

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 11
2023



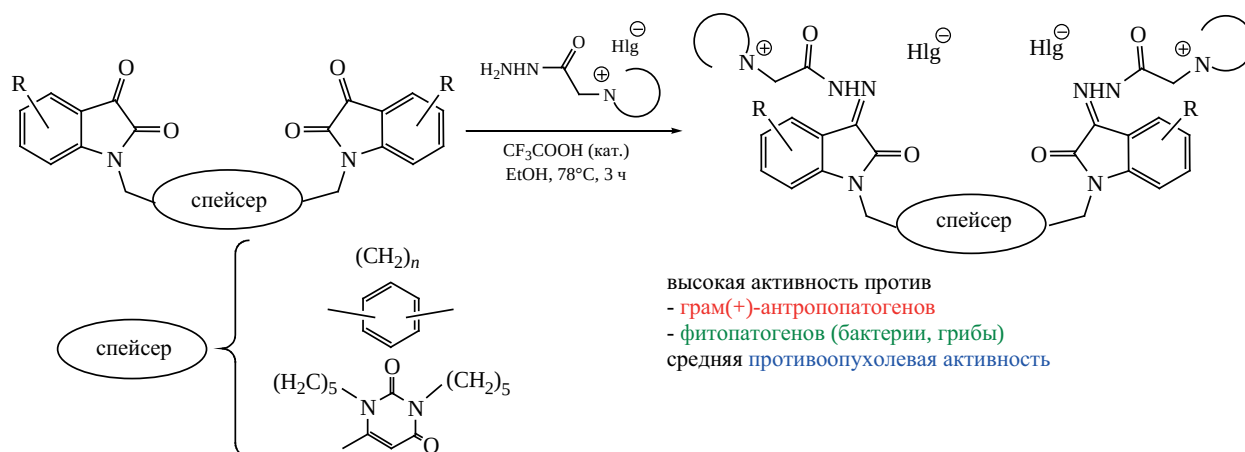
СОДЕРЖАНИЕ

Том 59, номер 11, 2023

Биологически активные симметричные и несимметричные дикатионные бис-изатингидразоны: что лучше – усложнять или упрощать строение спейсера?

Богданов А.В., Волошина А.Д., Амерханова С.К., Любина А.П., Цивилева О.М.,
Рахматуллин Р.Р., Миронов В.Ф.

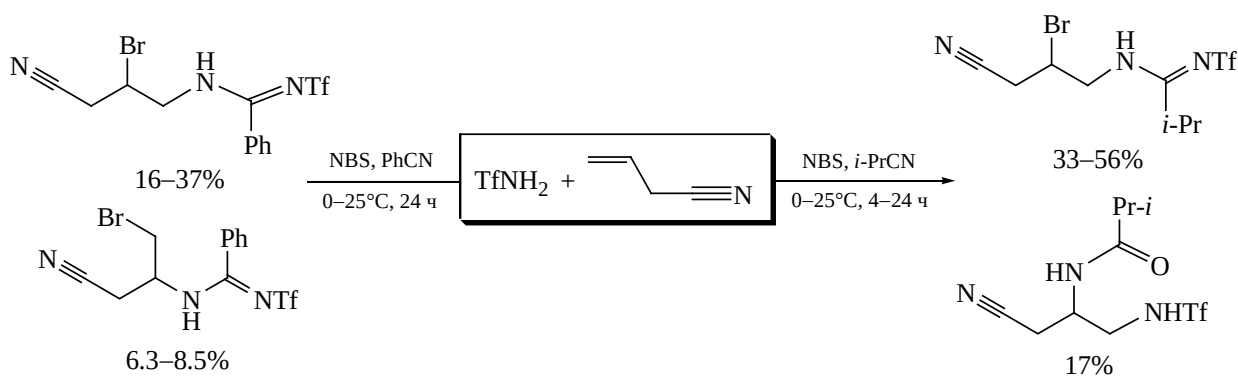
1387

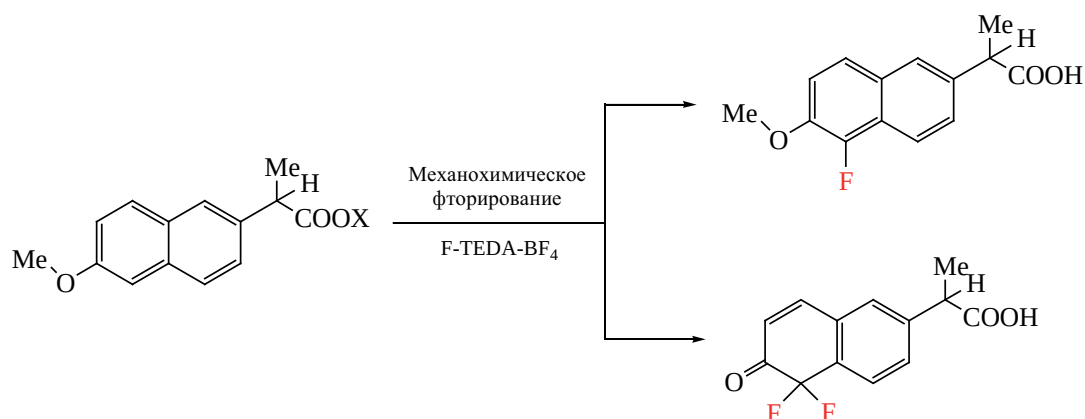


Окислительное трифламидирование аллилцианида в среде нитрилов

Ганин А.С., Собянина М.М., Москалик М.Ю., Шаинян Б.А.

1410

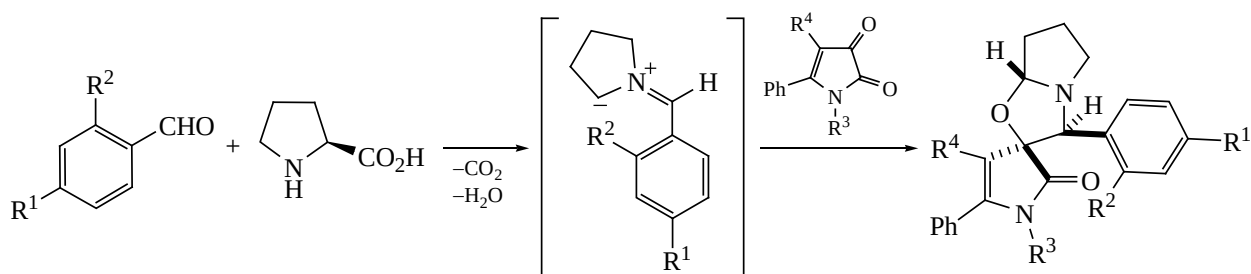




Синтез спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-*b*]оксазолов] 1,3-диполярным циклоприсоединением 1*H*-пиррол-2,3-дионов к азометинидам

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

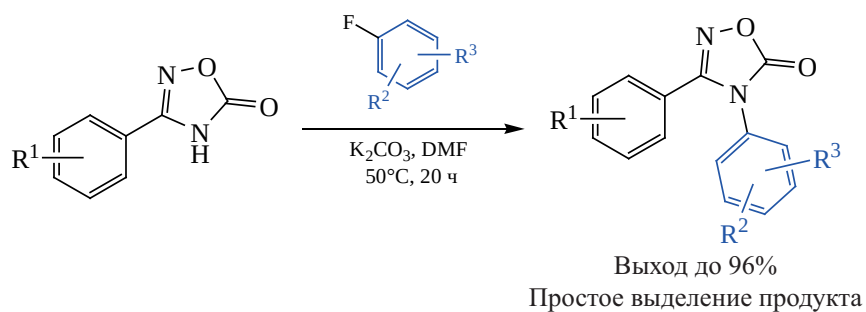
1427

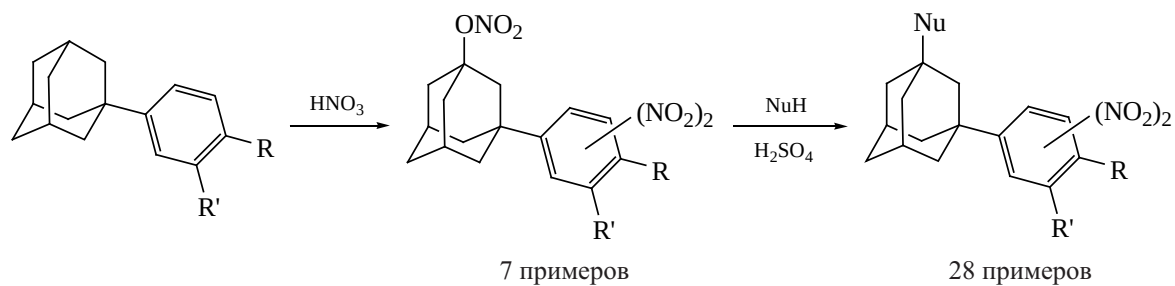
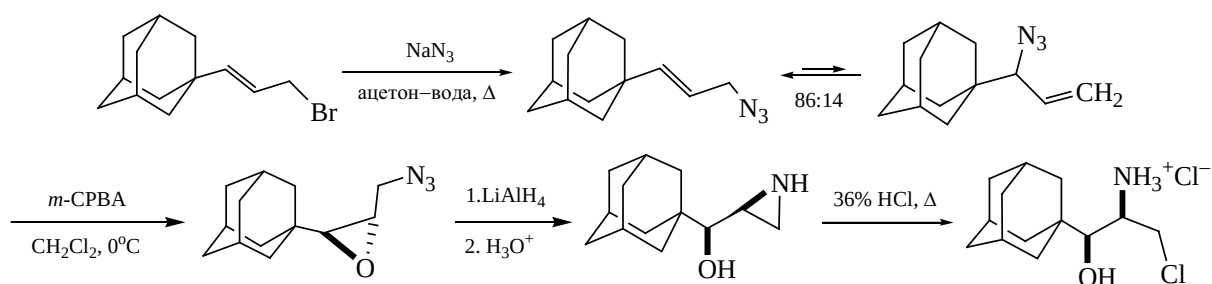
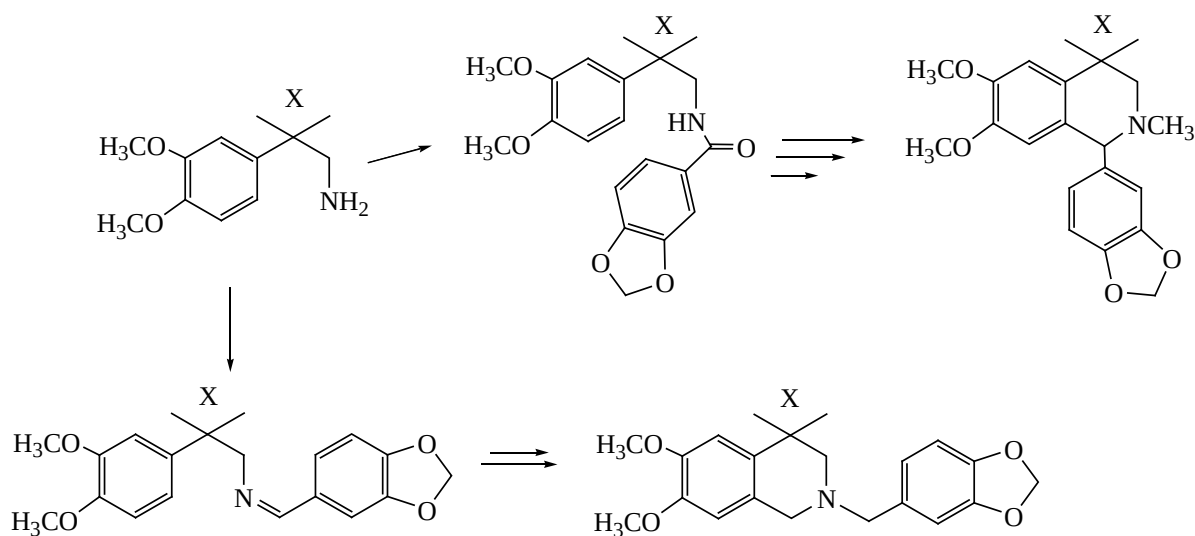


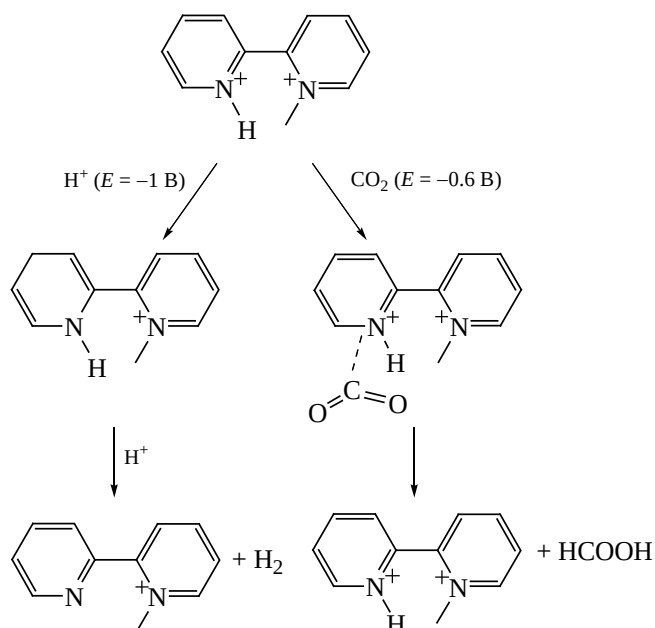
N-Арилирование 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов в условиях активированного ароматического нуклеофильного замещения

Константинова А.С., Шетнев А.А., Волобуева А.С., Корсаков М.К.

1435





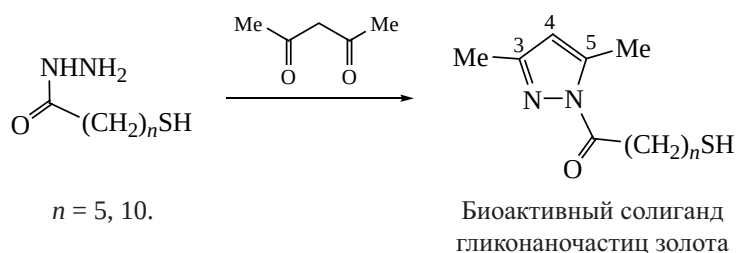


КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Применение реакции Кнорра для направленного синтеза производных пиразола как биологически активных солигандов гликонаночастиц золота

Ершов А.Ю., Мартыненко А.А., Лагода И.В., Батыренко А.А.

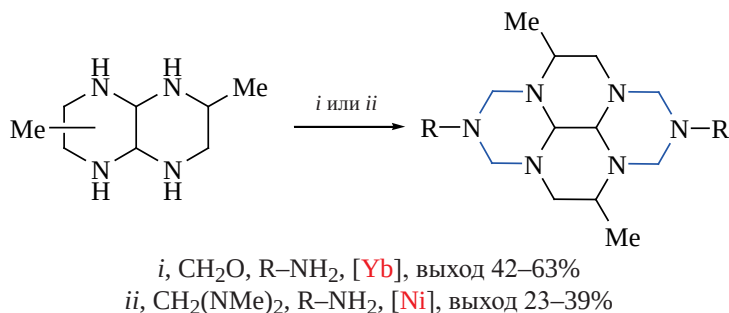
1489

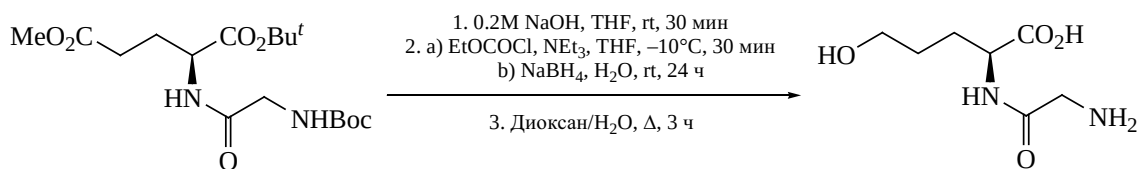
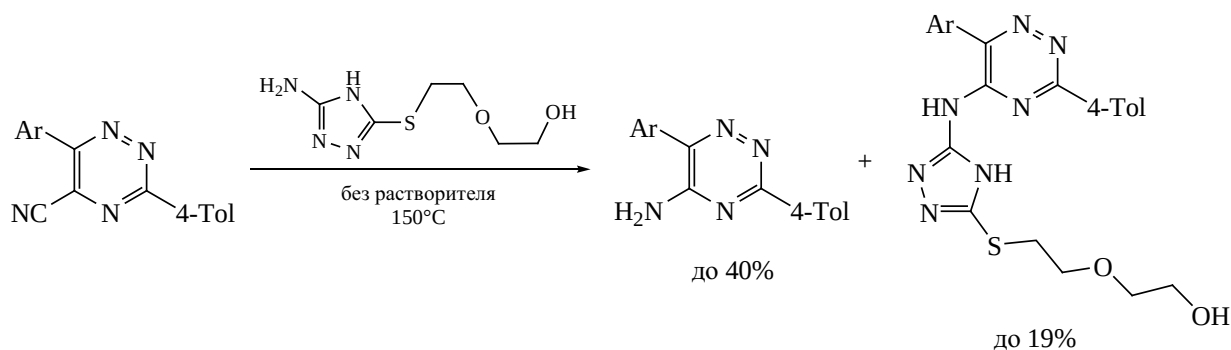
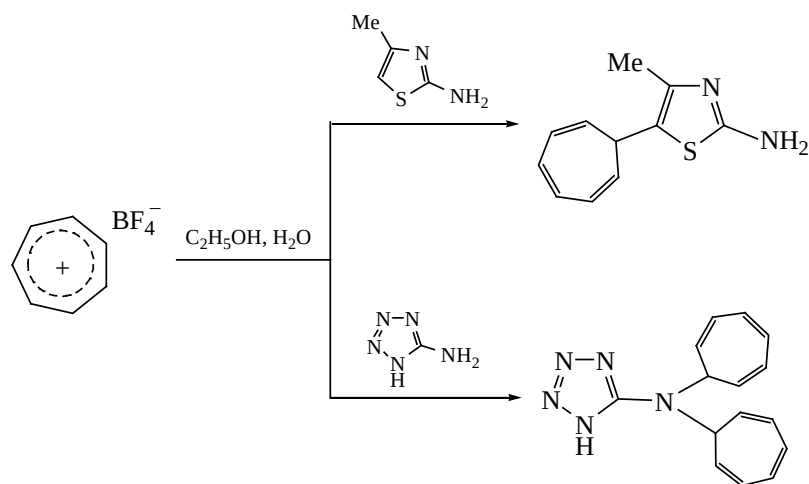


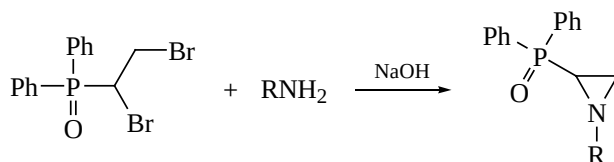
Синтез новых полициклических аддуктов на основе тетраазадекалина

Рахимова Е.Б., Курсанов В.Ю.

