичная, представлена на схеме для R.

(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-Ацетилсульфанил-6,6-диметилнорпинан-2-карбоновая кислота (1b). Способ а. Растворитель Et_2O. Время реакции 0.5 ч. Выход 0.085 г (35%), вязкая жидкость, (0.2, $CHCl_3$). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3420 уш.ср (OH), 1722 о.с (C^{10}=O), 1693 о.с (C^{11}=O), 1126 с (C–O). Спектр ЯМР^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.93 с (3H, H^8), 1.23 с (3H, H^9), 1.23–1.28 м (1H, H^{7a}), 1.90–2.00 м (2H, H^{4a}, H^5), 2.05 с (1H, OH), 2.31 с (3H, H^{12}), 2.38–2.49 м (1H, H^{7b}), 2.49–2.57 м (1H, H^1), 2.71–2.84 м (1H, H^{4b}), 2.96 д.д (1H, H^2, *J* 4.7, 2.9 Гц), 4.53 квин. (1H, H^3, *J* 4.7 Гц). Спектр ЯМР^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 21.9 (C^8), 26.6 (C^9), 30.0 (C^{12}), 30.2 (C^7), 32.5 (C^3), 36.6 (C^4), 38.0 (C^6), 40.7 (C^5), 43.6 (C^1), 51.4 (C^2), 179.4 (C^{10}), 195.3 (C^{11}). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$,%): 265 (11) $[M+23]^+$, 242 (100) $[M]^+$, 224 (74) $[M-H_2O]^+$. Найдено,%: C59.67; H 7.51; S13.03. $C_{12}H_{18}O_3S$. Вычислено,%: C59.47; H 7.49; S13.23.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-2-формилнорпинан-3-сульфонилхлорид (3a). Способ б. Растворитель MeCN–H_2O, 5:1. Время реакции 0.5 ч. Содержание в реакционной смеси с соединениями **2**, **3b** 22%. Отнесение сигналов сульфонилхлорида **3a** выполнено по спектрам смеси с соединениями **2**, **3b**. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1732 о.с (C=O), 1371 с (SO_2^{as}), 1167 с (SO_2^{s}), 588 с (C–S). Спектр ЯМР^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.68 с (3H, H^8), 1.28 с (3H, H^9), 1.55 д (1H, H^{7a}, J 11.2 Гц), 2.09–2.17 м (1H, H^5), 2.49–2.62 м (3H, H^{7b}, H^4), 2.62–2.69 м (1H, H^1), 3.43 д.д (1H, H^2, *J* 5.3, 2.4 Гц), 4.52 м (1H, H^3), 9.66 с (1H, H^{10}). Спектр ЯМР^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 22.4 (C^8), 26.2 (C^9), 27.7 (C^4), 29.1 (C^7), 38.9 (C^6), 39.8 (C^5), 40.6 (C^1), 53.9 (C^2), 63.1 (C^3), 198.0 (C^{10}). Найдено,%: C48.05; H 6.08; S12.62. $C_{10}H_{15}ClO_3S$. Вычислено,%: C47.90; H 6.03; S12.79.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-3-хлорсульфонилнорпинан-2-карбоновая кислота (3b). Способ а. Растворитель MeOH–H_2O, 5:1. Время реакции 0.5 ч. Выход 0.216 г (81%), белый порошок, т.пл. 124–126 °C, (0.4, $CHCl_3$). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2663 уш.с (OH), 1707 о.с (C=O), 1371 с (SO_2^{as}), 1165 с (SO_2^{s}), 590 с (C–S). Спектр ЯМР^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.87 с (3H, H^8), 1.28 с (3H, H^9), 1.45 д (1H, H^{7a}, *J* 10.6 Гц), 2.09–2.17 м (1H, H^5), 2.49 д.д (1H, H^{7b}, *J* 10.6, 5.3 Гц), 2.54–2.62 м (2H, H^4), 2.63–2.70 м (1H, H^1), 3.53 д.д (1H, H^2, *J* 5.9, 2.9 Гц), 5.00 квин (1H, H^3, *J* 5.3 Гц). Спектр ЯМР^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 21.5 (C^8), 26.3 (C^9), 27.9 (C^4), 28.8 (C^7), 38.6 (C^6), 39.5 (C^5), 43.4 (C^1), 46.1 (C^2), 65.9 (C^3), 177.9 (C^{10}). Найдено,%: C47.56; H 5.72; S12.15. $C_{10}H_{15}ClO_4S$. Вычислено,%: 47.03; H 5.67; S12.02.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-3-сульфонорпинан-2-карбоновая кислота (4b). Способ а. Растворитель MeCN–H_2O, 5:1. Время реакции 3 ч. Выход 0.188 г (76%), порошок кремового цвета, (0.3,

H_2O). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3394 с (OH), 2511 (OH), 1718 с (C=O), 1220, 1174, 1151 с (SO_2), 1040 с (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ, м.д.: 0.70 с (3H, H^8), 1.06–1.15 м (4H, H^{7a}, H^9), 1.84–1.92 м (1H, H^5), 2.02 д.т (1H, H^{4a}, J 14.1, 4.1 Гц), 2.21–2.39 м (3H, H^1, H^{7b}, H^{4b}), 3.07 д.д (1H, H^2, J 6.2, 2.6 Гц), 3.93 д.д.д (1H, H^3, J 11.0, 5.4, 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ, м.д.: 20.8 (C^8), 26.1 (C^9), 27.7 (C^4), 28.9 (C^7), 37.7 (C^6), 39.6 (C^5), 43.4 (C^1), 46.8 (C^2), 50.5 (C^3), 178.1 (C^{10}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$,%): 247 (100) $[M-1]^-$. Найдено,%: C48.78; H 6.58; S12.85. $C_{10}H_{16}O_5S$. Вычислено,%: C48.37; H 6.50; S12.91.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-3-этоксисульфонилнорпинан-2-карбоновая кислота (5b). К раствору 0.267 г (1 ммоль) сульфохлорида **3b** в 20 мл этанола прибавляли силикагель объемом 10 мл, перемешивали 1 ч, затем отфильтровывали. Этанол удаляли под вакуумом. Продукты из сухого остатка выделяли методом колоночной хроматографии (SiO_2, элюент – петролейный эфир–Et_2O, 5:1). Выход 0.138 г (50%), вязкая прозрачная жидкость, (0.2, $CHCl_3$). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3242 с (OH), 1708 с (C=O), 1134 (SO_2^{as}), 1170 с (SO_2^{s}), 1002 ср (C–O), 918 с (S–O). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.85 с (3H, H^8), 1.26 с (3H, H^9), 1.38 т (3H, H^{Et}, J 7.3 Гц), 1.45 д (1H, H^{7a}, J 10.6 Гц), 2.00–2.09 м (1H, H^5), 2.37–2.50 м (3H, H^{7b}, H^4), 2.54–2.62 м (1H, H^1), 3.42 д.д (1H, H^2, J 5.3, 2.9 Гц), 4.28–4.47 м (3H, H^3,H^{Et}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.0 (C^{Et}), 21.3 (C^8), 26.5 (C^9), 26.9 (C^4), 28.8 (C^7), 38.3 (C^6), 39.3 (C^5), 43.0 (C^1), 45.7 (C^2), 49.9 (C^3), 67.1 (C^{Et}), 178.6 (C^{10}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$,%): 276 (100) $[M]^+$, 552 (10) $[2M]^+$. Найдено,%: C52.26; H 7.39; S11.71. $C_{12}H_{20}O_5S$. Вычислено,%: C52.15; H 7.29; S11.60.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-2-метоксикарбонилнорпинан-3-сульфоновая кислота (6). Получен по методике [25]. Выход 0.223 г (85%), вязкая прозрачная жидкость. (0.2, H_2O). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3429 уш.с (OH), 1728 с (C=O), 1220 (SO_2^{as}), 1043 с (SO_2^{s}), 1014 ср (C–O). Спектр ЯМР ^1H (D_2O, δ, м.д.): 0.67 с (3H, H^8), 1.08 с (3H, H^9), 1.12 д (1H, H^{7a}, J 9.9 Гц), 1.84–1.92 м (1H, H^5), 1.98–2.08 м (1H, H^{4a}), 2.20–3.39 м (3H, H^{7b}, H^1,H^4), 3.10 д (1H, H^2, J 3.3 Гц), 3.61 с (3H, H^{Me}), 3.98 д.д.д (1H, H^3, J 10.4, 5.1, 4.6 Гц).). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O, δ, м.д.): 20.7 (C^8), 26.0 (C^9), 27.7 (C^4), 28.9 (C^7), 37.7 (C^6), 39.6 (C^5), 43.4 (C^1), 46.9 (C^2), 50.5 (C^3), 52.7 (C^{Me}), 177.1 (C^{10}). Найдено,%: C50.15; H 7.00; S12.60. $C_{11}H_{18}O_5S$. Вычислено,%: C50.36; H 6.92; S12.22.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, реакцией *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил)]тиоацетата с диоксидом хлора получены новые полифункциональные сульфанил- и сульфонилпроизводные, в том числе водорастворимые сульфоновые кислоты, с высокими выходами. Показано, что в условиях малополярных растворителей в первую очередь реализуется направление реакции с окислением альдегидной группы до карбоксильной, а в случае высокополярных растворителей – окисляется атом серы с последующим деацетилированием. Выявлено влияние катализатора $VO(acac)_2$ на хемоселективность реакции в условиях малополярного Et_2O. Содержание карбоксисульфохлорида в присутствии катализатора увеличивается с 26 до 88%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600073-3) и научно-образовательного центра мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования» с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН. Рентгеноструктурные исследования выполнены в ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за счёт государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют о соблюдении этических стандартов и об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Субботина Светлана Николаевна, ORCID ID: https://orcid.org/0009-0001-0512-3478

Гребёнкина Ольга Николаевна, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1982-104X

Грибков Павел Владимирович, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2923-4620

Герасимова Дарья Павловна, ORCID: https://orcd.org/0000-0001-9770-196X

Лодочникова Ольга Александровна, ORCID: https://orcid.org/0000–0001–9614–5092

Лезина Ольга Михайловна, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0002–6105–5641

Гильфанов Ильмир Рафисович, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0003–4351–3378

Никитина Лилия Евгеньевна, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0003–2113–5732

Рубцова Светлана Альбертовна, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0003–1224–8751

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paduch R., Kandefer-Szerszen M., Trytek M., Fiedurek J. *Arch. Immun. Ther. Exp.*, **2007**, *55*, 315–327. doi 10.1007/s00005–007–0039–1

2. Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. Усп. *хим.*, **2021**, *90*, 488–510. [Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. *Russ. Chem. Rev*. **2021**, *90*, 488–510.] doi 10.1070/RCR4969

3. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Баев Д.С., Полежаева О.А., Зыбкина А.В., Щербаков Д.Н., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. Изв. АН. Сер. Хим. **2019**, *68*, 1041–1046. [Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaya O.I., Baev D.S., Polezhaeva O.A., Zybkina A.V., Shcherbakov D.N., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 1041–1046.] doi 10.1007/s11172–019–2517–0

4. Никитина Л.Е., Киселев С.В., Старцева В.А., Лодочникова О.А., Рахматуллина А.А., Федюнина И.В., Гильфанов И.Р., Изв. АН. Сер. Хим., **2019**, *68*, 1031–1035. [Nikitina L.E., Kiselev S.V., Startseva V.A., Lodochnikova O.A., Rakhmatullina A.A., Fedyunina I.V., Gilfanov I.R., *Russ. Chem. Bull.,* **2019**, *68*, 1031–1035.] doi 10.1007/s11172–019–2515–2

5. Гребенкина О.Н., Лезина О.М., Изместьев Е.С., Судариков Д.В., Пестова С.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53* (6), 844–852. [Grebyonkina O.N., Lezina O.M., Izmest'ev E.S., Sudarikov D.V., Pestova S.V, Rubtsova S. A, Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53* (6), 860–868.] doi 10.1134/S1070428017060082

6. Lezina O.M., Subbotina S.N., Frolova L.L., Rubtsova S.A., Sudarikov D.V. *Molecules.* **2021,** *26*(17), 5245–5259. doi 10.3390/molecules26175245

7. Котегов Н.А., Белогурова Н.В., Зырянов В.А., Тупикина В.Г., Петров А.Ю. Пат. 2119332 (1995). РФ. *Б.И.* **1998***,* № 27.

8. Гребенкина О.Н., Лезина О.М., Изместьев Е.С., Фролова Л.Л., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*(10), 1510–1519. [Grebyonkina O.N., Lezina O.M., Izmest'ev E.S., Frolova L.L., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*(10), 1469–1475]. doi 10.1134/S0514749219100045

9. Лезина О.М., Гребенкина О.Н., Судариков Д.В., Крымская Ю.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. ЖОрХ, **2015**, *51*(10), 1391–1398. [Lezina O.M., Grebyonkina O.N., Sudarikov D.V., Krymskaya Yu.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*(10), 1359–1367.] doi 10.1134/S1070428015100012

10. Nishiguchi A., Maeda K., S. Miki. *Synthesis*, **2006**, *24*, 4131–4134. doi 10.1055/s-2006–950353

11. Kim D.W., Ko Y.K., Kim S.H. *Synthesis.* **1992**, 1203–1204. doi 10.1055/s-1992–26333

12. Kværnø L., Werder M., Hauser H., Carreira E.M. *Organic Lett.* **2005**, *7*(6), 1145–1148. doi 10.1021/ol0502127

13. Humljana J., Gobec S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4069–4072. doi 10.1016/j.tetlet.2005.04.011

14. Monnee M.C., Marijne M.F., Brouwer A.J., Liskamp R.M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*(41), 7991. doi 10.1016/s0040–4039(00)01387–3.

15. Martínez-Ramos F., Vargas-Díaz M.E., Chacón-García L., Tamariz J., Joseph-Nathan P., Zepeda L. *G. Tetrahedron Asym*. **2001**. *12*, 3095. doi 10.1016/S0957–4166(01)00545–6

16. Якупов М.З., Ляпина Н.К., Шерешовец В.В., Имашев У.Б. Кинет. Катал. **2001**, *42*, 673 [Yakupov M.Z., Lyapina N.K., Shereshovets V.V., Imashev U.B. *Kinet. Catal.* **2001**, *42*(5), 609.] doi 10.1023/A:1012307311387

17. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 3.

18. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *71*, 3.

19. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3.

20. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *Appl. Cryst*. **2009**, *42*, 339.

21. Spek A.L. *Acta Crystallogr., Sect D: Biol. Crystallogr*. **2009**, *65*, 148.

22. Macrae C.F., Sovago I., Cottrell S.J., Galek P.T.A., McCabe P., Pidcock E., Platings M., Shields G.P., Stevens J.S., Towler M., Wood P.A. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226.

23. Петренко Н.Ф., Мокиенко А.В. Диоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки. Одесса: Оптимум, **2005**, 371.

24. Rowe P.A., Jones M.M. *Inorganic Syntheses*. Ed. Therald Moeller. McGraw-Hill Book Company, Inc. **1957**, *5*, 113–116. doi 10.1002/9780470132364.ch30

25. Изместьев Е.С., Петухов Д.В., Пестова С.В., Рубцова С.А. *ЖОрХ*. **2023**, *59*(1), 106–118. [Izmest'ev E.S., Petukhov D.V., Pestova S.V., Rubtsova S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, *59*(1), 67–77.] doi 10.31857/S0514749223010093

Synthesis of New Sulfonil Derivatives by Oxidation of s-[(1s,2r,3s,5r)-(6,6-dimethyl-2-formyl-norpinan-3-yl)] Ethanthioate with Chlorine Dioxide

S. N. Subbotinaa, O. N. Grebyonkinaa, P. V. Gribkova, D. P. Gerasimovab, O. A. Lodochnikovab, I. R. Gilfanovc, L. E. Nikitinad, O. M. Lezinaa,*, S. A. Rubtsovaa

[a] *Institute of Chemistry, Federal Research Center, Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Pervomayskaya, 48, Syktyvkar, 167000 Russia*
[b] *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, ul. Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia*
[c] *Kazan National Research Technological University, ul. K. Marksa, 68, Kazan, 420015 Russia*
[d] *Kazan State Medical University, ul. Butlerova, 49, Kazan, 420012 Russia*
**e-mail: lezina-om@yandex.ru*

For the first time, by the reaction of S-[(1S,2R,3S,5R)-2-formyl-6,6-dimethyl-norpinan-3-yl] ethanethioate with chlorine dioxide (ClO2), new polyfunctional derivatives were obtained: 2-carboxythioacetate,– sulfonyl chloride and -sulfonic acid are promising intermediates for organic synthesis. Under the conditions of low polarity solvents, the reaction proceeds primarily with the oxidation of the aldehyde group to the carboxyl group, while in the case of highly polar solvents, the sulfur atom is oxidized followed by deacetylation. The effect of the VO(acac)2 catalyst on the chemoselectivity of the reaction under conditions of low polarity Et2O was revealed.

Keywords: (–)-myrtenal, thioacetate, chlorine dioxide, oxidation, sulfonic acid, sulfonic chloride

УДК 547.728.24+547.62

СИНТЕЗ ПОЛИДИФЕНИЛЕНФТАЛИДА НА ОСНОВЕ 3,3-БИС-(4-БРОМФЕНИЛ) ФТАЛИДА

© 2024 г. Т. А. Янгиров[a],*, Н. Г. Гилева[a], А. А. Фатыхов[a], Е. С. Мещерякова[b], Л. М. Халилов[b], В. А. Крайкин[a]

[a] Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

[b] Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450075, Уфа, просп. Октября, 141

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

Поступила в редакцию 29.05.2023 г.
После доработки 11.06.2023 г.
Принята к публикации 13.06.2023 г.

Ацилированием бромбензола 3-хлор-3-(4-бромфенил)фталидом синтезирован 3,3-бис-(4-бромфенил)фталид. Данное соединение было использовано в качестве мономера для синтеза полидифениленфталида поликонденсацией по реакции Ni(0)-катализируемого сочетания. Представленные результаты открывают новый подход для получения полиариленфталидов.

Ключевые слова: 3,3-бис-(4-бромфенил)фталид, полидифениленфталид, мономеры, реакция сочетания, катализ

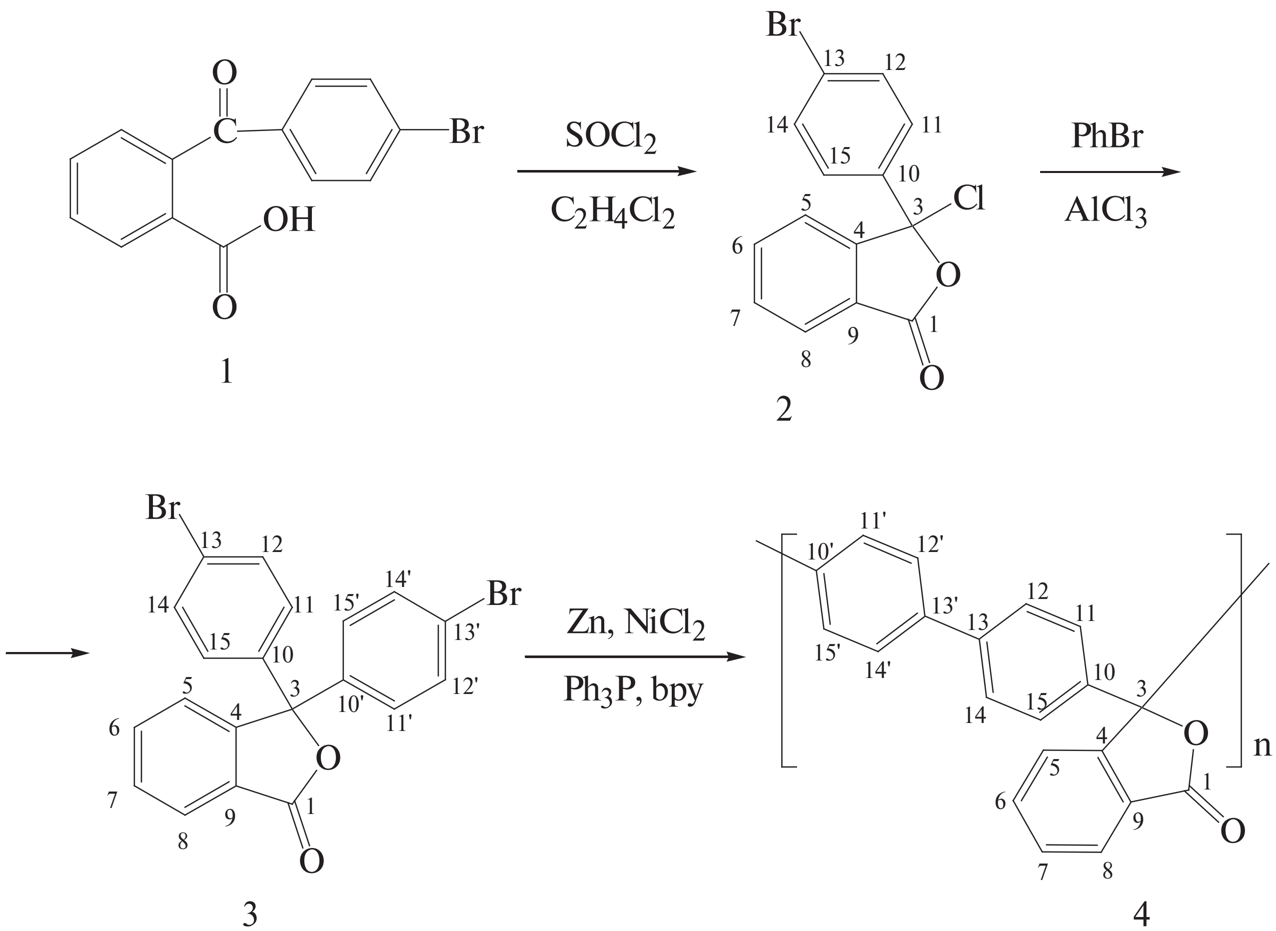
DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Ароматические полимеры класса полиариленфталидов представляют интерес в качестве конструкционных материалов благодаря ценным физико-механическим свойствам и высокой термостабильности [1, 2]. Помимо этого, полиариленфталиды, способные в субмикронных пленках переходить в электропроводящее состояние, могут использоваться при создании микро- и наноэлектронных устройств [3]. Среди полиариленфталидов наиболее широко исследован полидифениленфталид, у которого были обнаружены такие необычные свойства как огромное магнетосопротивление [4], обратимое электронное переключение [5], анизотропия проводимости [6]. Сообщается о наличии у полидифениленфталида перспективных оптических свойств, обусловленных фото- и электролюминесценцией [7, 8].

Традиционно полиариленфталиды получают на основе псевдохлорангидридов о-кетокарбоновых кислот поликонденсацией по реакции Фриделя–Крафтса [1]. Основным мономером в синтезе полидифениленфталида в настоящее время является псевдохлорангидрид 2-(4-фенилбензоил)бензойной кислоты [9, 10]. Протекание полимеробразующей реакции может сопровождаться побочными процессами [11], такими как разветвление вследствие конденсации хлорангидридных групп по ароматическому фрагменту основной цепи, гидролиз концевых хлорангидридных групп, образование эфирных концевых групп (при выделении полимера в спирт). При увеличении температуры, продолжительности синтеза, концентрации мономеров и катализатора содержание побочных структур в полимере увеличивается. В этих случаях наблюдается перегруппировка дифенилфталидных звеньев

Схема



полимерной цепи в антроновые структуры, а также происходит обрыв цепи в результате внутримолекулярного дегидрохлорирования псевдохлорангидридных концевых групп с последующим превращением в антрахиноновые группы [11, 12].

Образующиеся концевые и серединные дефектные структуры оказывают существенное влияние на физико-химические свойства полимеров. Так было показано, что разветвления макромолекул, антроновые и антрахиноновые звенья снижают термостабильность полиариленфталидов [13, 14]. Кроме того, антрахиноновые группы, придавая полимерам желто-коричневую окраску, ухудшают их оптические и фотолюминесцентные характеристики [14, 15].

В настоящей работе синтез полидифениленфталида был осуществлен с использованием метода, в основе которого лежит реакция гомосочетания галогензамещенных аренов, катализируемая комплексом Ni(0). Поликонденсация по реакции Ni(0)-катализируемого сочетания, разработанная для синтеза ароматических полимеров [16, 17], исключает протекание указанных выше побочных процессов, приводящих к образованию дефектных структур в полимерной цепи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее мы провели димеризацию 3-метокси-3-(4-бромарил)фталидов под действием комплекса Ni(0), который образуется in situ при восстановлении $NiCl_2$ цинковым порошком в присутствии 2,2›-бипиридина и трифенилфосфина [18].

С целью реализации данного подхода применительно к синтезу полидифениленфталида нами качестве мономера был использован 3,3-бис-(4-бромфенил)фталид (**3**). Мономер **3** получали ацилированием бромбензола 3-хлор-3-(4-бромфенил)фталидом (**2**) в присутствии хлористого алюминия. Предварительно была синтезирована 2-(4-бромбензоил)бензойная кислота (**1**), которую затем трансформировали в соединение **2** нагреванием в смеси хлористого тионила и дихлорэтана (см. схему).

Строение продукта **3** подтверждено данными элементного анализа, а также ИК- и ЯМР-спектроскопии. Окончательное доказательство его молекулярной структуры выполнено с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 1). Монокристаллы соединения **3** были получены кристаллизацией из смеси хлороформа и метанола (2:1). Диэдральные углы между плоскостями фталидного цикла и фениленовых групп составляют 99.77(8)° и 76.41(9)°.

Поликонденсация мономера **3** по реакции сочетания в присутствии никелевого катализатора привела практически с количественным выходом к целевому полидифениленфталиду 4 с молекулярной массой $M_w = 4.5 \times 10^3$ ($M_w/M_n = 1.57$). Полимер **4**, выделенный из реакционной смеси, имел слегка желтоватую окраску, которая сохранялась после переосаждения. Однако в ходе дробного осаждения полимера в системе ДМФА–$CHCl_3$ с выходом 30% была выделена фракция, не имеющая окраски. При добавлении хлороформа к раствору исходного полимера в ДМФА вначале начинает осаждаться окрашенная фракция. Бесцветная фракция сохраняется в хлороформном растворе в течение 1 суток, затем образуется студенистый осадок. Сигналы в спектре ЯМР^{13}C очищенного полимера **4** соответствуют углеродным атомам фталидных групп и дифенильных фрагментов основной цепи [19] и подтверждают структуру полидифениленфталида. Спектр окрашенной фракции полимера, помимо сигналов, характерных для полидифениленфталида, содержит также ряд пиков (в области ~130 и ~145 м.д.), соответствующих побочным структурам, которые не удалось идентифицировать.

Следует отметить, что в отличие от синтезированного нами полимера **4**, полидифениленфталид, получаемый традиционным способом по реакции Фриделя–Крафтса, хорошо растворим в хлороформе. Растворимость полимеров, построенных из одинаковых мономерных звеньев, может различаться в зависимости от степени регулярности. Так, полимеры, содержащие даже небольшие (ниже пределов обнаружения физическими методами) последовательности звеньев одинаковой конфигурации, склонны к кристаллизации и застудневанию из растворов вследствие появления кристаллических узлов и образования пространственной сетки макромолекул [20]. Можно заключить, что полидифениленфталид **4**, получаемый Ni(0)-катализируемой поликонденсацией 3,3-*бис*-(4-бромфенил)фталида (**3**), имеющего несимметричное расположение диэдральных углов между плоскостями фталидного и фенильных фрагментов, содержит в основой цепи участки со стереорегулярным расположением фталидных групп. Этим он отличается от атактического полидифениленфталида, синтезируемого по реакции электрофильного замещения из псевдохлорангидрида 2-(4-фенилбезоил)бензойной кислоты через образование промежуточного карбкатиона, имеющего плоское строение.

Полимер **4** хорошо растворяется в концентрированной серной кислоте, в которой образует интенсивно окрашенный раствор фиолетово-синего цвета, характерного для ионизированной формы полидифениленфталида [21].

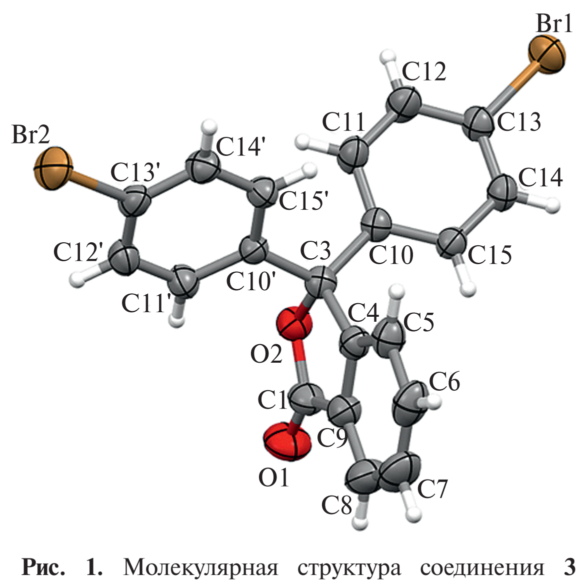


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний (p = 50%) по данным РСА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез 2-(4-бромбензоил)бензойной кислоты (**1**) осуществляли по методике из литературы [22].

3-Хлор-3-(4-бромфенил)фталид (2) [23]**.** К 7.0 г (23.0 ммоль) кислоты **1** прибавляли 15 мл 1,2-дихлорэтана и 7 мл хлористого тионила, затем реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 8 ч. Дихлорэтан и избыток $SOCl_2$ отгоняли, остаток сушили в вакууме при 90 °С до постоянной массы. Выход 7.4 г (99%). Вязкая масса желтоватого цвета. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3071; 1790 (С=О); 1577; 1468; 1396; 1285; 1227; 1103; 1074; 1013; 988; 889; 818; 785; 752; 694; 540; 488. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 7.52 д (2Н, H^{12}, H^{14}, *J* 8.8 Гц); 7.55 д (2Н, H^{11}, H^{15}, *J* 8.8 Гц); 7.62 т (1Н, H^7, *J* 7.9 Гц); 7.65 д (1Н, H^5, *J* 7.9 Гц); 7.77 т (1Н, H^6, *J* 7.9 Гц); 7.92 д (1Н, H^8, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 99.14 (C^3); 123.27 (C^5); 123.44 (C^{13}); 124.38 (C^9); 126.01 (C^8); 127.54 (C^{11}, C^{15}); 131.00 (C^7); 131.96 (C^{12}, C^{14}); 135.58 (C^6); 137.31 (C^{10}); 150.77 (C^4); 166.68 (C^1). Найдено,%: С 52.15; Н 2.39; Cl+Br 35.69. Вычислено,%: С 51.97; Н 2.49; Cl+Br 35.65.

3,3-*бис*-(4-Бромфенил)фталид (3). В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, помещали 7.25 г (22.4 моль) соединения **2** и 45 мл бромбензола. Смесь нагревали до 50 °С в токе аргона и небольшими порциями при постоянном перемешивании вносили 7.5 г (56.2 ммоль) хлористого алюминия, после чего перемешивание продолжали в течение 12 ч. По окончании синтеза реакционную смесь выливали в охлажденную воду со льдом и перемешивали. Избыток бромбензола отгоняли с водяным паром. Остаток растворяли в CH_2Cl_2, раствор встряхивали с 5%-ным водным раствором NaOH, затем с водой до нейтральной реакции, сушили над $CaCl_2$ и упаривали. Продукт очищали перекристаллизацией с активированным углем из смеси бензол–этанол (1:3) и сушили в вакууме при 120 °С до постоянной массы. Выход 7.6 г (76%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 185–186.5 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3092; 1763 (С=О); 1597; 1483; 1396; 1283; 1254; 1225; 1207; 1078; 1011; 978; 930; 694; 820; 758; 716; 505. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 7.20 д (4Н, $H^{11,11'}$, $H^{15,15'}$, *J* 8.5 Гц); 7.47 д (4Н, $H^{12,12'}$, $H^{14,14'}$, *J* 8.5 Гц); 7.54 д (1Н, H^5, *J* 7.6 Гц); 7.59 т (1Н, H^7, *J* 7.6 Гц); 7.73 т (1Н, H^6, *J* 7.6 Гц); 7.96 д (1Н, H^8, *J* 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 90.49 (C^3); 123.17 ($C^{13,13'}$); 123.92 (C^5); 125.35 (C^9); 126.37 (C^8); 128.76 ($C^{11,11'}$, $C^{15,15'}$); 129.87 (C^7); 131.82 ($C^{12,12'}$, $C^{14,14'}$); 134.54 (C^6); 139.52 ($C^{10,10'}$); 151.00 (C^4); 169.12 (C^1). Масс-спектр, *m/z*: 442.9267 $[M + H]^+$. Найдено,%: С 54.16; Н 2.65; Br 36.18. $C_{20}H_{12}Br_2O_2$. Вычислено,%: С 54.09; Н 2.72; Br 35.98. *M* 441.9205.

Полидифениленфталид (4). В реактор с термостатирующей рубашкой, подключенный к аргонной линии и к вакуумной системе, загружали 2.50 г (5.62 ммоль) мономера **3**, 1.31 г (20 ммоль) цинкового порошка, 0.0365 г (0.28 ммоль) хлорида никеля (II), 0.0439 г (0.28 ммоль) 2,2'-бипиридина и 2.2 г (0.84 ммоль) трифенилфосфина. Реактор трижды вакуумировали и заполняли сухим аргоном. С помощью шприца в реактор вводили 15 мл ДМА, через который предварительно в течение 30 мин пропускали сухой аргон. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при 80ºС в течение 12 ч, затем разбавляли 15 мл ДМА, отфильтровывали от остатков цинковой пыли и осаждали в избытке метанола. Полимер отфильтровывали и сушили. Выход 1.35 г (97%). Продукт очищали переосаждением в метанол из раствора в ДМФА. Для дополнительной очистки осуществляли дробное осаждение полимера из 15%-ного раствора в ДМФА хлороформом. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3032; 2360; 1772 (С=О); 1598; 1494; 1463; 1386; 1286; 1253; 1228; 1104; 1084; 972; 930; 821; 798; 758; 693; 542. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 7.44 уш.с (4Н, $H^{12,12'}$, $H^{14,14'}$); 7.52 уш.с (5Н, H^5, $H^{11,11'}$, $H^{15,15'}$); 7.65 уш.с (1Н, H^7); 7.72 уш.с (1Н, H^6); 7.96 уш.с (1Н, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 91.22 (C^3); 124.15 (C^5); 125.49 (C^9); 126.12 (C^8); 127.21 ($C^{12,12'}$, $C^{14,14'}$); 127.63 ($C^{11,11'}$, $C^{15,15'}$); 129.57 (C^7); 134.37 (C^6); 140.10 ($C^{10,10'}$); 140.46 ($C^{13,13'}$); 151.70 (C^4); 169.53 (C^1). Найдено,%: С 84.36; Н 4.23. $C_{20}H_{12}O_2$. Вычислено,%: С 84.49; Н 4.25.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance III (Германия) при 500 и 126 МГц соответственно, в $CDCl_3$. ИК-спектры записывали на приборе Shimadzu IR Prestige-21 (Япония). Масс-спектры получали на хромато-масс-спектрометре высокого разрешения Agilent 6530 Q-TOF LC/MS (США) с ионизацией электроспреем. Данные элементного анализа получены на CHNS анализаторе Euro EA 3000 (Италия). Молекулярную массу полимера **4** измеряли методом гель-проникающей хроматографии с калибровкой по полистиролу на жидкостном хроматографе Маэстро ВЭЖХ Interlab (Россия), температура разделения 30 °С, элюент – ТГФ.

РСА выполняли на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent XCalibur (Gemini, Eos) (графитовый монохроматор, MoK_α-излучение, ω-сканирование, $2\theta_{макс}$. 62º, T=293K). Структуры расшифрованы и уточнены в рамках программ SHELXT [24] и SHELXL [25].

Кристаллы соединения **3** моноклинные, $C_{20}H_{12}Br_2O_2$ (*M* 444.12). При 293 K *a* 14.5913(10), *b* 8.0483(6), *c* 14.1950(7) Å; α 90, β 92.494(6), γ 90 град, *V* 1665.41(19) Å^3, пространственная группа $P2_1/c$, *Z* 4, $d_{выч.}$ 1.771 г/см^3, μ 4.876 мм$^{-1}$. Измерены интенсивности 41538 отражений (8435 независимых, R_{int} 0.0835). Окончательные значения факторов расходимости wR_2 0.2248, R_1 0.1310 для всех отражений, wR_2 0.1834, R_1 0.0638 для отражений с I>=2σ *(I)*. Кристаллографические данные структуры **3** депонированы в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (htpp://www.ccdc.cam.ac.uk; номер депонента CCDC2279926).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен новый метод синтеза полидифениленфталида, основанный на поликонденсации 3,3-*бис*-(4-бромфенил)фталида по реакции Ni(0)-катализируемого гомосочетания. Предлагаемый метод открывает новый маршрут к получению полимеров класса полиариленфталидов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Регистрацию ЯМР, ИК, масс-спектров и элементный анализ осуществляли на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН. Рентгеноструктурный анализ выполняли на оборудовании ИНК УФИЦ РАН в рамках РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Госзадания (номер государственной регистрации 122031400279–9, FMRS-2022–0049).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Янгиров Тагир Айратович, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–7267–9716

Гилева Наталья Георгиевна, ORCID: https://orcid.org/0000–0003–3552–7067

Фатыхов Ахнэф Амирович, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–7839–7402

Мещерякова Екатерина Сергеевна, ORCID: https://orcid.org/0000–0001–9401–8153

Халилов Леонард Мухибович, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–2095–9097

Крайкин Владимир Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000–0001–8826–8885

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салазкин С.Н. *Высокомол. соед. Сер. Б,* **2004**. *46,* 1244–1269 [Salazkin S.N. *Polym. Sci., Ser. B.* **2004**, *46,* 203–223.]
2. Салазкин С.Н., Шапошникова В.В., Мачуленко Л.М., Гилева Н.Г., Крайкин В.А., Лачинов А.Н. *Высокомол. соед. Сер. А.* **2008**, *50,* 399–417. [Salazkin S.N., Shaposhnikova V.V., Machulenko L.M., Gileva N.G., Kraikin V.A., Lachinov A.N. *Polym. Sci., Ser. A.* **2008**, *50,* 243–259.] doi 10.1007/s11498–008–3002-y
3. Yusupov A.R., Gadiev R.M., Lachinov A.N., Kornilov V.M., Kalimullina L.R., Galiev A.F., Kian M., Salazkin S.N. *Synth. Met.* **2021,** *274,* 116733. doi 10.1016/j.synthmet.2021.116733
4. *Лачинов А.А., Карамов Д.*Д., *Лачинов А.*Н. *ФТП.* **2021,** *55,* 147–151 [Lachinov A.A., Karamov D.D., Lachinov A.N. *Semiconductors,* **2021,** *55,* 202–206.] doi 10.1134/S1063782621020184
5. Галиев А.Ф., Лачинов А.А., Карамов Д.Д., Лачинов А.Н., Юсупов А.Р., Киан М.Ф. Поверхность. Рентген., синхротр. и нейтрон. исслед. **2021,** 68–74. [Galiev A.F., Lachinov A.A., Karamov D.D., Lachinov A.N., Yusupov A.R., Kian M.F. *J. Synch. Investig.* **2021,** *15,* 601–606.] doi 10.1134/S1027451021030253.
6. Шалыгина Е.Е., Харламова А.М., Макаров А.В., Каминская Т.П., Шалыгин А.Н. ФТТ. **2018**, *60,* 1693–1698. [Shalygina E.E., Kharlamova A.M., Makarov A.V., Kaminskaya T.P., Shalygin A.N. *Phys. Solid. State.* **2018,** *60,* 1737–1743.] doi 10.1134/S1063783418090287
7. Антипин В.А., Мамыкин Д.А., Лачинов А.Н., Ковалев А.А., Остахов С.С., Салазкин С.Н., Казаков В.П. Хим. высоких энергий. **2010,** *44,* 340–344 [Antipin V.A., Mamykin D.A., Lachinov A.N., Kovalev A.A., Ostakhov S.S., Salazkin S.N., Kazakov V.P. *High Energy Chem.* **2010,** *44,* 311–315.] doi 10.1134/S0018143910040090

8. Антипин В.А., Лачинов А.Н., Мамыкин Д.А., Ковалев А.А., Остахов С.С., Шапошникова В.В., Салазкин С.Н., Казаков В.П. Хим. высоких энергий. **2010,** *44,* 345–347. [Antipin V.A., Lachinov A.N., Mamykin D.A., Kovalev A.A., Ostakhov S.S., Shaposhnikova V.V., Salazkin S.N., Kazakov V.P., *High Energy Chem*. **2010,** *44,* 316–319.] doi 10.1134/S0018143910040107

9. Золотухин М.Г., Ковардаков В.А., Салазкин С.Н., Рафиков С.Р. Высокомол. соед. Сер. А. **1984,** *26,* 1212–1217. [Zolotukhin M.G., Kovardakov V.A., Salazkin S.N., Rafikov S.R. *Polym. Sci. U.S.S.R.* **1984,** *26,* 1355–1361.] doi 10.1016/0032–3950(84)90047–9

10. Zolotukhin M.G., Kozlov V.G., Sorokina Y.L., Sedova E.A., Nefedjev K.V., Gileva N.G. *Angew. Makromol. Chem*. **1993,** *212,* 1–12. doi 10.1002/apmc.1993.052120101

11. Салазкин С.Н., Золотухин М.Г., Ковардаков В.А., Рафиков С.Р., Дубровина Л.В., Гладкова Е.А., Павлова С.-С.А. *Высокомол. соед. Сер.* А. **1987,** *29,* 1431–1436. [Salazkin S.N., Zolotukhin M.G., Kovardakov V.A., Rafikov S.R., Dubrovina L.V., Gladkova Ye.A., Pavlova S.-S.A. *Polym. Sci. U.S.S.R.* **1987,** *29,* 1572–1578.] doi 10.1016/0032–3950(87)90419–9

12. Ковардаков В.А., Золотухин М.Г., *Салазкин С.Н.* Рафиков С.Р. Изв. АН СССР. Сер. хим. **1983,** 941–943. [Kovardakov V.A., Zolotukhin M.G., Salazkin S.N., Rafikov S.R. *Russ. Chem. Bull.* **1983,** *32,* 853–855.] doi 10.1007/BF00953497

13. Крайкин В.А., Кузнецов С.И., Фаттахов Р.К., Мусина З.Н., Салазкин С.Н. *Высокомол. соед. Сер.* А. **2002,** *44,* 1380–1389. [Kraikin V.A., Kuznetsov S.I., Fattakhov R.K., Musina Z.N., Salazkin S.N. *Polym. Sci., Ser. A*. **2002,** *44,* 883–891.]

14. Мусина З.Н., Крайкин В.А., Гилева Н.Г., Ильясова Л.Т., Фатыхов А.А., Кузнецов С.И., Салазкин С.Н. *Высокомол. соед. Сер.* А. **2005,** *47,* 205–212. [Musina Z.N., Kraikin V.A., Gileva N.G., Il'yasova L.T., Fatykhov A.A., Kuznetsov S.I., Salazkin S.N. *Polym. Sci., Ser. A*. **2005,** *47,* 84–89.]

15. Крайкин В.А., Ковардаков В.А., Салазкин С.Н. *Высокомол. соед. Сер.* А. **2001,** *43,* 1399–1406. [Kraikin V.A., Kovardakov V.A., Salazkin S.N. *Polym. Sci., Ser. A*. **2001,** *43,* 885–891.]

16. Colon I., Kwiatkowski G. *J. Polym. Sci. A. Polym. Chem.* **1990,** *28,* 367–383. doi 10.1002/pola.1990.080280212

17. Ueda M., Ichikawa F. *Macromolecules.* **1990,** *23,* 926–930. doi 10.1021/ma00206a003

18. Янгиров Т.А., Гилева Н.Г., Фатыхов А.А., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Крайкин В.А. ЖОрХ. **2022**, *58*, 1000–1006. [Yangirov T.A., Gileva N.G., Fatykhov A.A., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kraikin V.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2022**, *58*, 1254–1259.] doi 10.1134/S1070428022090093

19. Zolotukhin M.G., Panasenko A.A., Sultanova V.S., Sedova E.A., Spirikhin L.V., Khalilov L.M., Salazkin S.N., Rafikov S.R. *Makromol. Chem*. **1985,** *186,* 1747–1753. doi 10.1002/macp.1985.021860902

20. Папков С.П. Равновесие фаз в системе полимер – растворитель. М.: Химия, **1981**, 80–97.

21. Крайкин В.А., Золотухин М.Г., Салазкин С.Н., Рафиков С.Р. *Высокомол. соед. Сер.* А. **1985,** *27,* 422–427. [Kraikin V.A., Zolotukhin M.G., Salazkin S.N., Rafikov S.R. *Polym. Sci. U.S.S.R.* **1985,** *27,* 474–480.] doi 10.1016/0032–3950(85)90032–2

22. Bayer E., Hayat S., Atta-ur-Rahman, Choudhary M.I., Khan K.M., Shah S.T.A, Imran-ul-Haq M., Anwar M.U., Voelter W. *Arzneimittelforschung*. **2005**, *55*, 588–597. doi 10.1055/s-0031–1296909

23. Bhatt M.V., Kamath K.M., Ravindranathan M. *J. Chem. Soc. C*. **1971**, 3344–3347. doi 10.1039/J39710003344

24. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370

25. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of Polydiphenylenephthalide on the Base of 3,3-bis-(4-bromophenyl)phthalide

T. A. Yangirova,*, N. G. Gilevaa, A. A. Fatykhova, E. S. Meshcheryakovab, L. M. Khalilovb, V. A. Kraikina

[a] *Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*
[b] *Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya 141, Ufa, 450075 Russia*
**e-mail: tagiryangirov@gmail.com*

By acylation of bromobenzene with 3-chloro-3-(4-bromophenyl)phthalide, 3,3-bis-(4-bromophenyl) phthalide was synthesized. This compound was used as a monomer for the synthesis of polydiphenylenephthalide by polycondensation according to the Ni(0)-catalyzed coupling reaction. The presented results open up a new approach for the preparation of polyarylenephthalides.

Keywords: 3,3-bis-(4-bromophenyl)phthalide, polydiphenylenephthalide, monomers, coupling reaction, catalysis

УДК 547.022.11

ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПРОЦЕССЕ ГИДРОЛИЗА ТРИГЛИЦЕРИДОВ. СЕЛЕКТИВНОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ОЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ РАПСОВОГО МАСЛА В СУБ- И СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ВОДНЫХ УСЛОВИЯХ

© 2024 г. А. У. Аетов[a], Р. А. Усманов[a], Р. Р. Габитов[a], С. В. Мазанов[a], В. Б. Вольева[b,*], А. В. Рыжакова[b], Р. З. Мусин[c], Ф. М. Гумеров[a], С. Д. Варфоломеев[b]

[a] *ФГБОУ ВО Казанский национальный исследовательский технологический университет, Россия, 420015 Казань, ул. Карла Маркса, 68*

[b] *ФГБУН Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук, Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4*

[c] *ФГБУН Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8*

**e-mail: violetta.voleva@gmail.com*

Поступила в редакцию 14.06.2023 г.
После доработки 23.06.2023 г.
Принята к публикации 26.06.2023 г.

Исследован гидролиз рапсового масла водой в суб- и сверхкритических водных условиях (Т = 573–653 К, p = 30 МПа) на установке периодического действия. В отличие от традиционного гидролиза в гидротермальном процессе происходит *in situ* изменение кислотного состава гидролизата в результате превращения линолевой кислоты в олеиновую с возможностью ее селективного выделения со степенью чистоты, близкой к индивидуальному продукту, не требующему специальной очистки для использования в технических целях. Сформулирован ступенчатый механизм гидротермального процесса на основе анализа продуктов превращения индивидуальной линолевой кислоты.

Ключевые слова: рапсовое масло, вода, суб- и сверхкритическое водное состояние, гидролиз, линолевая кислота, олеиновая кислота, химические трансформации жирных кислот

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Задачей настоящего исследования явилась разработка нового подхода к получению олеиновой кислоты (ОК) из рапсового масла, альтернативного традиционному методу, основанному на каталитическом гидролизе с последующим фракционированием гидролизата для выделения индивидуальной ОК. Актуальность такой задачи определяется возросшей потребностью в ОК, базового продукта в синтезе современных высококачественных смазочных материалов, а также высокими требованиями к экологическим характеристикам органических процессов.

Традиционный метод получения технической ОК имеет ряд существенных недостатков [1–4]. Он отличается высокой трудоемкостью, длительностью процесса, необходимостью очистки от катализатора, образованием значительных количеств загрязненных стоков.

Возможность устранения этих недостатков исследована в рамках гидротермального процесса с осуществлением гидролиза рапсового масла в условиях образования суб- и сверхкритических флюидов (СКФ) воды (СКВ) [5–11].

Использование воды в околокритической области состояния ($T_{кр}$ = 647.1 K, $p_{кр}$ = 22.06 МПа) привлекает особый интерес, что обусловлено изменением ее физико-химических свойств: низкой диэлектрической постоянной и малой прочностью водородных связей. СКВ становится универсальным растворителем, способным растворять органические соединения и газы. Это дает возможность проведения процессов в единой флюидной фазе с высокой концентрацией реагентов и скоростью реакций. Подтверждением этого является сверхкритическое водное окисление с использованием, главным образом, пероксидов и O_2, при котором сложные органические соединения преобразуются в воду и CO_2 в течение нескольких минут [9, 10]. Гидролиз рапсового масла в среде СКВ ранее использован в качестве начальной стадии в двухстадийном методе синтеза биодизельного топлива [12], что привело к значительному ускорению синтеза в целом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения СКФ-гидролиза использованы рапсовое масло первого сорта, вода-дистиллят: n_D^{20} = 1.3329, ρ_4^{25} = 997.1 кг/м^3. Кислотный состав масла, исследованный хроматографически, представлен в табл. 1.

Эксперименты проведены на установке периодического действия [5, 6], позволяющей осуществлять процессы при температуре до 800 K и давлении до 30 МПа. Установка включает систему создания давления, систему измерения температуры и давления в автоклаве, а также регулирование температуры печи.

Система создания давления состоит из реакционной ячейки – автоклава объемом 40 мл и муфельной печи. Давление в автоклаве создается за счет изохорного нагревания смеси веществ. Температура измеряется с точностью ±0.05 K.

Вода и масло при нормальных условиях не смешиваются, что затрудняет проведение процесса гидролиза. Для образования устойчивой водно-масляной эмульсии использовано ультразвуковое эмульгирование реакционной массы эмульгатором марки “UIP 1000HD” фирмы Hielcher (Германия). Ранее ультразвуковое эмульгирование применяли для получения биодизельного топлива в СКФ условиях, при этом увеличивался выход продукта реакции [7]. Эмульсию вода + масло при

Таблица 1. Кислотный состав рапсового масла

Кислота	Формула	Массовая доля кислот,%
Тетрадекановая (миристиновая)	$C_{13}H_{27}COOH$	0.02
Пентадекановая (пентадециловая)	$C_{14}H_{29}COOH$	0.01
Гексадеценовая (пальмитолеиновая)	$C_{15}H_{29}COOH$	0.17
Гексадекановая (пальмитиновая)	$C_{15}H_{31}COOH$	6.46
Октадекадиеновая (линолевая)	$C_{17}H_{31}COOH$	21.69
Октадеценовая (олеиновая)	$C_{17}H_{33}COOH$	67.67
Октадекановая (стеариновая)	$C_{17}H_{35}COOH$	3.12
Эйкозеновая (гондоиновая)	$C_{19}H_{37}COOH$	0.59
Эйкозановая (арахиновая)	$C_{19}H_{39}COOH$	0.22
Докозеновая (эруковая)	$C_{21}H_{41}COOH$	0.02
Докозановая (бегеновая)	$C_{21}H_{43}COOH$	0.03
Тетракозеновая (нервоновая)	$C_{23}H_{45}COOH$	<0.01
Тетракозановая (лигноцериновая)	$C_{23}H_{47}COOH$	<0.01
Σ		100 ± 0.01

заданном объемном соотношении загружали в автоклав до полного заполнения объема. Нужных значений температуры и давления достигали нагреванием автоклава в муфельной печи. В окрестности критической точки термодинамическая система обладает температурной неустойчивостью и при переходе в СКФ-состояние при скоростном изменении температуры реакционная масса достаточно хорошо перемешивается.

Окончание процесса осуществляли резким охлаждением автоклава проточной водой. Гидролизат, представляющий собой двухфазную систему, сливали в мерную пробирку и отстаивали в течение 10–60 мин.

После отстаивания в пробирке наблюдали 2 слоя жидкости: верхний слой содержал смесь жирных кислот, нижний более плотный слой содержал воду. Объемное содержание смеси жирных кислот в гидролизате составляло 31–32% при исходном соотношении смеси вода–масло 2:1. Уменьшение количества жирных кислот вызвано частичным сбросом продукта из ячейки для понижения давления во время эксперимента. Жирнокислотную смесь переводили в этиловые эфиры по ГОСТ 31665–2012 “Масла растительные и жиры животные. Получение метиловых эфиров жирных кислот” [13]. Для анализа использовали газовый хроматограф Trace-1310 (США) с масс-спектрометрическим детектором ISQ, характеристики колонки и температурный режим идентичны [14]. Объем вводимой пробы – 1 мкл, использовали режим с делением потока 1:40. Масс-спектры регистрировали при ионизации электронным ударом с энергией 70 эВ по полному ионному току, диапазон сканирования 30–450 а.е.м. Идентификацию компонентов смеси проводили методом сравнения их масс-спектров с масс-спектрами электронной базы данных NIST-2011 и с масс-спектрами стандартных образцов этиловых эфиров пальмитиновой, линолевой, олеиновой, стеариновой кислот.

В водном слое гидролизата методом жидкостной хроматографии наличие жирных кислот не зарегистрировано. Жидкостной хроматограф серии Flexar фирмы PerkinElmer (США) оснащен диодно-матричным детектором (DAD, PDA, длина волны 254 нм, режим насоса: градиентный), сканирующим детектором УФ/видимого диапазона (UV/Vis), рефрактометрическим детектором, флуоресцентным детектором. Режим съёмки: колонка C18 Bio 150 мм x 4.6 мм x 5 мкм. Объем вводимой пробы 5 мкл. Раствор 25% (об.) вода– 75% (об.) ацетонитрил.

Результаты хроматографического анализа продуктов гидротермальных процессов при соотношении вода–масло 1:1 и 2:1 представлены в табл. 2, 3.

Таблица 2. Состав жирнокислотной фазы гидролизатов в процессах с параметрами p = 30 МПа, время 30 мин, объемное соотношение вода–масло 1:1, T = 573, 623 и 653 K

Время выхода, мин	Соединение	Брутто-формула	Содержание в образце, масс.%		
			573 K	623 K	653 K
26.86	Пальмитиновая кислота	$C_{16}H_{32}O_2$	3.96	0.94	**11.60**
30.46	9,12-Линолевая кислота	$C_{18}H_{32}O_2$	9.50	13.14	9.30
30.76	Олеиновая кислота	$C_{18}H_{34}O_2$	73.20	**82.56**	**66.30**
31.32	Стеариновая кислота	$C_{18}H_{36}O_2$	1.71	1.78	**6.30**
35.92	*цис*-13-Эйкозеновая кислота	$C_{20}H_{38}O_2$			2.50
36.71	Эйкозапентаеновая кислота	$C_{20}H_{40}O_2$			1.60
39.49	Не определенная C_{22}-кислота	C_{22}	0.70	0.35	
41.10	13-Докозеновая кислота	$C_{22}H_{42}O_2$			0.40
42.12	Докозановая кислота	$C_{22}H_{44}O_2$		0.07	0.60
Общее содержание жирных кислот в гидролизатах			89.1	98.8	98.6

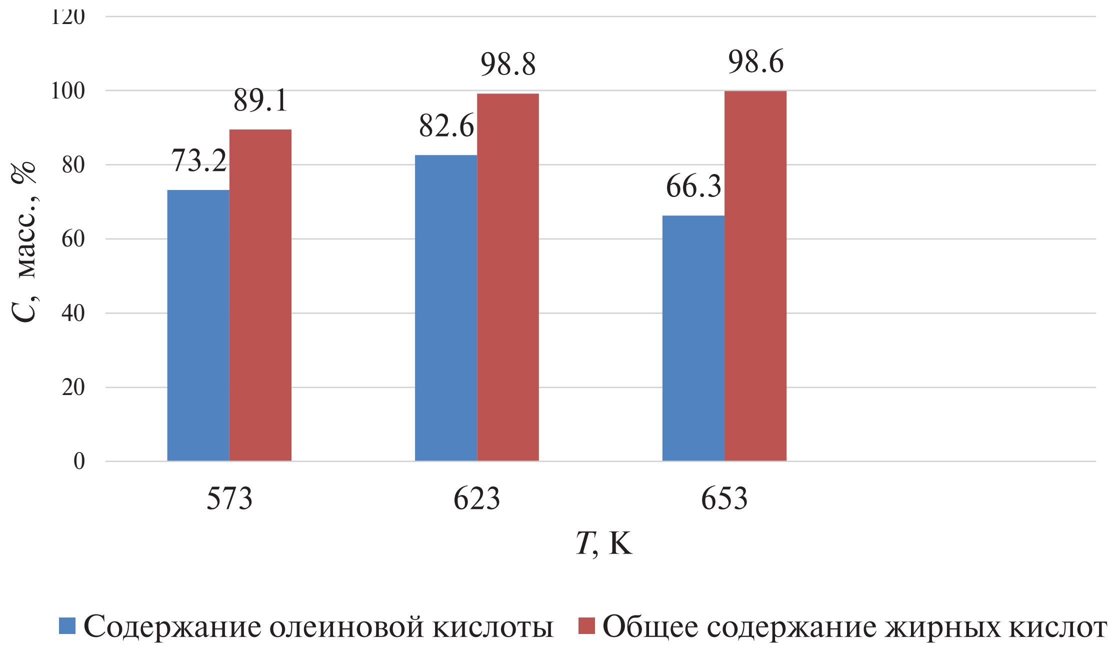


Рис. 1. Влияние температуры на содержание олеиновой кислоты в гидролизатах при объемном соотношении вода–масло 1:1

Таблица 3. Состав жирнокислотной фазы гидролизатов в процессах с параметрами p = 30 МПа, время 30 мин, объемное соотношение вода–масло 2:1, T = 573, 623 и 653 K

Время выхода, мин	Соединение	Брутто-формула	Содержание в образце, масс.%		
			573 K	623 K	653 K
11.08	Октановая кислота	$C_8H_{16}O_2$	0.02		
13.25	*транс*-2-Деценаль	$C_{10}H_{18}O$	0.02		
26.93	Пальмитиновая кислота	$C_{16}H_{32}O_2$	0.58	9.07	15.00
30.41	9,12-Линолевая кислота	$C_{18}H_{32}O_2$	3.02	2.40	4.30
30.72	Олеиновая кислота	$C_{18}H_{34}O_2$	94.90	80.30	70.20
31.32	Стеариновая кислота	$C_{18}H_{36}O_2$	0.43	5.20	3.40
35.92	*цис*-13-Эйкозеновая кислота	$C_{20}H_{38}O_2$		0.80	1.80
36.65	9,12-Диэпоксистеариновая кислота	$C_{18}H_{32}O_4$	0.22		
36.71	Эйкозапентаеновая кислота	$C_{20}H_{40}O_2$		1.00	1.40
38.10	9-Эпоксистеариновая кислота	$C_{18}H_{34}O_3$	0.13	0.50	
39.49	Не определенная C_{22}-кислота	C_{22}	0.42		
41.10	13-Докозеновая кислота	$C_{22}H_{42}O_2$			3.40
Общее содержание жирных кислот в гидролизатах			99.8	99.3	99.5

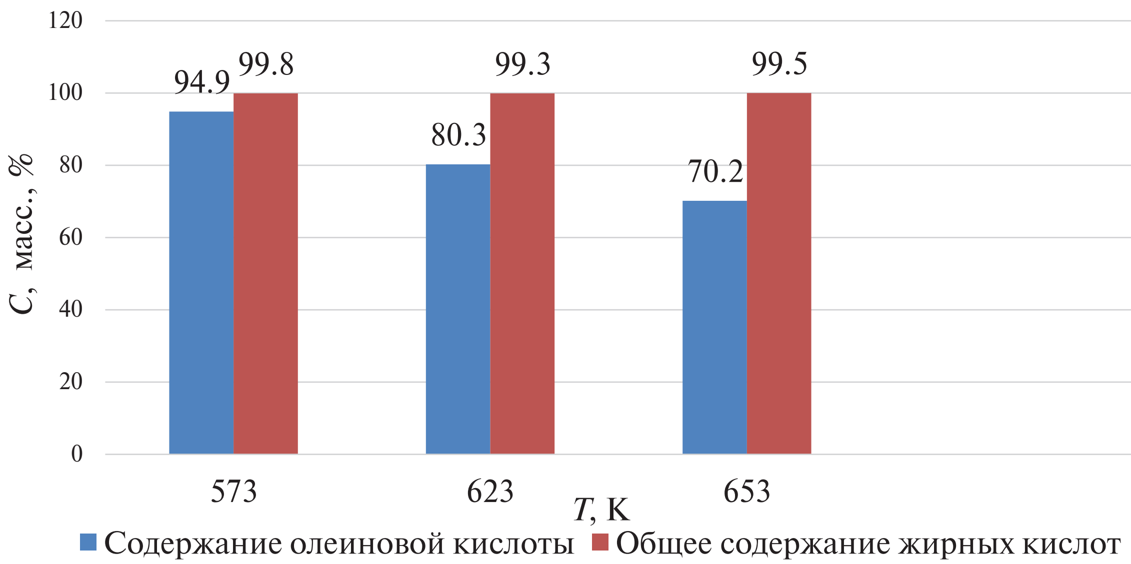


Рис. 2. Влияние температуры на содержание олеиновой кислоты в гидролизатах при объемном соотношении вода–масло 2:1

На основании результатов табл. 2 построены зависимости содержания олеиновой кислоты относительно общего количества жирных кислот в гидролизате от температуры при постоянном давлении 30 МПа, продолжительности процесса 30 мин, объемном соотношении вода–масло 1:1 (рис. 1).

Данные табл. 2 и 3 обобщены на рис. 3, отражающем изменение содержания олеиновой кислоты в гидролизатах в зависимости от температуры при объемном соотношении вода–масло 1:1 и 2:1.

На рис. 4 представлен график зависимости содержания олеиновой кислоты в гидролизатах от длительности процесса при T = 573 K, соотношениях вода–масло 1:1 и 2:1.

Данные рис. 3 и 4 позволяют выделить оптимальные для достижения наибольшего количества олеиновой кислоты в гидролизате параметры: T 573 K, соотношение вода–масло 2:1, длительность процесса 30 мин. Полученный в таком процессе продукт, содержащий 94.9% ОК, может быть использован в технических целях без специальной очистки. Это подтверждено экспериментально на примере прямого окисления гидролизата в азелаиновую кислоту перекисью водорода на поверхности гетерогенного палладиевого катализатора $[Pd(NH_3)_2]Cl_2$, нанесенного на подложку из бемита – оксогидроксида алюминия AlOOH, в соответствии с протоколом, разработанным для промышленного получения азелаиновой кислоты окислением ОК [15]. Из 20 г гидролизата получено 12.7 г азелаиновой кислоты (99.1%) с т.пл. 106.2°C (из этанола), соответствующей температуре плавления эталонного образца. Полученный выход азелаиновой кислоты значительно превышает теоретически возможный при условии сохраняющегося неизменным в гидролизате кислотного состава исходного масла (около 9 г).