1492







АВТОРЫ ВЫПУСКА

Агекян А.А.	1446	Климаева Л.А.	1482	Мурадян Р.Е.	1513
Акентьева Т.А.	1497	Климочкин Ю.Н.	1455	Окина Е.В.	1482
Амерханова С.К.	1387	Климочкин Ю.Н.	1465	Орлинский Н.С.	1465
Аракелян А.Г.	1513	Козлов А.Ш.	1482	Паносян Г.А.	1446
Арустамян Ж.С.	1446	Константинова А.С.	1435	Паносян Г.А.	1513
Баймуратов М.Р.	1455	Копчук Д.С.	1501	Погосян А.С.	1513
Батыренко А.А.	1489	Корсаков М.К.	1435	Рахимова Е.Б.	1492
Бичахчян А.С.	1513	Кострюков С.Г.	1482	Рахматуллин Р.Р.	1387
Богданов А.В.	1387	Краснов В.П.	1507	Русинов В.Л.	1501
Бородкин Г.И.	1418	Криночкин А.П.	1501	Собянина М.М.	1410
Волобуева А.С.	1435	Кудряшова Е.А.	1501	Степанян Г.М.	1513
Волошина А.Д.	1387	Лагода И.В.	1489	Тарасова О.В.	1482
Ганин А.С.	1410	Ладин Е.Д.	1501	Тумашов А.А.	1507
Гаспарян Г.Ц.	1513	Левит Г.Л.	1507	Цивилева О.М.	1387
Горбунов Е.Б.	1501	Леонова М.В.	1455	Чугунов Д.Б.	1482
Груздев Д.А.	1507	Любина А.П.	1387	Чулаков Е.Н.	1507
Дердзян Л.В.	1513	Маркарян Р.Э.	1446	Шаинян Б.А.	1410
Дмитриев М.В.	1427	Мартыненко А.А.	1489	Шафран Ю.М.	1501
Еланов И.Р.	1418	Масливец А.Н.	1427	Шетнев А.А.	1435
Ершов А.Ю.	1489	Миронов В.Ф.	1387	Штайц Я.К.	1501
Заборская М.С.	1465	Мкртчян Г.С.	1446	Шубин В.Г.	1418
Зырянов Г.В.	1501	Мороз А.А.	1427	Юдина А.Д.	1482
Ивлева Е.А.	1465	Москалик М.Ю.	1410	Юнникова Е.А.	1497
Кирсанов В.Ю.	1492	Мурадян Р.Е.	1446	Юнникова Л.П.	1497

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СИММЕТРИЧНЫЕ И НЕСИММЕТРИЧНЫЕ ДИКАТИОННЫЕ БИС-ИЗАТИНГИДРАЗОНЫ: ЧТО ЛУЧШЕ – УСЛОЖНЯТЬ ИЛИ УПРОЩАТЬ СТРОЕНИЕ СПЕЙСЕРА?

© 2023 г. А. В. Богданов^{а, *}, А. Д. Волошина^а, С. К. Амерханова^а, А. П. Любина^а,
О. М. Цивилева^б, Р. Р. Рахматуллин^с, В. Ф. Миронов^а

^а Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
Россия, 420088 Казань, ул. Академика Арбузова, 8

^б Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН»,
Россия, 410049 Саратов, просп. Энтузиастов, 13

^с Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Россия, 420015 Казань, ул. К. Маркса, 68

*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступила в редакцию 28.02.2023 г.

После доработки 10.03.2023 г.

Принята к публикации 12.03.2023 г.

Взаимодействием бис-изатинов, содержащих 1, ω -алкиленовый, ариленовый или алкилурацильный спейсер, с аммониевыми ацетогидразидами получена серия дикатионных изатин-3-ацилгидразонов симметричного и несимметричного строения. Показано, что противомикробная активность новых соединений зависит от структуры спейсера и природы заместителя в ароматическом фрагменте. Производные на основе 5-замещенных изатинов, в которых гетероциклические фрагменты связаны алкиленовой цепочкой в 9 и 10 атомов углерода, проявляют бактерицидное действие в отношении резистентных штаммов золотистого стафилококка на уровне норфлоксацина и гриба-патогена *P. cactorum*, вызывающего фитофтороз растений.

Ключевые слова: антимикробная активность, противоопухолевая активность, гидразоны, «структура-активность», изатин, фитопатогены

DOI: 10.31857/S0514749223110010, **EDN:** NGYDMI

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что объединение в одной молекуле двух структурно-идентичных фармакофорных фрагментов зачастую позволяет расширять спектр биологической активности соединений, повышать их активность, преодолевать лекарственную устойчивость, улучшать фармакологические, фармакокинетические, а также физико-химические свойства [1–9]. Следовательно, такой структурно-ориентированный подход является одной из

перспективных стратегий поиска новых биологически активных веществ или усиления целевых свойств уже известных молекул.

Анализ имеющихся данных по выявлению взаимосвязи «структура-активность» показал, что уровень и тип биологической активности симметрично-замещенных производных изатина зависит от строения линкера между двумя оксиндольными фрагментами и заместителей в положениях 1, 3, 5 и 7 [10–12]. Так, наиболее исследованными яв-

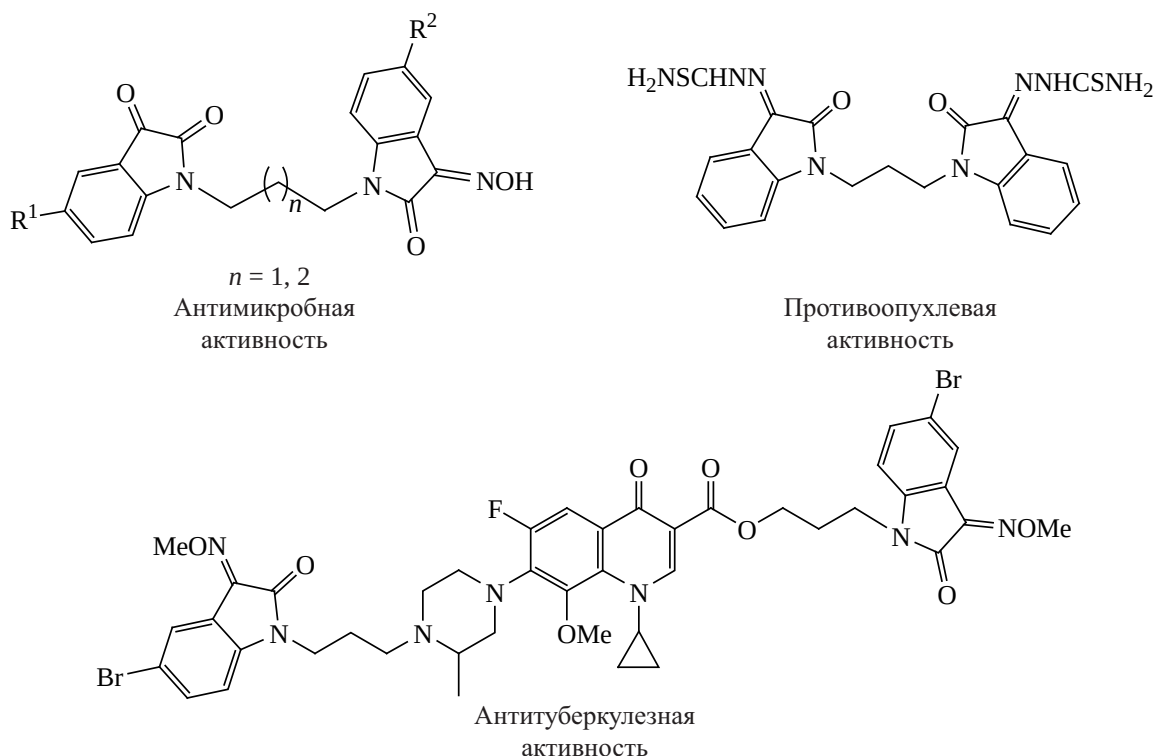


Рис. 1. Представители биологически активных производных бис-изатинов

ляются производные алкиленовых бис-изатинов, обладающих, антибактериальными [13–15], противоопухолевыми [16, 17], противотуберкулезными [18, 19], антипротозойными [20] и др. свойствами. Вместе с этим следует отметить ряд работ, посвященных синтезу и изучению биологической активности несимметричных аналогов, содержащих в структуре спейсера аза-гетероциклические фрагменты триазола [21–26], урацила или хинолинона [27–30] (рис. 1). В результате этих исследований было показано, что вид и уровень той или иной активности сильно зависит как от структуры инкорпорированного гетероцикла, так и от длины углеводородного линкера.

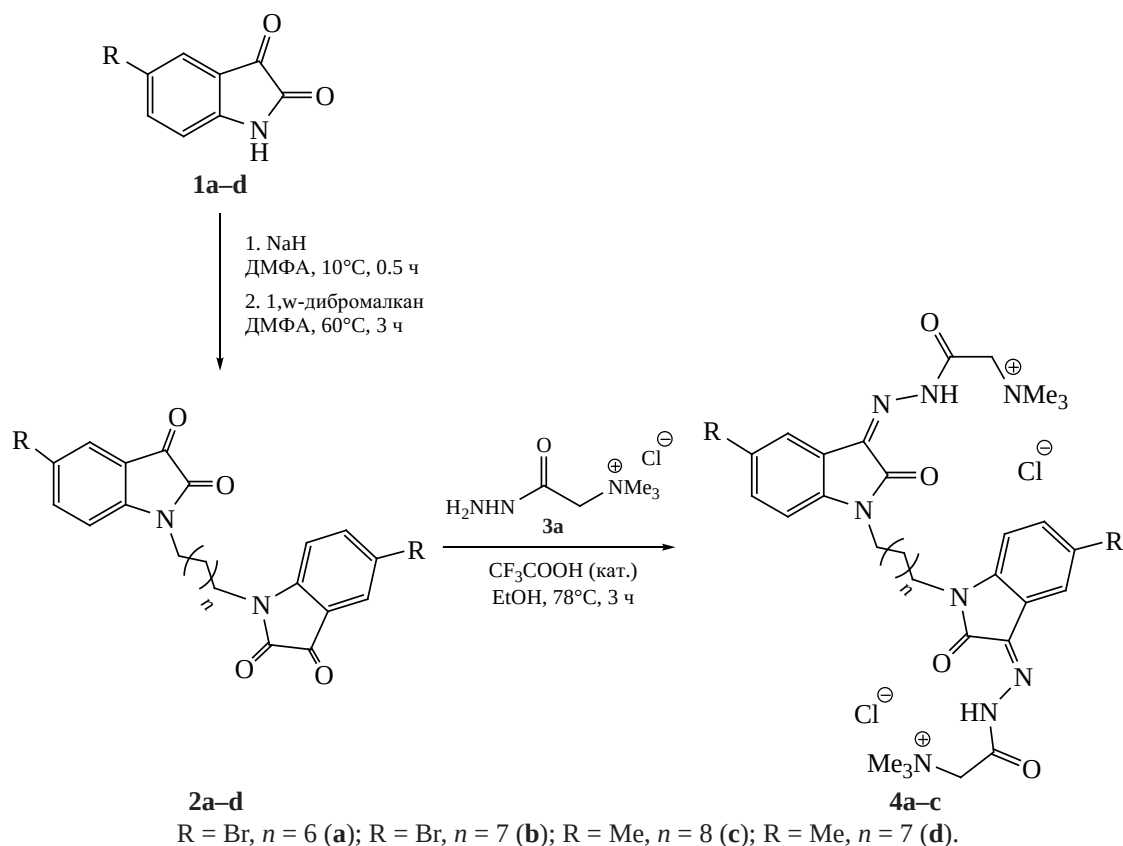
При наличии определенных успехов в поиске физиологически активных веществ на основе бис-изатинов остается актуальной проблема растворимости данного ряда соединений в биосовместимых растворителях (вода, ДМСО). Введение в структуру целевых бис-гетероциклов аммониевого фрагмента представляется эффективным инструментом для решения этой задачи. К тому же известно, что четвертичные аммониевые соли обладают широким спектром биологической ак-

тивности [31–35]. Работая в данном направлении, мы показали проявление аммониевыми изатин-3-ацилгидразами антимикробного действия в отношении антропо- и фитопатогенов бактериального и грибкового происхождения при наличии низкой гемо- и цитотоксичности [36–43].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами ранее исследование ацилгидразонов на основе бис-изатинов [44] указало на зависимость уровня их противомикробной активности от природы заместителя в бензо-фрагменте оксиндола и длины олигометиленовой цепи. Основываясь на полученных результатах, в данной работе осуществлен синтез новых производных бис-изатинов, в которых два оксиндольных цикла связаны между собой спейсером различной структуры, с варьированием строения катионного центра. На первом этапе данной работы алкилированием натриевых солей изатинов **1a**, **b** синтезированы 1,1'-(1,ω-алкилен)бис(индолин-2,3-дионы) **2a–d** симметричного строения. Далее некоторые из полученных соединений по реакции с реагентом Жирара Т (**3a**) были переведены в водорастворимые дикатионные производные ацилгидразоны

Схема 1



4a–c (схема 1). Целевые соединения получены с высокими выходами (83–90%) в индивидуальном виде непосредственно после их выделения из реакционных масс без дополнительной очистки.

Строение и состав полученных веществ подтверждены комплексом физико-химических методов. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений симметричного строения **4a, c** соотношение интегральных интенсивностей сигналов протонов, находящихся в положении 7 гетероцикла (δ_{H} 7.22–7.30 м.д.), протонов метиленовой группы при эндациклическом атоме азота (δ_{H} 3.72–3.70 м.д.) и протонов метильных групп при четвертичном атоме азота (δ_{H} 3.30–3.33 м.д.), равно 1:2:3. Характерной особенностью масс-спектров МАЛДИ аммониевых солей **4a–c**, зарегистрированных в положительной моде, является наличие пиков $[\text{M} - \text{H}]^+$, соответствующих массам моно-депротонированных ди-катионов.

Полученные соединения **4a–c** были протестированы на предмет проявления ими противомикробной активности в отношении антропопато-

генных микроорганизмов: грамположительных *Staphylococcus aureus* (Sa), *Bacillus cereus* (Bc), *Enterococcus faecalis* (Ef) и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* (Ec), *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) и дрожжей *Candida albicans* (Ca). Значения минимальных ингибирующих, бактерицидных и фунгицидных концентраций (МИК, МБК и МФК соответственно) для аммониевых солей **4a–c**, полученные методом серийных микро-разведений, представлены в табл. 1. Результаты показали, что в отношении всех грамположительных штаммов соединения **4a–c** значительно превосходят по активности широко применяемый препарат сравнения хлорамфеникол. Наиболее активным против *S. aureus* (на уровне норфлоксацина по значениям МИК и МБК) оказался ацилгидразон **4c**, проявивший также высокую активность против грамотрицательных штаммов бактерий. Против дрожжеподобного гриба *Ca* данное соединение проявило слабый эффект. Исключительно важным является факт, что аммониевая соль **4c** обладает бактерицидным действием в отношении

Таблица 1. Противомикробная активность соединений **4a–c**

№	МИК, мкМ							
	Грам (+)					Грам (–)		Грибы
	<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>Ef</i>	<i>MRSA-1</i> ^a	<i>MRSA-2</i> ^a	<i>Pa</i>	<i>Ec</i>	<i>Ca</i>
4a	36.3±2.8	18.1±1.5	145±11	nd	nd	–	–	–
4b	35.7±2.8	71.4±5.6	35.7±2.7	nd	nd	–	–	–
4c	2.6±0.2	21.0±1.7	10.3±0.8	2.6±0.2	41.1±3.2	82.3±6.4	10.3±0.9	329±26
Хлорамфеникол	193±18	193.5±15.3	193±18	–	–	–	386±37	–
Норфлоксацин	7.5±0.5	24.4±2.1	7.5±0.5	391.4±30	30.0±2.6	12.1±1.1	4.7±0.3	–
Кетоконазол	–	–	–	–	–	–	–	7.3±0.5
МБК (МФК), мкМ								
4a	145±10	290±23	290±24	nd	nd	–	–	–
4b	71.4±6.8	286±22	35.7±2.9	nd	nd	–	–	–
4c	10.3±0.7	41.1±3.2	10.3±0.8	2.6±0.2	165±13	82.3±6.3	21.0±1.8	329±26
Хлорамфеникол	–	–	–	–	–	–	–	–
Норфлоксацин	7.5±0.5	24.4±2.1	7.5±0.5	–	–	49.0±4.2	24.4±2.3	–

^a *MRSA* – метициллин-резистентные штаммы *Sa* (*MRSA-1* устойчив к фторхинолонам) (*MRSA-2* устойчив к β-лактамам); – МИК, МБК > 500 мкМ; nd – не определяли

штаммов золотистого стафилококка, устойчивых к действию фторхинолонов и β-лактамов.

С целью оценки влияния строения катионного фрагмента на уровень противомикробной активности соединений данного ряда в аналогичных условиях с использованием аммониевых ацетогидразидов **3b–d** синтезированы соли симметричного строения **5a–g**, в которых четвертичный атом азота заключен в жесткий пиридиниевый или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октановый цикл (табл. 2, схема 2).

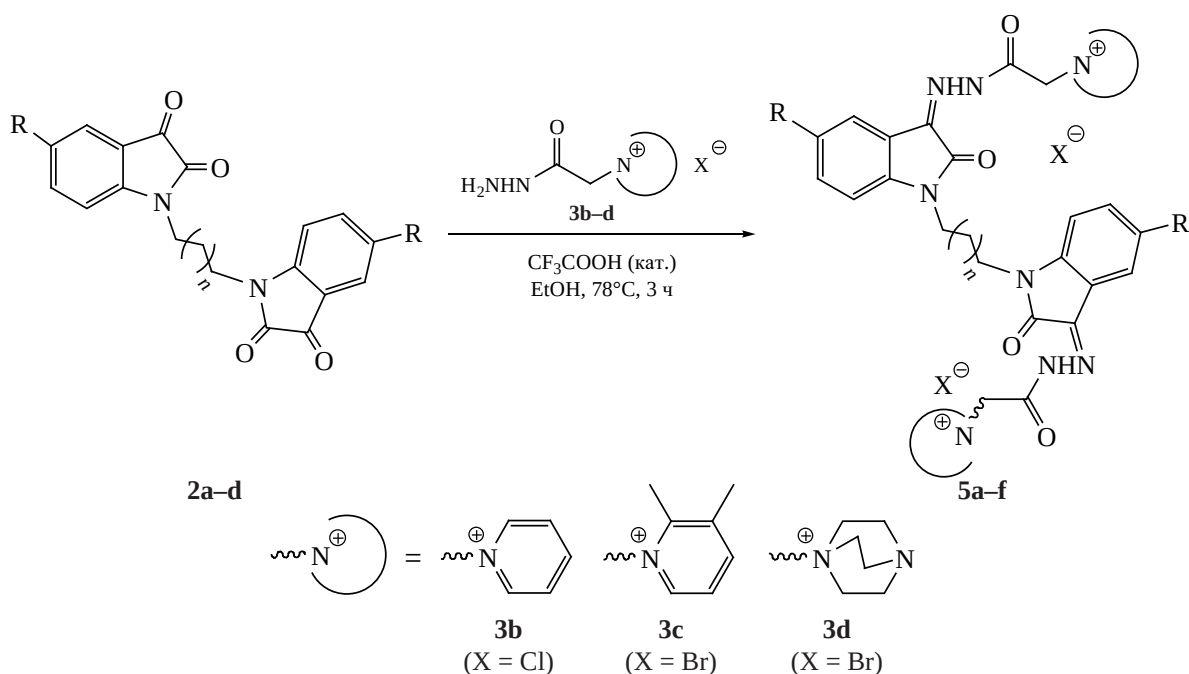
Отличительной особенностью спектров ЯМР ¹H пиридиниевых производных **5a–e** является проявление сигнала протонов метиленовой группы при четвертичном атоме азота в области 6.20–6.44 м.д., в отличие от триметиламмониевых солей, в которых они резонируют в интервале 4.91–5.01 м.д.