Во всех проведенных экспериментах основным компонентом жирнокислотной фазы гидролизатов является олеиновая кислота. В процессе с оптимальными параметрами ее содержание достигает 94.9%, значительно превышая ее содержание в исходном рапсовом масле. При этом практически эквивалентно в гидролизатах падает количество линолевой кислоты. В ходе гидротермального процесса линолевая кислота превращается в олеиновую в результате «гидрирования» одной из ее ненасыщенных связей.

Наиболее вероятным представляется ступенчатый механизм такого превращения, включающий на начальной стадии гидратацию одной из двойных связей линолевой кислоты с образованием гидроксиолеиновой кислоты (OH–OK). При вза-

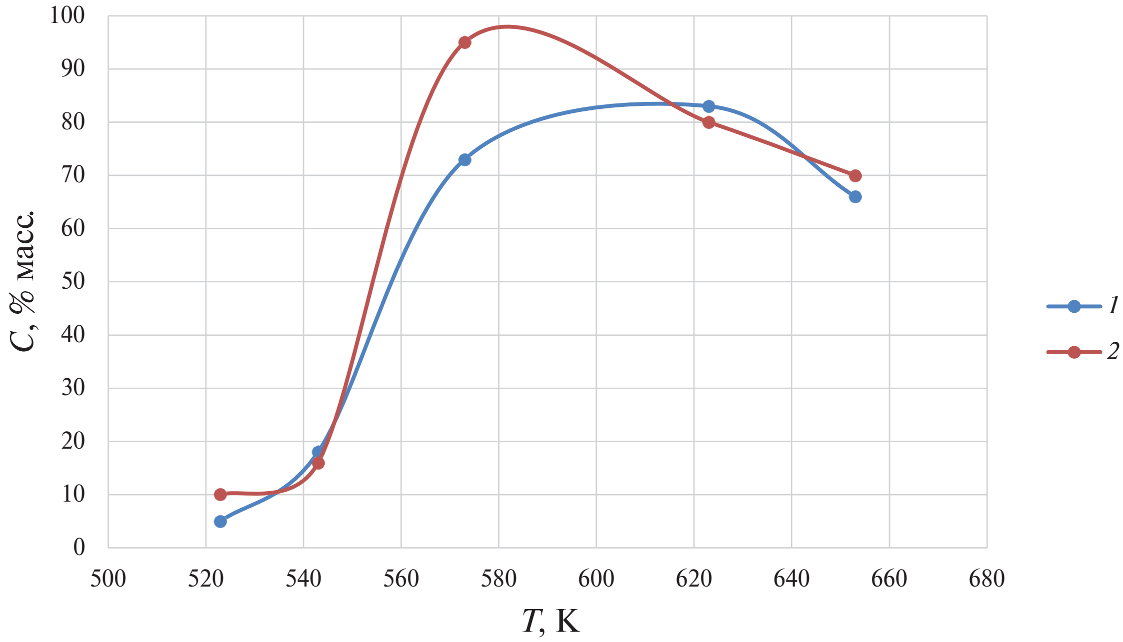


Рис. 3. Влияние температуры на содержание олеиновой кислоты в гидролизатах при соотношениях вода–масло 1:1 (1) и 2:1 (2)

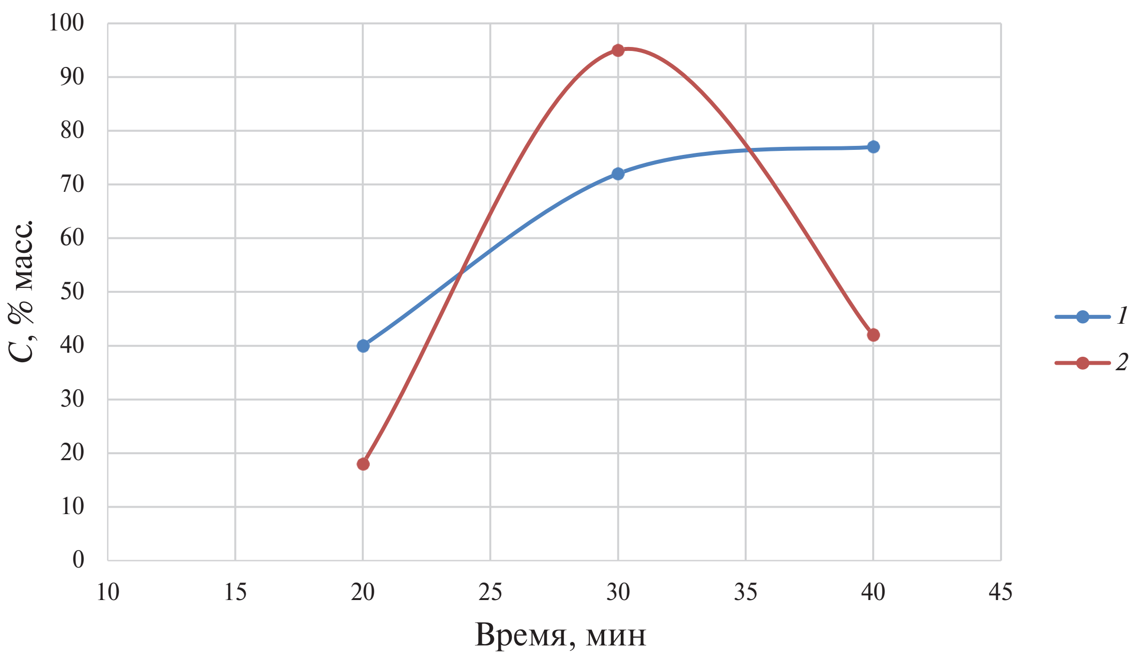


Рис. 4. Влияние длительности процесса на содержание олеиновой кислоты в гидролизатах при температуре 573 K и соотношениях вода–масло 1:1 (1) и 2:1 (2) при постоянном давлении 30 МПа

имодействии с CO, генерирующимся в растворах органических соединений в околокритической воде в отсутствие окислителей [9], OH–OK образует формиат, превращающийся в результате декарбоксилирования в ОК (схема 1).

В подтверждение такой схемы исследован состав продуктов гидротермального превращения индивидуальной линолевой кислоты в процессе с параметрами: *T* 573 K, соотношение вода–кислота 3:1, p = 30 МПа, время 30 мин. Основным компонентом жирнокислотной фазы гидролизата является OH–OK (86.10%), остальные компоненты представлены в табл. 4.

Балластные вещества в гидролизате практически отсутствуют. Зарегистрировано незначительное количество (0.02%) октилформиата.

Таким образом, в проведенном эксперименте зафиксирован факт участия в гидротермальном процессе гидратированного интермедиата – OH–OK.

Предложенный механизм реакции подтверждает также ключевую роль соотношения вода–масло, так как вода расходуется не только на гидролиз триглицерида, но и на гидратацию двойных связей непредельных кислот. При избытке воды подавляются нежелательные побочные процессы с образованием балластных веществ. В то же время менее эффективно осуществляются следующие за гидратацией стадии образования формиата и превращения в целевую ОК, по-видимому, вследствие более низкой концентрации органического субстрата и недостаточного количества CO.

В системе с минимальным количеством воды при гидролизе рапсового масла с соотношением вода–масло 1:1 максимально достигнутое содержание ОК не превышает 82%. При недостатке воды процесс становится менее селективным, снижается степень конверсии линолевой кислоты, увеличивается температура ее гидратации, необходимой для увеличения количества ОК. Предельные кислоты – стеариновая и пальмитиновая – подвергаются структурной деструкции с образованием продуктов некислотной природы, главным образом изомерных олефинов и альдегидов C_6–C_9 в количествах 0.01–0.03%. Соответсвенно этому общее содержание жирных кислот в гидролизатах составляет несколько меньше 100% (рис. 1). В этой серии экспериментов неожиданное на первый взгляд появление в более жестких температурных условиях стеариновой и пальмитиновой кислот в количествах, значительно превышающих их содержание в исходном масле, является результатом «гидрирования» не только линолевой, но и олеиновой кислоты с превращением ее в стеариновую и далее в пальмитиновую, образующуюся в результате термолитического сокращения углеродного скелета стеариновой кислоты. С этим согласуется снижение количества ОК в гидролизатах (с 82.56 до 66.30%), практически эквивалентное суммарному содержанию стеариновой и пальмитиновой кислот (11.60 + 6.30%, табл. 2). Сведений о специальном исследовании механизма превращения стеариновой кислоты в пальмитиновую с сокращением углеродного скелета на 2 атома в литературе нами не обнаружено, однако по аналогии с β-процессом биохимического окисления высших жирных кислот с четным числом атомов углерода естественно предположить, что C_2-фрагмент отщепляется в виде уксусной кислоты. В биологических системах это отщепление осуществляется

Таблица 4. Состав продуктов гидротермального превращения линолевой кислоты в процессе с параметрами p = 30 МПа, время 30 мин, объемное соотношение вода–кислота 3:1, *T* = 573 K

Соединение	Содержание в образце, масс.%
Пальмитиновая кислота	1.19
Линолевая кислота	1.88
Олеиновая кислота	8.14
Стеариновая кислота	2.65
Гидроксиолеиновая кислота, OH–OK	86.10
Σ	99.96

Схема 1

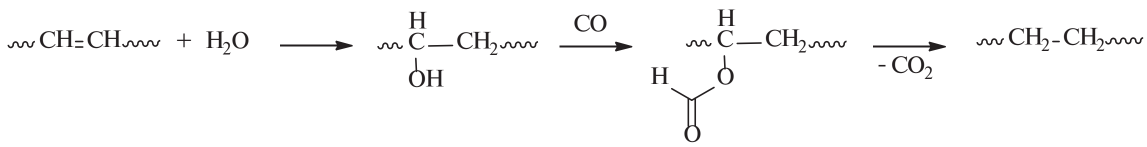


Схема 2

$$RCH_2CH_2COOH \longrightarrow RCH: + CH_3COOH \xrightarrow{2H_2O} RCOOH + 2H_2 \qquad R = Alk$$

при участии ферментов [16], в гидротермальном процессе ведущую роль играет вода, при взаимодействии которой с оставшимся фрагментом образуется новая кислота и водород (схема 2).

Образование водорода в превращениях органических соединений характерно для гидротермальных процессов [9].

Для получения максимального выхода ОК наблюдаемая фрагментация является нежелательным процессом, приводящим к образованию балластных веществ. Однако такой процесс представляет интерес как основа для разработки альтернативной утилизации загрязненных органическими соединениями стоков с окислением загрязнителей не до CO_2 и воды, а до практически полезной уксусной кислоты.

Таким образом, совокупность представленных в таблицах и на рисунках данных свидетельствует о том, что для достижения максимального выхода олеиновой кислоты необходимо точное соблюдение экспериментально установленных оптимальных параметров процесса. При этом условии специфичный для СКВ гидротермальный процесс превращает рапсовое масло в источник значительно большего количества олеиновой кислоты

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гидротермальный процесс переработки рапсового масла позволяет непосредственно в ходе гидролиза достичь высокой степени селективности выделения олеиновой кислоты, близкой к индивидуальному продукту, что экономически более предпочтительно, чем традиционный гидролиз.

В гидротермальном процессе происходит качественное изменение состава гидролизатов в результате превращения *in situ* линолевой кислоты в олеиновую.

БЛАГОДАРНОСТИ

Результаты исследований получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Наноматериалы и нанотехнологии» Казанского национального исследовательского технологического университета при финансовой поддержке проекта Минобрнауки России в рамках гранта № 075–15–2021–699.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аетов Алмаз Уралович, https://orcid.org/0000–0002–9371–332X

Усманов Рустем Айтуганович, ORCID: http://orcid.org/0000–0001–7007–0328

Габитов Радиф Ракибович, ORCID: http://orcid.org/0000–0003–4873–8496

Мазанов Сергей Валерьевич, ORCID: http://orcid.org/0000–0002–1718–5262

Вольева Виолетта Борисовна, к.х.н., ORCID: http://orcid.org/0000–0002–7034–7486

Рыжакова Анастасия Владимировна, ORCID: http://orcid.org/0000–0002–5063–0065

Мусин Рашид Загитович, ORCID: http://orcid.org/0000–0003–4526–4221

Гумеров Фарид Мухамедович, ORCID: http://orcid.org/0000–0002–3806–2165

Варфоломеев Сергей Дмитриевич, ORCID: http://orcid.org/0000–0003–2793–0710

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xiao H., Li Y., Wang H.J. *Applied Energy*. **2019**, 1–10. doi 10.1016/j.apenergy.2017.05.013
2. Терещук Л.В., Старовойтова К.В., Лобова Т.В., Чуглина К.С. *Техника и технол. пищевых производств*. **2013**, 2, 1–6.
3. Арутюнян Н.С., Аришева Е.А., Янова Л.И. *Технология переработки жиров*. М.: Агропромиздат, **1985**. 368 с.
4. Шеламова С.А. Дис. докт. техн. наук. М. **2012**.
5. Usmanov R.A., Gumerov F.M., Gabitov F.R., Zaripov Z.I., Shamsetdinov F.N., Abdulagatov I.M. *Liquid Fuels: Types, Properties and Production*. New York: Nova Science Publisher, **2012**, 99–146.
6. Biktashev Sh.A., Usmanov R.A., Gabitov R.R., Gazizov R.A., Gumerov F.M., Gabitov F.R., Abdulagatov I.M., Yarullin R.S., Yakushev I.A. *Biomass and Bioenergy*. **2011**, *35*, 7, 2999–3011. doi 10.1016/j.biombioe.2011.03.038
7. Усманов Р.А., Габитов Р.Р., Бикташев Ш.А., Шамсетдинов Ф.Н., Гумеров Ф.М., Габитов Ф.Р., Зарипов З.И., Газизов Р.А., Яруллин Р.С., Якушев И.А. Сверхкритические флюиды: теория и практика. **2011**, *6*, 3, 45–61.
8. Mazanov S.V., Gabitova A.R., Usmanov R.A., Gumerov F.M., Labidi S., Amar M.B., Passarello J. Ph., Kanaev A., Volle F., Le Neindre B. *J. Supercritical Fluids*. **2016**. *118*, 107–118. doi 10.1016/j.supflu.2016.07.009
9. Галкин А.А., Лунин В.В. Успехи хим. **2005**, *74*, 1, 24–40.
10. Калиничев А.Г. Экология и промышленность России. М. ООО «Калвис» **1998**, 12–16.
11. Ramirez E., Zgarni S., Larrayoz M.A., Recasens F. *Engineering Life Sci*. **2002**, *2*, 9, 257–264. doi 10.1002/1618–2863(20020910)2:9<257:: AID-ELSC257>3.0.CO;2–6
12. Kusdiana D., Saka S. *Appl. Biochem. Biotechnol*. **2004**, *115*, 781–791. doi 10.1385/ABAB:115:1–3:0781
13. ГОСТ 31665–2012 Масла растительные и жиры животные. Получение метиловых эфиров жирных кислот (Переиздание) от 28 июня **2013,** docs.cntd.ru
14. Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Коверзанова Е.В., Курковская Л.Н., Усманов Р.А., Гумеров Ф.М. ЖОрХ. **2015,** *51*, 7, 935–938. [Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Koverzanova E.V., Kurkovskaya L.N., Usmanov R.A., Gumerov F.M. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 7, 915–917.] doi 10.1134/S1070428015070039
15. **Гордиенко А.А**. Дис. канд. *хим. наук*. М. **2015**.
16. Варнер Дж., Боннер Д. Биохимия растений. М.: Мир, **1968**.

Chemical Transformations of Fatty Acids in the Process of Triglyceride Hydrolysis. Selective Isolation of Oleic Acid from Rapeseed oil Under Sub- and Supercritical Water Conditions

A. U. Aetov[a], R. A. Usmanov[a], R. R. Gabitov[a], S. V. Mazanov[a], V. B. Vol'eva[b,*], A. V. Ryzhakova[b], R. Z. Musin[c], F. M. Gumerov[a], and S. D. Varfolomeev[b]

[a] *Kazan National Research Technological University, ul. Karla Marksa, 68, Kazan, 420015 Russia*
[b] *N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia*
[c] *A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, ul. Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia*
**e-mail: violetta.voleva@gmail.com*

The results of a study of the rapeseed oil hydrolysis with water under sub- and supercritical water conditions ($T=573–653$ K, $p=30$ MPa) with the use of batch plant are presented. Unlike the traditional hydrolysis in the hydrothermal process in situ, the acid compositions of the hydrolysates change as a result of linolic acid transformation into oleic acid with the possibility of its selective isolation with a degree of purity close to an individual product that does not require special purification for technical purposes.

Keywords: rapeseed oil, water, sub- and supercritical water conditions, hydrolysis, linoleic acid, oleic acid; chemical transformation of fatty acids

УДК 547.745 +547.853.5

СИНТЕЗ СПИРО[ПИРРОЛ-2,5'-ПИРРОЛО[2,3-D]ПИРИМИДИНОВ] ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С 6-АМИНОУРАЦИЛОМ

© 2024 г. А. И. Кобелев, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
**e-mail: koh2@psu.ru*

Поступила в редакцию 05.06.2023 г.
После доработки 15.06.2023 г.
Принята к публикации 17.06.2023 г.

3-Ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионом с образованием 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиарил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6' (1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраонов, структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. Описан простой способ конструирования труднодоступной гетероциклической системы спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидина].

Ключевые слова: гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы, пирролобензоксазинтрионы, 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, аминоурацил, спиро[пиррол-2,3'-пирролы], спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидины], РСА

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Каркас пирроло[2,3-*d*]пиримидина входит в состав веществ, обладающих противомикробной активностью [1], активностью в отношении аденозиновых рецепторов [2–4], цитотоксической активностью [5]. Реакция 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (ПБТ) с аминоурацилом не изучена, а на основе анализа ранее проведенных исследований [6] в результате этой реакции можно ожидать образования труднодоступной системы спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидина].

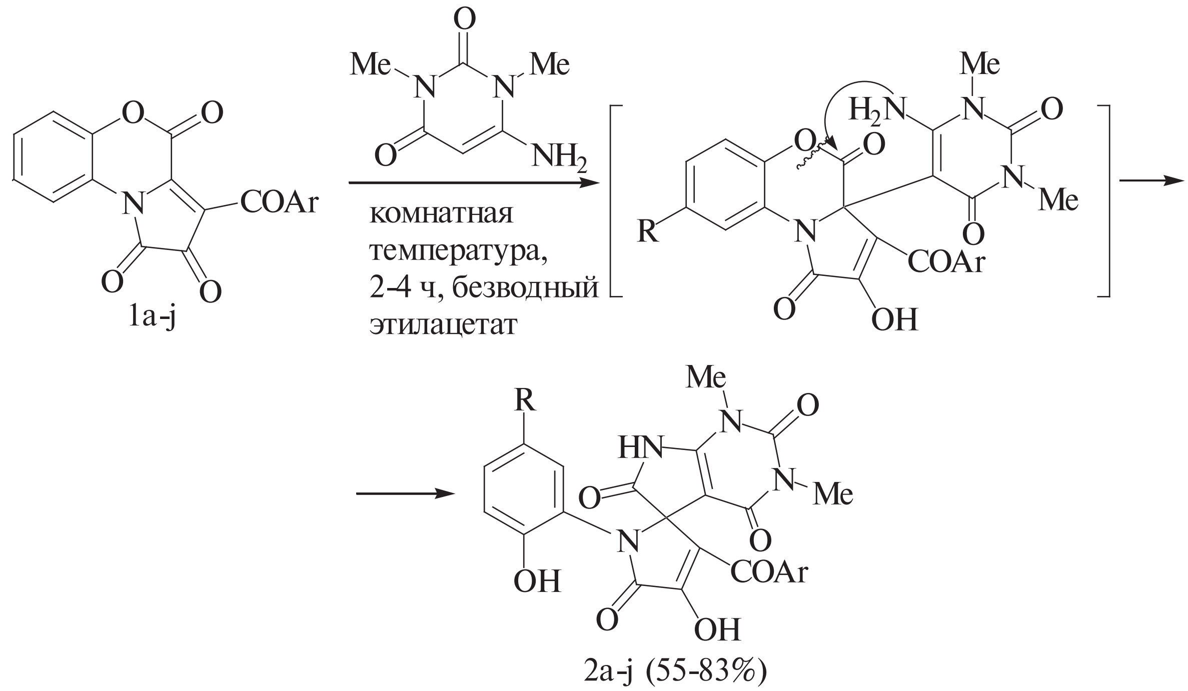
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При перемешивании раствора 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **1a–j** и 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (1,3-диметил-6-аминоурацила) в соотношении 1:1 в сухом этилацетате при комнатной температуре в течение 2–4 ч (до исчезновения фиолетовой окраски исходных соединений **1**) получены 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиарил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6' (1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраоны **2a–j** (схема). Структура синтезируемых соединений подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединения **2a** (рисунок).

Соединения **2a–j** – бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, ацетоне, 1,4-диоксане, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, хлороформе, этилацетате, 1,2-дихлорэтане, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) при наличии енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа(III).

В спектрах ИК соединений **2a–j**, снятых в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют поло-

Схема 1



Соединение	Ar	R	Выход, %
2a	Ph	H	75
2b	Ph	Cl	83
2c	C_6H_4Cl-4	H	67
2d	C_6H_4OMe-4	H	74
2e	C_6H_4Br-4	H	63
2f	Ph	Br	76
2g	Ph	CH_3	81
2h	C_4H_6F-4	H	80
2i	C_4H_6Me-4	H	81
2j	C_4H_6OEt-4	H	55

сы валентных колебаний групп OH, NH (3068–3454 см$^{-1}$), лактамных карбонильных C$^{2'}$=O, C^{5}=O, C$^{5'}$=O, C$^{6'}$=O (1700–1791 см$^{-1}$) и ароильной карбонильной группы (1679–1694 см$^{-1}$).

В спектрах ЯМР^{1}H соединений **2a–j**, записанных в растворе в ДМСО-d_6, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют уширенные синглеты протонов группы NH, фенольной группы OH, енольной группы OH в областях 9.00–9.86, 11.85–11.99, 12.12–12.54 м.д.

В спектрах ЯМР^{13}C соединений **2a–j**, записанных в растворах в ДМСО-d_6, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода (δ_C): C_{spiro} (70.2–70.9 м.д.), ароильной карбонильной группы C(Ar)=O (187.4–189.6 м.д.).

Соединение **2a** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе тригональной сингонии в виде сольвата с ДМСО (рисунок, молекулы ДМСО не изображены). На одну молекулу соединения **2a** приходится более одной молекулы ДМСО, однако при уточнении локализована только одна из них, остальные сильно разупорядочены вследствие нахождения в частных положениях и удалены с использованием процедуры SQUEEZE в программе PLATON [7]. За счет межмолекулярных водородных связей (МВС) N^2–H^2···O^4 [1–x, 1–y, 1–z] молекулы образуют центросимметричные димеры. Гидроксильные группы, вероятно, участвуют в образовании МВС с молекулами ДМСО.

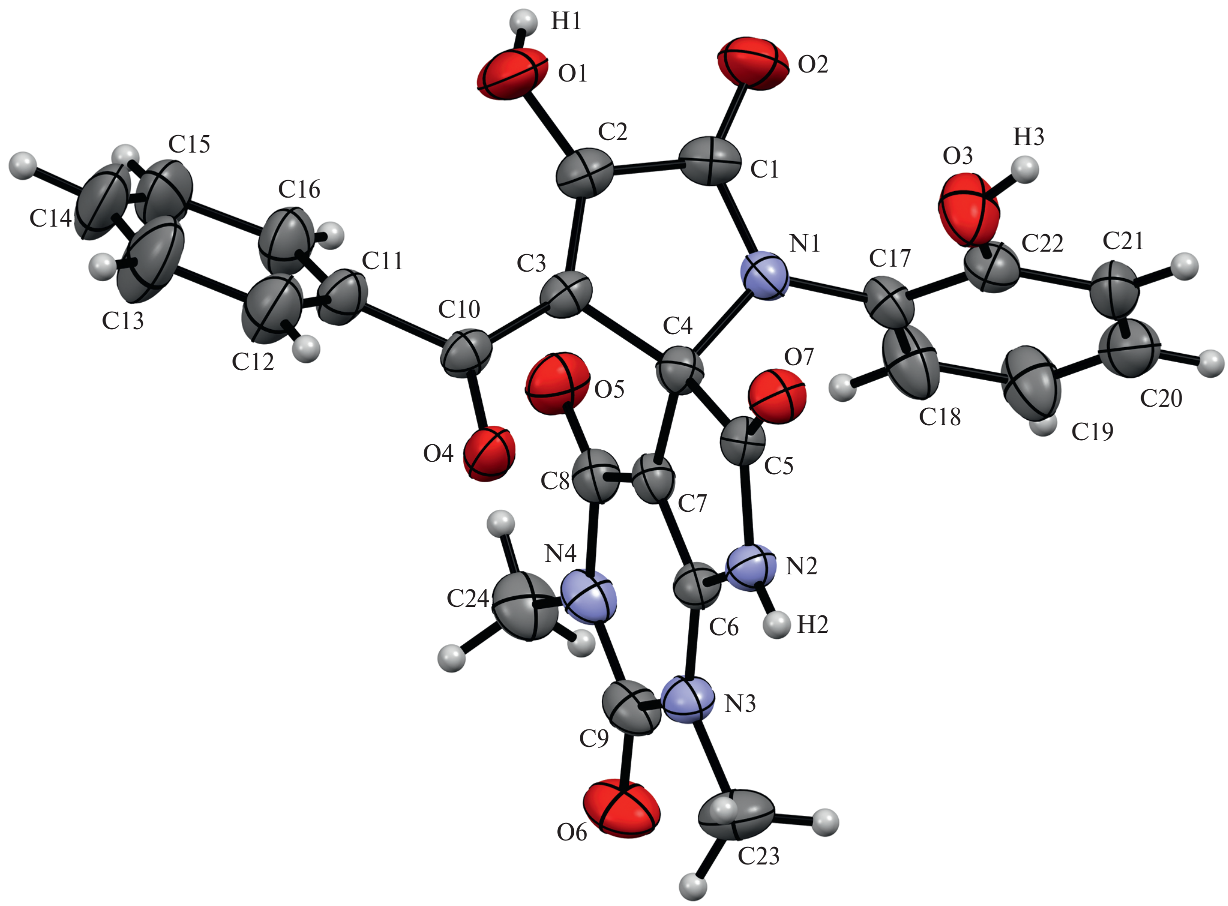


Рис. Общий вид молекулы 3-бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6' (1H,1'H,3'H,7'H)-тетраона (2a) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности

Образование соединений **2a–j** происходит, по-видимому, вследствие присоединения по Михаэлю группы C^5H аминоурацила к атому углерода C^{3a} пирролдионов **1a–j** с последующей внутримолекулярной атакой аминогруппой карбонильной группы C^4=O и разрыва связи C^4–O^5 бензоксазинового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD400 (Швейцария) [рабочая частота 400 МГц (^{1}H) и 100 МГц (^{13}C)] в ДМСО-d_6, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м.д. для ядер ^{1}H, 39.5 м.д. для ядер ^{13}C) в ДМСО-d_6. ИК-спектры записывали на спектрофотометре Spectrum Two (PerkinElmer, США) в виде пасты в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Оптимизацию условий реакций проводили методом *ультра*-ВЭЖХ (на приборе Waters ACQUITY UPLC I–Class (США), колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм), подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA eλ Detector (спектральный диапазон 230–780 нм), масс-детектор Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных или отрицательных ионов, температура источника 150 °C, напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 150–300 °C. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F_{254} (Германия), элюенты – метанол, этилацетат, этилацетат–метанол, 3:1, проявляли парами йода и УФ излучением 254 нм. Исходные пирролобензоксазинтрионы **1** синтезированы взаимодействием соответствующих гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанным методикам [8]. 6-Амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион – коммерчески доступный реагент.

РСА выполнен на монокристальном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором (MoKα-излучение, 295(2) K, ω-сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [9]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [10] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [11] с графическим интерфейсом OLEX2 [12]. Атомы водорода группы NH и енольной группы OH уточнены независимо. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Сингония кристалла ($C_{24}H_{18}N_4O_7{\cdot}xC_2H_6OS$) тригональная, пространственная группа *R*-3, *a* 25.698(4) Å, *b* 25.698(4) Å, *c* 21.853(4) Å, *V* 12498(5) Å^3, *Z* 18, $d_{выч}$ 1.321 г/см^3, μ 0.171 мм$^{-1}$. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.1040 [для 2967 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.3430 (для всех 6875 независимых отражений, R_{int} 0.0672), *S*1.015. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC2266267 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/structures

4-Гидрокси-3-бензоил-1-(2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2a). К раствору 0.100 г (0.3 ммоль) пирролдиона **1a** в 5 мл сухого этилацетата прибавляли 0.049 г (0.3 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила, перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **1a**), образовавшийся осадок соединения **2a** отфильтровывали. Выход 0.112 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 213–215 °C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3433, 3319, 3197 (OH, NH), 1781, 1734, 1712 ($C^{2'}$=O, C^5=O, $C^{4'}$=O, $C^{6'}$=O), 1687 (COPh). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.05 с (3H, CH_3), 3.27 с (3H, CH_3), 6.87–6.94 м (2H, $H_{аром}$), 7.23 д.д (1H, *J* 8.8, 2.4 Гц, $H_{аром}$), 7.45–7.53 м (2H, $H_{аром}$), 7.56–7.62 м (1H, $H_{аром}$), 7.71 д (2H, *J* 7.3 Гц, $H_{аром}$), 9.83 уш.с (1H), 11.98 уш.с (1H), 12.36 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.1 (CH_3), 31.3 (CH_3), 70.3, 83.2, 117.0, 118.1, 121.5, 122.3, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 129.1, 129.8, 132.6, 137.5, 150.6, 152.3, 154.0, 155.2, 156.8, 165.5, 174.4, 189.1 (<u>C</u>OPh). $C_{24}H_{18}N_4O_7$. Вычислено,%: C60.76; H 3.82; N11.81. Найдено,%: C60.75; H 3.83; N11.82.

Соединения **2a–j** синтезировали аналогично.

4-Гидрокси-3-бензоил-1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2b). Получен из раствора 0.100 г (0.28 ммоль) пирролдиона **1b** и 0.044 г (0.28 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.119 г (83%), бесцветные кристаллы, т.пл. 211–213 °C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3430, 3301, 3226 (OH, NH), 1778, 1740, 1725, 1712 ($C^{2'}$=O, C^5=O, $C^{4'}$=O, $C^{6'}$=O), 1690 (COPh). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.06 с (3H, CH_3), 3.26 с (3H, CH_3), 6.71 д (1H, *J* 1.5 Гц, $H_{аром}$), 6.77 д (1H, *J* 8.3 Гц, $H_{аром}$), 6.97 д.д (1H, *J* 8.3, 1.5 Гц, $H_{аром}$), 7.45–7.52 м (2H, $H_{аром}$), 7.56–7.62 м (1H, $H_{аром}$), 7.69–7.75 м (2H, $H_{аром}$), 9.00 уш.с (1H), 11.92 уш.с (1H), 12.35 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 70.3, 83.6, 116.5, 116.6, 120.9, 127.6, 128.0 (2C), 128.7 (2C), 129.7, 130.4, 132.5, 137.6, 150.6, 152.3, 152.6, 155.0, 157.0, 165.3, 174.6, 189.1 (<u>C</u>OPh). $C_{24}H_{17}ClN_4O_7$. Вычислено,%: C56.65; H 3.37; N11.01. Найдено,%: C56,67; H 3.38; N11.03.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-хлорбензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2c). Получен из раствора 0.100 г (0.28 ммоль) пирролдиона **1c** и 0.044 г (0.28 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.096 г (67%), бесцветные кристаллы, т.пл. 219–221 °C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3449, 3301, 3265 (OH, NH), 1784, 1762, 1742, 1710 ($C^{2'}$=O, C^5=O, $C^{4'}$=O, $C^{6'}$=O), 1694 (COAr). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.06 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3), 6.73–6.81 м (1H, $H_{аром}$), 6.89 т (2H, *J* 7.8 Гц, $H_{аром}$), 7.17 т (1H, *J* 7.3 Гц, $H_{аром}$), 7.57 д (2H, *J* 8.3 Гц, $H_{аром}$), 7.71 д (2H, *J* 8.3 Гц, $H_{аром}$), 9.36 уш.с (1H), 11.89 уш.с (1H), 12.41 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 70.2, 83.5, 116.3, 116.7, 118.9, 121.2, 128.3 (2C), 129.4, 129.9, 130.5 (2C), 136.3, 137.4, 150.6, 153.2, 154.6, 155.0, 156.9, 165.1, 174.3, 187.8 (<u>C</u>OAr). $C_{24}H_{17}ClN_4O_7$. Вычислено,%: C56.65; H 3.37; N11.01. Найдено,%: C56.62; H 3.40; N10.98.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-метоксибензоил)-1',3'-диметилспиро[пир-

рол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2d). Получен из раствора 0.100 г (0.29 ммоль) пирролдиона **1d** и 0.044 г (0.29 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.107 г (74%), бесцветные кристаллы, т.пл. 212–215 °С (разл., этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3454, 3248, 3070 (OH, NH), 1781, 1765, 1736, 1713 (C$^{2'}$=O, C^{5}=O, C$^{4'}$=O, C$^{6'}$=O), 1688 (COAr). Спектр ЯМР^{1}Н, δ, м.д.: 3.05 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3), 3.84 с (3H, OCH_3), 6.72–6.80 м (1H, $H_{аром}$), 6.89 т (2H, *J* 9.3 Гц, $H_{аром}$), 7.02 д (2H, *J* 8.3 Гц, $H_{аром}$), 7.16 т (1H, *J* 7.3 Гц, $H_{аром}$), 7.74 д (2H, *J* 8.8 Гц, $H_{аром}$), 9.30 уш.с (1H), 11.85 уш.с (1H), 12.13 уш.с (1H). Спектр ЯМР^{13}С, δ, м.д.: 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 55.4 (OCH_3), 70.4, 83.5, 113.4 (2C), 116.7, 117.2, 118.9, 121.3, 129.5, 129.8, 130.0, 131.3 (2C), 150.6, 151.3, 154.6, 155.0, 156.9, 163.0, 165.4, 174.5, 187.5 (<u>C</u>OAr). $C_{25}H_{20}N_4O_8$. Вычислено,%: C59.52; H 4.00; N11.11. Найдено,%: C59.54; H 3.99; N11.09.

3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2e). Получен из раствора 0.100 г (0.25 ммоль) пирролдиона **1e** и 0.039 г (0.25 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.088 г (63%), бесцветные кристаллы, т.пл. 215–216 °С (разл., этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3445, 3253 (OH, NH), 1784, 1762, 1740, 1709 (C$^{2'}$=O, C^{5}=O, C$^{4'}$=O, C$^{6'}$=O), 1693 (COAr). Спектр ЯМР^{1}Н, δ, м.д.: 3.06 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3), 6.73–6.80 м (1H, $H_{аром}$), 6.89 т.д (2H, *J* 7.9, 1.2 Гц, $H_{аром}$), 7.13–7.20 м (1H, $H_{аром}$), 7.61–7.66 м (2H, $H_{аром}$), 7.69–7.75 м (2H, $H_{аром}$), 9.36 уш.с (1H), 11.89 уш.с (1H), 12.50 уш.с (1H). Спектр ЯМР^{13}С, δ, м.д.: 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 70.2, 83.5, 116.2, 116.7, 118.9, 121.1, 126.5, 129.4, 129.9, 130.6 (2C), 131.2 (2C), 136.6, 150.6, 153.2, 154.6, 155.0, 156.9, 165.1, 174.3, 188.0 (<u>C</u>OAr). $C_{24}H_{17}BrN_4O_7$. Вычислено,%: C52.10; H 3.10; N10.13. Найдено,%: C52.12; H 3.13; N10.08.

3-Бензоил-1-(5-бром-2-гидроксифенил)-4-гидрокси-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2f). Получен из раствора 0.100 г (0.25 ммоль) пирролдиона **1f** и 0.039 г (0.25 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.106 г (76%), бесцветные кристаллы, т.пл. 215–217 °С (разл., этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3433, 3300, 3225 (OH, NH), 1786, 1778, 1737, 1712 (C$^{2'}$=O, C^{5}=O, C$^{4'}$=O, C$^{6'}$=O), 1690 (COPh). Спектр ЯМР^{1}Н, δ, м.д.: 3.05 с (3H, CH_3), 3.27 с (3H, CH_3), 6.86 д (1H, *J* 8.8 Гц, $H_{аром}$), 7.03 д (1H, *J* 2.4 Гц, $H_{аром}$), 7.34 д.д (1H, *J* 8.8, 2.9 Гц, $H_{аром}$), 7.46–7.52 м (2H, $H_{аром}$), 7.56–7.62 м (1H, $H_{аром}$), 7.69–7.74 м (2H, $H_{аром}$), 9.86 уш.с (1H), 11.99 уш.с (1H), 12.43 уш.с (1H). Спектр ЯМР^{13}С, δ, м.д.: 27.1 (CH_3), 31.3 (CH_3), 70.3, 83.2, 108.7, 117.0, 118.6, 122.7, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 132.0, 132.6 (2C), 137.4, 150.6, 152.3, 154.4, 155.2, 156.8, 165.5, 174.3, 189.1 (<u>C</u>OPh). $C_{24}H_{17}BrN_4O_7$. Вычислено,%: C52.10; H 3.10; N10.13. Найдено,%: C52.08; H 3.14; N10.15.

3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2g). Получен из раствора 0.100 г (0.30 ммоль) пирролдиона **1g** и 0.047 г (0.30 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.119 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 246–248 °С (разл., этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3353, 3125 (OH, NH), 1776, 1719, 1700 (C$^{2'}$=O, C^{5}=O, C$^{4'}$=O, C$^{6'}$=O), 1679 (COPh). Спектр ЯМР^{1}Н, δ, м.д.: 2.13 с (3H, CH_3), 3.06 с (3H, CH_3), 3.26 с (3H, CH_3), 6.71 д (1H, *J* 1.5 Гц, $H_{аром}$), 6.77 д (1H, *J* 8.3 Гц, $H_{аром}$), 6.97 д.д (1H, *J* 8.3, 1.5 Гц, $H_{аром}$), 7.45–7.53 м (2H, $H_{аром}$), 7.56–7.62 м (1H, $H_{аром}$), 7.69–7.74 м (2H, $H_{аром}$), 9.00 уш.с (1H), 11.92 уш.с (1H), 12.32 уш.с (1H). Спектр ЯМР^{13}С, δ, м.д.: 20.3 (CH_3), 27.7 (CH_3), 31.8 (CH_3), 70.9, 84.2, 117.1, 117.2, 121.5, 128.1, 128.6 (2C), 129.3 (2C), 130.2, 131.0, 133.1, 138.1, 151.2, 152.9, 153.2, 155.6, 157.5, 165.9, 175.2, 189.6 (COPh). $C_{25}H_{20}N_4O_7$. Вычислено,%: C61.47; H 4.13; N11.47. Найдено,%: C61.45; H 4.15; N11.49.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-фторбензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2h). Получен из раствора 0.100 г (0.29 ммоль) пирролдиона **1h** и 0.046 г (0.29 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.117 г (80%), бесцветные кристаллы, т.пл. 217–219 °С (разл., этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3425, 3227 (OH, NH), 1781, 1739, 1711 (C^{2}=O, C^{4}=O, C^{7}=O), 1691 (COAr). Спектр ЯМР^{1}Н, δ, м.д.: 3.06 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3), 6.73–6.80 м (1H, $H_{аром}$), 6.85–6.93 м (2H, $H_{аром}$), 7.14–7.20 м (1H, $H_{аром}$), 7.33 т (2H, *J* 8.8 Гц, $H_{аром}$), 7.74–7.82 м (2H, $H_{аром}$), 9.35 уш.с (1H), 11.88 уш.с (1H), 12.54 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 70.2, 83.5, 115.2 д (*J* 20.0 Гц, 2C), 116.5, 116.7, 118.9, 121.2, 129.4, 129.9, 131.6 д (*J* 9.5 Гц, 2C), 134.1 д (*J* 2.8 Гц), 150.6, 152.8, 154.6, 155.0, 156.9, 164.3 (*J* 251.2 Гц), 165.2, 174.4, 187.6 (C̲OAr). $C_{24}H_{17}N_4O_7F$. Вычислено,%: C58.54; H 3.48; N11.38. Найдено,%: C58.50; H 3.45; N11.40.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-метилбензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2i). Получен из раствора 0.100 г (0.30 ммоль) пирролдиона **1i** и 0.047 г (0.30 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.119 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 214–216 °C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3454, 3160 (OH, NH), 1782, 1767, 1738, 1711 (C$^{2'}$=O, C^5=O, C$^{4'}$=O, C$^{6'}$=O), 1688 (COAr). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 3.05 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3), 6.73–6.80 м (1H, $H_{аром}$), 6.86–6.93 м (2H, $H_{аром}$), 7.13–7.20 м (1H, $H_{аром}$), 7.29 д (2H, *J* 8.3 Гц, $H_{аром}$), 7.63 д (2H, *J* 7.8 Гц, $H_{аром}$), 9.32 с (1H), 11.87 уш.с (1H), 12.22 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.1 (CH_3), 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 70.3, 83.5, 116.7, 116.9, 118.9, 121.3, 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.4, 129.8, 134.9, 143.0, 150.6, 152.1, 154.6, 155.0, 156.8, 165.4, 174.4, 188.7 (C̲OAr). $C_{25}H_{20}N_4O_7$. Вычислено,%: C61.47; H 4.13; N11.47. Найдено,%: C61.49; H 4.15; N11.46.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-этоксибензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2j). Получен из раствора 0.100 г (0.28 ммоль) пирролдиона **1j** и 0.043 г (0.28 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.078 г (55%), бесцветные кристаллы, т.пл. 237–239 °C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3244, 3068 (OH, NH), 1791, 1732, 1716, 1704 (C$^{2'}$=O, C^5=O, C$^{4'}$=O, C$^{6'}$=O), 1680 (COAr). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.35 т (3H, *J* 6.8 Гц, CH_3), 3.05 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3), 4.13 к (2H, *J* 6.8 Гц, CH_2), 6.73–6.80 м (1H, $H_{аром}$), 6.84–6.93 м (2H, $H_{аром}$), 7.00 д (2H, *J* 8.8 Гц, $H_{аром}$), 7.13–7.21 м (1H, $H_{аром}$), 7.72 д (2H, *J* 8.8 Гц, $H_{аром}$), 9.29 с (1H), 11.85 уш.с (1H), 12.12 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.4 (CH_3), 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 63.4 (CH_2), 70.4, 83.5, 113.8 (2C), 116.7, 117.2, 118.9, 121.3, 129.5, 129.8 (2C), 131.3 (2C), 150.6, 151.3, 154.6, 155.0, 156.8, 162.3, 165.4, 174.5, 187.4 (C̲OAr). $C_{26}H_{22}N_4O_8$. Вычислено,%: C60.23; H 4.28; N10.81. Найдено,%: C60.25; H 4.29; N10.78.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный способ синтеза спирозамещенных соединений прост в исполнении, не требует использования хроматографических методов очистки веществ и позволяет получать структурные аналоги перспективного с точки зрения фармацевтической и медицинской химии каркаса – пирроло[2,3-*d*]пиримидина.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г. Рентгеноструктурный анализ выполнен при поддержке Минобрнауки России (проект № FSNF-2023–0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Иванович Кобелев – ORCID ID0000–0001–8606–7908

Максим Викторович Дмитриев – ORCID ID0000–0002–8817–0543

Андрей Николаевич Масливец – ORCID ID0000–0001–7148–4450

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghahremanzadeh R., Azimi S.C., Gholami N., Bazgir A., *Chem. Pharm. Bull.*, **2008**, *56* (11), 1617–1620. doi 10.1248/cpb.56.1617
2. Ohshita K., Ishiyama H., Oyanagi K., Nakata H., Kobayashi J.I. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**. *15* (9), 3235–3240. doi 10.1016/j.bmc.2007.02.043
3. Stefanachi A., Nicolotti O., Leonetti F., Cellamare S., Campagna F., Loza M. I., Brea J.M., Mazza F., Gavuzzo E., Carotti A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16* (22), 9780–9789. doi 10.1016/j.bmc.2008.09.067
4. Cheng F., Xu Z., Liu G., Tang, Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45* (8), 3459–3471. doi 10.1016/j.ejmech.2010.04.039
5. Gill C.H., Chate A.V., Shinde G.Y., Sarkate A.P., Tiwari S.V. *Res. Chem. Intermed.*, **2018**, *44*, 4029–4043. doi 10.1007/s11164–018–3353–9

6. Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2023**, *59* (2), 180–186. [Tretyakov N.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem*, **2023**, *59* (2), 237–242.] doi 10.1134/S1070428023020033

7. Spek A.L. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, **2015**, *71*, 9–18. doi 10.1107/S2053229614024929

8. Масливец А.Н., Машевская И.В., Смирнова Л.И., Красных О.П., Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С. *ЖОрХ*, **1992**, *28* (12), 2545–2553.

9. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.

10. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930

11. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

12. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J, Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of Spiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines] by Reaction of Pyrrolobenzoxazinetriones with 6-aminouracil

A. I. Kobelev, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia
**e-mail: koh2@psu.ru*

3-Aroylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones react with 6-amino-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione with formation of 3-aroyl-4-hydroxy-1-(2-hydroxyaryl)-1',3'-dimethylspiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine]-2',4',5,6' (1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-tetraons, the structure of which was confirmed by X-ray diffraction analysis. A simple method for constructing a hard-to-reach heterocyclic system of spiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine] is described.

Keywords: hetareno[e]pyrrole-2,3-diones, 3-aroylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones, pyrrolobenzoxazinetriones, 6-amino-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione, spiro[pyrrole-2,3'-pyrroles], spiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine], X-ray diffraction analysis.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 4, с. 106–

УДК 547.057

СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА (Z)-2-(ДИФТОРБОРИЛ)-3-(ХИНОЛИН-2-ИЛМЕТИЛЕН)-2,3-ДИГИДРО-1H-БЕНЗО[5,6][1,4]ДИОКСИНО[2,3-F]ИЗОИНДОЛ-1-ОНА – НОВОГО НЕСИММЕТРИЧНОГО АНАЛОГА BODIPY

© 2024 г. А. А. Набасов[a], Т. А. Румянцева[a], Н. Е. Галанин[a,*], В. Л. Баклагин[b], М. Б. Абрамова[b], И. Г. Абрамов[b]

[a] *ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», Россия, 153000 Иваново, просп. Шереметьевский, 7*

[b] *ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», Россия, 150023 Ярославль, просп. Московский, 88*

**e-mail: nik-galanin@yandex.ru*

Поступила в редакцию 26.06.2023 г.
После доработки 02.07.2023 г.
Принята к публикации 04.07.2023 г.

Взаимодействием дибензо[*b*, *e*][1,4]диоксин-2,3-дикарбонитрила с бутилатом натрия в бутаноле с последующей обработкой азотной кислотой получен 1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1,3(2*H*)-дион. Его конденсация с хинальдином приводит к образованию (*E, Z*)-3-(хинолин-2-илметилен)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-она, обработкой которого $BF_3{\cdot}Et_2O$ в присутствии триэтиламина в толуоле получен новый несимметричный аналог BODIPY – (*Z*)-2-(дифторборил)-3-(хинолин-2-илметилен)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-он. Комплекс демонстрирует Стоксов сдвиг 36 нм и высокий относительный квантовый выход флуоресценции (0.72). Для поддержки экспериментальных данных представлены результаты расчетов DFT и TDDFT.

Ключевые слова: геаналоги BODIPY, комплексы бора, хинальдин, замещенный фталимид, спектрально-люминесцентные свойства

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее изучаемых в настоящее время групп нециклических полипиррольных соединений является группа комплексов бора с дипиррометенами или BODIPY [1, 2]. Эти соединения обладают уникальными спектрально-люминесцентными свойствами, а именно – малыми Стоксовыми сдвигами, высокими квантовыми выходами флуоресценции, резкими пиками возбуждения и эмиссии, способствующими общей высокой яркости [3–5]. Неменьший интерес представляют несимметричные аналоги BODIPY. Понижение симметрии ядра флуорофора приводит, в том числе, к уменьшению π–π-взаимодействий в твердом состоянии. Это обусловливает наличие интенсивной флуоресценции несимметричных комплексов бора как в растворах, так и в твердой фазе, а также приводит в некоторых случаях к увеличению Стоксовых сдвигов [6–8] и увеличению времени жизни флуоресценции [9]. Свойства этих соединений позволяют использовать их в качестве сенсоров на цистеин [10] и фосген [11], фотосенсибилизаторов

Схема 1

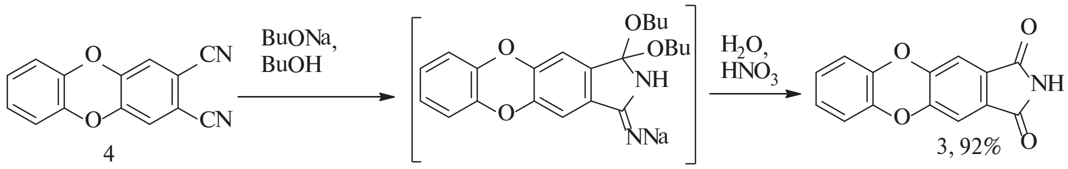
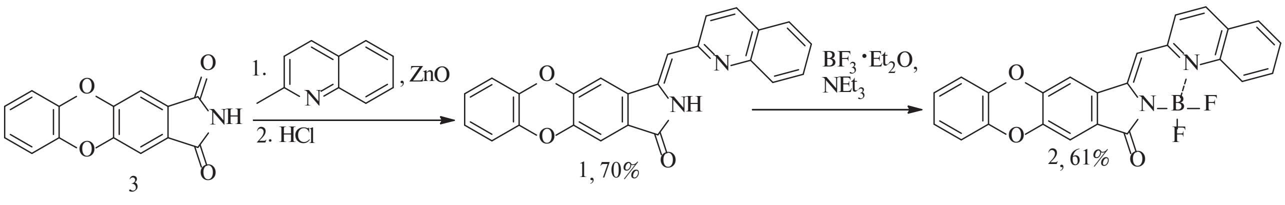


Схема 2



[12], флуорофоров для биоимиджинга [13], в оптических технологиях [14] и в других областях.

К числу несимметричных аналогов BODIPY относятся комплексы бора на основе продуктов конденсации фталимидов с хинальдином, например, 2-дифторборил-3-(хинолин-2-илметилен) изоиндолин-1-он [15], который обладает интенсивной флуоресценцией и характеризуется высокой фоточувствительностью в тонких пленках, что делает его перспективным материалом для устройств тонкопленочной электроники [16]. Очевидно, что изменение строения комплекса приведет к изменению его физико-химических свойств, исследование которых представляется актуальной задачей. В этой связи в настоящей работе осуществлен синтез (*E, Z*)-3-(хинолин-2-илметилен)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-она (**1**), комплекса бора на его основе – (*Z*)-2-(дифторборил)-3-(хинолин-2-илметилен)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-она (**2**) и исследованы их спектрально-люминесцентные свойства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходного вещества для синтеза соединения **1** использовали 1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1,3(2*H*)-дион (**3**). Он был получен переводом синтезированного по разработанной ранее методике [17] дибензо[*b*, *e*][1,4] диоксин-2,3-дикарбонитрила (**4**) в алкоксипроизводное взаимодействием с бутилатом натрия в бутаноле [18] с последующим гидролизом в кислой среде в соответствии со схемой 1.

Имид **3** представляет собой вещество светло-серого цвета, малорастворимое в полярных (ДМСО, этанол, ацетон) органических растворителях. В его масс-спектре присутствует сигнал молекулярного иона, соответствующего массе 253, в спектре ЯМР ^{1}H, измеренном в ДМСО-d_6, присутствуют 3 сигнала при 11.28, 7.37 и 7.05 м.д., характеризующих, соответственно, резонанс протона имидного цикла, 2 протонов внутреннего бензольного кольца и 4 протонов внешнего кольца.

Нагревание смеси имида **3** и оксида цинка в избытке хинальдина при кипении в течение 2 ч с последующей обработкой соляной кислотой приводит к образованию соединения **1**, которое при кипячении с $BF_3 \cdot Et_2O$ в присутствии триэтиламина в толуоле образует комплекс **2** (схема 2).

Выход соединения **1** после выделения и хроматографической очистки составил 70%. Оно представляет собой вещество желтого цвета, ограниченно растворимое в органических растворителях. Комплекс **2** также очищали хроматографированием, его выход достигает 61%. Этот комплекс является веществом желто-оранжевого цвета, также малорастворимым в полярных и неполярных органических растворителях, обладающим интенсивной флуоресценцией в растворах.

Состав и строение соединений **1** и **2** подтверждали данными элементного анализа, масс-спектрометрии LDI-TOF и ЯМР-спектроскопии. В масс-спектре лиганда **1** основным является сигнал иона $[M+H]^+$ при 379, а в масс-спектре комплекса **2** присутствуют сигналы ионов $[M-F]^+$, $[M+Na]^+$ и $[M+K]^+$, *m/z*, соответственно, 407, 449 и 465. В спектре ЯМР ^{1}H соединения **1** (ДМСО-d_6) в наиболее слабом поле обнаруживается сигнал протона группы N–H при 10.81 м.д., а в наиболее сильном поле наблюдается сигнал протона метиленовой группы при 6.87 м.д. В спектре ЯМР ^{1}H комплекса **2** сигнал протона группы N–H отсутствует, а сигнал протона метиленовой группы сдвигается в сильное поле до 6.98 м.д. В целом, положение сигналов в спектрах ЯМР при комплексообразовании изменяется незначительно. Спектр ЯМР ^{11}B соединения **2** представляет собой триплет при 2.67 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 27 Гц. Нужно отметить, что низкая растворимость соединений **1–3** в ДМСО и хлороформе не позволила получить их спектры ЯМР ^{13}C удовлетворительного качества.

Нормализованные электронные спектры поглощения, спектры возбуждения и спектры флуоресценции соединений **1** и **2** в хлороформе представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

Спектр поглощения соединения **1** (рис. 1, кривая *1*) характеризуется полосами с максимумами при 405, 385 и 369 нм. Сравнивая его со спектром поглощения незамещенного 3-(хинолин-2-илметилен)изоиндолин-1-она [16], можно сделать вывод, что введение бензодиоксинового фрагмента приводит к батохромному смещению максимумов полос поглощения в среднем на 5 нм. Спектр возбуждения **1** (рис. 1, кривая *2*) по характеру и положению полос близок к спектру поглощения. В спектре флуоресценции (λ_{Ex} = 400 нм) (рис. 1, кривая *3*) наблюдается весьма значительный Стоксов сдвиг (143 нм), что связано, очевидно, с большим числом степеней свободы молекулы (например, возможность *E–Z*-таутомерии) и значительными потерями энергии при внутренней конверсии.

Комплексообразование соединения **1** с бором приводит к существенному изменению его электронно-оптических свойств, заключающемуся в батохромном сдвиге полос в электронном спектре поглощения (рис. 2, кривая *1*) и в спектре возбуждения (рис. 2, кривая *2*) комплекса **2** на 47–55 нм. Спектр флуоресценции комплекса (рис. 2, кривая *3*) характеризуется полосами с максимумами при 496 и 462 нм. Поскольку при комплексообразовании число степеней свободы молекулы сокращается из-за невозможности *E–Z*-таутомерии, то Стоксов сдвиг уменьшается и составляет 36 нм. Относительные квантовые выходы флуоресценции в растворе хлороформа, рассчитанные по методу [19] с использованием сульфата хинина в качестве стандарта (Φ_F = 0.60 в 0.05 M H_2SO_4) [20], для соединений **1** и **2** составили, соответственно, 0.12 и 0.72.

Для исследования влияния структурной модификации на спектральные свойства соединений **1** и **2** была выполнена оптимизация геометрии их основных состояний методом DFT с использова-

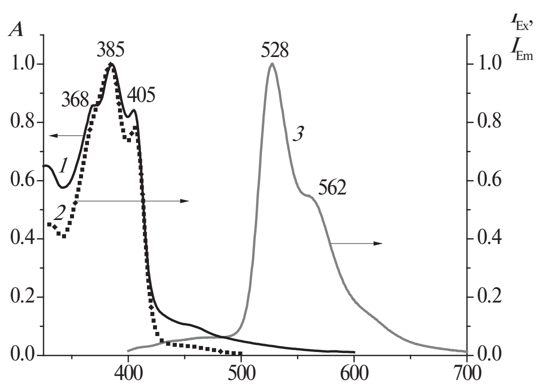


Рис. 1. Электронные спектры поглощения (*1*), возбуждения (*2*) и флуоресценции (λEx = 400 нм) (3) соединения **1** в хлороформе

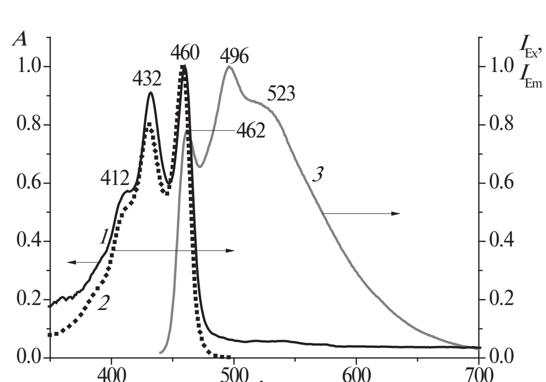


Рис. 2. Электронные спектры поглощения (*1*), возбуждения (*2*) и флуоресценции (λEx = 440 нм) (*3*) соединения **2** в хлороформе

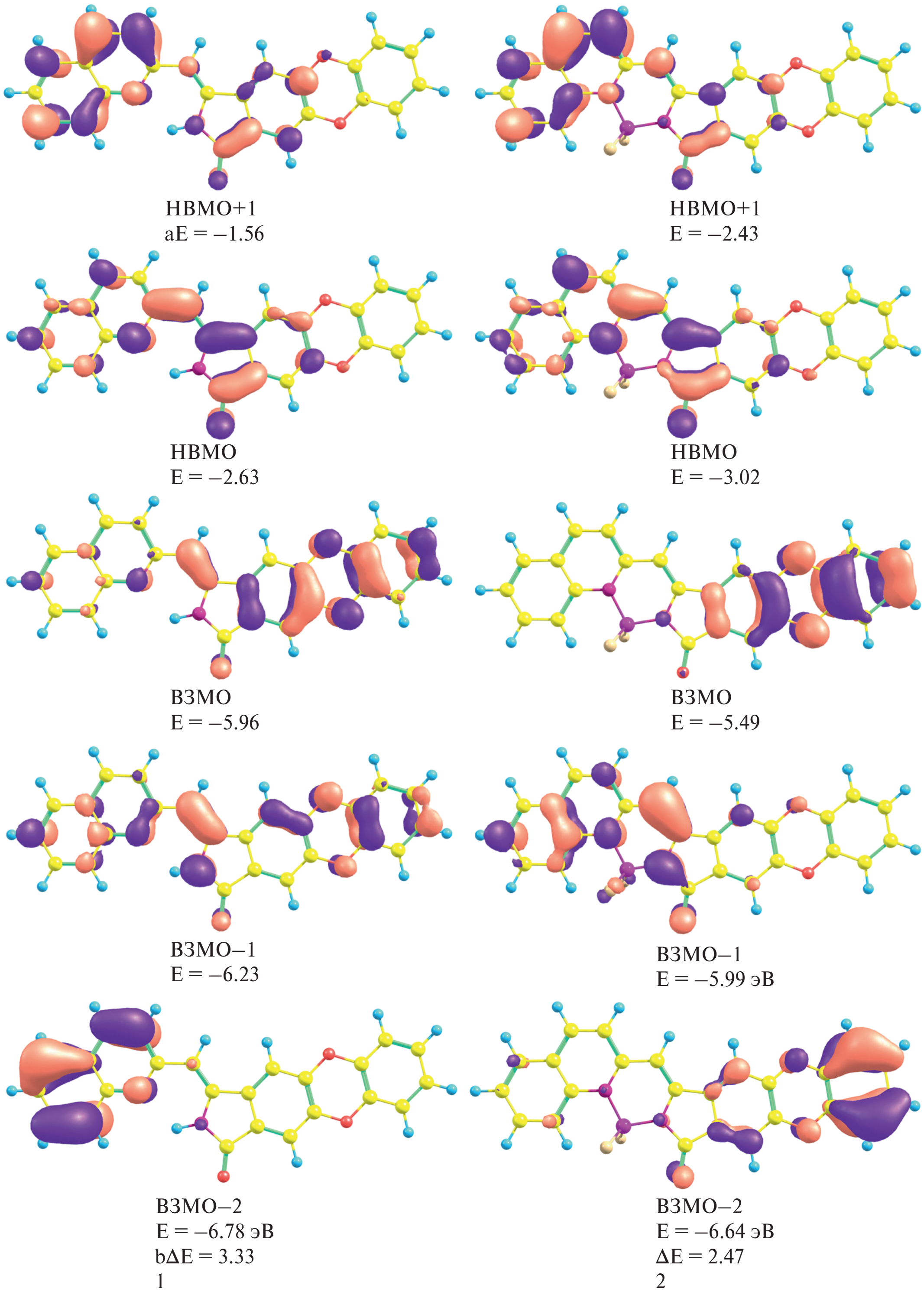


Рис. 3. Формы и энергии граничных орбиталей соединений 1 и 2
[a] E, энергия орбитали, эВ;
[b] ΔE = EВЗМО – EНВМО, эВ.

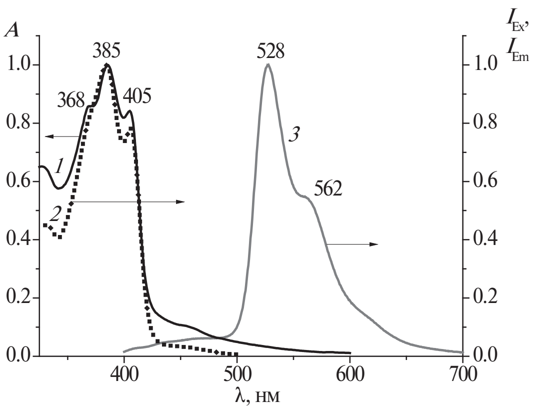


Рис. 4. Электронный спектр поглощения соединения **1** в хлороформе в сравнении с теоретическим. Здесь и на **рис. 5:** f – сила осциллятора, H – ВЗМО, L – НВМО

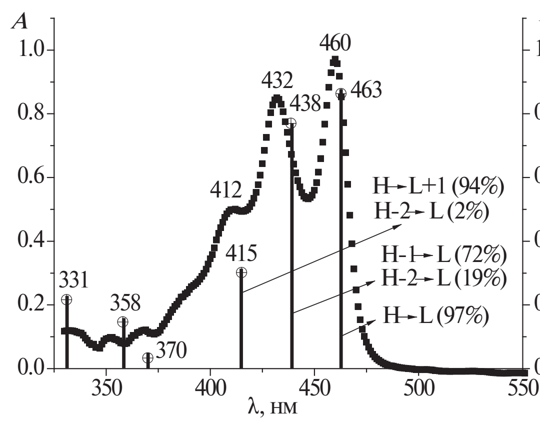


Рис. 5. Электронный спектр поглощения соединения **2** в хлороформе в сравнении с теоретическим.

нием функционала B3LYP5 [21] для соединения **1** и SPW91LDA [22, 23] для соединения **2** и базисного набора def2-TZVP [24] в обоих случаях с полной оптимизацией геометрических параметров. Выбор различных функционалов обусловлен тем, что гибридный функционал B3LYP5 при расчете комплекса бора дает сильно завышенные энергии электронных переходов, в то время как при использовании обменно-корреляционного функционала SPW91LDA получены результаты, наиболее близкие к эксперименту. Квантово-химические расчеты проводили с помощью программного комплекса Firefly 8.2.0 [25]. Построение начальной геометрии, обработка и представление результатов были выполнены с использованием программного комплекса Chemcraft [26]. Значения энергий электронных переходов из основного в ближайшие возбужденные состояния и силы осцилляторов вычислены методом TD-DFT (B3LYP/def2-TZVP для соединения **1**, SPW91LDA/ def2-TZVP для соединения **2**) с учетом влияния растворителя (хлороформа) в модели поляризованного континуума (PCM).