Исследование противомикробной активности гидразонов ряда **5a–f** выявило одно соединени-е-лидер **5c**, содержащее пиридиниевые фрагменты и метильные группы в положениях 5 и 5' оксиндольных циклов, соединенных между собой декаметиленовой цепочкой. Данная бис-аммониевая

соль проявила активность против золотистого стафилококка, восковой бациллы и фекального энтерококка на уровне норфлоксацина, превосходя при этом препарат сравнения по уровню бактериостатической и бактерицидной активности в отношении метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (табл. 3). Анализ полученных данных показал также, что увеличение липофильности пиридиниевого центра при переходе от пиридиниевой соли **5b** к 2,3-диметилпиридиниевой **5e** привело к четырехкратному увеличению МИК в отношении *S. aureus*, *B. cereus* и *E. faecalis*. В то же время сравнение активности пары 5-метил-замещенных производных **5d** и **f**, в которых два гидразонных фрагмента связаны цепочкой в 9 метиленовых звеньев, также указало на значительное влияние строения катионного центра на проявление противомикробной активности. Так, пиридиниевая соль **5d** по сравнению с производным ДАБКО **5f** оказалась более активной в отношении *S. aureus* и *E. faecalis*, превосходя по бактерицидному действию и норфлоксацин.

На следующем этапе работы были получены бис-изатины **7a, b** на более жесткой, по сравнению

Схема 2



с алкиленовой цепочкой, ксилиленовой платформе. На их основе по реакции конденсации с реагентом Жирара Т были синтезированы триметиламмониевые бис-гидразоны **8a, b** (схема 3).

Строение и состав полученных соединений были подтверждены данными масс-, ИК- и ЯМР 1H -спектроскопии, а также элементным анализом. В отличие от алкиленовых производных **4, 5**, гидразоны **8a, b** характеризуются существенно более низкой растворимостью не только в воде, водном ДМСО, но также и во многих других растворите-

лях. Это обстоятельство не позволило достоверно определить их противомикробную активность.

Как было отмечено выше [27–30], введение аза-гетероциклического фрагмента в структуру алкиленового спейсера между двумя изатинными циклами может приводить к изменению уровня и вида активности бис-изатинных и их производных. Однако, к настоящему времени только в одной работе была показана умеренная антибактериальная активность урацил-содержащих аналогов (*T. vaginalis*, IC_{50} 9–10 мМ), на порядок уступаю-

 Таблица 2. Детали строения аммониевых солей **5a–f**

№	n	R	$\sim N^+$	X	№	n	R	$\sim N^+$	X
5a	6	Br		Cl	5d	7	Me		Cl
5b	7	Br		Cl	5e	7	Br		Br
5c	8	Me		Cl	5f	7	Me		Br

Таблица 3. Противомикробная активность соединений 5a–f

№	МИК, мкМ					
	Грам (+)					Грам (–)
	<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>Ef</i>	<i>MRSA-1</i>	<i>MRSA-2</i>	<i>Ec</i>
5a	69.3±5.4	277±22	–	nd	nd	139±12
5b	137±11	273±22	137±10	nd	nd	–
5c	8.8±0.7	17.6±1.4	8.8±0.7	17.6±1.3	17.6±1.2	–
5d	19.9±1.6	159±12	9.9±0.8	nd	nd	–
5e	35.4±2.8	71±6.8	71±6.2	nd	nd	–
5f	73.4±5.8	147±11	36.7±2.9	nd	nd	–
Хлорамфеникол	96.7±7.5	193.5±15.3	96.7±7.6	–	–	386±37
Норфлоксацин	7.5±0.5	24.4±2.1	12.2±1.1	391.4±30	30.0±2.6	4.7±0.4

МБК (МФК), мкМ						
5a	277±21	–	–	nd	nd	277±22
5b	273±21	–	137±11	nd	nd	–
5c	35.2±2.8	35.2±2.7	35.2±2.8	35.2±2.6	35.2±2.4	–
5d	159±12	–	19.9±1.5	nd	nd	–
5e	71.0±6.7	71±6.5	–	nd	nd	–
5f	294±23	–	147±12	nd	nd	–
Норфлоксацин	7.5±0.5	24.4±2.1	48.8±3.9	–	–	24.4±2.3

Схема 3

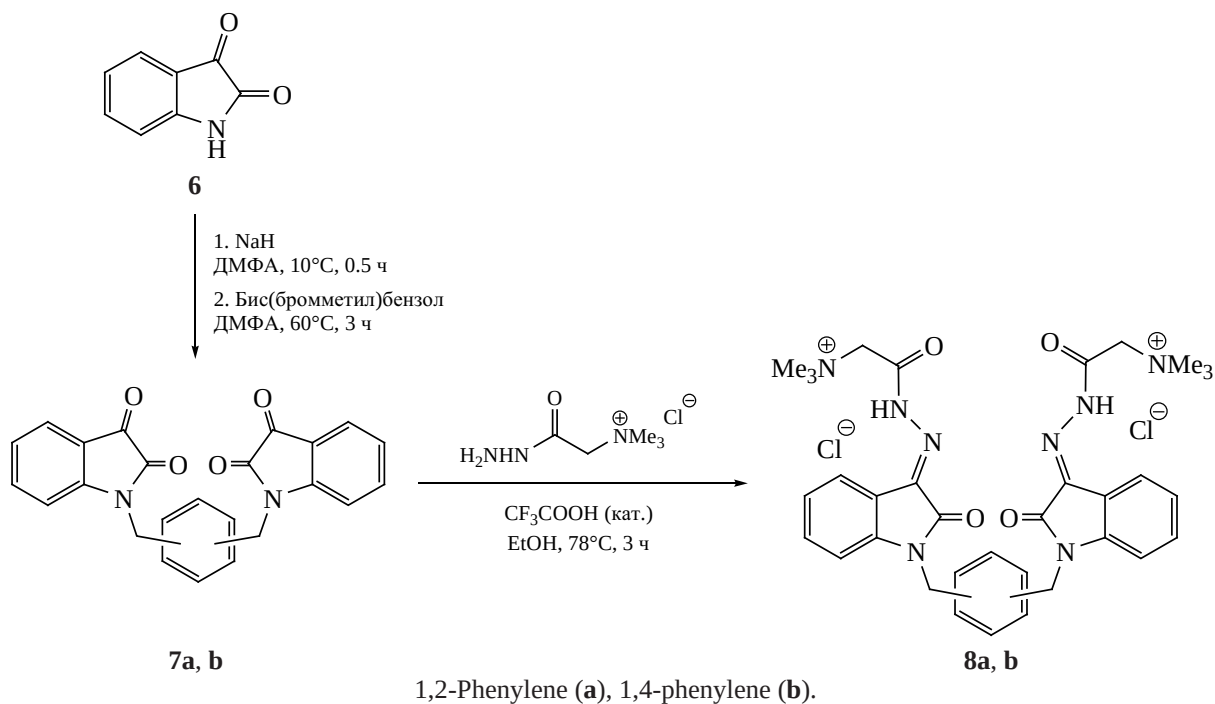
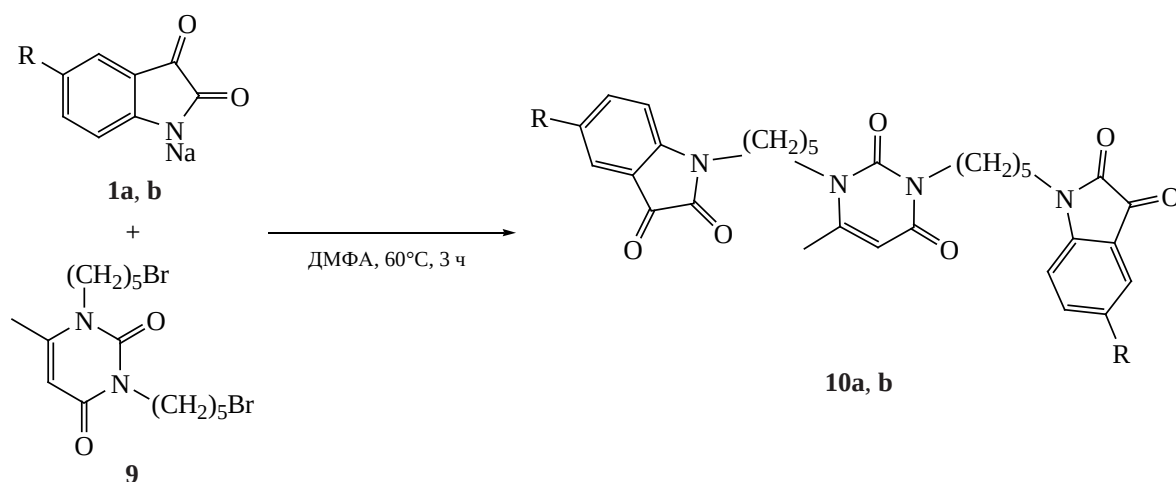


Схема 4



щая метронидазолу (IC_{50} 0.76 mM) [30]. В связи с этим, модификация как урацильного фрагмента, так и оксиндольного цикла по положению 3 представляется целесообразным с целью улучшения водорастворимости и установления активности новых производных в отношении других видов антропопатогенов.

Так, в продолжение данного исследования нами впервые получены и охарактеризованы несимметричные относительно центра молекулы бис-изатины **10a, b**, соединенные алкиленовой цепочкой со встроенным 6-метилурацильным фрагментом (схема 4). Здесь следует отметить, что на платформе 6-метилурацила ранее были получены производные, обладающие антиацетилхолинэстеразной и антимикробной активностью [45–48].

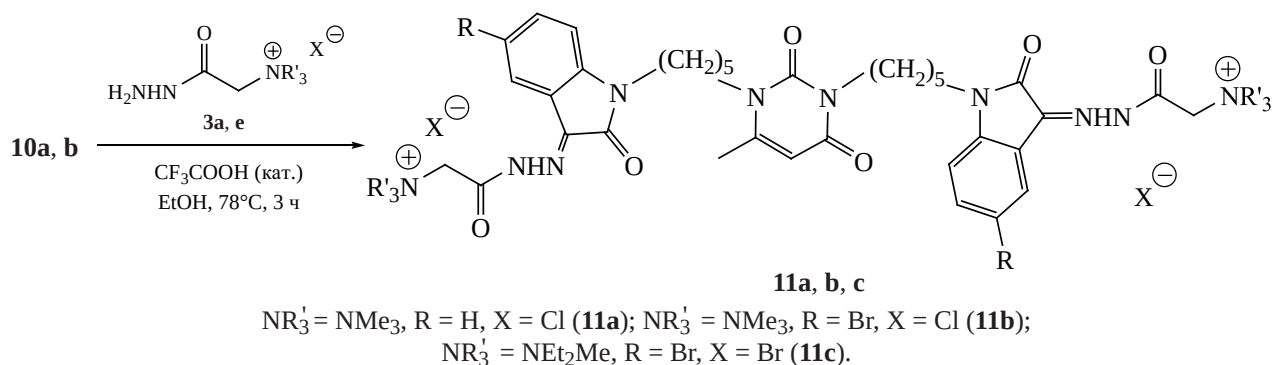
Факт введения двух изатиновых фрагментов подтвержден данными элементного анализа,

масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Так, масс-спектры соединений **10a, b** содержат пики с массами 579 ($[M + K]^+$) и 715 ($[M + H]^+$), соответствующие массам катионизированных молекул. К тому же, например, в слабopольной области спектра ЯМР ^{13}C бис-изатина **10b** присутствует два сигнала в области 182.2 м.д., один более интенсивный сигнал при 161.2 м.д. и два сигнала при 157.6 м.д., относящиеся к резонансу атомов углерода карбонильных групп в положениях 3 и 2 двух изатиновых и урацильного фрагментов соответственно.

Далее на основе полученных производных **10a, b** и триалкиламмониевых ацетогидразидов **3a, e** были синтезированы бис-аммониевые соли **11a–c** (схема 5).

Несмотря на имеющиеся предпосылки [45, 46] испытания показали, что бис-изатин-3-ацилгидра-

Схема 5



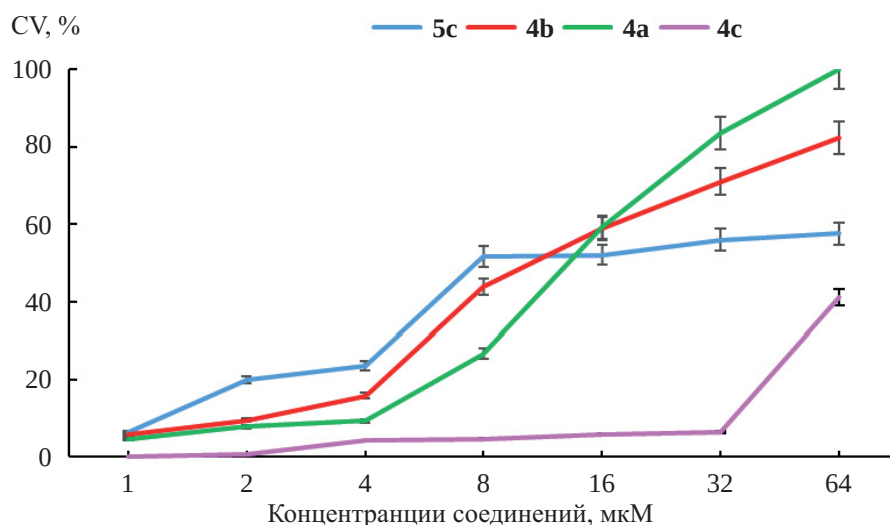


Рис. 2. Анализ поглощения CV. Процент кристаллического фиолетового в супернатанте *S. aureus* после 30-минутной инкубации с соединениями **4a–с** и **5с**. Оптическая плотность образца с красителем в отсутствие клеток была принята за 100%. Поглощение CV клетками *S. aureus* без обработки тестируемыми соединениями принимали за 100%. Исследования проводили в диапазоне МИК и МБК тестируемых образцов

зоны на платформе 6-метилурацила **11a–с** не обладают противомикробной активностью в отношении тест-штаммов микроорганизмов.

Известно, что клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана бактерий являются мишенями для многих антимикробных агентов [49–53]. Воздействие наиболее активных в отношении *S. aureus* соединений **4a–с** и **5с** на клеточную стенку определяли по изменению поглощения красителя кристаллического фиолетового (CV), который способен связываться со структурными элемента-

ми клеточной стенки у жизнеспособных клеток, но при ее повреждении утрачивает эту способность и выходит наружу.

О степени повреждения клеточной стенки бактерий судили по процентному содержанию CV в супернатанте. На рис. 2 показано воздействие на клеточную стенку *S. aureus* исследуемых образцов. Видно, что соединение **4с** практически не оказывает негативного воздействия на клеточную стенку *S. aureus*. Значимые изменения наблюдаются только в концентрации 64 мкМ, что значительно

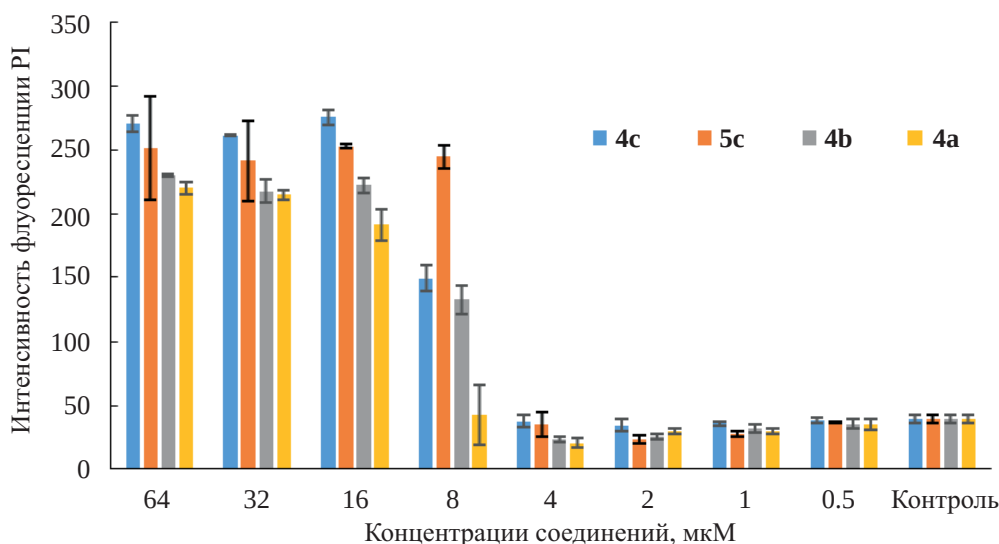


Рис. 3. Изменение проницаемости ЦПМ *S. aureus* под действием соединений **4a–с** и **5с**

выше его МИК и МБК. Для соединения **5c** в МИК значение поглощения CV достигает 50% и далее увеличивается незначительно. Соединения **4a, b**, в диапазоне МИК и МБК (35–145 мкМ) вызывают значительные изменения клеточной стенки (поглощение CV > 70%).

Воздействие исследуемых соединений на проницаемость цитоплазматической мембраны (ЦПМ) *S. aureus* определяли методом стационарной флуоресценции по поглощению красителя пропидия йодида (PI), который способен проникать через повреждённую клеточную мембрану и связываться с молекулой ДНК (рис. 3). В качестве контроля использовали интактные клетки *S. aureus*. В ходе исследований было показано, что эффекты, продемонстрированные в эксперименте с PI, были аналогичны данным по поглощению CV. Соединение **4c** вызывало нарушение проницаемости ЦПМ в концентрациях превышающих его МИК и МБК (от 16 мкМ и выше), при этом действие гидразона **5c** приводило к резкому увеличению проницаемости в МИК, не увеличивающемуся с повышением концентрации. Значительное мембранотропное действие в диапазоне концентраций их МИК и МБК (от 32 мкМ и выше) оказывают производные **4a, b**. Таким образом, показано, что соединение **4c** в отличие от **4a, b** и **5c** не приводит к нарушению проницаемости клеточной стенки и цитоплазматической мембраны *S. aureus* в диапазоне концентраций МИК и МБК.

Данный тип гидразонов, содержащих линейный алкиленовый спейсер, можно рассматривать как геминальные ПАВ. Поэтому можно предположить, что действие соединения **4c** обусловлено специфическими взаимодействиями ПАВ с микробными белками, приводящими к изменению конформации ферментов и далее к нарушению их активности, стабильности и специфичности [54] или нарушением функций важных метаболических путей, таких как окислительное фосфорилирование [55].

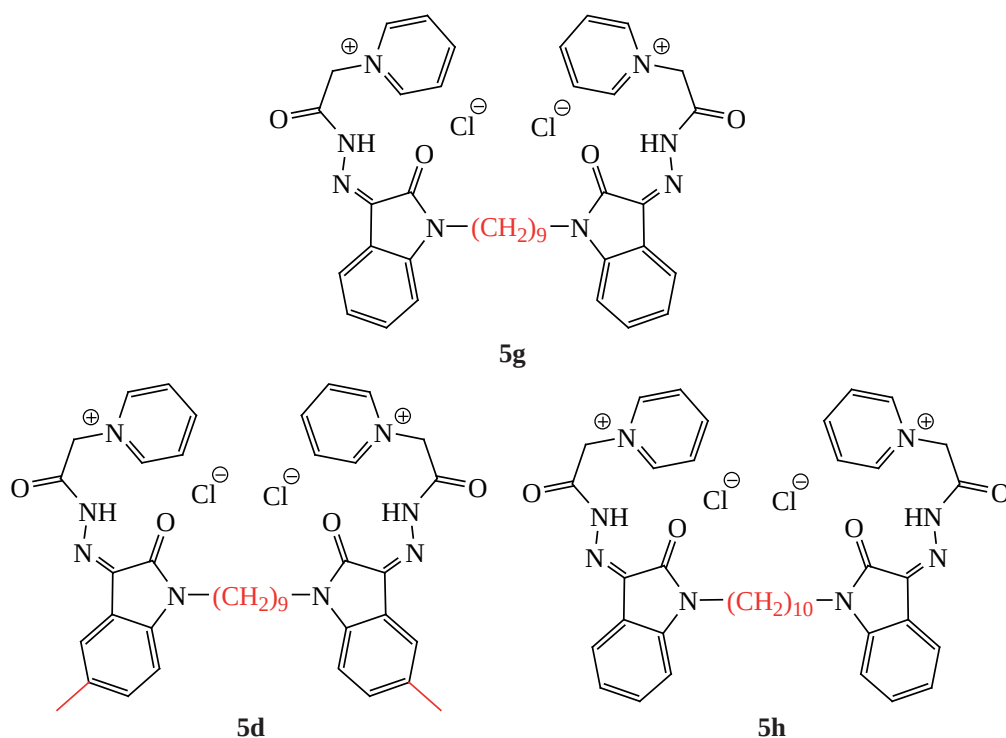
С целью определения потенциала бис-изатин-3-ацилгидразонов в поиске противоопухолевых агентов нами была изучена цитотоксическая активность некоторых представителей из трех рядов соединений – **4c, 5a, 11a** – в отношении нормальных и раковых клеточных линий человека. Соединения тестировали на цитотоксичность в отношении нормальных (Chang Liver – нормальные клетки печени человека) и линий опухолевых клеток человека (M-HeLa – эпителиоидная карцинома шейки матки; HuTu 80 – клетки аденокарциномы человека). аденокарцинома двенадцатиперстной кишки). Наиболее значимые результаты были получены в случае триметиламмониевого декаметиленового гидразона **4c**, демонстрирующего цитотоксичность в отношении клеточной линии аденокарциномы двенадцатиперстной кишки (HuTu 80) в 2 раза превосходящую препарат 5-фторурацил и клеточной линии карциномы шейки матки (M-HeLa), сопоставимую по ак-

Таблица 4. Цитотоксическое действие *in vitro* (мкМ), значения индекса селективности (SI), гемолитическая и цитотоксическая активность соединений **4c, 5a, 11a**^a

Соединение	Опухолевые клеточные линии				Нормальные клеточные линии	Гемолиз
	M-HeLa		HuTu 80		Chang liver	
	IC ₅₀	SI	IC ₅₀	SI		HC ₅₀
5a	69.5±5.5	нс	89.0±7.0	нс	65.5±5.2	> 100
11a	83.1±6.6	нс	93.0±7.3	нс	68.1±5.4	> 100
4c	20.0±1.7	1.5	31.8±2.5	нс	29.4±2.3	> 100
Сорафениб	35.6±3.6	нс	5.0±0.4	7	35.0±3.5	–
5-Фторурацил	75.4±6.2	1.0	65.2±5.6	1.2	78.6±6.5	–

^a Опыты повторялись трижды. Результаты выражены как среднее значение±стандартное отклонение (SD), нс – не селективно

Схема 6



тивности с эталонным препаратом сорафенибом (табл. 4).

Селективность соединений в отношении раковых клеток является важным критерием оценки цитотоксического действия. Для этого рассчитывали индекс селективности (SI) как отношение между значением IC₅₀ для нормальных клеток и значением IC₅₀ для раковых клеток. Как правило, селективными считаются соединения с SI ≥ 3 [56]. Видно, что исследуемое соединение **4c**, как и 5-фторурацил, не проявляло высокой селективности по отношению к раковым клеткам. Референтный препарат сорафениб проявил селективность только в отношении линии двенадцатиперстной кишки (HuTu 80). Соединения проявили низкую гемолитическую и умеренную цитотоксическую активность. Цитотоксичность и гемолитическая активность исследуемых соединений представлена терминами IC₅₀ и HC₅₀ – это концентрации исследуемого соединения, которая вызывает 50% гибель гепатоцитов в популяции или же 50% гемолиз эритроцитов в опыте соответственно.

Впервые полученное соединение (**5d**) и описанные ранее [44] представители данного ряда гидразонов **5g**, **h** (схема 6) были исследованы на пред-

мет их антибактериального и противогрибкового действия в отношении некоторых фитопатогенов.

Бактериальные патогены, выделенные из микроокружения растений и собранных овощей, часто включают *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pectobacterium carotovorum* (*Erwinia carotovora*), *Xanthomonas campestris* и *Pectobacterium atrosepticum* (*Erwinia carotovora* subsp. *atrosepticum*) [57–59]. Грибные патогены вызывают 70–80% всех болезней растений, обладая потенциалом вызывать крупномасштабные вспышки заболеваний в очень ограниченный период времени [60]. Среди разнообразных мицелиальных патогенных грибов представители родов *Fusarium* и *Phytophthora* являются одними из самых разрушительных известных патогенов растений, имеют широкий круг хозяев и способны вызывать потери урожая и, в конечном итоге, гибель целых зараженных растений [61]. *F. oxysporum* относят к агрессивным возбудителям среди видов *Fusarium*, и, в частности, различные отрасли пищевой промышленности чрезвычайно восприимчивы к фузариозу зерновых культур [62]. *Phytophthora cactorum* является возбудителем фитофтороза женьшеня (*Panax ginseng*), растения, которое очень полезно

Таблица 5. Бактерицидная активность препаратов (2 ммоль/л), изученных в работе^a

Соединение	Бактеральный фитопатоген				
	<i>M. luteus</i>	<i>P. atrosepcticum</i>	<i>P. carotovorum</i> subsp. <i>carotovorum</i>	<i>Ps.</i> <i>fluorescens</i>	<i>X. campestris</i>
5d	3	3.5	6	5.5	4
5g	7	3.5	4	6.5	5
5h	4.5	4	4	4	5
норфлоксацин, 500 мкг/мл	7	7	8	8	7
натрия гипохлорит, 1000 мкг/мл	2.5	4	3	4	4
хлоргексидин, 500 мкг/мл	5	4	5	4	5

^a Приведены величины ширины зоны ингибирования, мм, средние по результатам 3-х экспериментов

для традиционной медицины при лечении различных заболеваний, включая онкологические [63].

Наряду с растворами **5d**, **g**, **h** в качестве тестируемых соединений использовали гипохлорит натрия (1000 мкг/мл), хлоргексидин (500 мкг/мл) и норфлоксацин (500 мкг/мл). Широко применяемый коммерческий фунгицид флудиоксонил, способный ингибировать размножение мицелия патогенных грибов, служил для сравнения при испытаниях фунгицидного действия. В лабораторных условиях оценку устойчивости фитопатогенных грибов к этому фунгициду проводят при его концентрациях от 0.1 до 10 мкг/мл [64].

По результатам определения антимикробной активности в отношении *M. luteus* B-109, *P. atrosepcticum* 1043, *P. carotovorum* subsp. *carotovorum* MI, *Ps. fluorescens* EL-2.1, *X. campestris* B-610 в бактериальных тест-системах со всеми тремя исследованными соединениями был обнаружен отличный от нуля эффект (табл. 5).

Соединения **5d**, **g**, **h** проявили умеренную антибактериальную активность в отношении тестируемых фитопатогенных бактерий. Двадцать процентов экспериментальных пар «бактерия–химический агент» имели ширину зоны ингибирования менее 4 мм (**5g** против *P. atrosepcticum* и **5d** против *P. atrosepcticum* и *M. luteus*). Гидразон **5h** обладал более равномерным, но несколько меньшим бактерицидным действием, будучи наиболее эффективным в отношении *X. campestris* (табл. 5). Более высокую бактерицидную эффективность,

определяемую по зоне ингибирования роста бактерий, продемонстрировало соединение **5g** против *Ps. fluorescens*. Его действие в отношении *M. luteus* оказалось на уровне норфлоксацина при его достаточно высокой концентрации 500 мкг/мл. *Micrococcus luteus* был признан одним из наиболее распространенных бактериальных загрязнителей, основными последствиями которого для здоровья, являются инфекции у людей с ослабленным иммунитетом и внутрибольничные инфекции [65].

Скрининг на наличие активности соединений **5d**, **g**, **h** против грибов *F. oxysporum* and *P. cactorum* проводили в интервале концентраций от 80 до 2 нмоль/мл, что соответствовало концентрации приблизительно от 63 до 2 мкг/мл. Величину ингибирования роста гриба выражали в процентах с учетом того, что количественная характеристика отсутствия ингибирования выражается величиной 0%. В табл. 6 представлены результаты определения активности против *F. oxysporum*.

Значение ЕС₅₀, рассчитанное на 5-й день роста грибов, было самым низким в случае **5h**. Соединения **5d**, **g** и особенно **5h** проявляли более сильное, по сравнению с флудиоксоном, ингибирование *F. oxysporum* на более ранней стадии развития мицелия. Тем не менее, при выборе соединений со степенью ингибирования (*I*) не менее 10% при десятидневном возрасте культуры гриба соединение **5d** оказалось единственным агентом, ингибирующим радиальный рост гриба на 15% даже на 10-й день. Далее фунгицидную активность **5d** тестировали при более низкой его концентрации

Таблица 6. Фунгицидная активность изученных соединений **5d**, **g**, **h** против гриба *Fusarium oxysporum* IBPPM 543

Соединение	Концентрация препарата, С, мкг/мл ^a	Величина ингибирования, I, % ^a , при возрасте гриба, дни			EC ₅₀ , мкг/мл ^a
		5	7	10	
5d	62.88	40	27	15	49.13
	31.44	25	16	12	
	15.72	10	7	6	
	7.86	8	2	1	
	1.572	0	0	0	
5g	61.76	40	14	0	77.2
5h	60.64	80	11	0	37.9
Флудиоксонил	60	35	16	9	21.74
	30	33	15	8	
	15	30	13	5	
	10	23	10	2	

^a Приведены средние величины, среднее квадратичное отклонение не превышало 0.03 от приведенного значения

в питательной среде *F. oxysporum*. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) этого агента составила 15.72 мкг/мл при условии, что учитывались значения ингибирования, равные или превышающие 10%. Это пороговое значение для анализа МИК является приемлемым (см., например [66]). Для соединений **5g**, **h** выявлено снижение антифунгальной способности до нуля в процессе радиального размножения мицелия на агаризованной среде. В возрасте культуры *F. oxysporum* 5 сут все исследуемые фунгицидные препараты значительно подавляли рост возбудителя (максимально на 80% для препарата **5h**). Однако через 10 сут

твердофазного культивирования мицелия произошла потеря фунгицидных свойств **5g**, **h** (табл. 6). Можно предположить заметную утилизацию целевых веществ в качестве источника углерода или азота или их биodeградацию при дальнейшем росте грибов.

Оомицеты, в том числе виды *Phytophthora*, вмешиваются в механизмы фитоиммунитета, выводят из строя защитную реакцию растения-хозяина за счет подавления компонентов биохимической сигнализации. Совсем недавно новая информация об изолятах видов *Phytophthora*, присутствующих в различных сельскохозяйственных культурах,

Таблица 7. Фунгицидная активность соединений **5d**, **g**, **h** в отношении гриба *Phytophthora cactorum* VKM F-985

Соединение	Концентрация препарата, С, мкг/мл ^a	Величина ингибирования, I, % ^a , при возрасте гриба, дни			EC ₅₀ , мкг/мл ^a
		5	10	14	
5d	7.86	24	21	17	16.38
5g	15.44	58	21	6	13.31
5h	15.16	16	14	7	47.38
Флудиоксонил	15	46	42	17	13.16
	10	38	35	9	

^a Приведены средние величины, среднее квадратичное отклонение не превышало 0.03 от приведенного значения

выявила особенности их картины патогенности. Проростки растений, инокулированные этими изолятами грибов, проявляли более выраженные патогенные симптомы на поздней стадии теста на патогенность [67]. Развитие тяжелого заболевания, вызванного фитофторой, произошло в результате чрезмерного размножения грибкового инокулята. Более того, применение фунгицидов короткого действия для борьбы с фитофторой признано нерентабельным [68]. Таким образом, уровень фитофторозной инфекции может быть снижен за счет привлечения фунгицидов с более пролонгированным действием. Результаты определения противогрибкового действия соединений **5d**, **g**, **h** с использованием *P. cactorum* в качестве тест-системы представлены в табл. 7.

Полумаксимальная эффективная концентрация ЕС₅₀, рассчитанная на 5-е сут роста гриба, наряду со значением ингибирования (*I*) (табл. 7) однозначно свидетельствовали о замечательной фунгицидной способности соединения **5g**, равной или даже превосходящей флудиоксонил (судя по значениям *I*). Менее чувствительной фитофтора оказалась к производному **5h**. Соединение **5d** отличалось более равномерным и одновременно мощным антифитопатогенным действием в течение всего периода роста *P. cactorum*. В возрасте культуры 14 дней эта аммониевая соль превосходила две другие в 2.5–3 раза, а флудиоксонил – в 2 раза по способности ингибировать развитие мицелия на плотной среде. При этом растворы **5d** и флудиоксонила брались в концентрации около 8 и 10 мкг/мл соответственно (табл. 7).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборах Bruker Avance-400 (Германия) (400 МГц, 100.6 МГц соответственно), Bruker Avance-600 (Германия) (600 МГц, 150.9 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ или в смеси CDCl₃–ДМСО-*d*₆. Химические сдвиги приведены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. Соотнесение сигналов протонированных атомов углерода сделано на основании данных спектров ЯМР ¹³C dept. Масс-спектры МАЛДИ и ИЭР регистрировали на масс-спектрометрах UltraFlex III TOF/TOF (Германия) и AmazonX (Германия) соответственно. ИК спектры получены на приборе

«Bruker Vector-22» (Германия) суспензий веществ в пластинках KBr. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector 2000 CHNS-O (Италия). Температуры плавления определяли с помощью прибора Stuart SMP10 (Великобритания). В работе использовались коммерчески доступные ДМСО-*d*₆ (99.9 атом % D, Acros Organics), CDCl₃ (99.8 атом % D, Acros Organics), трифторуксусная кислота (98%, Acros Organics), реагенты Жирара **Т 3a** и Жирара **Р 3b** (Acros Organics), производные изатина **1a**, **b** (Acros Organics). Гидразиды **3c**, **d**, **e** [69, 36], изатины **7a**, **b** [70, 71], соединения **5g**, **h** [44] и (**9**) [72] получены по описанным ранее методикам.

Активность тестируемых соединений в отношении антропопатогенных микроорганизмов определяли методом серийных микроразведений в 96-луночных планшетах [73]. Разведения готовили в бульоне Мюллера–Хинтона для культивирования бактерий и в бульоне Сабуро для грибных патогенов. Для эксперимента использовали культуры грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 Р FDA 209Р, *Bacillus cereus* ATCC 10702 NCTC 8035; грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и грибов: *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* 1773, *Aspergillus niger* VKMF-1119 и *Candida albicans* ATCC 10231. Концентрация бактерий в опыте составляла 3.0×10⁵ КОЕ/мл, грибов – 2.0×10^{2–3} КОЕ/мл. Результаты регистрировались каждые 24 ч в течение 5 дней. Культуры бактерий и грибов инкубировали при 37 и 25°C соответственно. Эксперимент был повторен трижды. Для лучшей растворимости веществ в питательную среду добавляли 5% диметилсульфоксида (ДМСО) – тестируемые штаммы не теряли жизнеспособность при этой концентрации. Для определения МБК и МФК аликвоту суспензии тест-микроорганизмов переносили на агаризованную питательную среду и инкубировали при 37 либо 25°C соответственно. МБК либо МФК представляют собой минимальные концентрации, при которой отсутствовали колонии микроорганизмов, что свидетельствует об их гибели с эффективностью > 99.9%.

Штаммы фитопатогенных бактерий *Micrococcus luteus* В-109, *Pectobacterium atrosepticum* 1043,

Pectobacterium carotovorum subsp. *carotovorum* MI, *Pseudomonas fluorescens* EL-2.1, *Xanthomonas campestris* B-610 и штамм гриба *Fusarium oxysporum* ИБФРМ 543 получены из специализированной коллекции научных культур ИБФРМ РАН (WFCC № 975, WDCM № 1021). В качестве тест-организма использовали также патогенный гриб *Phytophthora cactorum* ВКМ F-985, предоставленный Всероссийской коллекцией микроорганизмов (ВКМ) и депонированный в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского. Бактерии *M. luteus*, *P. carotovorum* subsp. *carotovorum*, *P. atrosepticum* и *Ps. fluorescens* выращивали на мясопептонной среде (BP), а *X. campestris* – на среде с глюкозой, дрожжевым экстрактом и карбонатом кальция (GYCa). Твердые среды содержали бактоагар (18 г/л); pH доводили до 7.2–7.4. Все бактериальные культуры выращивали при 28°C. Мицелиальные культуры *F. oxysporum* и *P. cactorum* выращивали на глюкозо-пептонно-дрожжевой (GPY) питательной среде при 27°C. Для приготовления инокулята оба штамма грибов сначала выращивали на агаре GPY в чашках Петри, а затем переносили в посевную среду, выкалывая 5 мм культуры из агаровой чашки пробойником.

Антибактериальную и противогрибковую активность соединений исследовали методом диффузии в агар и методом радиального ингибирования роста фитопатогенов. Для определения бактерицидной активности использовали метод диффузии в агар (измерение диаметра зон задержки роста). Лунки диаметром 6 мм готовили на агаризованной среде (GYCa для *Xanthomonas campestris* или BP для других бактерий). Бактериальные взвеси распределяли по поверхности агара и в каждую лунку добавляли раствор испытуемого соединения (150 мкл). Ширину зон задержки роста вокруг лунок определяли после инкубации в течение 36–40 ч.

Для анализа фунгицидной активности сравнивали радиальный рост (диаметры колоний) грибов на твердой среде в отсутствие и в присутствии растворов соединений **5d**, **g**, **h** в различных концентрациях. Методика заключалась в следующем: стерильную, расплавленную, а затем охлажденную примерно до 60°C агаризованную среду GPY (20 мл) смешивали с точно отмеренными

объемами исследуемых растворов и заливали в стерильную чашку Петри (внутренний диаметр 90 мм). После застывания агара GPY среды инокулировали грибом, используя 10-дневные культуры *F. oxysporum* или *P. cactorum*. Инокуляцию проводили путем переноса 5-мм (внутреннего диаметра) блока GPY-агара, покрытого мицелием, в центр чашки Петри с последующей инкубацией в термостате при 27°C. Фунгицидный эффект оценивали по размеру колонии мицелия на чашке Петри по сравнению с контролем без фунгицидных добавок на агаре GPY. Каждую обработку проводили не менее чем в четырех повторностях в двух независимых экспериментах. Срок наблюдения заканчивался при заполнении контрольной чашки Петри мицелием (обычно через 12 сут). Ингибирование роста колоний фитопатогенов соединениями **5d**, **g**, **h** или растворами флудиоксонила рассчитывали в процентах, на которые уменьшалось радиальное распространение мицелия по сравнению с контролем, последний принимали за 100% роста (или нулевой процент ингибирования). Значение EC₅₀ рассчитывали как концентрацию соединения, при которой радиальный рост колонии гриба уменьшался на 50% по сравнению с нефунгицидным контролем, в соответствии с формулой $EC_{50} = 50C/I$ на основе подхода, описанного, например, в работах [74, 75].

Растворы соединений **5d**, **g**, **h** готовили с концентрацией 2 ммоль/л (исходный раствор). Для сравнения в работе использовались широко применяемые дезинфицирующие средства (натрия гипохлорит, хлоргексидин) и антибиотики (норфлоксацин, флудиоксонил).

Производные изатина 2, 10 (общая методика). К раствору производного изатина (10 ммоль) в 20 мл ДМФА при перемешивании на магнитной мешалке при 5°C медленно присыпали 0.42 г (10 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле) гидрида натрия. Через 30 мин в реакционную массу при 25°C добавляли по каплям 5 ммоль 1,ω-дибромалкана. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 3 ч, выливали в смесь 50 г льда с 50 мл холодной воды. После самопроизвольного нагревания раствора до 25°C выпавший осадок отфильтровывали, промывали несколько раз водой, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (12 мм рт.ст.).