Оптимизированная геометрия соединений **1** и **2** характеризуется плоским строением. Вид граничных молекулярных орбиталей и энергии этих соединений представлены на рис. 3.

В обоих случаях высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО) локализована большей частью на бензодиоксиновых фрагментах молекул, а на низшей вакантной молекулярной орбитали (НВМО) электронная плотность смещена в сторону хинолиновых циклов.

В рассчитанных электронных спектрах поглощения соединений **1** и **2** (рис. 4, 5) присутствуют 3 основные полосы, обусловленные $S_0 \rightarrow S_n$ электронными переходами.

Наиболее длинноволновые полосы (переходы $S_0 \rightarrow S_1$) в обоих случаях относятся, в основном, к электронным переходам ВЗМО→НВМО, полосы $S_0 \rightarrow S_2$ и $S_0 \rightarrow S_3$ обусловлены переходами ВЗМО-1→НВМО, ВЗМО-2→НВМО и ВЗМО→ НВМО+1.

Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными. Так, энергетический зазор между ВЗМО и НВМО в соединении **1** составляет 3.33 эВ, что на 0.86 эВ больше, чем в комплексе **2** (2.47 эВ). Это и определяет значительный батохромный сдвиг полос поглощения в спектре комплекса **2** по сравнению с соединением **1**. В то же время энергетическая щель ВЗМО–НВМО в незамещенном 2-дифторборил-3-(хинолин-2-илметилен)изоиндолин-1-оне составляет 2.50 эВ [15], что объясняет незначительное гипсохромное смещение максимумов полос в его спектре поглощения по сравнению со спектром комплекса **2**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ полученных соединений выполнен на приборе FlashEA 1112 CHNS–O Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Масс-спектры (LDI-TOF, без матрицы) зарегистрированы на приборе Shimadzu Biotech AXIMA Confidence (Shimadzu Corporation, Япония), ИК спектры – на спектрофотометре Avatar 360 FT-IR (Thermo Fisher Scientific, США) в области 400–4000 см$^{-1}$ в тонких пленках на стекле KRS-5. Спектры ЯМР ^{1}H (500 МГц) и ^{11}B (160 МГц) записаны на приборе Bruker Avance-500 (Bruker Daltonics GmbH, Германия) в ДМСО-d_6. В качестве реперного использован сигнал остаточных протонов растворителя при 2.50 м.д. для ^{1}H, для ^{11}B применяли $BF_3{\cdot}Et_2O$ как внешний стандарт. Электронные спектры поглощения измерены на спектрофотометре Helios Zeta (Thermo Fisher Scientific, США), спектры флуоресценции – на спектрофлуориметре Shimadzu RF-6000 (Shimadzu Corporation, Япония) в кварцевых прямоугольных кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм при 22°C. Для спектральных измерений использовали хлороформ квалификации «х.ч.» (Экос-1, Россия).

1*H*-Бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1,3(2*H*)-дион (3). В раствор 0.3 г (13 ммоль) натрия в 50 мл бутан-1-ола вносили 1.0 г (4.2 ммоль) дибензо[*b*, *e*][1,4]диоксин-2,3-дикарбонитрила (**4**) и перемешивали 2 ч при температуре 50°C, после чего реакционную массу охлаждали и вносили в 100 мл 10%-ного раствора азотной кислоты. Через 30 мин выпавший осадок отфильтровывали, промывали 250 мл воды и сушили. Выход 1.0 г (92%). Серый порошок, малорастворим в этаноле, ДМФА, ДМСО. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$,%): 253 (100) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 11.28 с (1H), 7.37 с (2H), 7.06–7.04 м (6H). Найдено,%: C66.55; H 2.81; N5.48. $C_{14}H_7NO_4$. Вычислено,%: C66.41; H 2.79; N5.53. *M* 253.04.

(*E, Z*)-3-(Хинолин-2-илметилен)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-он (1). Смесь 0.8 г (3.1 ммоль) имида **3**, 5.0 мл (37 ммоль) хинальдина и 0.25 г (3.1 ммоль) оксида цинка перемешивали при кипении 2 ч, охлаждали, выливали в 150 мл 5%-ного раствора соляной кислоты и выдерживали при перемешивании 1 ч, выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой до pH 7.0. Остаток растворяли в смеси хлороформа и этанола (1:1, по объему) и хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем 60 (Merck), элюируя смесью хлороформ–этанол (50:1, по объему). Собирали основную желтую зону. Вещество сушили на воздухе при 100°C в течение 6 ч. Выход 0.84 г (70%). Желтый порошок, малорастворим в хлороформе, этаноле, ДМСО, ДМФА. Электронный спектр поглощения ($CHCl_3$), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 405 (4.45), 385 (4.53), 369 (4.46). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$,%): 379 (100) $[M+H]^+$. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 10.81 с (1H), 8.77 д (1H, *J* 8.2 Гц), 8.70 д (1H, *J* 8.3 Гц) 7.76 с (2H), 7.39–7.37 м (2H), 7.27 д (2H, *J* 8.4 Гц), 7.08–7.06 м (4H), 6.87 с (1H). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3382 (N–H), 3155 (C–H), 1689 (C=O), 1265 (C–O–C). Найдено,%: C76.35; H 3.90; N7.22. $C_{24}H_{14}N_2O_3$. Вычислено,%: C76.18; H 3.73; N7.40. *M* 378.10.

(*Z*)-2-(Дифторборил)-3-(хинолин-2-илметилен)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-он (2). Раствор 0.8 г (2.1 ммоль) соединения **1**, 1.0 мл (1.12 г, 8.0 ммоль) $BF_3{\cdot}Et_2O$ и 3.0 мл (30.0 ммоль) триэтиламина в 50 мл толуола кипятили 2 ч, охлаждали, прибавляли 50 мл хлороформа и вносили в 250 мл воды. Органический слой отделяли, многократно промывали водой, растворитель отгоняли. Остаток растворяли в смеси хлороформа и ацетона (1:1, по объему) и хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем 60 (Merck), элюируя смесью хлороформ–ацетон (25:1, по объему). Собирали основную (вторую) желто-оранжевую, сильно флуоресцирующую зону. Вещество сушили на воздухе при 100°C в течение 6 ч. Выход 0.55 г (61%). Желто-оранжевый порошок, малорастворим в хлороформе, этаноле, ДМСО, ДМФА. Электронный спектр поглощения ($CHCl_3$), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 460 (4.87), 432 (4.83), 413 (4.63). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$,%): 465 (100) $[M+K]^+$, 449 (20) $[M+Na]^+$, 407 (15) $[M-F]^+$. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 8.79 д (1H, *J* 8.4 Гц), 8.72 д (1H, *J* 8.4 Гц) 7.77 с (2H), 7.40–7.38 м (2H), 7.27 д (2H, *J* 8.2 Гц), 7.10–7.08 м (4H), 6.98 с (1H). Спектр ЯМР ^{11}B ($CDCl_3$), δ, м.д.: 2.67 т (*J* 27 Гц). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3142 (C–H), 1720 (C=O), 1373 (N–B), 1288 (C–O–C), 1149 (B–F). Найдено,%: C67.88; H 3.14; N6.48. $C_{24}H_{13}BF_2N_2O_3$. Вычислено,%: C67.64; H 3.07; N6.57. *M* 426.10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован новый лиганд – (*E, Z*)-3-(хинолин-2-илметилен)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-он, на его основе получен несимметричный аналог BODIPY – (*Z*)-2-(дифторборил)-3-(хинолин-2-илметилен)-2,3-

дигидро-1*H*-бензо[5,6][1,4]диоксино[2,3-*f*]изоиндол-1-он. Лиганд обладает низким квантовым выходом флуоресценции (0.08) и значительным Стоксовым сдвигом (143 нм). Комплекс обладает плоским строением, не способен к таутомерным превращениям, поэтому демонстрирует умеренный Стоксов сдвиг (36 нм) и высокий относительный квантовый выход флуоресценции (0.72), что может быть востребовано при создании сенсоров для исследования биологических систем и устройств тонкопленочной электроники.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования проведены с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ФГБОУ ВО «ИГХТУ» (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075–15–2021–671).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение НИР (Тема № FZZW-2024–0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Набасов Артем Алексеевич ORCID: https://orcid.org/0009–0006–2775–9289

Румянцева Таисия Андреевна ORCID: https://orcid.org/0000–0002–4110–0572

Галанин Николай Евгеньевич ORCID: https://orcid.org/0000–0001–6117–167X

Баклагин Вячеслав Леонидович ORCID: https://orcid.org/0000–0002–0060–1653

Абрамова Марина Борисовна ORCID: https://orcid.org/0000–0003–1721–3646

Абрамов Игорь Геннадьевич ORCID: https://orcid.org/0000–0002–8204–1660

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Treibs A., Kreuzer F.-H. *Lieb. Ann. Chem*. **1968**, *718*, 208–223. doi 10.1002/jlac.19687180119
2. Loudet A., Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932 doi 10.1021/cr078381n.
3. Schmitt A., Hinkeldey B., Wild M., Jung G. *J. Fluoresc*. **2009**, *19*, 755–759. doi 10.1007/s10895–008–0446–7
4. Молчанов Е.Е., Марфин Ю.С., Ксенофонтов А.А., Румянцев Е.В. *Изв. высш. учебн. завед. Хим. и хим. технол*. **2019**, *62*, 13–18. doi 10.6060/ivkkt.20196212.6017
5. Parhi A.K., Kung M.-P., Ploessl K., Kung H.F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3395–3399. doi 10.1016/j.tetlet.2008.03.130
6. Liu H., Lu H., Zhou Z., Shimizu S., Li Z., Kobayashi N., Shen Z. *Chem. Commun*. **2015**, *51*, 1713–1716. doi 10.1039/C4CC06704E
7. Wu Y., Lu H., Wang S., Li Z., Shen Z. *J. Mater. Chem. C*. **2015**, *3*, 12281–12289. doi 10.1039/c5tc03084f
8. Yu C., Fang X., Wu Q., Jiao L., Sun L., Li Z., So P.-K., Wong W.-Y., Hao E. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4588–4592. doi 10.1021/acs.orglett.0c00940
9. Zhang X.F., Zhang G.Q., Zhu J. *J. Fluoresc*. **2019**, *29*, 407–416. doi 10.1007/s10895–019–02349–5
10. Yue J., Wang N., Wang J., Tao Y., Wang H., Liu J., Zhang J., Jiao J., Zhao W. *Anal. Methods*, **2021**, *13*, 2908–2914. doi 10.1039/D1AY00740H
11. Cao T., Gong D., Zheng L., Wang J., Qian J., Liu W., Cao Y., Iqbal K., Qin W., Iqbal A. *Anal. Chim. Acta*. **2019**, *1078*, 168–175. doi 10.1016/j.aca.2019.06.033
12. He H., Lo P.-C., Yeung S.-L., Fong W.-P., Ng D.K.P. *Chem. Commun*., **2011**, *47*, 4748–4750. doi 10.1039/C1CC10727E
13. Gut A., Ciejka J., Makuszewski J., Majewska I., Brela M., Lapok L. *Spectrochim. Acta. A: Mol. Biomol. Spec*. **2022**, *271*, 120898. doi 10.1016/j.saa.2022.120898
14. Duran-Sampedro G., Agarrabeitia A.R., Garcia-Moreno I., Gartzia-Rivero L., de la Moya S., Banuelos J., Lopez-Arbeloa I., Ortiz M.J. *Chem. Commun*., **2015**, *51*, 11382–11385. doi 10.1039/C5CC03408F
15. Zhou Y., Xiao Y., Li D., Fu M., Qian X. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 1571–1574. doi 10.1021/jo702265x
16. Nabasov A.A., Koptyaev A.I., Usoltsev S.D., Rumyantseva T.A., Galanin N.E. *Macroheterocycles.* **2022**, *15*, 128–132. doi 10.6060/mhc224262g
17. Abramov I.G., Smirnov A.V., Abramova M.B., Plakhtinsky V.V. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2000**, *36*, 1062–1065. doi 10.1023/A:1002786015976
18. Oliver S.W., Smith T.D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. **1987**, 1579–1582. doi *10.1039/P29870001579*
19. Brouwer A.M. *Pure Appl. Chem*. **2011**, *83*, 2213–2228. doi 10.1351/PAC-REP-10–09–31

20. Suzuki K., Kobayashi A., Kaneko S., Takehira K., Yoshihara T., Ishida H., Shiina Y., Oishi S., Tobita S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 9850–9860. doi 10.1039/B912178A

21. Becke A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. doi 10.1063/1.464913

22. Slater J.C. *Phys. Rev*. **1951**, *81*, 385–390. doi 10.1103/PhysRev.81.385

23. Perdew J.P., Wang Y. *Phys. Rev. B1***992**, *45*, 13244–13249. doi 10.1103/PhysRevB.45.13244

24. Rappoport D., Furche F. *J. Chem. Phys.* **2010**, *133*, 134105. doi 10.1063/1.3484283

25. Granovsky A.A. Firefly, V. 8.2.0 http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html

26. Andrienko G.A. Chemcraft, V.1.8. http://www.chemcraft-prog.com

Synthesis and Spectral–luminescent Properties of (z)-2-(difluoroboryl)-3-(quinolin-2-ylmethylene)-2,3-dihydro-1h-benzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-f]isoindol-1-one – a New Asymmetric Analogue of Bodipy

A. A. Nabasov[a], T. A. Rumyantseva[a], N. E. Galanina[a,*], V. L. Baklagin[b], M. B. Abramova[b], I. G. Abramov[b]

[a] *Ivanovo State University of Chemistry and Technology, prosp. Sheremetevskii, 7, Ivanovo, 153000 Russia*

[b] *Yaroslavl State Technical University, prosp. Moskovskii, 88, Yaroslavl, 150023 Russia*

**e-mail: nik-galanin@yandex.ru*

The reaction of dibenzo[b, e][1,4]dioxin-2,3-dicarbonitrile with sodium butoxide in butanol followed by treatment with nitric acid gave 1*H*-benzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-f]isoindole-1,3(2*H*)-dione. Its condensation with quinaldine leads to the formation of (*E, Z*)-3-(quinolin-2-ylmethylene)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-f]isoindol-1-one, which was treated with BF3·Et2O in the presence of triethylamine in toluene to obtain a new unsymmetrical analog of BODIPY, (Z)-2-(difluoroboryl)-3-(quinolin-2-ylmethylene)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-f]isoindol-1-one. The complex exhibits a Stokes shift of 36 nm and a high relative fluorescence quantum yield (0.72). To support the experimental data, the results of DFT and TDDFT calculations are presented.

Keywords: BODIPY analogs, boron complexes, quinaldine, substituted phthalimide, spectral-luminescent properties

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 4, с. 114–

УДК 547.235+547.7

5-(АРИЛМЕТИЛИДЕН)-2,4,6-ПИРИМИДИН-2,4,6 (1H,3H,5H)-ТРИОНЫ В РЕАКЦИИ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С ИЗОХИНОЛИНОМ В ПРИСУТСТВИИ ДИМЕТИЛБУТ-2-ИНДИОАТА

© 2024 г. А. Г. Тырков[a,*], Е. А. Юртаева[b]

[a] ФГБОУ ВО "Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева", Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 1

[b] Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, Россия, 357532 Пятигорск, просп. Калинина, 11

[*] e-mail: tyrkov@rambler.ru

Поступила в редакцию 09.06.2023 г.
После доработки 17.06.2023 г.
Принята к публикации 19.06.2023 г.

Реакция 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов с изохинолином и диметилбут-2-индиоатом завершается образованием продуктов циклоприсоединения – смеси замещенных диастереоизомерных диметил-2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов. Последние взаимодействуют с избытком КОН в этаноле с образованием дикалиевых солей 2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов. Полученные соединения можно рассматривать как перспективные синтоны, обладающие потенциальной противотуберкулезной и фунгицидной активностью.

Ключевые слова: 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионы, изохинолин, диметилбут-2-индиоат, трехкомпонентная гетероциклизация, диметил-2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилаты, дикалиевые соли 2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов

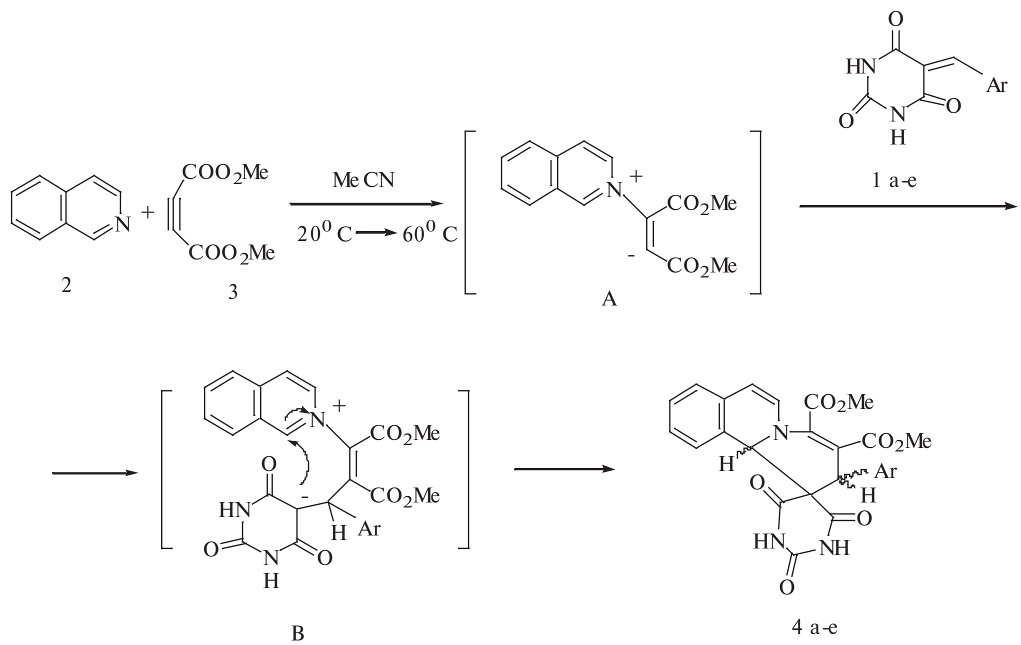
DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами были исследованы реакции гетероциклизации 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов с некоторыми 1,3-диполями (азометинилидами, нитрилоксидами и 1,3-дифенилнитрилимином), которые завершились синтезом продуктов циклоприсоединения4-арил-2,7,9-триазаспиро[4,5]декан-6,8,10-трионов, 1,4-диарил-2-окса-3,7,9-триазаспиро[4,5]дек-3-ен-6,8,10-трионов и 2,3,7,9-тетраазаспиро[4,5]дек-1-ен-6,8,10-трионов соответственно [1–4].

В продолжение исследований в этом направлении, а также с целью определения синтетического потенциала реакции 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов с 1,3-диполями различной природы нами изучена реакция пиримидин-2,4,6-трионов **1а–е** с 1,3-диполями нового типа, генерированными из изохинолина **2** в присутствии диметилбут-2-индиоата **3**.

Схема 1



1a–e, 4a–e: Ar = Ph (a), 4-$MeOC_6H_4$ (b), 4-ClC_6H_4 (c), 3-$NO_2C_6H_4$ (d), 4-MeC_6H_4 (e)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция трехкомпонентной гетероциклизации реагентов **1a–e** с изохинолином **2** и индиоатом **3** в среде осушенного ацетонитрила завершается образованием ранее неизвестных продуктов циклоприсоединения – замещенных диметил-2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов **4a–e** (схема 1). Дополнительно из реакционной смеси выделены неидентифицированные смолообразные вещества с выходом 25–28%.

Можно предположить, что в результате взаимодействия реагента **2** с индиоатом **3** генерируется активный азотистый 1,3-диполь **(A)**. Последний в результате циклоприсоединения к молекулам диполярофильных соединений **1a–e** через интермедиатные соединения **(B)** стабилизируется в целевые продукты **4a–e** с выходом 50–68%. Возможность генерации 1,3-диполя (**A**) показана ранее [5].

Структура соединений **4a–e** установлена совокупным использованием методов ИК, спектроскопии ЯМР^{1}Н,^{13}С, масс-спектрометрии, химическим превращением, а состав – данными элементного анализа.

Согласно результатам целевые продукты **4a–e** представляют собой смеси стереоизомерных форм в соотношении 60:40 (рисунок). К сожалению, методом колоночной хроматографии мы не смогли выделить индивидуальные диастереоизомеры.

Так, в спектрах ЯМР^{1}Н основных диастереоизомеров **4a–e** фиксируются синглетные сигналы протонов при атомах C^2 и C^6 тетрагидропиримидинового цикла в области 4.02 и 4.88 м.д. соответственно, отсутствующие в исходных соединениях. В спектрах ЯМР^{13}С основных диастереоизомеров сигналы атомов углерода C^2 и C^6 зафиксированы

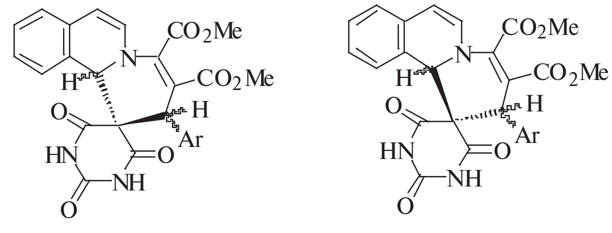


Рис.

при 51 и 65 м.д. соответственно. В масс-спектрах полученных соединений **4a–e**, кроме малоинтенсивных пиков молекулярных ионов и фрагментов $[M\text{-}1]^{+}$, удалось зафиксировать пики ионов процесса диссоциативной ионизации, протекающей по типу «ретро-1,3-циклоприсоединения» по связям C^1–C^6 и C^2–C^3 тетрагидропиримидинового цикла. Следует отметить, что в масс-спектрах целевых соединений, кроме вышеперечисленных сигналов, присутствует набор пиков ионов, которым можно приписать несколько брутто-формул, что в итоге затрудняет более детальную интерпретацию масс-спектрограмм.

Включение в структуру полученных соединений изохинолинового цикла позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биологически активных соединений, проявляющих противотуберкулезную и фунгицидную активность [6].

С целью повышения гидрофильности циклоаддуктов **4a–e** нами осуществлен их щелочной гидролиз избытком спиртового раствора гидроксида калия. Установлено, что процесс солеобразования протекает при нагревании и завершается образованием дикалиевых солей 2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов **5a–e** с выходом 70–75% (схема 2).

Структура солей **5a–e** установлена методами ИК и ЯМР ^{1}H, а состав – данными элементного анализа.

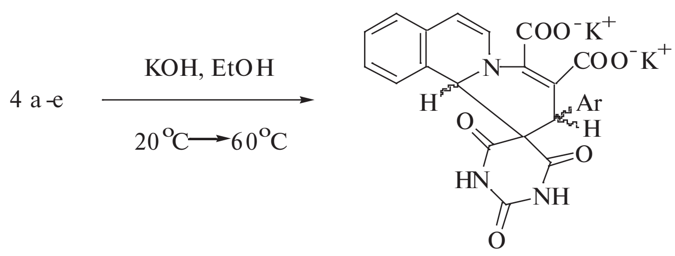
Аналогично соединениям **4a–e** процесс солеобразования приводит к смеси неразделяемых диастереоизомерных форм в соотношении 60:40 (по данным спектров ЯМР ^{1}H). В спектрах ЯМР ^{1}H основных диастереоизомеров **5a–e** зафиксированы синглетные сигналы атомов C^2 и C^6 тетрагидропиримидинового цикла в области 4.01 и 4.85 м.д. соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Пиримидинтрионы **1a–e** получали по методике [7], реагенты **2** и **3** использовали марки «х.ч.» фирмы «ALDRICH», их физические константы соответствовали литературным данным [8].

ИК спектры полученных веществ **4a–e** снимали на спектрофотометре InfraLUM FT-02 (Россия) в хлороформе, солей **5a–e** в таблетках KBr в интервале частот 4000–400 см$^{-1}$. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}Сзаписаны на приборе Bruker Avence II 300 SF (Германия) с рабочей частотой соответственно 500 и 125 МГц в ДМСО-d_6, внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектроскопическое исследование проведено на приборе Finnigan SSQ-7000 (США) в режиме прямого ввода, энергия ионизации 70 эВ, температура испарения образца 500–550°C. Ход реакции и индивидуальность полученного соединения контролировали методом восходящей ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе растворителей ацетон–гексан, 2:3, проявление парами йода [9]. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro EA-3000 фирмы Euro Vector (Италия), температура плавления или разложения определена с помощью прибора Stuart SMP 10 (Германия).

Схема 2



5a-e

4a–e, 5a–e: Ar = Ph (a), 4-MeOC_6H_4 (b), 4-ClC_6H_4 (c), 3-$NO_2C_6H_4$ (d), 4-MeC_6H_4 (e)

Диметил-2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилаты 4a–e. *Общая методика.* К энергично перемешиваемой в течении 20 мин. при 20°С смеси 5 ммоль изохинолина **1** в 10 мл осушенного ацетонитрила и 5 ммоль индиоата **2** в 10 мл того же растворителя по каплям добавляли раствор 5 ммоль реагента **1a-e** в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 12 ч. Растворитель упаривали под вакуумом, остаток подвергали хроматографированию на нисходящей стеклянной колонке (10 х 500 мм), заполненной активированным силикагелем марки Silicagel 100/400μ с использованием растворителей ряда Траппе. Элюент – этанол.

Диметил-2-фенил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилат (4a). Выход 1.513 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 148–150˚С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3550 ш (NH), 1770–1710 с (C=O), 1635 ср (C=C). Спектр ЯМР^{1}Н основного диастереоизомера, δ, м.д.: 3.80–3.81 с (6Н, 2СН$_3$О), 4.02 с (1Н, С^{2}Н), 4.88 с (1Н, С^{6}Н), 7.35–7.58 м (5Н$_{аром.}$, С$_6$Н$_5$), 7.53–7.79 м (6Н$_{изохин.}$ ^3J 7.9 Гц), 11.20 уш.с (1Н, NH), 11.35 уш.с (1Н, NH). Спектр ЯМР^{13}С основного диастереоизомера, δ, м.д.: 51,2 (С^2), 51.6 (СН$_3$), 51.8 (СН$_3$), 56.5 (С^1), 65.2 (С^6), 101.2–140.4 (С$_{изохин.}$), 111.2 (С^3), 125.7–133.1 (С$_{аром.}$), 142.4 (С^4), 154.2 (С$^{2'}$), 162.3 (С^6), 163.1 (С$^{4'}$), 166.1 (С=О), 168.3 (С=О). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$,%): 487 (10) [M]$^{+\cdot}$, 486 (5), 359 (31), 128 (100), 77 (19). Найдено,%: С 63.94; Н 4.16; N8.46. С$_{26}$Н$_{21}$N$_3$О$_7$. Вычислено,%: С64.07; Н 4.31; N8.62. *M* 487.43.

Диметил-2-(4-метоксифенил)-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилат (4b). Выход 1.758 г (68%), желтые кристаллы, т.пл. 162–165˚С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3550 ш (NH), 1770–1710 с (C=O), 1635 ср (C=C). Спектр ЯМР^{1}Н основного диастереоизомера, δ, м.д.: 3.79–3.82 с (9Н, 3СН$_3$О), 4.01 с (1Н, С^{2}Н), 4.86 с (1Н, С^{6}Н), 6.90–7.52 м (4Н$_{аром.}$, С$_6$Н$_4$), 7.54–7.79 м (6Н$_{изохин.}$ ^3J 7.9 Гц), 11.21 уш.с (1Н, NH), 11.34 уш.с (1Н, NH). Спектр ЯМР^{13}С основного диастереоизомера, δ, м.д.: 51,1 (С^2), 51.6 (СН$_3$), 51.7 (СН$_3$), 55.3 (СН$_3$О), 56.4 (С^1), 65.2 (С^6), 100.2–138.7 (С$_{изохин.}$), 110.8 (С^3), 113.5–162.1 (С$_{аром.}$), 142.3 (С^4), 154.2 (С$^{2'}$), 162.3 (С^6), 162.9 (С$^{4'}$), 166.1 (С=О), 168.3 (С=О). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$,%): 517 (12) [M]$^{+\cdot}$, 516 (8), 389 (32), 128 (100), 108 (25). Найдено,%: С 62.51; Н 4.32; N7.95. С$_{27}$Н$_{23}$N$_3$О$_8$. Вычислено,%: С62.67; Н 4.45; N8.12. *M* 517.45.

Диметил-2-(4-хлорфенил)-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилат (4c). Выход 1.512 г (58%), белые кристаллы, т.пл. 180–183˚С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3550 ш (NH), 1770–1710 с (C=O), 1635 ср (C=C). Спектр ЯМР^{1}Н основного диастереоизомера, δ, м.д.: 3.80–3.81 с (6Н, 2СН$_3$О), 4.03 с (1Н, С^{2}Н), 4.85 с (1Н, С^{6}Н), 7.15–7.32 м (4Н$_{аром.}$, С$_6$Н$_4$), 7.52–7.78 м (6Н$_{изохин.}$ ^3J 7.9 Гц), 11.21 уш.с (1Н, NH), 11.34 уш.с (1Н, NH). Спектр ЯМР^{13}С основного диастереоизомера, δ, м.д.: 51,3 (С^2), 51.7 (СН$_3$), 51.8 (СН$_3$), 56.5 (С^1), 65.2 (С^6), 103.4–137.8 (С$_{изохин.}$), 111.3 (С^3), 128.5–135.7 (С$_{аром.}$), 142.5 (С^4), 154.2 (С$^{2'}$), 162.3 (С^6), 163.1 (С$^{4'}$), 166.1 (С=О), 168.3 (С=О). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$,%): 522 (10) [M]$^{+\cdot}$, 521 (27), 394 (42), 128 (100), 113 (25). Найдено,%: С 59.66; Н 3.69; N7.92. С$_{26}$Н$_{20}$Cl N$_3$О$_7$. Вычислено,%: С59.83; Н 3.84; N8.05. *M* 521.87.

Диметил-2-(3-нитрофенил)-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилат (4d). Выход 1.330 г (50%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 175–178˚С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3550 ш (NH), 1770–1710 с (C=O), 1635 ср (C=C), 1540, 1360 (NO$_2$). Спектр ЯМР^{1}Н основного диастереоизомера, δ, м.д.: 3.80–3.82 с (6Н, 2СН$_3$О), 4.05 с (1Н, С^{2}Н), 4.89 с (1Н, С^{6}Н), 7.53–7.79 м (6Н$_{изохин.}$ ^3J 7.9 Гц), 7.69–8.85 м (4Н$_{аром.}$, С$_6$Н$_4$), 11.20 уш.с (1Н, NH), 11.35 уш.с (1Н, NH). Спектр ЯМР^{13}С основного диастереоизомера, δ, м.д.: 51.4 (С^2), 51.5 (СН$_3$), 51.9 (СН$_3$), 56.5 (С^1), 65.2 (С^6), 101.9–137.4 (С$_{изохин.}$), 112.5 (С^3), 125.4–147.6 (С$_{аром.}$), 142.8 (С^4), 154.2 (С$^{2'}$), 162.3 (С^6), 163.1 (С$^{4'}$), 166.1 (С=О), 168.5 (С=О). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$,%): 532 (10) [M]$^{+\cdot}$, 531 (5), 404 (42), 128 (100), 123 (30). Найдено,%: С 58.48; Н 3.61; N10.37. С$_{26}$Н$_{20}$N$_4$О$_9$. Вычислено,%: С58.65; Н 3.76; N10.53. *M* 532.41.

Диметил-2-(4-толил)-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилат (4e). Выход 1.628 г (65%), белые кристаллы, т.пл.