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис(5-броминдолин-2,3-дион) (2a). Выход 93%, оранжевый порошок, т.пл. 223°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2953 (C–H), 2856 (C–H), 1738 (C=O), 1605 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 – $\text{DMSO}-d_6$, 2:1), δ , м.д.: 1.25–1.30 м (8H, CH_2), 1.55–1.62 м (4H, CH_2), 3.62 т (4H, NCH_2 , J 7.2 Гц), 6.85 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.59 уш. с (2H_{аром}), 7.66 д.д (2H_{аром}, J 8.3, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 – $\text{DMSO}-d_6$, 2:1), δ , м.д.: 26.0 (CH_2), 26.4 (CH_2), 28.2 (CH_2), 39.6 (CH_2), 111.5 (CH), 115.7, 118.1, 127.3 (CH), 140.0 (CH), 149.1, 156.9, 181.9. Масс-спектр, m/z : 563 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 51.09; H 3.75; Br 28.29; N 4.73. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 51.27; H 3.94; Br 28.42; N 4.98.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис(5-броминдолин-2,3-дион) (2b). Выход 97%, оранжевый порошок, т.пл. 119°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2926 (C–H), 2853 (C–H), 1737 (C=O), 1606 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.25–1.30 м (10H, CH_2), 1.64–1.69 м (4H, CH_2), 3.70 т (4H, NCH_2 , J 7.2 Гц), 6.81 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.68–7.70 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$ – CDCl_3 , 5:1), δ , м.д.: 26.0 (CH_2), 26.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 40.1 (CH_2), 112.6 (CH), 114.8, 118.9, 126.6 (CH), 139.8 (CH), 149.5, 157.3, 182.1. Масс-спектр, m/z : 599 [$M + \text{Na}$]⁺. Найдено, %: C 51.89; H 4.08; Br 27.58; N 4.70. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 52.10; H 4.20; Br 27.73; N 4.86.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис(5-метилиндолин-2,3-дион) (2c). Выход 90%, красный порошок, т.пл. 137°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2922 (C–H), 2854 (C–H), 1744 (C=O), 1723 (C=O), 1622 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.28–1.37 м (12H, CH_2), 1.67–1.69 м (4H, CH_2), 2.30 с (6H, CH_3), 3.66 т (4H, NCH_2 , J 7.2 Гц), 6.77 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.36–7.37 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.5 (CH_3), 26.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 40.1 (CH_2), 110.0 (CH), 117.5, 125.6 (CH), 133.3, 138.6 (CH), 148.8, 158.2, 183.9. Масс-спектр, m/z : 461 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 72.88; H 6.87; N 5.83. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 73.02; H 7.00; N 6.08.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис(5-метилиндолин-2,3-дион) (2d). Выход 77%, оранжевый порошок, т.пл. 158 °C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2925 (C–H), 2853 (C–H), 1742 (C=O), 1719 (C=O), 1621 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.26–1.29 м (10H, CH_2), 1.65–1.68 м (4H, CH_2), 2.29 с (6H, CH_3), 3.67

т (4H, NCH_2 , J 7.0 Гц), 6.76 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.35–7.36 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 39.9 (CH_2), 110.1 (CH), 117.6, 125.5 (CH), 133.3, 138.3 (CH), 148.5, 158.3, 184.0. Масс-спектр, m/z 469 [$M + \text{Na}$]⁺. Найдено, %: C 72.50; H 6.57; N 6.19. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 72.62; H 6.77; N 6.27.

1,1'-{5,5'-[6-Метил-2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил]бис(пентан-5,1-диил)}бис(индолин-2,3-дион) (10a). Выход 90%, оранжевый порошок, т.пл. 98°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2929 (C–H), 2859 (C–H), 1739 (C=O), 1697 (C=O), 1612 (C=C). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.23–1.35 м (4H, 2 CH_2), 1.50–1.65 м (8H, 4 CH_2), 2.23 с (3H, CH_3), 3.62–3.74 м (8H, 4 NCH_2), 5.57 с (1H), 7.09–7.13 м (2H_{аром}), 7.18–7.21 м (2H_{аром}), 7.51–7.54 м (2H_{аром}), 7.62–7.66 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 18.9 (CH_3), 23.2 (CH_2), 23.3 (CH_2), 23.4 (CH_2), 23.5 (CH_2), 26.67 (2 CH_2), 26.6 (CH_2), 27.59 (CH_2), 27.62 (CH_2), 44.2 (2 CH_2), 100.2 (CH), 110.7 (CH), 117.4, 123.0 (CH), 124.3 (CH), 129.7, 138.1 (CH), 150.7, 152.4, 158.0, 161.2, 183.4. Масс-спектр, m/z : 579 [$M + \text{K}$]⁺. Найдено, % C 66.76; H 5.60; N 9.90. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 66.89; H 5.79; N 10.07.

1,1'-{5,5'-[6-Метил-2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил]бис(пентан-5,1-диил)}бис(5-броминдолин-2,3-дион) (10b). Выход 95%, оранжевый порошок, т.пл. 100°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2930 (C–H), 2860 (C–H), 1741 (C=O), 1697 (C=O), 1657 (C=O), 1608 (C=C). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.29–1.36 м (4H, 2 CH_2), 1.56–1.64 м (8H, 4 CH_2), 2.23 с (3H, CH_3), 3.74–3.61 м (8H, 4 NCH_2), 5.56 с (1H), 7.16–7.19 м (2H_{аром}), 7.67 уш.с (2H_{аром}), 7.78–7.81 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 18.9 (CH_3), 23.3 (CH_2), 23.5 (CH_2), 26.20 (CH_2), 26.23 (CH_2), 26.6 (CH_2), 27.6 (CH_2), 39.4 (CH_2), 39.8 (CH_2), 39.9 (CH_2), 44.2 (2 CH_2), 112.8 (CH), 114.7, 114.8, 119.2, 126.5 (CH), 126.6 (CH), 139.7 (CH), 149.59, 149.61, 151.4, 152.4, 157.58, 157.64, 161.2, 182.22, 182.24. Масс-спектр, m/z : 715 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 52.00; H 4.13; Br 22.21; N 7.59. $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 52.12; H 4.23; Br 22.37; N 7.84.

Аммониевые соли 4, 5, 8, 11 (общая методика). К взвеси бис-изатина **1a–d** (1 ммоль) в 10 мл абсолютного этанола добавляли одной порцией

соответствующий гидразид **2** (1 ммоль) и 3 капли трифторуксусной кислоты. Реакционную массу нагревали при кипении растворителя в течение 3 ч. После самопроизвольного охлаждения раствора до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывали, промывали абсолютным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (12 мм рт.ст.).

Дихлорид 2,2'-[1,1'-(октан-1,8-диил)бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (4a). Выход 84%, желтый порошок, т.пл. 278°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3409 (N–H), 3136 (N–H), 3004 (N–H), 2929 (C–H), 2857 (C–H), 1729 (C=O), 1699 (C=O), 1609 (C=C), 1483 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.25–1.27 м (8H, CH_2), 1.57–1.62 м (4H, CH_2), 3.30 уш.с [$\text{N}(\text{CH}_3)_3$, наложился с сигналом H_2O в $\text{DMSO}-d_6$], 3.72 т (4H, NCH_2 , J 7.4 Гц), 4.91 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.22 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.68 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5, 2.2 Гц), 7.81–7.83 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.54 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 – $\text{DMSO}-d_6$, 1:4), δ , м.д.: 26.6 (CH_2), 27.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 40.8 (CH_2), 54.0 (CH_3), 63.0 (CH_2), 112.7 (CH), 114.4, 115.6, 123.8, 123.9 (CH), 134.8 (CH), 142.9, 160.5, 162.5. Масс-спектр, m/z : 789 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 47.27; H 5.29; Br 18.47; Cl 8.09; N 12.90. $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 47.40; H 5.38; Br 18.55; Cl 8.23; N 13.01.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (4b). Выход 90%, желтый порошок, т.пл. 244°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3423 (N–H), 3223 (N–H), 3006 (N–H), 2929 (C–H), 2855 (C–H), 1726 (C=O), 1696 (C=O), 1610 (C=C), 1480 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.23–1.27 м (10H, CH_2), 1.57–1.62 м (4H, CH_2), 3.33 уш.с [$\text{N}(\text{CH}_3)_3$], 3.72 т (4H, NCH_2 , J 7.0 Гц), 4.94 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.22 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.68 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4, 2.0 Гц), 7.82 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.54 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.5 (CH_2), 27.2 (CH_2), 28.9 (CH_2), 40.7 (CH_2), 43.7 (CH_2), 54.4 (CH_3), 63.3 (CH_2), 112.9 (CH), 115.7, 121.3 (CH), 124.2 (CH), 134.7, 135.1 (CH), 143.0, 160.7, 166.8. Масс-спектр, m/z : 803 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 47.90; H 5.42; Br 18.04; Cl 7.87; N 12.65. $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 48.01; H 5.53; Br 18.25; Cl 8.10; N 12.80.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-(декан-1,10-диил)бис(5-метил-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (4c). Выход 83%, желтый порошок, т.пл. 183 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3425 (N–H), 3005 (N–H), 2926 (C–H), 2854 (C–H), 1720 (C=O), 1687 (C=O), 1622 (C=C), 1492 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.25–1.27 м (12H, CH_2), 1.58–1.61 м (4H, CH_2), 2.33 с (6H, CH_3), 3.28 уш.с [$\text{N}(\text{CH}_3)_3$], 3.69–3.71 м (4H, NCH_2), 5.01 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.12 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0, 2.8 Гц), 7.30 уш.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.45 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.67 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 20.4 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.7 (CH_2), 40.6 (CH_2), 53.4 (CH_3), 62.5 (CH_2), 110.2 (CH), 112.0, 121.4 (CH), 132.4 (CH), 132.6, 137.1, 141.2, 158.0, 167.5. Масс-спектр, m/z : 687 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 59.92; H 7.30; Cl 9.21; N 14.68. $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.07; H 7.43; Cl 9.33; N 14.75.

Дихлорид 1,1'-[2,2'-[1,1'-(октан-1,8-диил)бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)]дипиридиния (5a). Выход 74%, желтый порошок, т.пл. > 300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3395 (N–H), 3135 (N–H), 3029 (N–H), 2927 (C–H), 2856 (C–H), 1728 (C=O), 1676 (C=O), 1636 (C=O), 1610 (C=C), 1477 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.25–1.33 м (8H, CH_2), 1.58–1.66 м (4H, CH_2), 3.75 т (4H, NCH_2 , J 6.9 Гц), 6.28 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.26 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.69 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4, 1.4 Гц), 7.77 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.26–8.29 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.74 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 9.17 д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 5.9 Гц), 12.62 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.0 (CH_2), 26.7 (CH_2), 28.4 (CH_2), 39.4 (CH_2), 61.0 (CH_2), 112.5 (CH), 114.9, 120.8, 123.0 (CH), 127.7 (CH), 133.9, 134.2 (CH), 142.4, 146.5 (CH), 146.6 (CH), 160.0, 167.7. Масс-спектр, m/z : 829 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 50.46; H 4.09; Br 17.60; Cl 7.64; N 12.30. $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 50.63; H 4.25; Br 17.73; Cl 7.87; N 12.43.

Дихлорид 1,1'-[2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)]дипиридиния (5b). Выход 90%, желтый порошок, т.пл. 180 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3395 (N–H),

3218 (N–H), 3028 (N–H), 2929 (C–H), 2855 (C–H), 1725 (C=O), 1686 (C=O), 1610 (C=C), 1488 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.24–1.27 м (10H, CH_2), 1.59–1.62 м (4H, CH_2), 3.74 т (4H, NCH_2 , J 6.6 Гц), 6.32 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.25 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.67 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1, 1.3 Гц), 7.76 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.28 д.д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2, 6.9 Гц), 8.74 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 9.21 д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 12.62 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.1 (CH_2), 26.7 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 39.4 (CH_2), 61.0 (CH_2), 112.5 (CH), 114.9, 120.8, 123.0 (CH), 127.6, 127.7 (CH), 134.2 (CH), 142.4, 146.2 (CH), 146.5 (CH), 160.0, 167.8. Масс-спектр, m/z 843 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, % С 51.01; Н 4.25; N 12.02. $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 51.17; Н 4.40; N 12.24.

Дихлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(декан-1,10-диил)-бис(5-метил-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]-бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (5с). Выход 90%, желтый порошок, т.пл. 173°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3398 (N–H), 3213 (N–H), 3046 (N–H), 2926 (C–H), 2853 (C–H), 1720 (C=O), 1686 (C=O), 1625 (C=C), 1488 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.23–1.28 м (12H, CH_2), 1.59–1.65 м (4H, CH_2), 2.34 с (6H, CH_3), 3.73 т (4H, NCH_2 , J 6.8 Гц), 6.20 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.14 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.32 уш.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.44 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.24–8.28 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.73 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 9.10 д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 5.7 Гц), 12.76 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 20.4 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.7 (CH_2), 39.0 (CH_2), 61.0 (CH_2), 110.3 (CH), 118.6, 121.0 (CH), 127.7 (CH), 132.4 (CH), 136.3, 141.2, 146.2 (CH), 146.6 (CH), 160.5, 163.5, 167.5. Масс-спектр, m/z : 763 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 62.92; Н 5.90; Cl 8.60; N 13.93. $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.07; Н 6.05; Cl 8.87; N 14.01.

Дихлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)-бис(5-метил-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]-бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (5d). Выход 89%, желтый порошок, т.пл. 253°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3419 (N–H), 3229 (N–H), 3013 (N–H), 2924 (C–H), 2859 (C–H), 1722 (C=O), 1695 (C=O), 1609 (C=C), 1473 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 – $\text{DMSO}-d_6$, 9:1), δ , м.д.: 1.20–1.30 м (10H, CH_2), 1.59–1.65 м (4H,

CH_2), 2.28 с (6H, CH_3), 3.65 т (4H, NCH_2 , J 7.2 Гц), 6.44 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 6.78 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.17 уш.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.41 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.09–8.07 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.56 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 9.17 уш.с ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 12.82 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 20.6 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.6 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 39.5 (CH_2), 60.7 (CH_2), 111.9 (CH), 115.0, 121.3, 122.8 (CH), 127.8 (CH), 134.1, 134.3 (CH), 142.5, 146.4 (CH), 146.5 (CH), 160.8, 166.7. Масс-спектр, m/z : 714 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 50.46; Н 4.09; Br 17.60; Cl 7.64; N 12.30. $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 50.63; Н 4.25; Br 17.73; Cl 7.87; N 12.43.

Дибромид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)-бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}-2,3-диметилдипиридиния (5e). Выход 83%, желтый порошок, т.пл. 209°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3413 (N–H), 3218 (N–H), 3011 (N–H), 2926 (C–H), 2853 (C–H), 1726 (C=O), 1690 (C=O), 1611 (C=C), 1444 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.24–1.28 м (10H, CH_2), 1.60–1.62 м (4H, CH_2), 2.55 с (6H, CH_3), 2.62 с (6H, CH_3), 3.75 т (4H, NCH_2 , J 6.8 Гц), 6.30 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.26 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.69 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3, 1.2 Гц), 7.81 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.99 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2, 5.9 Гц), 8.52 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 8.94 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 4.2 Гц), 12.64 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.4 (CH_2), 26.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 39.4 (CH_2), 41.3 (CH_3), 41.6 (CH_3), 60.5 (CH_2), 110.4 (CH), 117.3, 124.5 (CH), 127.4 (CH), 128.7 (CH), 129.8 (CH), 131.1, 132.3, 138.8 (CH), 145.2, 148.5, 150.0, 162.0, 164.8. Масс-спектр (ИЭР), m/z 446 [$M - 2\text{Br} + \text{H}$] $^{2+}$. Найдено, % С 48.58; Н 4.43; Br 30.08; N 10.46. $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.70; Н 4.56; Br 30.14; N 10.57.

Дибромид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)-бис(5-метил-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]-бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}бис(4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октана) (5f). Выход 90%, желтый порошок, т.пл. 272°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3399 (N–H), 3196 (N–H), 3012 (N–H), 2931 (C–H), 2857 (C–H), 1679 уш. полоса (C=O), 1624 (C=C), 1490 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.23–1.27 м (10H, CH_2), 1.58–1.61 м (4H, CH_2), 2.33 с (6H, CH_3), 3.22–3.25 м [12H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ДАБКО], 3.71–3.74 м [16H, совпа-

ли сигналы NCH_2 оксиндола и $(\text{CH}_2)_3\text{N}^+$ ДАБКО], 4.91 уш.с [4Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.11 уш.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.31 уш.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.50 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.70 уш.с (2Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 20.4 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.7 (CH_2), 40.2 (CH_2), 44.2 (CH_2), 52.4 (CH_2), 61.1 (CH_2), 110.2 (CH), 118.5, 121.4 (CH), 132.4, 132.7, 135.5 (CH), 141.3, 161.3, 165.6. Масс-спектр, m/z : 779 [$M - 2\text{Br} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 54.77; Н 6.29; Br 16.76; N 14.73. $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{Br}_2\text{N}_{10}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 54.90; Н 6.43; Br 16.99; N 14.89.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-[1,2-фениленбис(метилен)]бис(2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (8a). Выход 98%, желтый порошок, т.пл. 268°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3389 (N–H), 3152 (N–H), 3008 (N–H), 2970 (C–H), 2911 (C–H), 1712 (C=O), 1686 (C=O), 1614 (C=C), 1472 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}-\text{DMSO}-d_6$ 1:1), δ , м.д.: 3.24 с (18Н, CH_3), 4.50 уш.с [4Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 6.67–6.74 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 6.98–7.05 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.13–7.24 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 7.45–7.53 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$). Низкая растворимость соединения не позволила зарегистрировать спектр ЯМР ^{13}C . Масс-спектр, m/z : 623 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 58.61; Н 5.70; Cl 10.11; N 15.97. $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.70; Н 5.80; Cl 10.19; N 16.11.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис(2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (8b). Выход 97%, желтый порошок, т.пл. 263°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3381 (N–H), 3171 (N–H), 3012 (N–H), 2955 (C–H), 2930 (C–H), 1731 (C=O), 1677 (C=O), 1613 (C=C), 1471 (C=N). Чрезвычайно низкая растворимость не позволила зарегистрировать спектры ЯМР ^1H и ^{13}C . Масс-спектр, m/z : 623 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 58.56; Н 5.64; Cl 10.04; N 15.87. $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.70; Н 5.80; Cl 10.19; N 16.11.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-{5,5'-[6-метил-2,4-диоксопиримидин-1,3(2Н,4Н)-диил]бис(пентан-5,1-диил)}бис(2-оксондолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (11a). Выход 83%, желтый порошок, т.пл. 215°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3428 (N–H), 3023 (N–H), 2930 (C–H), 2860 (C–H), 1690 (C=O),

1656 (C=O), 1614 (C=C), 1469 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.24–1.31 м (4Н, CH_2), 1.49–1.66 м (12Н, CH_2), 2.23 с (3Н, CH_3), 3.24 с [18Н, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$], 3.71–3.75 м (4Н, CH_2), 5.05 уш.с [4Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 5.57 с (1Н), 6.99–7.02 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.15–7.17 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.46–7.49 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.63–7.65 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.61 уш.с (2Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 18.9 (CH_3), 23.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 27.6 (CH_2), 40.0 (CH_2), 44.2 (CH_2), 53.3 (CH_3), 53.4 (CH_3), 61.7 (CH_2), 63.1 (CH_2), 100.2 (CH), 110.3 (CH), 118.5, 121.0 (CH), 123.1 (CH), 132.2 (CH), 143.4 (2C), 151.4 (2C), 152.5 (2C), 160.4, 161.2 (2C=O), 161.9 (2C=O), 166.2. Масс-спектр, m/z : 783 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 57.40; Н 6.47; Cl 8.19; N 16.23. $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 57.54; Н 6.60; Cl 8.28; N 16.37.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-{5,5'-[6-метил-2,4-диоксопиримидин-1,3(2Н,4Н)-диил]бис(пентан-5,1-диил)}бис(5-бром-2-оксондолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (11b). Выход 93%, желтый порошок, т.пл. 196°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394 (N–H), 3190 (N–H), 3018 (N–H), 2934 (C–H), 2862 (C–H), 1691 (C=O), 1654 (C=O), 1611 (C=C), 1474 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.22–1.33 м (4Н, CH_2), 1.47–1.67 м (12Н, CH_2), 2.23 с (3Н, CH_3), 3.24 с [18Н, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$], 3.69–3.77 м (4Н, CH_2), 5.01 уш.с [4Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 5.57 с (1Н), 7.22–7.25 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.64–7.65 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.80–7.85 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.50 уш.с (2Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 19.4 (CH_3), 23.7 (CH_2), 23.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.9 (CH_2), 27.0 (CH_2), 28.0 (CH_2), 39.7 (CH_2), 39.8 (CH_2), 40.4 (CH_2), 44.6 (CH_2), 53.9 (CH_3), 54.0 (CH_3), 62.3 (CH_2), 63.3 (CH_2), 100.7 (CH), 112.9 (CH), 115.5, 121.3, 123.8 (CH), 134.8 (CH), 143.0 (2C), 151.9 (2C), 153.0 (2C), 160.5, 161.7 (2C=O), 162.6 (2C=O), 166.8. Масс-спектр, m/z : 941 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 48.39; Н 5.20; Br 15.58; Cl 6.80; N 13.82. $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 48.58; Н 5.37; Br 15.77; Cl 7.00; N 13.82.

Дибромид 2,2'-[1,1'-{5,5'-[6-метил-2,4-диоксопиримидин-1,3(2Н,4Н)-диил]бис(пентан-5,1-диил)}бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N*-диэтил-*N*-метил-2-оксоэтиламмония) (11c). Выход 86%, желтый порошок, т.пл. 169°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3426 (N–H), 3219 (N–H), 2939

(C–H), 2861 (C–H), 1690 (C=O), 1654 (C=O), 1611 (C=C), 1470 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.29–1.31 м р12Н, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 1.48–1.50 м (8Н, CH_2), 1.56–1.66 м (8Н, CH_2), 2.23 с (3Н, CH_3), 3.22 уш.с (6Н, CH_3N), 3.61–3.67 м [8Н, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 3.70–3.74 м (4Н, CH_2), 4.84 уш.с [4Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 5.56 с (1Н), 7.22–7.24 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.64–7.65 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.89 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.53 уш.с (2Н, NH). Масс-спектр, m/z 997 [$\text{M}-2\text{Br}-\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 46.46; Н 5.20; N 11.90. $\text{C}_{45}\text{H}_{62}\text{Br}_4\text{N}_{10}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 46.65; Н 5.39; N 12.09.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе описан синтез бис-изатинов симметричного и несимметричного строения, на основе которых получены ацилгидразоны, содержащие триметиламмониевый, пиридиниевый или диазациклооктановый фрагмент. Было установлено, что наилучшей активностью против грамположительных бактерий, включая резистентные штаммы золотистого стафилококка, обладают соли, в которых два оксиндольных цикла связаны декаметиленовой цепочкой. В отношении клеточных линий аденокарциномы двенадцатиперстной кишки и карциномы шейки матки при наличии низкой гемо- и цитотоксичности высокую активность проявил симметричный триметиламмониевый гидразон на основе 5-метилизатина. Исследование антифитопатогенной активности показало, что ряд аммониевых солей обладает высокой активностью в отношении патогенов бактериального происхождения. Против возбудителей фузариоза и фитофтороза растений наилучшие результаты показало пиридиниевое производное, содержащее нонаметиленовый спейсер. Таким образом, установлено, что наличие симметричности строения аммониевых бис-изатингидразонов и большей длины углеводородного спейсера обуславливает как более высокую растворимость в воде, так и наилучшую противоопухолевую, противомикробную и антифитопатогенную активность.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН. Часть работы по изучению антифитопато-

генной активности (О.М. Цивилева) выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ для Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр РАН», тема № 121031100266-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданов Андрей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2483-4742>

Волошина Александра Дмитриевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3540-8554>

Любина Анна Павловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2816-8142>

Амерханова Сюмебеля Камилевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5385-4742>

Цивилева Ольга Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-349X>

Миронов Владимир Фёдорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4198-3774>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smith M. *Science*. **2022**, 37, 820–821. doi 10.1126/science.abn8327
2. Nudelman A. *Curr. Med. Chem.* **2022**, 29, 2751–2845. doi 10.2174/0929867328666210810124159
3. Menezes J.C.J.M.D.S., Diederich M.F. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 182, Art. No. 111637. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111637
4. Iwaki T., Oyama Y., Tomoo T., Tanaka T., Okamura Y., Sugiyama M., Yamaki A., Furuya M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 1762–1769. doi 10.1016/j.bmc.2017.01.026
5. Bancet A., Raingeval C., Lomberget Th., Le Borgne M., Guichou J.-F., Krimm I. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 11420–11435. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00242
6. Bedwell E.V., McCarthy W.J., Coyne A.G., Abell Ch. *Chem Biol. Drug Des.* **2022**, 100, 469–486. doi 10.1111/cbdd.14120
7. Drapier Th., Geubelle P., Bouckaert Ch., Nielsen L., Laulumaa S., Goffin E., Dilly S., Francotte P., Hanson Ju., Pochet L., Kastrop J.S., Pirotte B. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 5279–5291. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00250

8. Paquin A., Reyes-Moreno C., Berube G. *Molecules*. **2021**, 26, Atr. No. 2340. doi 10.3390/molecules26082340
9. Li Sh., Shan X., Wang Yu., Chen Q., Sun J., He Zh., Sun B., Luo C. *J. Control. Release*. **2020**, 326, 510–522. doi 10.1016/j.jconrel.2020.07.036
10. Zhang Y.-Zh., Du H.-Zh., Liu H.-L., He Q.-S., Xu Zh. *Arch. Pharm. Chem. Life. Sci.* **2020**, 353, art. no. e1900299. doi 10.1002/ardp.201900299
11. Chauhan G., Pathak Dh.P., Ali F., Bhutani R., Kapoor G., Khasimbi Sh. *Curr. Org. Synth.* **2020**, 17, 1–38. doi 10.2174/1570179417666200924150907
12. Yakan H., Cavus M.S., Zengin Kurt B., Muglu H., Sonmez F., Guzel E. *J. Mol. Struct.* **2021**, 1239, art. no. 130495. doi 10.1016/j.molstruc.2021.130495
13. Guo H., *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 678–688. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.017
14. Gao F., Wang T., Gao M., Zhang X., Liu Zh., Zhao Sh., Lv Z., Xiao J. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 165, 323–331. doi 10.1016/j.ejmech.2019.01.042
15. Ma T., Chen R., Xue H., Miao Zh., Chen L., Zhang H., Shi X. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 503–509. doi 10.1002/jhet.3781
16. Chen X., Zhu H., Bao K., Jiang L., Zhu H., Ying M., He Q., Yang B., Sheng R., Cao J., *Acta Pharm. Sin.* **2021**, 42, 1160–1170. doi 10.1038/s41401-020-00600-5
17. Althagafi I.I., Abouzied A.S., Farghly T.A., Al-Qurashi N. T., Alfaifi M.Y., Shaaban M.R., Aziz M.R.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 391–399. doi 10.1002/jhet.3410
18. Xu Y., Guan J.G., Xu Z., Zhao S.J. *Fitoterapia*. **2018**, 127, 383–386. doi 10.1016/j.fitote.2018.03.018
19. Hu Y.-Q., Song X.-F., Fan J. *J. Heterocyclic Chem.* **2018**, 55, 265–268. doi 10.1002/jhet.3042
20. Singh A., Nisha T.B., Hahn H.J., Liu N., Tam C., Cheng L.W., Kim J., Debnath A., Land K.M., Kumar V. *Med. Chem. Commun.* **2017**, 8, 1982–1992. doi 10.1039/C7MD00434F
21. Guo H., Diao Q.-P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2020**, 20, 1499–1503. doi 10.2174/1568026620666200310124416
22. Cheng R., Yan X., Xu Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 2970–2974. doi 10.1002/jhet.3689
23. Wang R., Yin X., Zhang Y., Zhang T., Shi W. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 3001–3005. doi 10.1002/jhet.3341
24. Fan Y.L., Huang Z.P., Liu M. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 2990–2995. doi 10.1002/jhet.3330
25. Singh P., Sharma P., Anand A., Bedi P.M.S., Kaur T., Saxena A.K., Kumar V. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 455–461. doi 10.1016/j.ejmech.2012.06.057
26. Kumar K., Sagar S., Esau L., Kaur M., Kumar V. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 153–159. doi 10.1016/j.ejmech.2012.10.008
27. Wang R., Yin X., Zhang Y., Yan W. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 156, 580–586. doi 10.1016/j.ejmech.2018.07.025
28. Guo H. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 1899–1905. doi 10.1002/jhet.3226
29. Wang H.D., Fan Y.L., Zhou J., Xu Y., Guan J.G. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 1991–1996. doi 10.1002/jhet.3227
30. Kumar K., Liu N., Yang D., Na D., Thompson J., Wrischnik L.A., Land K.M., Kumar V. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 5190–5297. doi 10.1016/j.bmc.2015.04.075
31. Dan W., Gao J., Qi X., Wang J., Dai J. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 243, Art. No. 114765. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114765
32. Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, Art. No. 6793. doi 10.3390/ijms22136793
33. Shamsuri A.A., Jamil S.N.A.M. *Appl. Sci.* **2021**, 11, Art. No. 3167. doi 10.3390/app11073167
34. Osimitz T.G., Droege W. *Toxicol. Res. Appl.* **2021**, 5, art. no. 239784732110490. doi 10.1177/23978473211049085
35. Morrison K.R., Allen R.A., Minbiole K.P.C., Wuest W.M. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, art. no. 150935. doi 10.1016/j.tetlet.2019.07.026
36. Богданов А.В., Кадомцева М.Е., Бухаров С.В., Волошина А.Д., Миронов В.Ф. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 488–491. [Bogdanov A.V., Kadomtseva M.E., Bukharov S.V., Voloshina A.D., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 555–558.] doi 10.1134/S107042802003032X
37. Pashirova T.N., Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Burilova E.A., Vandyukov A.E., Sapunova A.S., Vandyukova I.I., Voloshina A.D., Mironov V.F., Zakharova L.Ya. *J. Mol. Liq.* **2019**, 290, art. no. 111220. doi 10.1016/j.molliq.2019.111220
38. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Voronina Ju.K., Mironov V.F. *Chem. Biodiversity*. **2018**, 15, art. no. 1800088. doi 10.1002/cbdv.201800088
39. Pashirova T.N., Shaihutdinova Z.M., Vandyukov A.E., Voloshina A.D., Samorodov A.V., Pavlov V.N., Souto E.B., Mironov V.F., Bogdanov A.V. *J. Mol. Liq.* **2022**, 365, art. no. 120217. doi 10.1016/j.molliq.2022.120217

40. Богданов А.В., Волошина А.Д., Любина А.П., Амерханова С.К., Калинина Т.А., Глухарева Т.В., Миронов В.Ф. *ЖОрХ*. **2022**, 58, 777–786. [Bogdanov A.V., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Amerkhanova S.K., Kalinina T.A., Glukhareva T.V., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 777–786.] doi 10.1134/S1070428022080012
41. Богданов А.В., Сиразиева А.Р., Волошина А.Д., Абзалилов Т.А., Самородов А.В., Миронов В.Ф. *ЖОрХ*. **2022**, 58, 317–325. [Bogdanov A.V., Sirazieva A.R., Voloshina A.D., Abzalilov T.A., Samorodov A.V., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 327–334.] doi 10.1134/S1070428022030101
42. Bogdanov A., Tsivileva O., Voloshina A., Lyubina A., Amerhanova S., Burtceva E., Bukharov S., Samorodov A., Pavlov V. *ADMET DMPK*. **2022**, 10, 163–179. doi 10.5599/admet.1179
43. Bogdanov A.V., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Dobrynin A.B., Voronina Ju.K., Terekhova N.V., Samorodov A.V., Pavlov V.N., Mironov V.F. *Chem. Biodiversity*. **2022**, 19, art. no. e202100496. doi 10.1002/cbdv.202100496
44. Богданов А.В., Зарипова И.Ф., Мустафина Л.К., Волошина А.Д., Сапунова А.С., Кулик Н.В., Миронов В.Ф., *ЖОХ*. **2019**, 89, 1004–1012. [Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Mustafina L.K., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Mironov V.F. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 1368–1376.] doi 10.1134/S107036321907003X
45. Волошина А.Д., Семенов В.Э., Стробыкина А.С., Кулик Н.В., Крылова Е.С., Зобов В.В., Резник В.С. *Биоорг. хим.* **2017**, 43, 197–204. [Voloshina A.D., Semenov V.E., Strobyskina A.S., Kulik N.V., Krylova E.S., Zobov V.V., Reznik V.S. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, 43, 170–176.] doi 10.1134/S1068162017020170
46. Семенов В.Э., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Уралева С.Ю., Гиниятуллин Р.Х., Михайлов А.С., Акамсин В.Д., Ефремов Ю.Я., Резник В.С. *Хим.-фарм. ж.* **2009**, 23, 21–26. [Semenov V.E., Voloshina A.D., Kulik N.V., Uraleva S.Yu., Giniyatullin R.Kh., Mikhailov A.S., Akamsin V.D., Efremov Yu.Ya., Reznik V. S. *Pharm. Chem. J.* **2009**, 43, 448–453.] doi 10.1007/s11094-009-0331-y
47. Зобов В.В., Аслямова А.А., Березинский Л.А., Резник В.С., Акамсин В.Д., Галяметдинова И.В., Гиниятуллин Р.Х., Нафикова А.А., Латыпов Ш.К. *Хим.-фарм. ж.* **2005**, 39, 15–19. [Zobov V.V., Aslyamova A.A., Berezinskii L.A., Reznik V.S., Akamsin V.D., Galyametdinova I.V., Giniyatullin R.H., Nafikova A.A., Latypov Sh.K. *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39, 239–244.] doi 10.1007/s11094-005-0125-9
48. Semenov V.E., Zueva I.V., Mukhamedyarov M.A., Lushchekina S.V., Petukhova E.O., Gubaidullina L.M., Krylova E.S., Saifina L.F., Lenina O.A., Petrov K.A. *Molecules*. **2020**, 25, Art. No. 4191. doi 10.3390/molecules25184191
49. Naclerio G.A., Sintim H.O. *Future Med. Chem.* **2020**, 12. doi 10.4155/fmc-2020-0046
50. Fisher J.F., Mobashery Sh. *Protein Science*. **2020**, 29, 629–646. doi 10.1002/pro.3737
51. Bush K. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2013**, v–vii, art. no. 1277. doi 10.1111/nyas.12025
52. Zhou J., Cai Y., Liu Y., An H., Deng K., Awais Ashraf M., Zou L., Wang Ju. *Front. Microbiol.* **2022**, 13, art. no. 952633. doi 10.3389/fmicb.2022.952633
53. Epand R.M., Walker Ch., Epand R.F., Magarvey N.A. *Biochim. Biophys. Acta*. **2016**, 1858, 980–987. doi 10.1016/j.bbame.2015.10.018
54. Van Hamme J.D., Singh A., Ward O.P. *Biotechnol. Adv.* **2006**, 24, 604–620. doi 10.1016/j.biotechadv.2006.08.001
55. Desbois A.P., Smith V.J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, 85, 1629–1642. doi 10.1007/s00253-009-2355-3
56. Ayoub M.S., Wahby Ya., Abdel-Hamid H., Ramadan E.S., Teleb M., Abu-Serie M.M., Noby A. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 168, 340–356. doi 10.1016/j.ejmech.2019.02.051
57. Abd-El-Khair H., Abdel-Gaied T.G., Mikhail M.S., Abdel-Alim A.I., El-Nasr H.I.S. *Bull. Nat. Res. Centre*. **2021**, 45, Art. No. 37. doi 10.1186/s42269-021-00491-4
58. Huang X., Ren J., Li P., Feng S., Dong P., Ren M. *J. Sci. Food Agriculture*. **2021**, 101, 1744–1757. doi 10.1002/jsfa.10829
59. Ragasova L., Penazova E., Gazdik F., Pecenka J., Cechova J., Pokluda R., Baranek M., Grzebelus D., Eichmeier A. *Agronomy*. **2020**, 10, art. no. 443. doi 10.3390/agronomy10030443
60. Ray M., Ray A., Dash S., Mishra A., Achary K.G., Nayak S., Singh S. *Biosensors Bioelectronics*. **2017**, 87, 708–723. doi 10.1016/j.bios.2016.09.032
61. Wang T., Gao C., Cheng Y., Li Z., Chen J., Guo L., Xu J. *Plants*. **2020**, 9, art. no. 769. doi 10.3390/plants9060769
62. Mastanjevic K., Krstanovic V., Mastanjevic K., Sarkanj B. *Fermentation*. **2018**, 4, art. no. 3. doi 10.3390/fermentation4010003
63. Han J.-H., Park G.-C., Kim K.S. *Mycobiology*. **2017**, 45, 370–378. doi 10.5941/MYCO.2017.45.4.370

64. Chudinova E.M., Platonov V.A., Alexandrova A.V., Elansky S.N. *Plant Protection News*. **2020**, 103, 192–196. doi 10.31993/2308-6459-2020-103-3-13431
65. Monteiro A., Cardoso J., Guerra N., Ribeiro E., Viegas C., Cabo Verde S., Sousa-Uva A. *Applied Sci.* **2022**, 12, art. no. 1958. doi 10.3390/app12041958
66. Lim B., Cheng Y., Kato T., Pham A.T., Le Du E., Mishra A.K., Grinhagena E., Moreau D., Sakai N., Waser J., Matile S. *Helv. Chim. Acta*. **2021**, 104, art. no. e2100085. doi 10.1002/hlca.202100085
67. Beluzan F., Miarnau X., Torguet L., Armengol J., Abad-Campos P. *Agriculture*. **2022**, 12, art. no. 294. doi 10.3390/agriculture12020294
68. Dron N., Simpfendorfer S., Sutton T., Pengilley G., Hobson K. *Agronomy*. **2022**, 12, art. no. 89. doi 10.3390/agronomy12010089
69. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Tsivunina I.V., Dobrynin A.B., Mironov V.F. *J. Fluor. Chem.* **2019**, 227, art. no. 109345. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109345
70. Bashkar M., Bavadi M., Ghaderi E., Niknam Kh. *Mol. Divers.* **2021**, 25, 2001–2015. doi 10.1007/s11030-020-10091-5
71. Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А., Саркисян М.Г., Амазаспян Г.С. *ЖОрХ*. **2001**, 37, 1545–1546. [Mesropyan E.G., Ambartsumyan G.B., Avetisyan A.A., Sarkisyan M.G., Amasapyan G.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 1476–1477.] doi 10.1023/A:1013412330472
72. Резник В.С., Салихов И.Ш., Швецов Ю.С., Иванов Б.Е. *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* **1980**, 11, 2568–2574. [Reznik V.S., Salikhov, I.Sh., Shvetsov Yu.S., Ivanov B.E. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1980**, 11, 2568–2574.]
73. *National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for dilution antimicrobial susceptibility. Tests for bacteria that grow aerobically*. 6th Ed., approved standard, M7-A5, NCCLS, Wayne, 2000.
74. Pane C., Caputo M., Francese G., Manganiello G., Lo Scalzo R., Mennella G., Zaccardelli M. *Biology*. **2020**, 9, art. no. 270. doi 10.3390/biology9090270
75. Moreno-Gavira A., Dianez F., Sanchez-Montesinos B., Santos M. *J. Fungi*. **2021**, 7, art. no. 415. doi 10.3390/jof7060415

Biologically Active Symmetric and Asymmetric Dicationic *bis*-Isatinhydrazones: which is Better – Complicating or Simplifying the Structure of the Spacer?