152–155 °С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3550 ш (NH), 1770–1710 с (С=О), 1635 ср (С=С). Спектр ЯМР^{1}Н основного диастереоизомера, δ, м.д.: 3.35 с (3Н, CH_3), 3.80–3.81 с (6Н, $2CH_3O$), 4.01 с (1Н, С^{2}Н), 4.88 с (1Н, С^{6}Н), 7.05–7.45 м (4$H_{аром.}$, C_6H_4), 7.52–7.75 м (6$H_{изохин.}$ ^3J 7.9 Гц), 11.20 уш.с (1Н, NH), 11.34 уш.с (1Н, NH). Спектр ЯМР^{13}С основного диастереоизомера, δ, м.д.: 21.5 (CH_3), 51,1 (С^2), 51.6 (CH_3), 51.7 (CH_3), 56.4 (С^1), 65.2 (С^6), 100.2–138.5 ($C_{изохин.}$), 110.6 (С^3), 125.6–137.3 ($C_{аром.}$), 142.2 (С^4), 154.2 (С$^{2'}$), 162.1 (С^6), 162.9 (С^4), 166.1 (С=О), 168.3 (С=О). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$,%): 501 (10) $[M]^{+\cdot}$, 500 (8), 373 (46), 128 (100), 92 (22). Найдено,%: С 64.52; Н 4.41; N8.24. $C_{27}H_{23}N_3O_7$. Вычислено,%: С64.67; Н 4.59; N8.38. *M* 501.46.

Дикалиевые соли 2-арил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилатов 5a–e. *Общая методика*. К раствору 1 ммоль соединений **4а–е** в 10 мл этанола прибавляли по каплям при 20°С избыток насыщенного спиртового раствора КОН до рН 9.0, реакционную смесь перемешивали 2 ч при температуре 60°С, осадок солей **5а–е** отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола.

Дикалиевая соль 2-фенил-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилата (5a). Выход 0.380 г (71%), белые кристаллы, т.разл. 232–235 °С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3550 ш (NH), 1770–1720 с (С=О), 1630 ср (С=С). Спектр ЯМР^{1}Н основного диастереоизомера, δ, м.д.: 4.01 с (1Н, С^{2}Н), 4.85 с (1Н, С^{6}Н), 7.34–7.55 м (5$H_{аром.}$, C_6H_5), 7.52–7.75 м (6$H_{изохин.}$), 11.21 уш.с (1Н, NH), 11.34 уш.с (1Н, NH). Найдено,%: С 53.66; Н 2.65; N7.72. $C_{24}H_{15}K_2N_3O_7$. Вычислено,%: С53.83; Н 2.80; N7.85.

Дикалиевая соль 2-(4-метоксифенил)-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилата (5b). Выход 0.424 г (75%), бледно-желтые кристаллы, т.разл. 246–250 °С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3550 ш (NH), 1770–1730 с (С=О), 1630 ср (С=С). Спектр ЯМР^{1}Н основного диастереоизомера, δ, м.д.: 3.81 с (3Н, CH_3O), 4.03 с (1Н, С^{2}Н), 4.85 с (1Н, С^{6}Н), 6.91–7.51 м (4$H_{аром.}$, C_6H_4), 7.53–7.78 м (6$H_{изохин.}$), 11.20 уш.с (1Н, NH), 11.32 уш.с (1Н, NH). Найдено,%: С 52.94; Н 2.83; N7.26. $C_{25}H_{17}K_2N_3O_8$. Вычислено,%: С53.10; Н 3.01; N7.43.

Дикалиевая соль 2-(4-хлорфенил)-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилата (5c). Выход 0.399 г (70%), белые кристаллы, т.разл. 247–251 °С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3550 ш (NH), 1770–1720 с (С=О), 1630 ср (С=С). Спектр ЯМР^{1}Н основного диастереоизомера, δ, м.д.: 4.02 с (1Н, С^{2}Н), 4.83 с (1Н, С^{6}Н), 7.12–7.31 м (4$H_{аром.}$, C_6H_4), 7.51–7.75 м (6$H_{изохин.}$), 11.20 уш.с (1Н, NH), 11.32 уш.с (1Н, NH). Найдено,%: С 50.42; Н 2.31; N7.21. $C_{24}H_{14}ClK_2N_3O_7$. Вычислено,%: С50.58; Н 2.46; N7.38.

Дикалиевая соль 2-(3-нитрофенил)-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилата (5d). Выход 0.418 г (72%), бледно-желтые кристаллы, т.разл. 264–268 °С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3550 ш (NH), 1770–1720 с (С=О), 1630 ср (С=С), 1540, 1360 (NO_2). Спектр ЯМР^{1}Н основного диастереоизомера, δ, м.д.: 4.03 с (1Н, С^{2}Н), 4.87 с (1Н, С^{6}Н), 7.52–7.76 м (6$H_{изохин.}$), 7.67–8.83 м (4$H_{аром.}$, C_6H_4), 11.20 уш.с (1Н, NH), 11.34 уш.с (1Н, NH). Найдено,%: С 49.48; Н 2.26; N9.53. $C_{24}H_{14}K_2N_4O_9$. Вычислено,%: С49.66; Н 2.41; N9.66.

Дикалиевая соль 2-(4-толил)-1,1*b*-дигидро-2*H*-спиро[пиримидин-5,1′-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион]-3,4-дикарбоксилата (5e). Выход 0.401 г (73%), белые кристаллы, т.разл. 242–246 °С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3550 ш (NH), 1770–1720 с (С=О), 1630 ср (С=С). Спектр ЯМР^{1}Н основного диастереоизомера, δ, м.д.: 3.35 с (3Н, CH_3), 4.02 с (1Н, С^{2}Н), 4.87 с (1Н, С^{6}Н), 7.03–7.45 м (4$H_{аром.}$, C_6H_4), 7.52–7.73 м (6$H_{изохин.}$), 11.20 уш.с (1Н, NH), 11.32 уш.с (1Н, NH). Найдено,%: С 54.49; Н 2.94; N7.49. $C_{25}H_{17}K_2N_3O_7$. Вычислено,%: С54.65; Н 3.10; N7.65.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованная реакция пиримидинтрионов **1а–е** с изохинолином **2** в присутствии индиоата **3** в результате реализации *«one pot»* процесса позволяет получать труднодоступные другими методами спиросоединения, сочетающие в одной молекуле изохинолиновый, тетрагидропиридиновый и пиримидиновый циклы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тырков Алексей Георгиевич, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0003–3229–5248

Юртаева Екатерина Алексеевна, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0002–1639–1881

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тырков А.Г., Юртаева Е.А., Данькова Л.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53,* 1058–1061. [Tyrkov A.G., Yurtaeva E.A., Dankova L.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 1071–1074.] doi 10.1134/S1070428017070181
2. Тырков А.Г., Носачев С.Б., Владимирова Т.С. *ЖОрХ*. **2016**, *52,* 770–773. [Tyrkov A.G., Nosachev S.B., Vladimirova T.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 762–765.] doi 10.1134/S1070428016050274
3. Тырков А.Г., Юртаева Е.А. *ЖОрХ*. **2019**, *55,* 1079–1083. [Tyrkov A.G., Yurtaeva E.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, *55*, 978–982.] doi 10.1134/S1070428019070108
4. Тырков А.Г., Юртаева Е.А., Рсаева О.Б. *ЖОрХ*. **2019**, *55,* 307–310. [Tyrkov A.G., Rsaeva O.B., Yurtaeva E.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, *55*, 269–272.] doi 10.1134/S1070428019020222
5. Adlu M., Yavari I. *Bull. Chem. Soc. Ethiop*. **2023**, *37*, 115–122 doi 10.4314/bcse.v37iI.10
6. Граник В.Г. *Основы медицинской химии*. М.: Вузовская книга, **2001**, 278.
7. Лужнова С.А., Тырков А.Г., Габитова Н.М., Юртаева Е.А. *Хим. фарм. ж*. **2015**, *49*, 12–14. [Luzhnova S.A., Tyrkov A.G., Gabitova N.M., Yurtaeva E.A. *Pharm. Chem. J*. **2016**, *49*, 810–812.] doi 10.1007/s11094–016–1376–3
8. *Справочник химика*. Ред. Б.П. Никольский. М.: Химия, **1964**, *2*, 696, 804.
9. Кирхнер Ю. *Тонкослойная хроматография*. М.: Мир, **1981**, *1*, 129, 218.

The5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1н,3н,5н)-triones in Reaction of Three-component Heterocyclisation with Isoquinoline in Presence of Dimethylbut-2-indioate

A. G. Tyrkova,*,E. A. Yurtaevab

[a] *Astrakhan State University named V.N. Tatishchev,*
pl. Shaumyana, 1, Astrakhan, 414000 Russia
[b] *Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,*
prosp. Kalinina, 11, Pyatigorsk, 357532 Russia
**e-mail: tyrkov@rambler.ru*

The reaction of 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones with isoquinoline and dimethylbut-2-indioate ends with the formation of cycloaddition products – substituted dimethyl-2-aryl –1,1*b*-dihydro-2*H*-spiro[pyrimidine-5,1’-pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione]-3,4-dicarboxylates. The latter react with an excess of KOH in ethanol to form dipotassium salts 2-aryl –1,1*b*-dihydro-2*H*-spiro[pyrimidine-5,1’-pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione]-3,4-dicarboxylates. The obtained compounds can be considered as promising synthons with potential antituberculous and fungicidal activity.

Keywords: 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones, isoquinoline, dimethylbut-2-indioate, three-component heterocyclization, dimethyl-2-aryl-1,1*b*-dihydro-2*H*-spiro[pyrimidine-5,1'-pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione]-3,4-dicarboxylates, dipotassium salts of 2-aryl –1,1b-dihydro-2*H*-spiro[pyrimidine-5,1’-pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione]-3,4-dicarboxylates.

УДК 547–31/-39

СИНТЕЗ (1S,2S,3R,4R,5S)-МЕТИЛ-3,5-ДИ-О-БЕНЗИЛ-2-О-БЕНЗОИЛ-A-L-ТАЛОФУРАНОЗИДА

© 2024 г. М. Дж. Халикова[a], У. А. Розикова, А. С. Скрылькова[b], Д. М. Егоров[b,*], С. Ш. Сафарова

[a] *Институт химии им. В. И. Никитина НАНТ, Таджикистан, 734063 Душанбе, ул. Айни, 299/2*

[b] *Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Россия, 190013 Санкт-Петербург, Московский просп. 26*

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

Поступила в редакцию 21.08.2023 г.
После доработки 27.08.2023 г.
Принята к публикации 30.08.2023 г.

Приведен метод получения (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил-α-L-талофуранозида из (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден-α-L-талофуранозида последовательной обработкой последнего 20%-ным раствором соляной кислоты в водном метаноле, с последующей обработкой хлористым бензоилом в сухом пиридине. Также показано перспективное применение (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил-α-L-талофуранозида для синтеза новых модифицированных нуклеозидов после его ацетилирования.

Ключевые слова: (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил-α-L-талофуранозид, (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден-α-L-талофуранозид, синтез новых модифицированных нуклеозидов

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Рибоза представляет собой простой сахар с молекулярной формулой $C_5H_{10}O_5$ и составом линейной формы H–(C=O) –$(CHOH)_4$–H. Встречающаяся в природе форма, D-рибоза, является компонентом рибонуклеотидов, из которых построена РНК, поэтому это соединение необходимо для кодирования, декодирования, регуляции и экспрессии генов. Структурный аналог D-рибозы – дезоксирибоза, которая также является важным компонентом ДНК [1–3]. В настоящее время всё большее внимание уделяется синтезу новых производных рибозы для получения ранее не описанных аналогов нуклеозидов, обладающих ценными биологическими свойствами (рисунок) [4,5]. К ним относятся противораковые (цитарабин [6], гемцитабин [7], азацитидин [8], кладрибин [9], децитабин [10], флоксуридин [11], флударабин [12], неларабин [13]) и противовирусные препараты, а также средства, проявляющие биологическую активность в отношении ВИЧ [14], гепатита Б – телбивудин [15], и ингибитор вируса герпеса – идоксуридин [16]. Ремдесивир [17] – противовирусный препарат широкого спектра действия – ингибитор вируса Эболы и коронавируса.

Однако высокая актуальность синтеза новых производных рибозы с выраженной биологической активностью сохраняется. В данной работе представлены результаты исследований по синтезу (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил-α-L-талофуранозида (схема 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходноесоединение–(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2:5,6-ди-O-изопропилидин-α-D-аллофураноза (**1**) – яв-

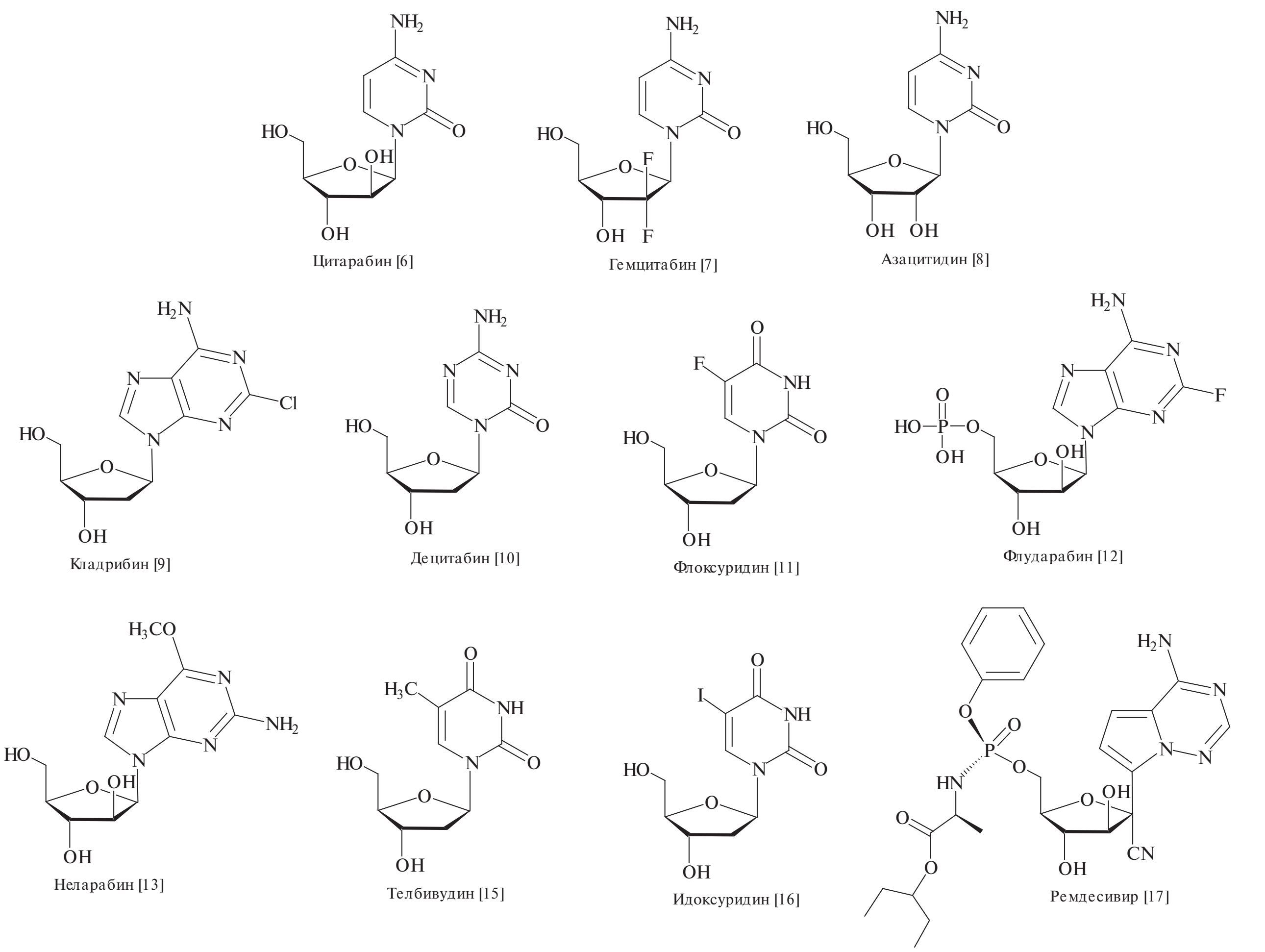
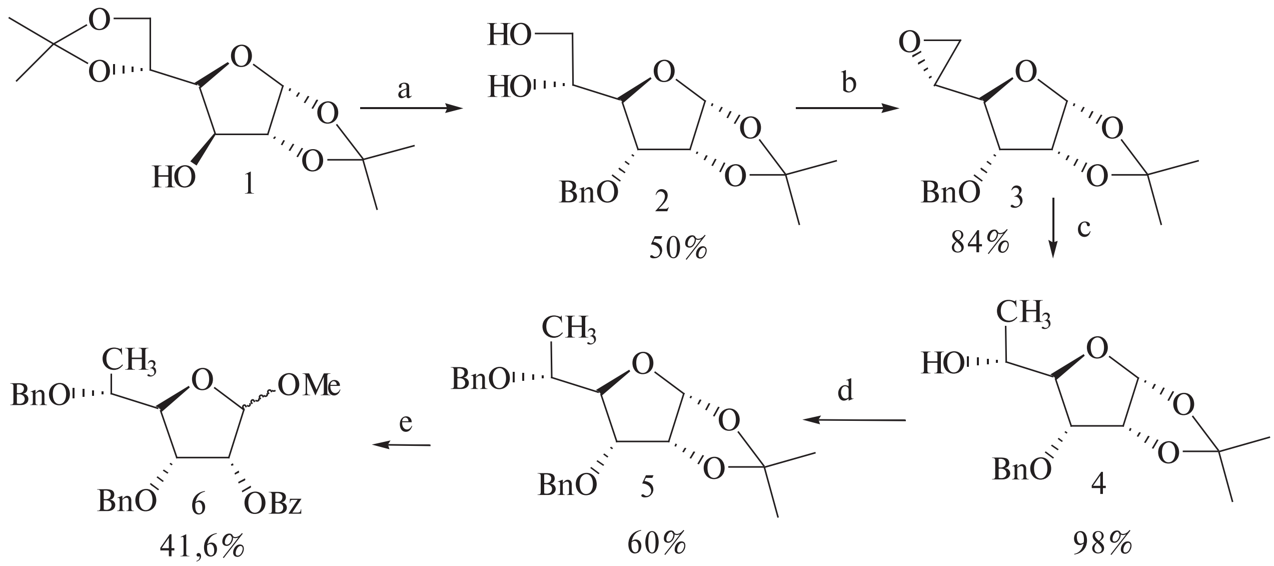


Рис. Производные рибозы, проявляющие биологическую активность

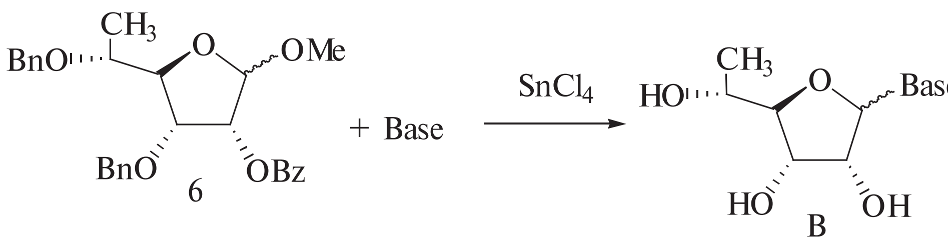
ляется коммерчески доступным реагентом и в синтезе использовалось без дополнительной очистки. Инверсия конфигурации гидроксильной группы в положении 3 производного глюкофуранозы **1** была реализована в ходе серии превращений. Первоначально осуществлено последовательное окисление ($RuO_2{\cdot}H_2O$)/KIO_4/$BnEt_3NBr$/$CHCl_3$ и восстановление полученного 3-кетопроизводного с использованием боргидрида натрия в этаноле, бензилирование гидроксильной группы в положении 3 полученной (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2:5,6-ди-О-изопропилидин-α-D-аллофуранозы реализовано с помощью бромистого бензила и гидрида натрия в ДМФА с последующим селективным удалением защиты 5,6-О-изопропилидиновой группы уксусной кислотой (70%-ный раствор). В результате получен диол **2** с общим выходом 50% [5, 18]. Обработка соединения **2** дибутилоксидом олова в смеси растворителей хлороформ–метанол в соотношении 10:1, соответственно, и обработка карбонатом калия в сухом метиловом спирте при 0°С приводит к соответствующему эпоксиду **3** с выходом 84% [5, 18]. Региоселективное раскрытие цикла эпоксида **3** с помощью $LiAlH_4$ в сухом ТГФ при –5 °С привело к соответствующему 6-дезоксипроизводному **4** [5, 18] с выходом 98%. Затем монобензилирование в положении 6 соединения **4** при обработке бромистым бензилом в присутствии гидрида натрия в ДМФА привело к образованию соединения **5** с выходом 84%. В результате дальнейшей обработки соединения **5** 20%-ным раствором соляной кислоты в водном метаноле и последующего бензоилирования с хлористым бензоилом в сухом пиридине получено соединение **6** с выходом 41.6%. Надо отметить, что применение 60%-ного NaH, вместо NaH (95%-ного), снизило выход продук-

Схема 1



Синтез (1S,2S,3R,4R,5S)-метил-3,5-ди-О-бензил-2-О-бензоил-α-L-талофуранозида 6

Схема2



Получение соединений B. Base = 1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидины, фенилимидазо[2,1-a]-1,3,4-тиадиазолы или модифицирование гуанины

та **2** с 63% [5] до 50%, а выход продукта **5** снизился с 84% [5] до 60%. При этом все характеристики синтезированных веществ соответствовали приведенным в литературе [5].

Реагенты и условия. (a) (i) K_2CO_3, KIO_4, $BnEt_3NCl$, RuO_2xH_2O, $CHCl_3$; (ii) $NaBH_4$, EtOH: H_2O (7:3); (iii) NaH, BnBr, DMF; (iv) 70% AcOH, 7 ч. 36°C; (b) (i) Bu_2SnO, $CHCl_3$/MeOH, 4 ч, кипячение; (ii) TsCl, CH_2Cl_2, 12 ч, 20°C; (iii) K_2CO_3, MeOH, 4 ч; (c) $LiAlH_4$, THF, 1.5 ч,–5° C; (d) NaH, DMF, 30 мин, 20°C, далее BnBr, 4 ч, 20°C; (e) 20% HCl/MeOH–H_2O, 6 ч, 20°C, далее BzCl в сухом пиридине

В дальнейшем планируется синтез серии новых модифицированных нуклеозидов (B), модифицированных основаниями на базе соединения **6** (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные соединения для синтеза и растворители были коммерчески доступны с чистотой более 99.5% основного компонента. Для ТСХ использовали пластинки марки Merck Silica 60 F_{254} на алюминиевой подложке фирмы Macherey-Nagel. Для хроматографической колонки использовали силикагель марки Fluka silica gel 60 (0.063–0.200 мм, 70–320 меш) фирмы Fluka. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на инструментах Nicolet NT 300 NB (300 МГц) (США) и Bruker 500 MHz Avance III (Германия). В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан (d = 0/00 м.д.) Для калибровки ЯМР-сигналов были использованы стандартные сигналы хлороформа (7.260 м.д. для ^{1}H, 77.160 м.д. для ^{13}C). Масс-спектры записаны на приборе Finigal MAT 95 (США). Масс-спектр высокого разрешения (ESI–MS) измерен на приборе QNOF ULTIMA 3, Thermo Electron LCQ Deca (США).

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-О-Бензил-1,2-О-изопропилидин-α-D-аллофураноза (2). В трехгорлую колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, соединенную сверху с барботером, помещали раствор 22.9 г (0,088 моль) (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2:5,6-ди-О-изопропилидин-α-D-глюкофуранозы (**1**) в этиловом спирте (105 мл), K_2CO_3 (3.7 г), KIO_4 (34 г, 0.148 ммоль), бензилтриэтиламмония хлорид (0.260 г, 0.88 ммоль) и активированный $RuO_2{\cdot}H_2O$ (0.4 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, затем при комнатной температуре в течение ночи. Массу отфильтровывали с помощью фильтра Шотта и промывали H_2O, отделяя органическую фазу. Водную фазу промывали $CHCl_3$ и объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), упаривали и сушили при пониженном давлении, остаток использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Остаток растворяли в смеси EtOH–H_2O (7:3, 140 мл) и прибавляли порциями $NaBH_4$ (2 г) при 0 °С. Смесь обесцветилась, перемешивали ее в течение 3 ч при 0 °С и 1 ч при комнатной температуре. Растворитель концентрировали до 100 мл, к смеси прибавляли еще 100 мл H_2O и всю массу концентрировали до 100 мл. Смесь промывали CH_2Cl_2 (4 раза по 80 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и упаривали. Выход (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2:5,6-ди-*О*-изопропилидин-α-D-аллофуранозы **(2)** 14.34 г (63%), белое твердое вещество. Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-d_6, 300 МГц), δ, м.д.: 5.66 д (1Н, Н-1, *J* 3.6 Гц), 5.05 д (1Н, 3-ОН, *J* 7.1 Гц), 4.45 т (1Н, Н-2, *J* 4.2 Гц), 4,23 д.т (1Н, Н-5, *J* 7.2, 2.8 Гц), 3,93 д.д (1Н, Н-4, *J* 9.1, 7.2 Гц), 3.83 м (2Н, Н-$6_{a,\,b}$), 3.74 д.д (1Н, Н-3, *J* 4.6, 9.1 Гц), 1.45 с (3Н, CH_3), 1.32 с (3Н, CH_3), 1.28 с (3Н, CH_3), 1.27 с (3Н, CH_3). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 261.29 [M + H]$^+$. $C_{12}H_{20}O_6$. *M* + H 261.28. К перемешиваемой суспензии NaH (60%, 8.5 г) в ДМФА (9 мл) по каплям прибавляли (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2:5,6-ди-О-изопропилидин-α-D-аллофуранозу **(2)** (11.1 г, 0.0434 моль) в ДМФА (12 мл) при 0 °С и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. В смесь при 0 °С по каплям прибавляли бензилбромид (5.4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси прибавляли H_2O (20 мл) и продукт оставляли кристаллизоваться на ночь в холодильнике. Кристаллы отфильтровывали, промывали H_2O, сушили при пониженном давлении и растворяли в 70%-ной AcOH (72 мл). Смесь перемешивали в течение 7 ч при 36 °С. Летучие вещества удаляли. Выход 6.74 г (50%), прозрачное вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}Н ($CDCl_3$, 300 МГц), δ, м.д.: 7.30–7.39 м (5Н, Bn–Ph), 5.76 д (lН, Н-1, *J* 4 Гц), 4.77 д (1Н, Bn–CH_{2a}, *J* 11.5 Гц), 4.63–4.54 м (2Н, Bn–CH_{2b} и Н-2), 4.06–4.13 д.д (1Н, Н-4, *J* 9, 3 Гц), 3.91–4.01 м (2Н, 3-Н и 5-Н), 3.68 д (2Н, 6-$CH_{2a,\,b}$, *J* 6 Гц), 2.88 шир.с (1Н, ОН), 2.71 шир.с (1Н, ОН), 1.54 с (3Н, CH_3), 1.33 с (3Н, CH_3). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 311.35 [M + H]$^+$. $C_{16}H_{22}O_6$. *M* + H 311.34.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5,6-Ангидро**-3-О-бензил-1,2-О-изопропилиден-α-D-аллофураноза (3)**. Суспензию **2** (6.18 г, 0.024 моль) и Bu_2SnO (6.06 г, 0.026 моль) в $CHCl_3$–MeOH (200 мл, 10:1) кипятили в течение 4 ч с обратным холодильником. Затем растворители упаривали, остаток растворяли в сухом $CHCl_3$ (60 мл) и заново упаривали, остаток сушили под вакуум в течение ночи. Полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (80 мл) и прибавляли TsCl (4.18 г, 0.03 моль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси прибавляли H_2O (0.5 мл) и дополнительно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли гексаном (400 мл), фильтровали на фильтре Шотта и промывали смесью 20% EtOAc в гексане, фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (100 мл) и охлаждали до 4 °С. К массе прибавляли K_2CO_3 (4.12 г, 0.036 моль) и перемешивали в течение 4 ч при 0 °С. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (200 мл) и фильтровали. Фильтрат упаривали, остаток очищали на хроматографической колонке на силикагеле (элюент – 20% EtOAc в гексане), упаривали. Выход 6.02 г (84%), бесцветное полутвердое вещество. Спектр ЯМР ^{1}Н ($CDCl_3$, 300 МГц), δ, м.д.: 7.40–7.33 м (5Н, BnAr), 5.74 д (1Н, Н-1, *J* 3.74 Гц). 4.75 д (1Н, Bn–CH^{2a}, *J* 11.9 Гц), 4,64–4,55 (2Н, м, Н-2 и Bn–CH^{2b}), 4.21 д.д (1Н, Н-4, *J* 3.3, 8.8 Гц), 3,67 д.д (1Н, Н-3, *J* 4.4, 8.8 Гц), 3.18 м (1Н, Н-5), 2,81–2,74 м (2Н, Н-$6^{a,\,б}$), 1.59 с (3Н, CH_3), 1.36 с (3Н, CH_3). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 299.20 [M + Li]$^+$. $C_{16}H_{20}O_5$. *M* + Li 299.20.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-О-Бензил-1,2-О-**изопропилиден-α-D-аллофураноза (4)**. Раствор $LiAlH_4$ (1M раствор в Et_2O, 20 мл) прибавляли к раствору соединения **3** (4.18 г, 0.099 моль) в сухом ТГФ (100 мл) при –5 °C. Смесь перемешивали в течение 1.5 ч, гасили водным раствором ТГФ (80%, 20 мл) и разбавляли водным раствором NaH_2PO_4 (20%, 100 мл). Промывали $CHCl_3$ (по 100 мл, 3 раза). Комбинированную органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке на силикагеле (элюент – 30% EtOAc в циклогексане), упаривали. Выход 4.18 г (98%), бесцветный сироп. Спектр ЯМР^{1}Н ($CDCl_3$, 300 МГц) δ, м.д.: 7.38–7.33 м (5H, Bn–Ar), 5.74 д (1H, H-1, *J* 3.73 Гц), 4.76 д (1H, Bn–CH^{2a}, *J* 11.6 Гц), 4.59–4.55 м (2H, H-2 и Bn–CH^{2b}), 4.08–3.99 м (2H, H-5 и H-4), 3.89 д.д (1H, H-3, *J* 4.4, 8.4 Гц), 2.14 ш.д (1H, 5-OH), 1.60 с (3H, CH_3), 1.36 с (3H, CH_3), 1,22 д (3H, 5-CH_3, *J* 6.4 Гц). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 301.28 $[M + Li]^+$. $C_{16}H_{22}O_5$. *M* + Li 301.30.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,5-Ди-О-бензил-1,2-О-изопропилиден-α-D-аллофураноза (5). К раствору соединения **4** (3.1 г, 10.4 ммоль) в ДМФА (20 мл) прибавляли NaH (60%, 0.63 г) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К массе прибавляли бензилбромид (1.9 мл, 15.7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. К смеси прибавляли лед с водой, разбавляли EtOAc и промывали H_2O (по 50 мл, 3 раза). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), упаривали и остаток очищали на хроматографической колонке на силикагеле (элюент – 15% EtOAc в гексане), упаривали. Выход 2.41 г (60%), бесцветный сироп. Спектр ЯМР^{1}Н ($CDCl_3$, 300 МГц), δ, м.д.: 7.36–7.28 м (10H, Bn–Ar), 5.70 д (1H, H-1, *J* 3.5 Гц), 4.75 д (1H, Bn–$CH_{2a'}$, *J* 11.9 Гц), 4.65–4.53 м (4H, H-2, Bn–$CH_{2'b'}$, Bn–$CH_{2'a'}$, Bn–$CH_{2'b'}$), 4.03 д.д (1H, H-4, *J* 2.2, 8.6 Гц), 3.97 д.д (1H, H-3, *J* 4.6, 8.8 Гц), 3.85 к.д (1H, H-5, *J* 2.2, 6.6 Гц), 1.59 с (3H, CH_3), 1.36 с (3H, CH_3), 1.17 д (3H, 5-CH_3, *J* 6.6 Гц). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 391.40 $[M + Li]^+$. $C_{23}H_{28}O_5$. *M* + Li 394.41.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-Метил-3,5-ди-***О*-бензил-2-*О*-бензоил-α-L-талофуранозид (6)**. Соединение **5** (0.6 г, 1.54 ммоль) растворяли в смеси 20% HCl–MeOH–H_2O (8.08 мл) и перемешивали в течение 17 ч при 18 °C. Смесь нейтрализовали $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу выпаривали досуха и сушили при пониженном давлении в течение ночи. Высушенный остаток упаривали с сухим пиридином (5 мл, 2 раза). Остаток растворяли в сухом пиридине (10 мл) и обрабатывали BzCl (0.23 мл, 2 ммоль) при 0°C, затем смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К смеси прибавляли воду со льдом и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографической колонки (элюент – 20% EtOAc в гексане), упаривали. Выход 0.3 г (41.6%), бесцветная пена. Спектр ЯМР^{1}Н ($CDCl_3$, 500 МГц), δ, м.д.: 8.05–7.10 м (15 H), 5.40 д (1H, H-2, *J* 3.76 Гц), 5.02 м (1H, H-5), 4.85(1H), 4.65 с (1H, H-1), 4.55 д (1H, *J* 11.2 Гц), 4.44 д (2H, *J* 11.2 Гц), 4.11 м (1H, H-3, *J* 4.2 Гц,), 3.65 м (1H, H-4, *J* 3.5 Гц), 4.35 с (3H, OMe), 1.24 д (3H, 5-Me, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР^{13}С ($CDCl_3$, 125 МГц), δ, м.д.: 165.6, 138.6. 137.5, 133.1, 129.6, 129.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 127.2,106.3, 64.1,78.5,75.8,75.0, 72.6, 70.8, 54.4, 15.0. Масс-спектр (FAB), *m/z*: 485.30 $[M + Na]^+$. $C_{28}H_{30}O_6$. *M* + Na 485.31. Масс-спектр высокого разрешения HRMS (ESI), *m/z*: 462.20421 $[M]^+$. $C_{28}H_{30}O_6$. 462.20424 *M*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простой оригинальный метод синтеза (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*О*-бензил-2-*О*-бензоил-α-L-талофуранозида из (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*О*-бензил-1,2-*О*-изопропилиден-α-L-талофуранозида обработкой последнего 20%-ным раствором соляной кислоты в водном метаноле с последующей обработкой хлористым бензоилом в сухом пиридине. (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-Метил-3,5-ди-*О*-бензил-2-*О*-бензоил-α-L-талофуранозид в дальнейшем, после ацетилирования, может быть использован для синтеза новых модифицированных нуклеозидов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Дмитрий Михайлович, ORCID: https://orcid.org/0000–0003–3744–9306