A. V. Bogdanov^{a, *}, A. D. Voloshina^a, S. K. Amerkhanova^a, A. P. Lyubina^a, O. M. Tsivileva^b,
R. R. Rakhmatullin^c, and V. F. Mironov^a

^a A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences,
ul. Akademika Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia

^b Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms,
Saratov Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS),
Prospekt Entuziastov, 13, Saratov, 410049 Russia

^c Kazan national research technological university, ul. K. Marxa, 68, Kazan, 420015 Russia
*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Received February 28, 2023; revised March 10, 2023; accepted March 12, 2023

The interaction of bis-isatins containing a 1, ω -alkylene, arylene, or alkyluracil spacer with ammonium acetohydrazides yielded a series of dicationic isatin-3-acylhydrazones with symmetric and asymmetric structures. It was shown that the antimicrobial activity of the new compounds depends on the structure of the spacer and the nature of the substituent in the aromatic fragment. Derivatives based on 5-substituted isatins, in which heterocyclic fragments are linked by an alkylene chain of 9 and 10 carbon atoms, exhibit a bactericidal effect against resistant strains of *Staphylococcus aureus* at the level of norfloxacin and the pathogen fungus *P. cactorum*, which causes plant late blight.

Keywords: isatin, ammonium, hydrazones, antimicrobial activity, antifungal activity, phytopathogens, cytotoxicity

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ТРИФЛАМИДИРОВАНИЕ АЛЛИЛЦИАНИДА В СРЕДЕ НИТРИЛОВ

© 2023 г. А. С. Ганин*, М. М. Собянина, М. Ю. Москалик, Б. А. Шаинян

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

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

Поступила в редакцию 28.04.2023 г.

После доработки 11.05.2023 г.

Принята к публикации 13.05.2023 г.

Исследовано взаимодействие трифламида с аллилцианидом в среде бензонитрила и изобутиронитрила в присутствии NBS. В обоих случаях образуются продукты внедрения растворителя – соответствующие амидины. В бензонитриле в зависимости от условий получены изомерные *N*-(2-бром-3-цианопропил)-*N'*-(трифлил)бензамидин и *N*-(1-бром-3-цианопрот-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензамидин в различных соотношениях. Из реакции в изобутиронитриле выделены *N*-(2-бром-3-цианопропил)-*N'*-(трифлил)-изобутирамидин и продукт диаминирования – *N*-[3-циано-1-(трифламидо)пропил] изобутирамид.

Ключевые слова: трифторметансульфонамид, аллилцианид, реакция Риттера, окислительное присоединение, нитрилы, амидины

DOI: 10.31857/S0514749223110022, **EDN:** NHKGIG

ВВЕДЕНИЕ

Ранее [1–18] было показано, что присоединение амидов к алкенам или диенам в присутствии иодсодержащих окислительных систем *t*-BuOCl+NaI, PhI(OAc)₂+I₂, PhI=O+I₂, NIS (*N*-иодсукцинимид) даёт широкий ряд азотсодержащих соединений различного строения. В ходе исследований окислительного амидирования мы обнаружили, что трифламид (трифторметансульфонамид, CF₃SO₂NH₂) в этих реакциях зачастую ведет себя отлично от нефторированных сульфонамидов. Так, при взаимодействии трифламида с аллилзамещенными эфирами, аминами и силанами в присутствии *t*-BuOCl + NaI были получены линейные и циклические продукты трифламидирования [19]. Позднее мы показали, что в реакции аллилцианида и трифламида

в присутствии *N*-бромсукцинимид (NBS) в среде ацетонитрила в качестве основного продукта образуется соответствующий бромацетамидин в результате взаимодействия аллилцианида, трифламида и с захватом молекулы ацетонитрила по реакции Риттера [20]. Минорным продуктом оказался *N*-(2-бром-3-цианопропил)трифламид (схема 1).

В продолжение исследований в области окислительного трифламидирования непредельных субстратов и учитывая зависимость отношения продуктов бромирования, бромотрифламидирования и бромотрифламидирования с захватом молекулы растворителя [19, 20], в настоящей работе изучено взаимодействие трифламида **1** с аллилцианидом **2** в среде бензонитрила и изобутиронитрила в присутствии NBS.

Схема 1

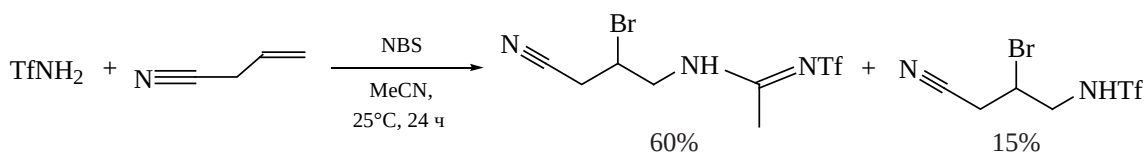
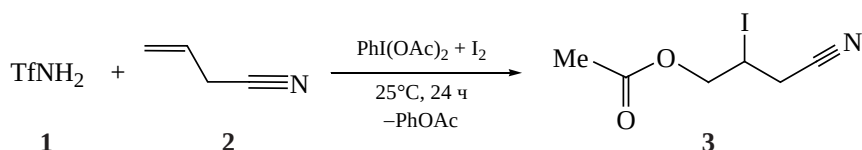


Схема 2



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от реакций аллилзамещенных эфиров, аминов и силанов [20], получить какие-либо продукты по реакции трифламида с аллилцианидом в качестве субстрата при использовании NIS или $t\text{-BuOCl} + \text{NaI}$ не удалось. При действии смешанного окислителя $\text{PhI(OAc)}_2 + \text{I}_2$ в качестве единственного продукта реакции был получен с низким выходом 3-циано-2-иодпропил ацетат **3** (схема 2), образование которого было доказано с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и элементного анализа. Спектр ЯМР ^1H содержит синглет CH_3 при 2.11 м.д., сигналы CH_2CN и CH_2O при 3.10 и 4.26 м.д. и мультиплет CHI при 4.46 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C им соответствуют сигналы при 15.9, 26.9, 68.1 и 21.1, а также сигнал C=O группы при 170.4 м.д.

С целью изучения влияния нитрила, используемого в качестве реакционной среды, на направление реакции и состав образующихся продуктов мы изучили взаимодействие аллилцианида с трифламидом в бензонитриле и изобутиронитриле и провели сравнение с аналогичной реакцией в среде ацетонитрила.

При взаимодействии трифламида с аллилцианидом в среде бензонитрила или изобутиронитрила был получен широкий ряд продуктов с суммарным выходом от 47 до 66%. В бензонитриле, в отличие от реакции в ацетонитриле [20] (схема 1), кроме амидина **4**, был выделен изомерный ему

продукт **5**, региоизомеры продукта бромотрифламидирования **6** и **7** без внедрения молекулы растворителя, бромоспирт **8** и дибромид **9** (схема 3). При проведении реакции при 0°C продукты гидроксибромирования **8** и бромирования **9** в реакционной смеси отсутствовали, а выход амидина **4** увеличился (см. таблицу).

Несколько иначе идет реакция в изобутиронитриле; в тех же условиях в качестве основного продукта был выделен амидин **4b**, аналог амидина **4a**, региоизомерные продукты бромотрифламидирования **6** и **7**, и продукт диаминирования **10**, содержащий трифламидную и изобутирамидную группы (схема 4).

Уменьшение времени реакции с 24 до 4 ч или проведение реакции в течение 24 ч при 0°C приводит к образованию продуктов **4a**, **b** (см. таблицу).

Строение полученных продуктов было доказано методами ЯМР, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), а также данными элементного анализа. Соединению **4a** была приписана структура *N*-(2-бром-3-цианопропил)-*N'*-(трифлил)бензамидина на основании наличия в ИК спектрах соединения полосы $\nu(\text{NH})$ при 3309 см^{-1} , $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ при 2257 см^{-1} и $\nu(\text{C}=\text{N})$ при 1541 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H амидина **4a**, кроме сигналов фенильной группы, содержит характерный сигнал NH в виде уширенного триплета при 7.3 м.д., что свидетельствует о наличии фрагмента CH_2NH , а в спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигнала-

Схема 3

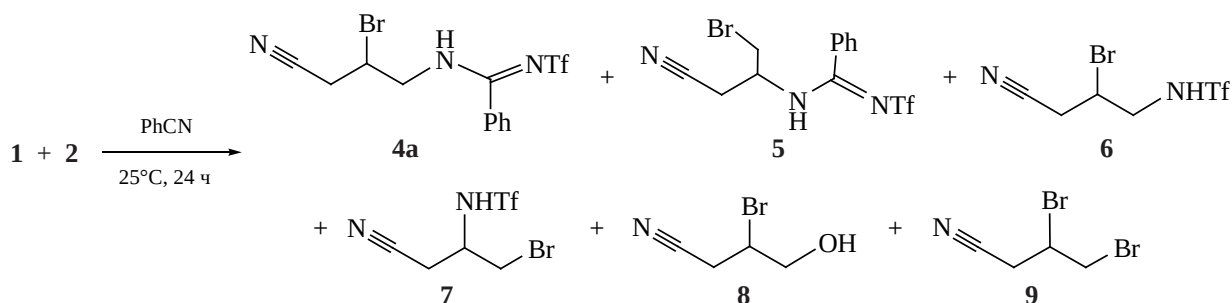
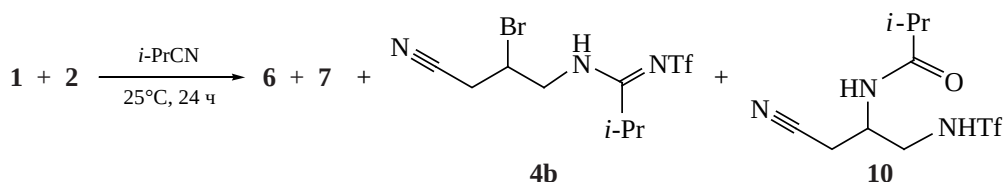


Схема 4



лы атомов углерода аллильной и фенильной групп, сигнал атома углерода C=N группы при 169.7 м.д. и квартет группы CF₃ при 119 м.д., которому соответствует единственный сигнал в спектре ЯМР ¹⁹F при –79.2 м.д. Состав продукта доказан с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения, которая показала наличие дублетного пика молекулярного иона [M + H]⁺ с *m/z* 397.97828 (⁷⁹Br), что соответствует брутто-формуле C₁₂H₁₂BrF₃N₃O₂S. У его региоизомера **5a** полосы ν(C≡N) и ν(C=N) в ИК спектре практически совпадают с **4a** (2257 и 1539 см^{–1}), но полоса ν(NH) существенно сдвинута в высокочастотную область, [3371 см^{–1}, Δν(NH) = 62 см^{–1}]. По-видимому, это связано с большей удаленностью атома брома от электроноакцепторной группы C≡N в **5**, что усиливает его свойства как акцептора внутримолекулярной водородной связи N–H⋯Br. Спектр ЯМР ¹H соединения **5** содержит сигналы фенильной группы при 7.5–7.7 м.д., фрагмента CH₂CHCH₂ при 3.06 (триплет), 3.76 (дублет) и 4.64–4.72 (мультиплет) м.д. Основным отличием спектров ЯМР ¹H соединений **4a** и его региоизомера **5** является дублетный сигнал группы NH при 6.4 м.д., что указывает на наличие фрагмента CHNH в **5**, в отличие от фрагмента CH₂NH в **4a**. В спектре ЯМР ¹³C присутствуют сигналы атомов углерода аллильной и фенильной групп, атома углерода C=N группы при 169.2 м.д. и квартет группы CF₃ при 119 м.д., которому соответству-

ет единственный сигнал в спектре ЯМР ¹⁹F при –79.2 м.д. ИК спектр продукта **4b** содержит полосы ν(NH), ν(C≡N) и ν(C=N) при 3347, 2257 и 1560 см^{–1}, соответственно. Спектр ЯМР ¹H **4b** аналогичен таковому для продукта **4a** и, помимо сигналов изопропильной группы и фрагмента CH₂CHCH₂, также содержит сигнал группы NH амидинового фрагмента в виде уширенного триплета при 7.05 м.д. В спектре ЯМР ¹³C присутствуют сигналы атомов углерода изопропильной группы, фрагмента CH₂CHCH₂, групп C≡N и C=N, и квартет группы CF₃ при 119 м.д., которому соответствует единственный сигнал в спектре ЯМР ¹⁹F при –79.3 м.д. Состав продукта доказан с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения, которая показала наличие молекулярного иона [M + H]⁺ с *m/z* 363.99415, что соответствует брутто-формуле C₉H₁₄BrF₃N₃O₂S.

Строение соединения **10** также доказано данными ИК и ЯМР спектроскопии. В ИК спектре присутствует полоса поглощения амидной группы при 1660 см^{–1}. Спектр ЯМР ¹H содержит два сигнала NH-групп. Слабополярный сигнал при 7.38 м.д. имеет вид триплета и соответствует группе TfNH, находящейся у CH₂ группы субстрата, а сигнал при 6.28 м.д. представляет собой дублет и соответствует изобутирамидному остатку при СН группе. В спектре ЯМР ¹³C, помимо прочих, присутствует единственный квартет группы CF₃ при

Условия реакции трифламида с аллилцианидом и выход продуктов в среде нитрилов

№	Нитрил	Условия реакции	Продукты, выход, %					
			4a, b	5	6 + 7	8	9	10
1	PhCN	NBS, 25°C, 24 ч	16	8.5	7.2	9.1	6.6	–
2	PhCN	NBS, 0°C, 24 ч	37.1	6.3	7.7	–	–	–
3	<i>i</i> -PrCN	NBS, 25°C, 24 ч	33.0	–	10.1	–	–	16.6
4	<i>i</i> -PrCN	NBS, 25°C, 4 ч	40.6	–	–	–	13.2	–
5	<i>i</i> -PrCN	NBS, 0°C, 24 ч	55.8	–	–	–	9.9	–

119 м.д., которому соответствует сигнал в спектре ЯМР ^{19}F при -79.3 м.д. Состав продукта доказан данными HRMS, которые показали наличие молекулярного иона $[M + \text{H}]^+$ с массой 302.07899, соответствующей брутто-формуле $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$.

Вероятный механизм, позволяющий объяснить разнообразие продуктов на схемах 3 и 4, приведен на схеме 5.

Ключевой интермедиат, бромониевый катион **A**, генерируемый из аллилцианида при действии N-бромтрифламида, раскрывается под действием нуклеофилов преимущественно со стороны замещенного атома углерода, образуя продукты **6–9**. Растворитель RCN также может выступать в качестве нуклеофила, раскрывая интермедиат **A** с образованием иминиевого катиона **B**, который захватывает трифламидный анион, давая амидины **4**. Неожиданным отличием реакции в бензонитриле от ранее изученной реакции в ацетонитриле [20] стало образование изомерного амидина **5** (схема 3) в результате раскрытия катиона **A** со стороны замещенного атома углерода (схема 5). Вероятно, это связано с экспериментально и теоретически подтвержденной наибольшей основностью атома азота в бензонитриле в ряду изученных нитрилов [21]. Мы провели расчеты высокого уровня

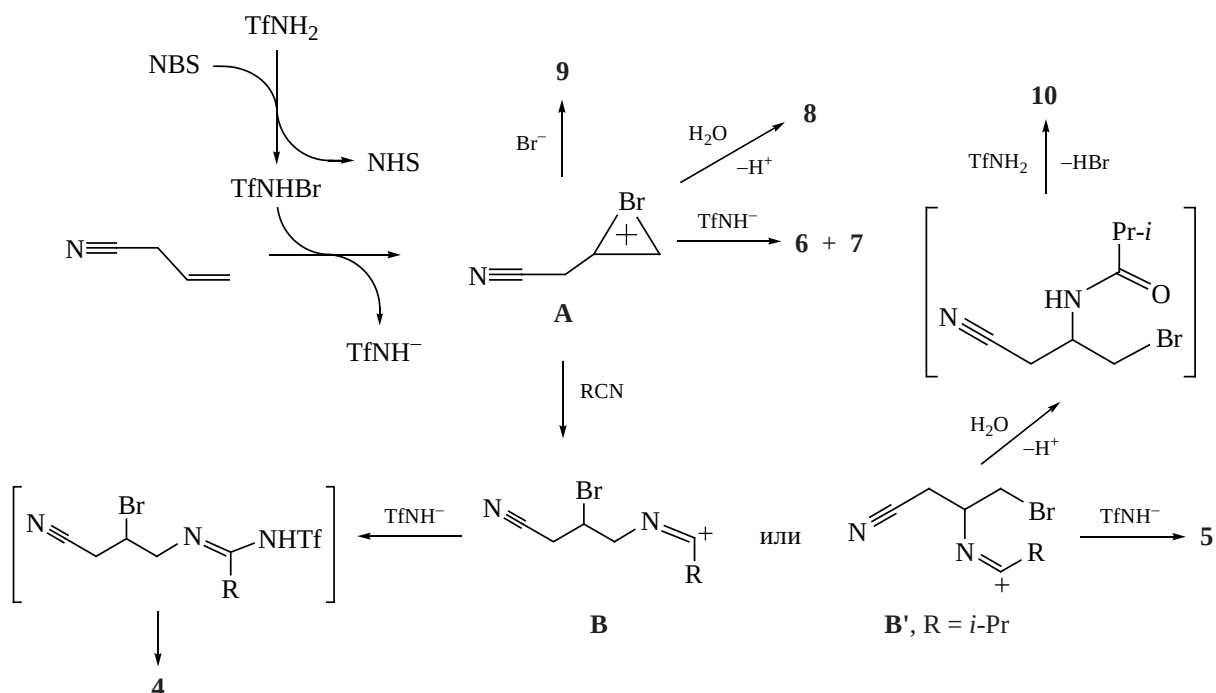
(CCSD(T)/cc-pVTZ//MP2/cc-pVTZ) и показали, что как основность (q_{N}), так и полярность связи $\text{C}\equiv\text{N}$ ($\Delta q = q_{\text{C}} - q_{\text{N}}$) в нитрилах RCN увеличиваются в ряду $\text{R} = \text{Me}$, *i*-Pr, Ph и составляют $q_{\text{N}} = -0.108 > -0.131 > -0.176$, и $\Delta q = 0.054 < 0.074 < 0.129$. Отметим, что раскрытие со стороны замещенного атома углерода остается менее выгодным и идет только с наиболее основным нитрилом и с низким выходом (6–9%, см. таблицу).

Другим неожиданным результатом работы стало образование смешанного амида **10**, содержащего трифламидный и изобутирамидный остатки. Образуется он, очевидно, путем захвата молекулы воды, присутствующей в следовых количествах в реакционной смеси катионом **B'**, аналогично продуктам, содержащим ацетамидный остаток, полученным в окислительных реакциях аллилэтитлового эфира с трифламидом [19] и винилсиланов с сульфонидами [22]. При меньшем времени реакции или более низкой температуре продукт **10** не образуется, что согласуется с медленным гидролизом в отсутствие сильных кислот или щелочей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 (400.1 МГц для ^1H ,

Схема 5



100.6 МГц для ^{13}C и 376.0 МГц для ^{19}F в CDCl_3 . ИК спектры записывали на спектрометре Varian 3100 FT-IR в тонком слое. Масс-спектры получены в режиме регистрации положительных ионов ESI-TOF-HRMS на приборе Agilent 6210 (Agilent Technologies, USA). ТСХ выполняли с использованием коммерческих пластин с силикагелем толщиной 0.25 мм (силикагель 60, F_{254} , Merck) и визуализировали с помощью УФ лампы. Использовали коммерческие реагенты и растворители без дополнительной очистки.