Сафаров Сайфидин Шахобидинович https://orcid.org/0000–0002–7193–6135

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fischer E., Piloty O*Ber. Dtsch. Chem. Ges.* (in German). **1891**, *24* (2), 4214–4225. doi 10.1002/cber.189102402322.
2. Eugenio F., Lourdes R.*J. Biol. Chem.* **2019**, *294* (7), 2249–2255. doi:10.1074/jbc.CL119.007397.
3. Jeanloz R.W., Fletcher H.G. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1951**, *6*, 135–174. doi 10.1016/S0096–5332(08)60066–1.
4. Mao-Chin L., Mei-Zhen L., Diane E.M., Alan C.S. *Nucleosid. Nucleotid. Nucleic. Acids*. **2005**, *24* (1), 45–62. doi 10.1081/NCN-46784.
5. Hassan A.E.A., Abou-Elkhair R.A.I., Parker W.B., Allan P.W., Secrist III J.A. *Bioorg. Chem*. **2016**, *65*, 9–16. doi 10.1016/j.bioorg.2015.12.006.
6. Chhikara B.S., Parang K. *Expert Opin. Drug Deliv*. **2010**, *7* (12), 1399–1414. doi 10.1517/17425247.2010.527330.
7. Li Y., Li P., Li Y., Zhang R., Yu P., Ma Z., Kainov D.E., de Man R.A., Peppelenbosch M.P., Pan Q. *Antivir. Res*. **2020**, *184*, 104967. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104967.
8. Cihák A. *Oncology.* **1974**, *30* (5), 405–422. doi 10.1159/000224981.
9. Liliemark J. *Clin. Pharmacokinet*. **1997**, *32* (2), 120–131. doi 10.2165/00003088–199732020–00003.
10. Kantarjian H.M., O'Brien S., Cortes J., Giles F.J., Faderl S., Issa J.P., Garcia-Manero G., Rios M.B., Shan J., Andreeff M., Keating M., Talpaz M. *Cancer*. **2003**, *98* (3), 522–528. doi 10.1002/cncr.11543.
11. Allen-Mersh T.G., Earlam S., Fordy C., Abrams K., Houghton J. *Lancet.* **1994**, *344* (8932), 1255–1260. doi 10.1016/S0140–6736(94)90750–1.
12. Tournilhac O., Cazin B., Leprètre S., Diviné M., Maloum K., Delmer A., Grosbois B., Feugier P., Maloisel F., Villard F., Villemagne B., Bastit D., Belhadj K., Azar N., Michallet M., Manhès G., Travade P. *Blood*. **2004**, *103* (1), 363–365. doi 10.1182/blood-2003–05–1449.
13. http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-nelarabine; Архивная копия от 11 сентября **2014** на Wayback Machine FDA Approval for Nelarabine.
14. Wangsomboonsiri W., Mahasirimongkol S., Chantarangsu S., Kiertiburanakul S., Charoenyingwattana A., Komindr S., Thongnak C., Mushiroda T., Nakamura Y., Chantratita W., Sungkanuparph S. *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *50* (4), 597–604. doi 10.1086/650003.
15. Lai C.L., Leung N., Teo E.K., Tong M., Wong F., Hann H.W., Han S., Poynard T., Myers M., Chao G., Lloyd D., Brown N.A. *Gastroenterology*. **2005**, *129* (2), 528–536. doi 10.1016/j.gastro.2005.05.053.
16. Wilhelmus K.R. *Cochrane Database Syst Rev.* 1: CD002898., **2015**, doi 10.1002/14651858.CD002898.pub5
17. Ko W.C., Rolain J.M., Lee N.Y., Chen P.L., Huang C.T., Lee P.I., Hsueh P.R. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2020,** *55* (4), 105933–105933. doi 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
18. Hassan A.E.A., Abou-Elkhair R.A.I., Parker W.B., Allan P.W., Secrist III J.A. *Eur. J. Med. Chem*. **2016**, *108*, 616–622. doi 10.1016/j.ejmech.2015.12.029.

Synthesis of (1s,2s,3r,4r,5s)-methyl-3,5-di-o-benzyl-2-o-benzoyl-α-l-talofuranoside

M. J. Khalikova[a], U. A. Roziqov[a], A. S. Skrylkova[b], D. M. Egorov[b,*], S. Sh. Safarov[a]

[a] *Institute of Chemistry named after V. I. Nikitin, National Academy of Sciences of Tajikistan, V. I. Nikitin Institute of Chemistry, National Academy of Sciences of Tajikistan, Dushanbe, 734063 Tajikistan*
[b] *Saint-Petersburg State Institute of Technology (Technical university), St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia*
**e-mail: diavoly@mail.ru*

The article presents a method for the preparation of (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl-α-L-talofuranoside from (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidene-α-L-talofuranoside by successive treatment of the latter with a 20% solution of hydrochloric acid in aqueous methanol, followed by treatment with benzoyl chloride in dry pyridine. A promising use of methyl (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl-α-L-talofuranoside for the synthesis of new modified nucleosides after its acetylation has also been shown.

Keywords: (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl-α-L-talofuranoside, (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidene-α-L-talofuranoside, way for the synthesis of new modified nucleosides

УДК 547.745 + 547.785.5

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1-АНТИПИРИЛ-4-АРОИЛ-5-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С 1,3-ДИФЕНИЛГУАНИДИНОМ

© 2024 г. В. А. Лядов[a], Н. В. Шаврина[a], Е. С. Денисламова[a,*], А. Н. Масливец[b]

[a] ФГАОУ "Пермский национальный исследовательский политехнический университет", Россия, 614990 Пермь, Комсомольский просп., 29

[b] ФГБОУ "Пермский государственный национальный исследовательский университет", Россия, 614068 Пермь, ул. Букирева, 15

[*]e-mail: katherin85@rambler.ru

Поступила в редакцию 10.08.2023 г.
После доработки 16.08.2023 г.
Принята к публикации 18.08.2023 г.

1-Антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с 1,3-дифенилгуанидином с образованием 6-антипирил-9-ароил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов, структура которых подтверждена методами ЯМР^{1}Н и ИК-спектроскопии.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дионы, нуклеофильные превращения, дифенилгуанидин

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Потребность человечества в новых лекарственных препаратах неуклонно растет с каждый днем. Синтез новых гетероциклических соединений для исследования их биологической активности является одним из перспективных направлений современной органической химии. Представляют интерес соединения, содержащие фармакофорные фрагменты. Так, например, в структуре 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2a–e** содержится антипирильный фрагмент, который обуславливает противовоспалительные свойства анальгина и аминофеназона [1].

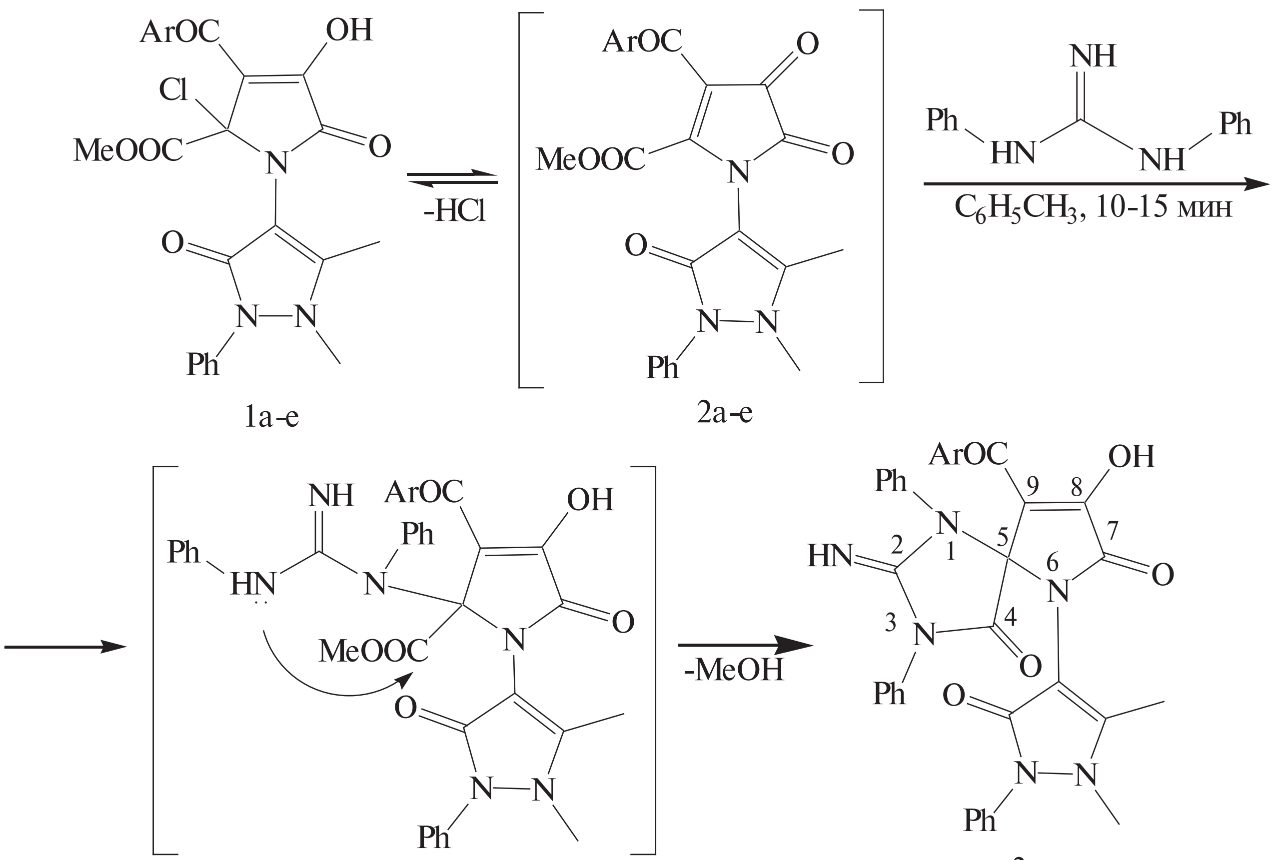
Соединения **2a–e** являются моноциклическими 1*H*-пиррол-2,3-дионами, обладающими высокой реакционной способностью по отношению к бинуклеофильным реагентам (енаминам, производным мочевины и тиомочевины, *о*-фенилендиамину) [2]. Взаимодействие 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-дифенилгуанидином приводит к образованию спиробисгетероциклических систем спиро[пиррол-2,4'-имидазола] [3].

В настоящей работе изучено взаимодействие 1,3-дифенилгуанидина с ранее полученными 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионами [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соединения **1a–e** кипятили в безводном толуоле в течение 20–30 минут до появления интенсивной бордовой окраски с образованием 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **2a–e** с последующей отгонкой растворителя и хлороводорода. В полученный раствор прибавляли в эквимолярном количестве 1,3-дифенилгуанидин, предварительно растворенный в толуоле. Полученную реакционную смесь продолжали кипятить в течение 10–15 минут до исчезновения ярко-бордовой окраски и образования бесцветных кристаллов 6-анти-

Схема 1



1a–e, 2a–e, 3a–e: Ar = Ph (**a**), 4-ClC_6H_4 (**b**), 4-BrC_6H_4 (**c**), 4-MeC_6H_4 (**d**), 4-$MeOC_6H_4$ (**e**)

пирил-9-ароил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов **3a–e** (схема).

По-видимому, соединения **3a–e** образуются вследствие нуклеофильной атаки вторичной группы NH реагента на наиболее электронодефицитный углерод (C^5) пирролдионового цикла с последующим замыканием имидазольного цикла в результате внутримолекулярной атаки второй вторичной аминогруппой 1,3-дифенилгуанидина сложноэфирной карбонильной группы и отщеплением метанола, подобные превращения были рассмотрены ранее [4].

Соединения **3a–e** – бесцветные кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМФА, ДМСО, ацетоне, ацетонитриле, труднорастворимые в хлороформе, толуоле, метаноле, этилацетате, нерастворимые в воде и алканах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Структура синтезированных соединений доказана с применением современных методов: спектроскопии ИК, ЯМР ^{1}H в растворителе ДМСО-d_6. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{1}H приведены в миллионных долях (м.д.). Температура плавления измерена на приборе OptiMelt MPA100 (США). Спектры ЯМР ^{1}H записывали на спектрометре Bruker Avance III HD400 [400 МГц] (Швейцария) в ДМСО-d_6, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario Micro cube (Германия). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (элюент: бензол–этилацетат, 5:1), проявляли парами йода, УФ излучением 254 нм. ИК спектры регистрировали на ИК Фурье спектрометре Nicolet 380 FT-IR (США) в таблетках KBr.

Исходные 1-антипирил-4-ароил-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-1*H*-пиррол-2-оны **1a–e** синтезированы из соответствующих енаминов и оксалилхлорида по ранее описанной методике [4].

6-Антипирил-9-бензоил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**3a**). Навеску 1-антипирил-4-бензоил-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-1*H*-пиррол-2-она (**1a**) массой 0.223 г (0.5 ммоль) растворяли в 40 мл толуола и кипятили до появления интенсивно-бордовой окраски с последующей отгонкой растворителя и хлороводорода. В полученный раствор прибавляли 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина, который предварительно растворяли в 10 мл толуола. Кипятили в течение 10–15 минут, при охлаждении выпадал светло-желтый осадок, который перекристаллизовывали в метаноле. Выход 0.159 г (51%), т.пл. 234–235 ºС (разл., метанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3053–3069 ш (OH, NH), 1780 (C^{4}O), 1735 (C^{7}O), 1619 (CO ароил). Спектр ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.16 с (3H, Me–C), 3.21 с (3H, Me–N), 7.21–7.96 гр.с (10H, 2Ph), 9.08, 9.42 уш.с (OH, NH). Найдено,%: C 69.75; H 4.75; N13,61. $C_{36}H_{28}N_6O_5$. Вычислено,%: C 69.22; H 4.52; N13.45.

6-Антипирил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**3b**). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.239 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-4-(4-хлорбензоил)-1*H*-пиррол-2-она (**1b**) и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.161 г (49%), т.пл. 232–233 ºС (разл., метанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3050–3070 ш(OH, NH), 1780 (C^{4}O), 1730 (C^{7}O), 1611 (CO ароил). Спектр ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.16 с (3H, Me–C), 3.20 с (3H, Me–N), 7.07–7.96 гр.с (10H, 2Ph), 9.04, 9.31 уш.с (OH, NH). Найдено,%: C65.34; H 4.16; N12.77. $C_{36}H_{27}ClN_6O_5$. Вычислено,%: C 65.60; H 4.13; N12.75.

6-Антипирил-9-(4-бромбензоил)-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**3c**). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.262 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-метоксикарбонил-5-хлор-1*H*-пиррол-2-она **1c** и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.172 г (49%), т.пл. 238–239 ºС (разл., метанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3049–3078 уш(OH, NH), 1781 (C^{7}O), 1732 (C^{4}O), 1630 (CO ароил). Спектр ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.17 с (3H, Me–C), 3.21 с (3H, Me–N), 7.06–7.80 гр.с (10H, 2Ph), 9.03, 9.30 уш.с (OH, NH). Найдено,%: C61.43; H 3.89; N11.92. $C_{36}H_{27}BrN_6O_5$. Вычислено,%: C 61.46; H 3.87; N11.95.

6-Антипирил-8-гидрокси-2-имино-9-(4-метилбензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**3d**). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.232 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-3-гидрокси-4-(4-метилбензоил)-5-метоксикарбонил-5-хлор-1*H*-пиррол-2-она (**1d**) и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.165 г (52%), т.пл. 233–234 ºС (разл., метанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3053–3071 уш(OH, NH), 1782 (C^{7}O), 1733 (C^{4}O), 1613 (CO ароил). Спектр ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.17 с (3H, Me–C), 2.40 с (3H, Me–C_6H_4), 3.21 с (3H, Me–N), 7.11–7.74 гр.с (10H, 2Ph), 8.96, 9.23 уш.с (OH, NH). Найдено,%: C69.53; H 4.96; N13.38. $C_{37}H_{30}N_6O_5$. Вычислено,%: C 69.58; H 4.73; N13.16.

6-Антипирил-8-гидрокси-2-имино-9-(4-метоксибензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**3e**). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.230 г (0.5 ммоль) 1-антипирил-3-гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-5-метоксикарбонил-5-хлор-1*H*-пиррол-2-она (**1e**) и 0.106 г (0.5 ммоль) 1,3-дифенилгуанидина. Выход 0.167 г (51%), т.пл. 236–237 ºС. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3050–3070 уш (OH, NH), 178 (C^{7}O), 1730 (C^{4}O), 1611 (CO ароил). Спектр ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.16 с (3H, Me–C), 3.20 с (3H, Me–N), 3.86 с (3H, MeO–C_6H_4), 7.11–7.74 гр.с (10H, 2Ph), 9.02, 9.44 уш.с (OH, NH). Найдено,%: C67.45; H 4.74; N12.88. $C_{37}H_{30}N_6O_6$. Вычислено,%: C 67.88; H 4.62; N12.84.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан удобный метод синтеза 6-антипирил-9-ароил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов **3a–e**. Введение антипирильного заместителя в положение 1 пирролдионового цикла исходных 1*H*-пиррол-2,3-дионов вместо арильного не изменяет направления реакции и приводит к образованию спиробисгетероциклической системы спиро[пиррол-2,4’-имидазола].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (проект № FSNF-2023–0004)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лядов Вадим Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–7267–7577

Шаврина Ника Валерьевна, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–1702–2332

Денисламова Екатерина Сергеевна, ORCID: https://orcid.org/0000–0003–1220–3625

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: https://orcid.org/0000–0001–7148–4450

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна. **2012**, 164–166.
2. Масливец А.Н., Машевская И.В. *2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы*. Пермь: Пермский госуниверситет, **2005**.
3. Бубнов Н.В.. Денисламова Е.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2011**, 47, 526–528. [Bubnov N.V., Denislamova E.S., Aliev Z.G, Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, 47, 523–526] doi 10.1134/S1070428011040099.
4. Денисламова Е.С., Лядов В.А., Макрушин Д.Е., Рябов В.Г., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2023**, 59, 535–540. [Denislamova E.S., Lyadov V.A., Makrushin D.E., Ryabov V.G., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2023**, 59, 647–651] doi 10.31857/S0514749223040122.

Reaction of 1-antipyryl-4-aroyl-5-methoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones with 1,3-diphenylguanidine

V.A. Lyadov[a], N.V. Shavrina[a], E.S. Denislamova[a,*], A.N. Maslivets[b]

[a] Perm National Research Polytechnic University, prosp. Komsomolskii, 29, Perm, 614990 Russia
[b] Perm State University, street Bukireva, 15, Perm, 614068 Russia
**e-mail: katherin85@rambler.ru*

1-Antipyryl-4-aroyl-5-methoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones react with 1,3-diphenylguanidine to form 6-antipyryl-9-aroyl-8-hydroxy-2-imino-1,3-diphenyl-1,3,6-triazaspiro[4.4]non-8-en-4,7-diones, the structure of which was confirmed by ^{1}H NMR and IR spectroscopy.

Keywords: 1*H*-pyrrole-2,3-diones, nucleophilic transformations, diphenylguanidine

УДК 547.7

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСО-2,5-ДИГИДРОФУРАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ 4-ОКСОТИАЗОЛИДИНОВОЕ КОЛЬЦО

© 2024 г. Л. В. Карапетян*, Г. Г. Токмаджян

Ереванский государственный университет
Ереван, 0025 Армения, ул. Алека Манукяна, 1
**e-mail: lkarapetyan@ysu.am*

Поступила в редакцию 14.08.2023 г.
После доработки 22.08.2023 г.
Принята к публикации 24.08.2023 г.

Взаимодействием тиосемикарбазонов 2-оксо-2,5-дигидрофуранов с диэтилацетилендикарбоксилатом в абсолютном этаноле и с малеиновым ангидридом в хлороформе синтезированы новые производные 2-оксо-2,5-дигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновое кольцо. Синтезированные соединения были охарактеризованы с помощью ЯМР спектроскопии и данных элементного анализа.

Ключевые слова: диэтилацетилендикарбоксилат, малеиновый ангидрид, тиосемикарбазоны 2-оксо-2,5-дигидрофуранов, 4-оксотиазолидин

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие 4-оксотиазолидиновое кольцо, составляют важный класс природных и синтетических продуктов и обладают широким спектром биологической активности, в том числе противомикробной [1-3], противовоспалительной [2, 3], противодиабетической [3], обезболивающей [3], противоязвенной [3], противотуберкулезной [2-5], противоопухолевой [2, 3, 7, 8], противовирусной [2, 3, 8], антипролиферативной [8], антиоксидантной [3, 9], антибактериальной [9], противогрибковой [9] и противосудорожной [10]. Некоторые препараты, такие как ралитолин, этазолин и пиоглитазон, содержат 4-оксотиазолидиновое кольцо и применяются в клинической практике.

Соединения, содержащие 2-оксо-2,5-дигидрофурановое кольцо как природного, так и синтетического происхождения, также обладают широким спектром биологической активности – анальгетической, противовоспалительной, противораковой, противосудорожной, противогрибковые, антиоксидантной, противоязвенной, противотуберкулезной, антибактериальной, антибиотической, противовирусной, канцеролитической и т.д. [11–15].

Известны разные подходы к синтезу 4-оксотиазолидина – конденсация производных тиомочевины с α-галогенкарбоновыми кислотами [16], их эфирами [17–20], диалкилацетилендикарбоксилатом [19, 21–26], малеимидом [22] и малеиновым ангидридом [23, 25, 26].

Целью исследования является синтез соединений, сочетающих в своей структуре 2 фармакофорных фрагмента – 4-оксотиазолидиновый и 2-оксо-2,5-дигидрофурановый циклы, что позволяет ожидать проявления вышеупомянутых, а также, возможно, новых видов биологической активности.

Известно, что тиосемикарбазоны используются в качестве промежуточных соединений для получения большого количества гетероциклических продуктов. Для присоединения к 2-оксо-2,5-дигидрофурану оксотиазолидинового фрагмента в данной работе осуществлено взаимодействие тиосемикарбазонов 3-ацетил-5,5-диалкил-4-метил- 2-оксо-2,5-дигидрофуранов **1a–c** [20] с дикарбонильными непредельными соединениями, имеющими активированную двойную связь.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследовали взаимодействие тиосемикарбазонов 3-ацетил-5,5-диалкил-4-метил-2-оксо-2,5-дигидрофуранов **1a–c** с диэтилацетилендикарбоксилатом **2**, взятых в эквимолярном соотношении. Реакцию проводили в абсолютном этаноле при кипячении реакционной смеси в течение 3 ч. В результате был получен ряд новых производных 2-оксо-2,5-дигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновый цикл, а именно этил 2-(4-оксо-2-((1-(4-метил-5,5-диалкил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)етилиден)гидразоно)-тиазолидин-5-илиден)ацетатов **3a–c** с высокими выходами (80–85 %) (схема 1).

В спектрах ЯМР ^{1}H полученных соединений **3a–c** проявляются сигналы протонов =CH и NH тиазолидинового цикла при 6.64 и 12.62 м.д. в виде синглетов, а сигналы протонов CH_3 и CH_2 этильной группы – при 1.33 и 4.25 м.д. в виде триплета и квартета соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3a–c** присутствуют сигналы углеродов C^2, C^4, C^5 тиазолидинового цикла при 158.57, 170.97 и 122.47 м.д., соответственно, углерода метиновой группы – в области 142.08 м.д., углерода этоксикарбонильной группы – в области 168.73 м.д.

Полученные соединения **3a–c**, исходя из их строения, могут образовывать 2 геометрических *E*- или *Z*-изомера при двойной связи в положении 5 4-оксотиазолидинового цикла. Присутствие в ЯМР ^{1}H спектрах только одного синглетного сигнала при 6.64 м.д. (виниловый протон) указывает на образование только одного из изомеров. По литературным данным [19], это *Z*-изомер, что можно объяснить стерическим эффектом этоксикарбонильной группы.

Изучено также взаимодействие соединений **1a–c** с малеиновым ангидридом **4**, взятых в молярном соотношении 1:1.5, в хлороформе в течение 13–15 ч при кипячении, которое привело к новым производным 2-оксо-2,5-дигидрофурана, содержащим 4-оксотиазолидиновое кольцо, а именно – к 2-(4-оксо2-((1-(4-метил-5,5-диалкил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)илиден)гидрозоно) тиазолидин-5-ил)уксусным кислотам **5a–c** с хорошими выходами (72–80%) (схема 2).

В спектрах ЯМР ^{1}H полученных соединений **5a–c** присутствует синглет протона NH-группы в

Схема 1

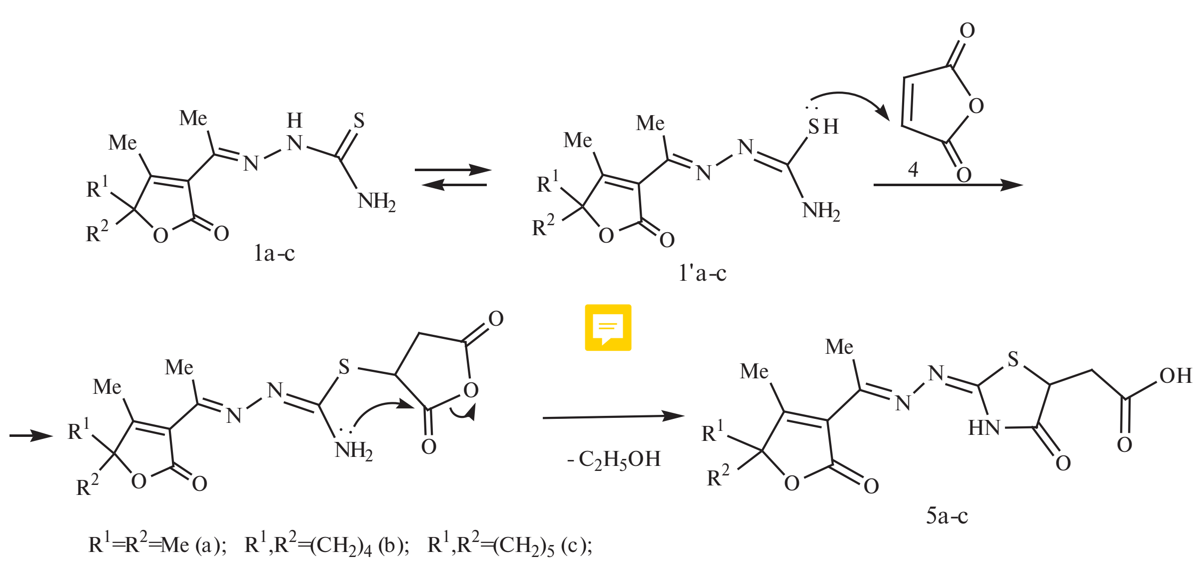
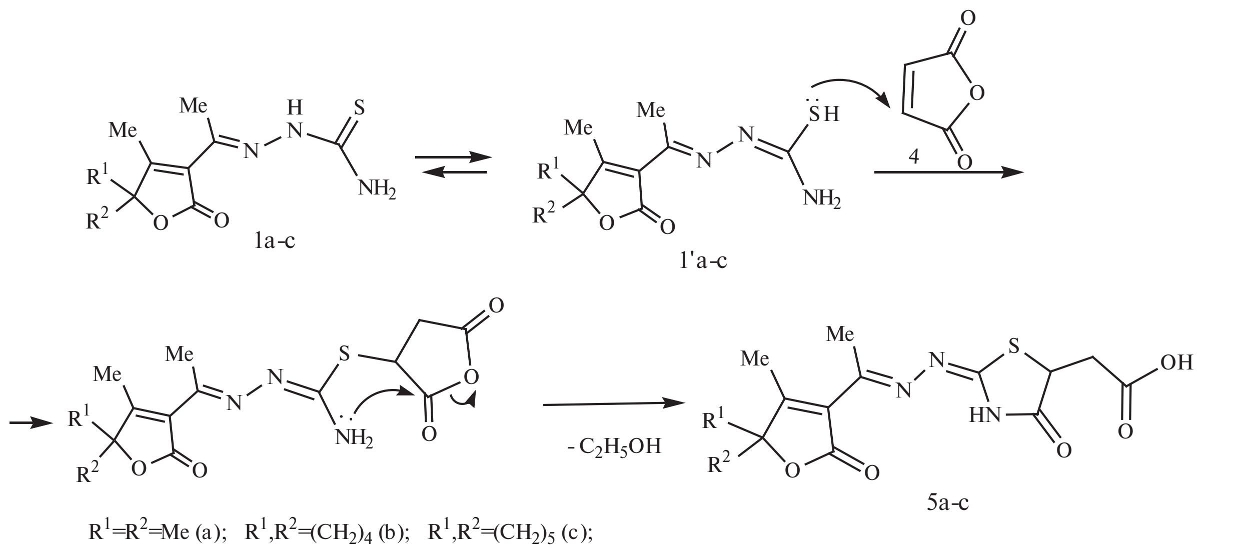


Схема 2



положении 3 тиазолидинового цикла и OH карбоксильной группы при 12.64 м.д. В положении 5 тиазолидинового цикла регистрируются 2 дублета метинового протона при 4.20 (*J* 9.7, 3.4 Гц), а 2 дублета геминальных протонов метиленовой группы – в области 2.74 м.д. ($\underline{H}_AH_B$, *J* 17.2, 9.7 Гц) и 3.08 м.д. ($H_A\underline{H}_B$, *J* 17.2, 9.7 Гц). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **5a–c** присутствуют сигналы углеродов C^2, C^4, C^5 тиазолидинового цикла при 158.57, 170.97 и 43.58 м.д., соответственно, а углерода карбоксильной группы – в области 168.73 м.д.

Соединения **5a–c** имеют асимметрический атом углерода. Однако измерение удельного вращения этих соединений показало их оптическую неактивность, следовательно, в ходе реакции образуются рацематы.

На основании литературных данных [16, 19, 21–24] мы предложили схему превращений для проведенных реакций. Соединения **1a–c** могут существовать как в тионной, так и в тиольной таутомерных формах. По всей вероятности, в изученных нами реакциях атом серы тиольной формы **1′a–c** присоединяется по Михаэлю к диэтилацетилендикарбоксилату **2** или малеиновому ангидриду **4** с образованием промежуточных соединений, которые далее подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации с образованием соединений **3a–c** или **5a–c**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты приобретены в фирме Sigma Aldrich и использовались без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений сняты на спектрометре Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц) (США), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений и полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Чехия) в системе элюентов ацетон–бензол (1.5:2), проявление парами йода. Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal 9100 (Великобритания).

Соединения **1a–c** синтезированы по методике [16].

Соединения 3a-c. *Общая методика.* К смеси 1 ммоль соединения **1a–c** и 10 мл абсолютного этанола прибавляли 0.16 мл (1 моль) соединения **2.** Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч (ТСХ контроль). Реакционную смесь охлаждали, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом. Перекристаллизовывали из этанола.

Этил-2-(4-оксо-2-((1-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этилиден)гидразоно)-тиазолидин-5-илиден)ацетат (3a). Выход 85 % (0.3 г), желтый порошок, т.пл. 195–197°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.33 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 1.55 с (6H, $2CH_3$), 2.39 с (6H,

$2CH_3$), 4.25 к (2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$, *J* 7.1 Гц), 6.64 с (1H, =CH), 12.62 уш.с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.24 (CH_3), 13.76 (CH_3-этил), 14.88 (CH_3), 24.15 и 24.19 ($2CH_3$), 60.52 (CH_2-этил), 84.59 (C^5-лактон), 114.52 (C^3-лактон), 122.47 (C^5-тиазолидин), 142.08 (=CH), 142.60 (C^4-лактон), 158.57 (C^2-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-эфир), 170.97 (C^4-тиазолидин), 179.05 (C=O-лактон). Найдено, %: C 52.99; H 5.92; N 12.02; S 9.15. $C_{16}H_{19}N_3O_5S$. Вычислено, %: C 52.57; H 5.24; N 11.54; S 8.77.

Этил-2-(2-((1-(4-метил-2-оксо-1-оксаспиро[4.4]нон-3-ен-3-ил)этилиден)гидразоно)-4-оксотиазолидин-5-илиден)ацетат (3b). Выход 84 % (0.33 г), желтый порошок, т.пл. 168–170°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.33 т (3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$, *J* 7.1 Гц), 1.42–1.44 м (2H) и 1.58–1.86 м [6H, $(CH_2)_4$], 2.38 с (6H, $2CH_3$), 4.25 к (2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$, *J* 7.1 Гц), 6.64 с (1H, =CH), 12.62 уш.с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.24 (CH_3), 13.76 (CH_3-этил), 14.88 (CH_3), 22.24, 22.36, 25.48, 27.22 ($4CH_2$), 60.52 (CH_2-этил), 84.59 (C^5-лактон), 114.52 (C^3-лактон), 122.47 (C^5-тиазолидин), 142.08 (=CH), 142.60 (C^4-лактон), 158.57 (C^2-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-эфир), 170.97 (C^4-тиазолидин), 179.05 (C=O-лактон). Найдено, %: C 55.78; H 5.91; N 11.34; S 8.72. $C_{18}H_{21}N_3O_5S$. Вычислено, %: C 55.20; H 5.40; N 10.78; S 8.18.

Этил-2-(2-((1-(4-метил-2-оксо-1-оксаспиро[4.5]дек-3-ен-3-ил)этилиден)гидразоно)-4-оксотиазолидин-5-илиден)ацетат (3c). Выход 80 % (0.32 г), желтый порошок, т.пл. 148–150°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.33 т (3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$, *J* 7.1 Гц), 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(CH_2)_5$], 2.38 с (6H, $2CH_3$), 4.25 к (2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$, *J* 7.1 Гц), 6.64 с (1H, =CH), 12.62 уш.с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.24 (CH_3), 13.76 (CH_3-этил), 14.88 (CH_3), 22.96, 25.91, 32.39 ($2CH_2$, CH_2, $2CH_2$), 60.52 (CH_2-этил), 84.59 (C^5-лактон), 114.52 (C^3-лактон), 122.47 (C^5-тиазолидин), 142.08 (=CH), 142.60 (C^4-лактон), 158.57 (C^2-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-эфир), 170.97 (C^4-тиазолидин), 179.05 (C=O-лактон). Найдено, %: C 56.90; H 6.24; N 10.98; S 8.44.$C_{19}H_{23}N_3O_5S$. Вычислено, %: C 56.26; H 5.71; N 10.40; S 7.90.

Соединения 5a–c. *Общая методика.* К смеси 1 ммоль соединения **1a–e** и 15 мл хлороформа прибавляли 0.15г (1.5 ммоль) соединения **4**. Реакционную смесь кипятили в течение 15–17 ч (ТСХ контроль). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой. Перекристаллизовывали смесью этанол–вода (1:2).

2-(4-Оксо-2-((1-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)илиден)гидразоно)тиазолидин-5-ил)уксусная кислота (5a). Выход 82 % (0.28 г), белый порошок, т.пл. 143–145°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.45 с (6H, ($2CH_3$), 2.40 с (6H, $2CH_3$), 2.74 д.д (1H, C<u>H</u>$_2$COOH, *J* 17.2, 9.7 Гц), 3.08 д.д (1H, C<u>H</u>$_2$COOH, *J* 17.2, 9.7 Гц), 4.20 д.д (1H, C<u>H</u>-тиазолидин, *J* 9.7, 3.4 Гц), 12.64 уш.с (2H, N<u>H</u>-тиазолидин, COO<u>H</u>). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.24 (CH_3), 14.88 (CH_3), 24.15 и 24.19 ($2CH_3$), 39.86 (CH_2), 43.58 (C^5-тиазолидин), 84.59 (C^5-лактон), 114.52 (C^3-лактон), 142.60 (C^4-лактон), 158.57 (C^2-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-карбокси), 179.05 (C=O-лактон), 170.97 (C^4-тиазолидин). Найдено, %: C 50.07; H 5.71; N 12.93; S 9.94. $C_{14}H_{17}N_3O_5S$. Вычислено, %: C 49.52; H 5.05; N 12.43; S 9.44.

2-(2-((1-(4-Метил-2-оксо-1-оксаспиро[4.4]нон-3-ен-3-ил)этилиден)гидразоно)-4-оксатиазолидин-5-ил)уксусная кислота (5b). Выход 78 % (0.28 г), белый порошок, т.пл. 136–138°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.45 с (6H, ($2CH_3$), 2.40 с (6H, $2CH_3$), 2.74 д.д (1H, C<u>H</u>$_2$COOH, *J* 17.2, 9.7 Гц), 3.08 д.д (1H, C<u>H</u>$_2$COOH, *J* 17.2, 9.7 Гц), 4.20 д.д (1H, C<u>H</u>-тиазолидин, *J* 9.7, 3.4 Гц), 12.64 уш.с (2H, N<u>H</u>-тиазолидин, COO<u>H</u>). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.24 (CH_3), 14.88 (CH_3), 22.24, 22.36, 25.48, 27.22 ($4CH_2$), 39.86 (CH_2), 43.58 (C^5-тиазолидин), 84.59 (C^5-лактон), 114.52 (C^3-лактон), 142.60 (C^4-лактон), 158.57 (C^2-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-карбокси), 179.05 (C=O-лактон), 170.97 (C^4-тиазолидин). Найдено, %: C 52.95; H 5.97; N 12.11; S 9.20. $C_{16}H_{19}N_3O_5S$. Вычислено, %: C 52.57; H 5.24; N 11.54; S 8.77.

2-(2-((1-(4-Метил-2-оксо-1-оксаспиро[4.5]дек-3-ен-3-ил)этилиден)гидразоно)-4-оксатиазолидин-5-ил)уксусная кислота (5c). Выход 79 % (0.3 г), белый порошок, т.пл. 153–155°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(CH_2)_5$], 2.40 с (6H, $2CH_3$), 2.74 д.д (1H, C$\underline{H}_2$COOH, *J* 17.2, 9.7 Гц) 3.08 д.д (1H, C$\underline{H}_2$COOH, *J* 17.2, 9.7), 4.20 д.д (1H, C$\underline{H}$-тиазолидин, *J* 9.7, 3.4), 12.64 уш.с (2H, N$\underline{H}$-тиазолидин, COO$\underline{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.24 (CH_3), 14.88 (CH_3), 22.96, 25.91, 32.39 ($2CH_2$, CH_2, $2CH_2$), 39.86 (CH_2), 43.58 (C^5-тиазолидин), 84.59 (C^5-лактон), 114.52 (C^3-лактон), 142.60 (C^4-лактон), 158.57 (C^2-тиазолидин), 164.74 (C=N), 168.73 (C=O-карбокси), 179.05 (C=O-лактон). 170.97 (C^4-тиазолидин). Найдено, %: C 54.25; H 5.99; N 11.89; S 8.97. $C_{17}H_{21}N_3O_5S$. Вычислено, %: C 53.79; H 5.58; N 11.12; S 8.45.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие тиосемикарбазонов 2-оксо-2,5-дигидрофуранов с диэтилацетилендикарбоксилатом в абсолютном этаноле и с малеиновым ангидридом в хлороформе осуществляется по аминотионному фрагменту, что приводит к образованию новых производных 2-оксо-2,5-дигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновое кольцо.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра исследования строения молекул (Ереван, Армения) за проведение ЯМР спектральных исследований и элементного анализа синтезированных соединений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Карапетян Лусине Владимировна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9765-6131

Токмаджян Гаянэ Геворковна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2561-8494

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bockman M.R., Engelhart C.A., Cramer J.D., Howe M.D., Mishra N.K., Zimmerman M., Larson P., Alvarez-Cabrera N., Park S.W., Boshoff H.I.M., Bean J. M., Young V.G., Ferguson D.M., Dartois V., Jarrett J.T., Schnappinger D., Aldrich C. C. *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 598–617. doi 10.1021/acsinfecdis.8b00345
2. Sahiba N., Sethiya A., Soni J., Agarwal D.K., Agarwal Sh. *Top. Curr. Chem.* **2020**, 378, 34124. doi 10.1007/s41061-020-0298-4
3. Agrawal N. *Curr. Chem. Lett.* **2021**, 10, 119–138. doi 10.5267/j.ccl.2020.11.002
4. Trotsko N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 215, 113266-113288. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113266
5. Mech D., Kurowska A., Trotsko N. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 11533–11584. doi 10.3390/ijms222111533.
6. Mishchenko M., Shtrygol S., Kaminskyy D., Lesyk R. *Sci. Pharm.* **2020**, *88,* 16–29. doi 10.3390/scipharm88010016
7. Popiołek Ł., Piątkowska-Chmiel I., Gawro´nska-Grzywacz M., Biernasiuk A., Izdebska M., Herbet M., Sysa M., Malm A., Dudka J., Wujec M. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, 103, 1337–1347. doi 10.1016/j.biopha.2018.04.163
8. Masoud G. N., Youssef A. M., Abdel Khaled M. M., Abdel Wahab A. E., Labouta I. M., Hazaa A. A. B. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 707–725. doi 10.1007/s00044-012-0057-3
9. Pejovi´c A., Mini´c A., Jovanovi´c J., Pe˘si´c M., Komatina D.I., Damljanovi´c I., Stevanovi´c D., Mihailovi´c V., Katani´c J., Bogdanovi´c G.A. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 869, 1–10. doi 10.1016/j.jorganchem.2018.05.014
10. Huber-Villaume S., Revelant G., Sibille E., Philippot S., Morabito A., Dunand S., Chaimbault P., Bagrel D., Kirsch G., Hesse S., Schohn H. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 2920–2928. doi 10.1016/j.bmc.2016.04.063
11. Аветисян А. А., Токмаджян Г. Г. *Хим. ж. Арм.* **1993**, 46, 219–236.
12. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. *Хим. ж. Арм.* **2007**, *60*, 698–712.
13. Leon-Rojas A.F., Urbina-Gonzalez J.M. *Avances en Quimica*, **2015**, 10, 67–78.
14. *Rossi R.*, Lessi M., Marianetti G., Bellina F. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 21, 964–1018. doi 10.2174/1385272821666170111151917
15. Husain A., Khan S.A., Iram F., Iqbal M.A., Asif M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 171, 66–92. doi 10.1016/j.ejmech.2019.03.021
16. Ramshid P.K., Jagadeeshan S., Krishnan A., Mathew M., Asha Nair S., Radhakrishna P. M. *Med. Chem.* **2010**, 6, 306–312. doi 10.2174/157340610793358909

17. Карапетян Л. В., Токмаджян Г. Г., Макарян Г. М. *ЖОрХ*, **2019**, 55, 1796–1799. [Karapetyan L. V., Tokmajyan G. G., Makaryan G. M. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**. 55. 11. 1806–1808.] doi 10.1134/S1070428019110265
18. Карапетян Л.В., Токмаджян 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, 102–105]. doi 10.1134/S1070428021010206
19. Benmohammed A., Khoumeri O., Djafri A., Terme T., Vanelle P. *Molecules*. **2014**, 19, 3068–3083. doi 10.3390/molecules19033068
20. Tokmajyan G.G., Karapetyan L.V., Paronikyan R.V., Stepanyan H.M. *Proceedings of the Yerevan State University*, **2020**, 54, 12–16.
21. Jangale A.D., Dalal D.S. *ChemistrySelect* **2019**, 4, 1323-1329. doi 10.1002/slct.201802366
22. Asghari S., Pourshab M., Mohseni M. *Chem. Monthly*. **2018**, 149, 2327–2336. doi 10.1007/s00706-018-2292-x
23. Ramadan S. K., El-Helwa E.A.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, 55, 1626–1628. doi 10.1134/S1070428019100282
24. Porshamsian K., Montazeri N., Rad-Moghadam K., Ali-Asgari S. *J. Heterocycl. Chem*. **2010**, 47, 1439–1442. doi 10.1002/jhet.458
25. Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *ChemistrySelect,* **2022**, 44, doi 10.1002/slct.202202745
26. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. *ЖОХ*, **2023**, 385-392. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *Russ. J. Gen. Chem*. **2023**, 93, 506–512.] doi 10.1134/S1070363223030076

Synthesis of New Derivatives of 2-oxo-2,5-dihydrofurans Containing 4-oxothiazolidine Ring

L. V. Karapeyan *, G. G. Tokmajyan

Yerevan State University, Yerevan, ul. Aleksa Manukyana, 1, Erevan, 0025 Armenia
**e-mail: lkarapetyan@ysu.am*

New derivatives of 2-oxo-2,5-dihydrofurans containing 4-oxothiazolidine ring were synthesized by the interaction of 2-oxo-2,5-dihydrofuran thiosemicarbazones with diethylacetylenedicarboxylate in absolute ethanol and with maleic anhydride in chloroform. The synthesized compounds were characterized by NMR spectroscopy and elemental analysis data.

Keywords: diethylacetylenedicarboxylate, maleic anhydride, 2-oxo-2,5-dihydrofuran thiosemicarbazones, 4-oxothiazolidine

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 547.822.3:547.327:547.461.3

СИНТЕЗ ЭТИЛ-4-АРИЛ-2-ИМИНО-1-(2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-5-(2-МЕТОКСИФЕНИЛКАРБАМОИЛ)-6-ОКСОПИПЕРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2024 г. А. Х. Хачатрян[a, b, *], К. А. Авагян[a], А. А. Саргсян[a], А. Э. Бадасян[a]

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

[b] *Государственная академия кризисного управления, МВД РА, Армения, 0040 Ереван, ул. Ачаряна 1*

**e-mail: khachatryan-ax@mail.ru*

Поступила в редакцию 18.05.2023 г.
После доработки 27.05.2023 г.
Принята к публикации 29.05.2023 г.

Взаимодействие арилметилиденциануксусных эфиров с *N*, *N*^{1}-ди(2-метоксифенил) малоноамидом, согласно данным ИК, ЯМР ^{1}H,^{13}C спектроскопии, приводит к образованию ранее неизвестных продуктов внутримолекулярной гетероциклизации аддуктов реакции Михаэля, этил-4-арил-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов с выходами 73–90%.

Ключевые слова: арилметилиденциануксусный эфир, *N, N*^{1}-ди(2-метоксифенил)малоноамид, пиперидин, реакция Михаэля, региоселективность, внутримолекулярная гетероциклизация

DOI:

Поиск новых доступных методов синтеза производных азагетероциклов, в частности пиперидинов, наиболее часто встречающихся фрагментов в составе природных и синтетических биологически активных веществ, является актуальной задачей [1, 2].

Из литературы известны различные методы синтеза замещенных пиперидинов, один из них основан на реакции Михаэля, приводящей к образованию промежуточного аддукта, способного подвергаться внутримолекулярной гетероциклизации с образованием многочисленных полифункционально замещенных соединений гетероциклического строения [3–8]. Ранее нами была изучена реакция Михаэля, в частности, взаимодействие арилметилиденциануксусных эфиров с ариламидами ацетоуксусной кислоты, а также с *N*-ариламидоэфирами малоновой кислоты [9, 10]. В литературе нами не найдены сведения об использовании в качестве нуклеофила диамидов малоновой кислоты.

Исходя из вышесказанного, с целью получения новых производных пиперидина, а также для выяснения региоселективности внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля в представленной работе изучено взаимодействие арилметилиденциануксусных эфиров **1** с *N*, *N*[1]-ди(2-метоксифенил)малоноамидом (**2**). **Показано,** что арилметилиденциануксусные эфиры **1a–c реагируют с** малоноамидом **2** в присутствии эквимольного количества триэтиламина в абсолютном этаноле как при комнатной температуре, так и при кипячении, приводя к образованию, согласно данным ИК, ЯМР ^{1}H,^{13}C спектроскопии, этил-4-арил-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов **4a–c** с выходами 73–90%. Надо отметить, что при отсутствии катализатора реакция как при комнатной температуре, так и при кипячении не идет.

Выделенные продукты **4a–c**, несмотря на возможность внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля **3** как по циан- (путь а), так и по этоксикарбонильной группе (путь б), свидетельствуют о региоселективности гетероциклизации по нитрильной группе (путь а) согласно схеме.

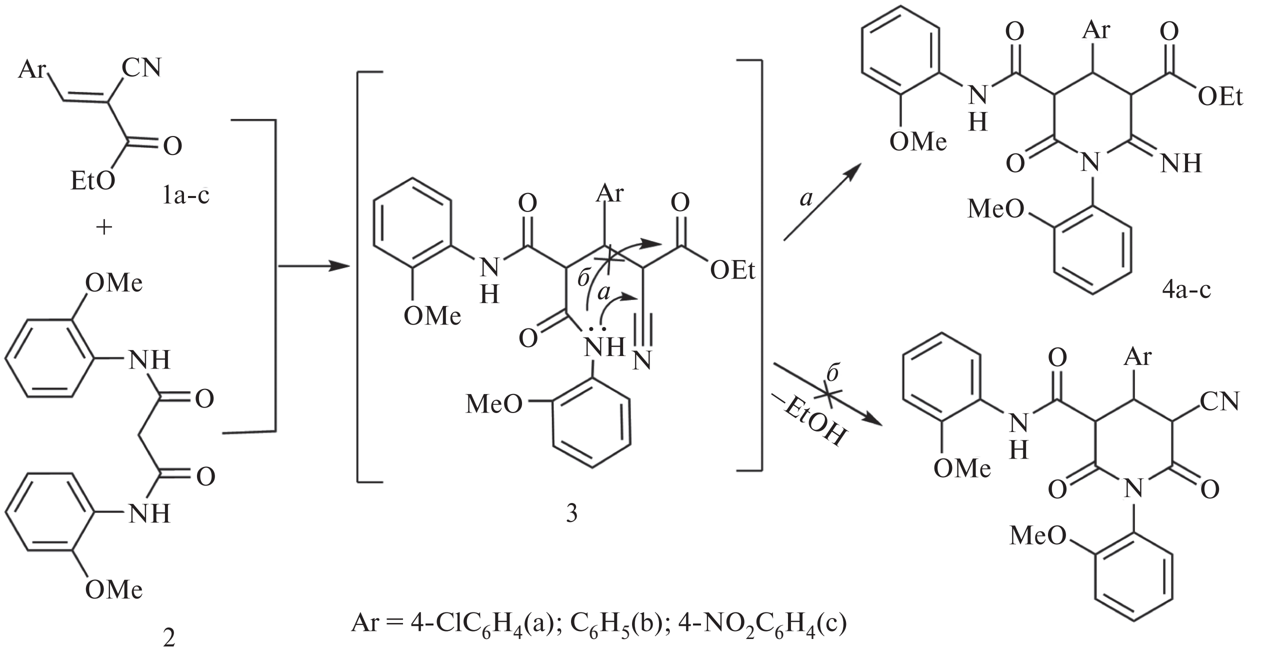
Следует отметить, что в литературе приведен пример [11] взаимодействия этилового эфира бензилиденциануксусной кислоты с диамидом монотиомалоновой кислоты. По продукту реакции установлено, что в промежуточном аддукте в реакции внутримолекулярной циклизации, в отличие от наших результатов, участвует более электрофильная этоксикарбонильная группа.

В полученных нами продуктах ароматическое кольцо амидной части молекулы содержит орто-заместитель. Согласно данным ЯМР ^{1}H, полученные продукты в растворе находятся в виде 2 ротамеров в процентном соотношении 85:15 (в экспериментальной части приведены сигналы основного ротамера).

Взаимодействие арилметилиденциануксусных эфиров 1 с *N*, *N*[1]-ди(2-метоксифенил)малоноамидом (2). Общая методика**.** Раствор эквимольных количеств (1,5 ммоль) соединений **1**, **2** и ТЭА в абсолютном этаноле оставляли при комнатной температуре в течение 5 дней . Выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и перекристаллизовывали из абсолютного этанола. После удаления из фильтрата растворителей оставалась вязкая масса, из которой выделить какое-либо соединение не удавалось. Аналогичные результаты были получены и при кипячении в течение 6 ч.

Этил-4-(4-хлорфенил)-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (4a). Выход 0,59 г (73%), белые кристаллы, т.пл. 124С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$:

Схема 1



Ar = 4-ClC$_6$H$_4$(a); C$_6$H$_5$(b); 4-NO$_2$C$_6$H$_4$(c)

3312, 3359 (NH), 1737 (COOC), 1701 (CO), 1676 (CON). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д.: 1.17 т (3H, *J* 7.1 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 3.92 с (3H, OCH_3), 4.07 к (2H, *J* 7.1 Гц, OCH_2), 4.23 д.д (1H, *J* 11.8, 4.6 Гц, CH–Ar), 4.32 д (1H, *J* 4.6 Гц, CH), 4,89 д (1H, *J* 11.8 Гц, CH), 6.72–6.79 м (1H, C_6H_4OMe), 6.83–7.07 м (5H, C_6H_4OMe), 7.28–7.33 м (2H, C_6H_4Cl) и 7.39–7.44 м (2H, C_6H_4Cl), 7.74 д.д (1H, *J* 8.0, 1.5 Гц, C_6H_4OMe), 8.21 д.д (1H, *J* 8.0, 1.5 Гц, C_6H_4OMe), 9.56 с (1H, NH), 9.64 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м.д.: 13.4 (CH_3), 41.3 CH, 43.6 CH, 55.4 OCH_3, 55.5 OCH_3, 55.9 CH, 61.7 OCH_2, 110.5 CH, 110.6 CH, 114.9, 119.9 CH, 120.1 CH, 120.8 CH, 121.2 CH, 123.8 CH, 123.9 CH, 126.8, 127.1, 127.8 2CH, 130.0 2CH, 132.9, 134.5, 148.7, 148.9, 164.0, 164.1, 164.6. Найдено,%: C63.05; H 5.08; Cl 6.51; N7.59. $C_{29}H_{28}ClN_3O_6$. Вычислено,%: C63.33; H 5.13; Cl 6.45; N7.64.

Этил-4-(4-фенил)-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (4b). Выход 0.69 г (90%), белые кристаллы, т.пл. 126С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3346 (NH), 1747 (COOC), 1701 (CO), 1665 (CON). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д.: 1.18 т (3H, *J* 7.1 Гц, CH_3), 3.84 с (3H, OCH_3), 3.92 с (3H, OCH_3), 4.04 к (2H, *J* 7.1 Гц, OCH_2), 4.23 д.д (1H, *J* 10.9, 4.5 Гц, CH–Ar), 4.31 д (1H, *J* 4.5 Гц, CH), 4,91 д (1H, *J* 10.9 Гц, CH), 6.69–7.08 м (6H, C_6H_4OMe), 7.20–7.45 м (2H, C_6H_4OMe), 7.39–7.44 м (1H, C_6H_5), 7.71 д.д (2H, *J* 7.8, 1.4 Гц, C_6H_5), 8.21 д.д (2H, *J* 7.8, 1.4 Гц, C_6H_5), 9.55 с (1H, NH), 9.67 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м.д., 13.4 (CH_3), 41.6 CH, 44.3 CH, 55.4 OCH_3, 55.5 OCH_3, 56.1 CH, 61.5 OCH_2, 110.5, 110.6, 115.0, 119.9, 120.0, 120.1, 120.8, 121.2, 123.6, 123.8 (2CH), 126.9, 127.1, 127.4, 127.6, 128.4, 135.7, 148.8, 148.9, 164.1, 164.3, 164.8. Найдено,%: C65.89; H 5.61; N8.23. $C_{29}H_{29}N_3O_6$. Вычислено,%: C67.56; H 5.67; N8.15.

Этил-4-(4-нитрофенил)-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (4c). Выход 0.63 г (75%), белые кристаллы, т.пл. 199С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3351 (NH), 1732 (COOC), 1703 (CO), 1601 (CON). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д.: 1.18 т (3H, *J* 7.1 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 3.93 с (3H, OCH_3), 4.09 к (2H, *J* 7.1 Гц, OCH_2), 4.31–4.43 м (2H, CH), 4.99 д (1H, *J* 10.7 Гц, CH), 6.70–6.76 м (1H, C_6H_4OMe), 6.83–7.08 м (5H, C_6H_4OMe), 7.65–7.70 м (2H, C_6H_4OMe), 7.73 д.д (1H, *J* 8.1,1.6, $C_6H_4NO_2$), 8.17–8.22 м (3H, $C_6H_4NO_2$), 9.62 с (1H, NH), 9.66 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м.д.: 13.5 (CH_3), 41.0 CH, 43.6 CH, 55.4 OCH_3, 55.6 OCH_3, 55.7 CH, 61.9 OCH_2, 110.4, 110.6, 114.7, 119.9, 120.1, 120.9, 121.1, 122.8 (2CH), 123.9, 124.0, 126.7, 127.0, 129.3, 129.7 (2CH), 143.5, 147.0, 148.8, 148.9, 163.8, 164.2. Найдено,%: C62.01; H 4.99; N1.01. $C_{29}H_{28}N_4O_8$. Вычислено,%: C62.14; H 5.03; N9.99.

Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Boetius» (Германия). ИК спектры сняты на спектрофотометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^{1}Н и ^{13}С – на спектрометре Varian «Mercury 300VX» (США) с рабочей частотой 300 и 75 МГц, соответственно, в растворе ДМСО-d_6–CCl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна–Климовой для C и H, и методом Дюма–Прегля для N. Растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные соединения – перекристаллизацией из подходящего растворителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие эквимольных количеств арилметилиденциануксусных эфиров **1,** *N*, *N*^{1}-ди(2-метоксифенил)малоноамида (**2**) и ТЭА в абсолютном этаноле как при комнатной температуре, так и при кипячении, в результате региоселективной внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля по нитрильной группе приводит к образованию ранее неизвестных этил-4-арил-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов **4**.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хачатрян Ануш Хачиковна, ORCID: https://orcid.org/0000–0003–1210–9903

Авагян Катя Арсеновна, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–5370–041X

Саргсян Ануш Аликовна, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–0303–0710

Бадасян Алик Эдуардович, ORCID: https://orcid.org/0000–0003–3574–5443

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Пулатова* Н.У., *Максумова* О.С. *Universum: химия и биология*. **2021**, *6*, 84, 5–8. doi 10.32743/UniChem.2021.84.6.11853
2. Василюк А.А., Козловский В.И. Вестник ВГМУ. **2021**, *20* (2), 8–17. doi 10.22263/2312–4156.2021.2.8
3. Дьяченко В.Д., Ткачёв Р.П., Битюкова О.С. ЖОрХ. **2008**, *44* (11), 1591–1604. doi 10.1134 /S1070428008110018
4. Bertuzzi G., Silvestrini F., Moimare P., Pecorari D., Mazzanti A., Bernardi L., Fochi M. *Advanced Synthesis Catal*. **2020**, *362* (5), 1167–1175. doi. 10.1002/adsc.201901500
5. Дьяченко В.Д., Ткачев Р.П. ЖОрХ. **2006**, *42* (2), 167–188. doi 10.1134/S1070428002120011
6. Ткачев Р.П., Битюкова О.С., Дьяченко В.Д., Ткачева В.П., и Дьяченко А.Д. ЖОХ. **2007**, *77* (1), 125–132. doi 10.1134 /S1070363207010161
7. Vereshchagin A.N., Karpenko K.A., Elinson M.N., Goloveshkin A.S., Ushakov I.E., Egorov M.P. *Res. Chem. Intermed*. **2018**, 44, 5623–5634. doi 10.1007/s11164–018–3444–7
8. Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. ЖОХ. **2013**, *83* (7), 1217–1218. doi 10.1134/s107036321307030x
9. Саргсян М.С., Авагян К.А., Саргсян А.А., Бадасян А.Э., Хачатрян А.Х., Айвазян А.Г., Балян А.А., Конькова С.Г. и Айоцян С.С. Хим. ж. Армении. **2019**, *72* (3), 304–312.
10. Авагян К.А., Саргсян М.С, Бадасян А.Э., Саргсян А.А., Манукян А.Г., Паносян Г.А., Айвазян А.Г., Хачатрян А.Х. ЖОХ. **2023**, *93* (4), 516–524. doi 10.31857/S0044460X23040030
11. Краузе А., Дубур Г. ХГС. **1999**, 35 (4), 506–509. doi 10. 1007/BF02319332

Synthesis of ethyl-4-aryl-2-imino-1-(2-methoxyphenyl)-5-(2-methoxyphenylcarbamoyl)-6-oxopiperidine-3-carboxylates

A. Kh. Khachatryan[a, b, *], K. A. Avagyan[a], A. A. Sargsyan[a], and A. E. Badasyan[a]

[a] *Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA, prosp. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia*
[b] *Crisis Management State Academy, MIA RA, ul. Acharyana, 1, Yerevan, 0040 Armenia*
**e-mail: khachatryan-ax@mail.ru*

The interaction of arylmethylidenecyanoacetic esters with *N, N[1]*-di(2-methoxyphenyl)malono-amide, according to IR,[1]H,[13]C NMR spectroscopy, leads to the formation of previously unknown products of intramolecular heterocyclization of adducts of the Michael reaction, ethyl-4-aryl-2-imino-1- (2-methoxyphenyl)-5-(2-methoxyphenylcarbamoyl)-6-oxopiperidin-3-carboxylates in 73–90% yields.

Keywords: arylmethylidenecyanoacetic ester, *N, N*[1]-di(2-methoxyphenyl)malonoamide, piperidin, Michael reaction, regioselectivity, intramolecular heterocyclization