Взаимодействие аллилцианида с трифламидом в системе $\text{PhI}(\text{OAc})_2 + \text{I}_2 + \text{MeCN}$. К раствору 1.00 г (6.7 ммоль) трифламида и 0.45 г (6.7 ммоль) аллилцианида в 25 мл ацетонитрила прибавляли 2.16 г (6.7 ммоль) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ и 1.70 г (6.7 ммоль) I_2 . Реакционную смесь выдерживали в течение 24 ч, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в 20 мл диэтилового эфира, выдерживали в холодильнике и отфильтровывали выпавший сукцинимид. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток (~ 2.10 г) помещали в колонку с силикагелем (0.063–0.2 мм, Acros Organics) и элюировали смесью эфир–гексан (4:1), получая 0.30 г (17.8 %) 3-циано-2-иодпропил ацетата **3** в виде коричневого масла. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.11 с (3H, CH_3), 3.10 д (2H, CH_2CN , J 5.4 Гц), 4.26–4.35 м (2H, CH_2O), 4.46–4.55 м (1H, CHI). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.88 (CH_3), 21.10 (CHI), 26.89 (CH_2CN), 68.08 (CH_2O), 117.44 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 170.45 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 28.54; H 3.21; N 5.59; I 50.21. $\text{C}_6\text{H}_8\text{INO}_2$. Вычислено, %: C 28.48; H 3.19; N 5.54; I 50.15.

Взаимодействие аллилцианида с трифламидом в системе $\text{NBS} + \text{PhCN}$. Раствор 1.00 г (6.7 ммоль) трифламида и 0.45 г (6.7 ммоль) аллилцианида в 20 мл бензонитрила охлаждали до 0°C, прибавляли 1.19 г (6.7 ммоль) NBS и выдерживали реакцию смесь в темноте в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в 20 мл диэтилового эфира, выдерживали в холодильнике и отфильтровывали выпавший сукцинимид. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток (1.45 г) помещали в колонку с силикагелем (0.063–0.2 мм, Acros Organics) и элюировали смесью эфир–гексан (1:1), выделяя непрореагировавший трифламид (0.35 г), *N*-(2-

бром-3-цианопропил)трифламид **6** и *N*-(2-бром-1-(цианометил)этил)трифламид **7** (0.10 г), затем смесью эфир–гексан (4:1), получая 0.30 г *N*-(2-бром-3-цианопропил)-*N'*-(трифлил)бензамидина **4a** и 0.16 г *N*-(1-бром-3-цианопроп-2-ил)-*N'*-(трифлил)бензамидина **5** в виде бесцветных масел. Продукты **6–9** были получены ранее и описаны в работе [21].

***N*-(2-Бром-3-цианопропил)-*N'*-(трифлил)бензамидин (4a).** Выход 0.65 г (37.1%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH), 3113, 3068 (Ph), 2959, 2930, 2257 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1969, 1907 (Ph), 1802, 1776, 1713, 1650, 1586, 1556, 1541 ($\text{NHC}=\text{N}$), 1492, 1432, 1376, 1337 (SO_2), 1214, 1196 (CF_3), 1127, 1097, 1030, 1002, 977, 937, 873, 853, 819, 782, 725, 665 (C–Br), 610, 550. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.85–2.99 м (2H, CH_2CN), 3.68–3.84 м (2H, CH_2NH), 4.38 д.д (1H, CHBr , J 5.7, 3.6 Гц), 7.30 т (1H, NH, J 5.4 Гц), 7.47 т (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.60 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.14 (CH_2CN), 42.13 (CHBr), 48.80 (CH_2N), 116.46 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 119.64 к (CF_3 , J 318.8 Гц), 128.29 (C^o), 129.44 (C^m), 132.73 (C^n), 133.63 (C''), 169.76 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –79.28. Масс-спектр (ESI), m/z : 397.97828 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$. M 397.97856.

***N*-[2-Бром-1-(цианометил)этил]-*N'*-(трифлил)бензамидин (5).** Выход 0.11 г (6.3%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3271 (NH), 3101, 3065, 2956, 2921, 2853, 2257 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2229, 1971, 1701, 1648, 1602, 1584, 1539 ($\text{NHC}=\text{N}$), 1491, 1446, 1418, 1376, 1333 (SO_2), 1215, 1200 (CF_3), 1149, 1124, 1098, 1029, 978, 939, 921, 871, 848, 780, 724, 695, 671 (C–Br), 607, 575, 506. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.06 т (2H, CH_2CN J 6.3 Гц), 3.76 д (2H, CH_2Br J 4.9 Гц), 4.64–4.72 м (1H, CHN), 6.41 д (1H, NH, J 5.8 Гц), 7.67–7.75 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.54 т (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.5 (CH_2CN), 36.1 (CH_2Br), 50.2 (CHNH), 116.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121.2 к (CF_3 , J 316.4 Гц), 127.6 (C^o), 129.34 (C^m), 132.54 (C^n), 132.81 (C''), 169.23 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –76.88. Найдено, %: C 36.10; H 2.64; N 10.39; S 8.00; Br 20.0. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 36.20; H 2.78; N 10.55; S 8.05; Br 20.07.

Взаимодействие аллилцианида с трифламидом в системе $\text{NBS} + i\text{-PrCN}$. 1.00 г (6.7 ммоль) трифламида и 0.45 г (6.7 ммоль) аллилцианида растворяли в 15 мл изобутиронитрила, к полученному раствору прибавляли 1.19 г (6.7 ммоль) NBS

и выдерживали реакционную смесь в темноте в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в 20 мл диэтилового эфира, выдерживали в холодильнике и отфильтровывали выпавший сукцинимид. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток (~ 2.25 г) помещали в колонку с силикагелем (0.063–0.2 мм, Acros Organics) и элюировали смесью эфир–гексан (1:1), выделяя непрореагировавший трифламид (0.25 г), *N*-(2-бром-3-цианопропил)трифламид **6** и *N*-[2-бром-(1-цианометил)этил]трифламид **7** (0.15 г), затем смесью эфир–гексан (4:1), получая 0.60 г *N*-(2-бром-3-цианопропил)-*N'*-(трифлил)изобутирамида **4b** в виде жёлтого масла и 0.25 г *N*-[3-циано-2-(трифламидо)пропил]изобутирамида **10** в виде бледно-жёлтого масла.

***N*-(2-Бром-3-цианопропил)-*N'*-(трифлил)-изобутирамидин (**4b**).** Выход 0.60 г (33%), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3347 (NH), 3119, 2979, 2940, 2882, 2257 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1714, 1560 ($\text{NHC}=\text{N}$), 1468, 1431, 1402, 1371, 1337, 1321 (SO_2), 1213, 1196 (CF_3), 1130, 1006, 942, 915, 880, 819, 770, 729, 703, 657 ($\text{C}-\text{Br}$), 591. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33 д (3H, CH_3 , J 2.3 Гц), 1.35 д (3H, CH_3 , J 2.3 Гц), 3.03 д.д (2H, CH_2CN , J 8.3, 5.5 Гц), 3.58 с (1H, CHCH_3), 3.73 д.д.д (1H, CH_2N , J 14.1, 8.0, 5.8 Гц), 3.81–3.91 м (1H, CH_2N), 4.35–4.43 м (1H, CHBr), 7.05 т (1H, NH, J 5.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.56 (CH_3), 20.70 (CH_3), 26.17 (CH_2CN), 34.46 (CHCH_3), 42.37 (CH_2N), 47.92 (CHBr), 116.43 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 119.70 к (CF_3 , J 317.7 Гц), 177.73 ($\text{C}=\text{NTf}$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –79.30. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 363.99415 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$. M 363.99421.

***N*-[3-Циано-1-(трифламидо)пропил]изобутирамид (**10**).** Выход 0.25 г (16.6%), жёлтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3353 (NH), 3120, 2978, 2937, 2883, 2410, 2258 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1957, 1831, 1736, 1720, 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1467, 1432, 1403, 1317, 1322, 1250, 1212 (CF_3), 1131, 1041, 1007, 940, 916, 879, 770, 731, 703, 657 ($\text{C}-\text{Br}$), 604, 544. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.18 д (6H, CH_3 , J 6.9 Гц), 2.40–2.50 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.72 т (2H, CH_2CN , J 4.3 Гц), 3.46 т (2H, CH_2NH , J 5.1 Гц), 4.32–4.42 м (1H, CHNH), 6.28 д (1H, CHNH , J 8.5 Гц), 7.38 т (1H, CH_2NH , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.72 (CH_3), 19.80 (CH_3), 21.11 (CH_2CN), 35.98 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 46.64 (CHNH), 46.76 (CH_2NH), 116.94 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121.69 к

(CF_3 , J 319.8 Гц), 179.75 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –76.99 м.д. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 302.07899 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$. M 302.07862.

Квантовохимические расчеты выполнены методом CCSD(T)/cc-pVTZ для геометрии, оптимизированной на уровне MP2/cc-pVTZ с помощью программы Gaussian09 [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано взаимодействие трифламида с аллилцианидом в среде бензонитрила и изобутиронитрила в присутствии NBS. В случае бензонитрила в зависимости от условий выделены и доказаны изомерные *N*-(2-бром-3-цианопропил)-*N'*-(трифлил)бензамидин и *N*-[2-бром-1-(цианометил)этил]-*N'*-(трифлил)бензамидин в различных соотношениях. В изобутиронитриле получены *N*-(2-бром-3-цианопропил)-*N'*-(трифлил)изобутирамидин и продукт диаминирования – *N*-[3-циано-1-(трифламидо)пропил]изобутирамид.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-13-00036.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ганин Антон Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1626-795X>

Собянина Мария Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0361-0897>

Москалик Михаил Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9460-3413>

Шаинян Баграт Арменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4296-7899>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Minakata S., Morino Y., Oderaotoshi Y., Komatsu M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3335–3337. doi 10.1021/ol061182q

2. Gao P., Wei Y. *Heterocycl. Commun.* **2013**, 19, 113–119. doi 10.1515/hc-2012-0179
3. Minakata S., Morino Y., Oderaotoshi Y., Komatsu M. *Chem. Commun.* **2006**, 31, 3337–3339. doi 10.1039/B606499J
4. Yang H.-T., Ren W.-L., Dong C.-P., Yang Y., Sun X.-Q., Miao C.-B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6799–6803. doi 10.1016/j.tetlet.2013.09.002
5. Fan R., Pu D., Gan J., Wang B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4925–4928. doi 10.1016/j.tetlet.2008.05.143
6. Suzuki S., Saito A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11859–11864. doi 10.1021/acs.joc.7b01563
7. Inturi S.B., Kalita B., Ahamed A.J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 11061–11064. doi 10.1039/C6OB01926A
8. Kiyokawa K., Kosaka T., Minakata S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4858–4861. doi 10.1021/ol402276f
9. Yoshimura A., Nemykin V.N., Zhdankin V.V. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10538–10541. doi 10.1002/chem.201102265
10. Kobayashi Y., Masakado S., Takemoto Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 693–697. doi 10.1002/anie.201710277
11. Conry R.R., Tipton A. A., Striejewske W.S., Erkizia E., Malwitz M.A., Caffaratti A., Natkin J.A. *Organometallics*. **2004**, 23, 5210–5218. doi 10.1021/om040098g
12. Gopalan G., Dhanya B.P., Saranya J., Reshmitha T.R., Baiju T.V., Meenu M.T., Nair M.S., Nisha P., Radhakrishnan K.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3072–3077. doi 10.1002/ejoc.201700410
13. Wu X.-L., Xia J.-J., Wang G.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 548–553. doi 10.1039/B717333D
14. Wu X.-L., Wang G.-W. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 8802–8807. doi 10.1016/j.tet.2009.08.069
15. Morino Y., Hidaka I., Oderaotoshi Y., Komatsu M., Minakata S. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 12247–12251. doi 10.1016/j.tet.2006.10.003
16. Cai Y., Liu X., Li J., Chen W., Wang W., Lin L., Feng X. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14916–14921. doi 10.1002/chem.201102453
17. Knight J.G., Muldowney M.P. *J. Synlett.* **1995**, 9, 949–951. doi 10.1055/s-1995-5128
18. Wu Q., Hu J., Ren X., Zhou J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11553–11558. doi 10.1002/chem.201101630
19. Ganin A.S., Moskalik M.Y., Astakhova V.V., Sterkhova I.V., Shainyan B.A. *Tetrahedron*. **2020**, 76, 131374. doi 10.1016/j.tet.2020.131374
20. Ganin A.S., Moskalik M.Y., Garagan I.A., Astakhova V.V., Shainyan B.A. *Molecules*. **2022**, 27, 6910. doi 10.3390/molecules27206910
21. Bouchoux G. *Mass Spectrom. Rev.* **2018**, 37, 533–564. doi 10.1002/mas.21538
22. Moskalik M.Y., Astakhova V.V., Shainyan B.A. *RSC Adv.* **2020**, 10, 40514–40528. doi 10.1039/d0ra07469a
23. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N.J., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09*, revision E.01, Wallingford: Gaussian Inc., **2009**.

Oxidative Triflamidation of Allyl Cyanide in Nitrile Solutions

A. S. Ganin*, M. M. Sobyana, M. Yu. Moskalik, and B. A. Shainyan

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

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

Received April 28, 2023; revised May 11, 2022; accepted May 13, 2022

The reaction of triflamide with allyl cyanide in benzonitrile and isobutyronitrile solutions in the presence of NBS has been studied. In both cases, the corresponding amidines – the products of the solvent incorporation are formed. In benzonitrile, depending on the reaction conditions, the isomeric *N*-(2-bromo-3-cyanopropyl)-*N'*-(triflyl)benzamidine and *N*-(1-bromo-3-cyanoprop-2-yl)-*N'*-(triflyl)benzamidine were obtained in various ratio. From the reaction in isobutyronitrile, *N*-(2-bromo-3-cyanopropyl)-*N'*-(triflyl)isobutyramidine and the product of diamination, *N*-[3-cyano-1-(triflamido)propyl]isobutyramide were isolated.

Keywords: trifluoromethanesulfonamide, allyl cyanide, Ritter reaction, oxidative addition, nitriles, amidines

МЕХАНОХИМИЧЕСКОЕ ФТОРИРОВАНИЕ НАПРОКСЕНА И ЕГО СОЛЕЙ РЕАГЕНТОМ F-TEDA-BF₄

© 2023 г. Г. И. Бородин*, И. Р. Еланов, В. Г. Шубин

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» СО РАН,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9

*e-mail: gibor@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 22.08.2022 г.

После доработки 28.08.2022 г.

Принята к публикации 29.08.2022 г.

Изучено механохимическое фторирование напроксена и его солей (Li, Na и K) бис(тетрафторборатом) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабикло[2.2.2]октана (SelectfluorTM, F-TEDA-BF₄). Реакция напроксена с избытком Selectfluor дает 2-(5,5-дифтор-6-оксо-5,6-дигидронафталин-2-ил)пропионовую кислоту с высоким выходом. Использование небольшого количества Al₂O₃, SiO₂, M₂CO₃ (M = Na, K, Rb, Cs), ионных жидкостей (ИЖ), краун-эфиров и N-оснований увеличивает скорость реакции напроксена с Selectfluor и долю продукта монофторирования по сравнению с продуктом дифторирования.

Ключевые слова: NF-реактент, напроксен, соли напроксена, механохимическое фторирование

DOI: 10.31857/S0514749223110034, **EDN:** NHKYSI

ВВЕДЕНИЕ

Напроксен – 2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропионовая кислота (**1**) и ее натриевая соль являются нестероидными противовоспалительными препаратами [1, 2]. Недавно была обнаружена противораковая и противовирусная активность напроксена в отношении штаммов гриппа A(H1N1, H3N2) [3–5]. Эффективность действия напроксена близка эффективности его натриевой соли, которая однако быстрее всасывается в желудочно-кишечном тракте. В медицинской химии введение фтора в молекулу обычно повышает метаболическую стабильность и липофильность лекарственного средства, увеличивая его связывание с молекулами-мишенями и нередко улучшая его проникновение в клетку [6–8]. В литературе известно несколько примеров синтеза фторированных производных напроксена, при этом, как правило, использовали многостадийные схемы и неблагоприятные для окружающей среды фторирующие реагенты и растворители [9–13]. В настоящее время наблю-

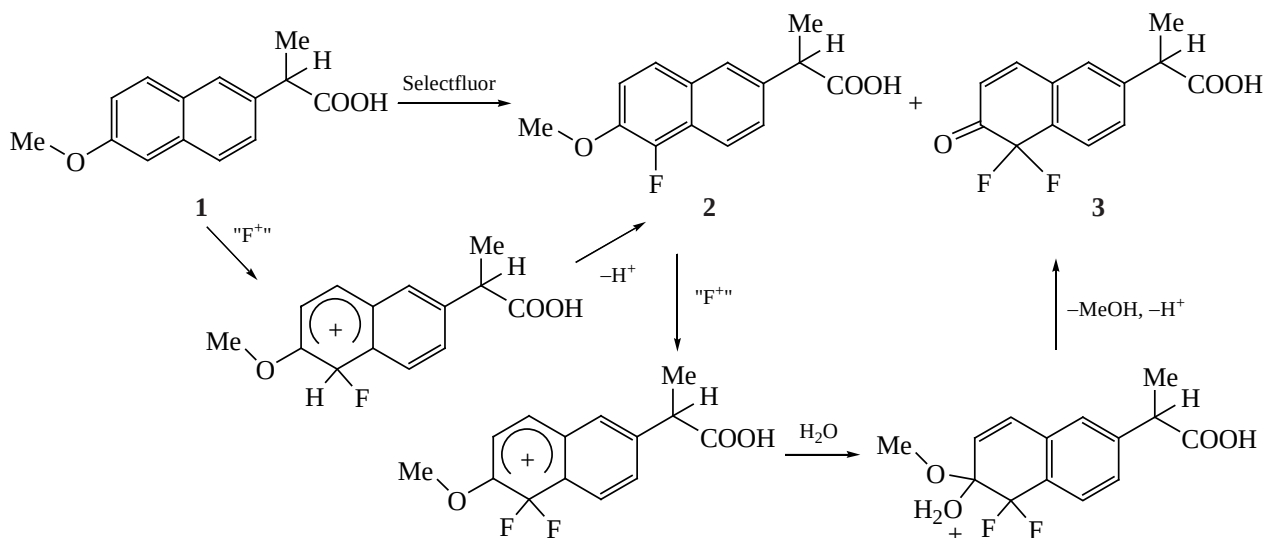
дается возрастание интереса к механохимическим реакциям как экологически безопасным, широко применяющимся в различных областях химии [14–16]. Механохимический синтез признан как инновационная методология [17]. Возможными преимуществами механохимии являются отказ от растворителя, сокращение времени реакции и повышение селективности реакции.

Целью настоящей работы является изучение влияния твердых оксидов, солей, краун-эфиров, N-оснований и ионных жидкостей (ИЖ) на селективность механохимического фторирования напроксена и его солей бис(тетрафторборатом) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабикло[2.2.2]октана (SelectfluorTM, F-TEDA-BF₄).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Механохимическое фторирование напроксена (**1**) реагентом SelectfluorTM дает 2-(5-фтор-6-метоксинафталин-2-ил)пропионовую (**2**) и 2-(5,5-дифтор-6-оксо-5,6-дигидронафталин-2-ил)пропио-

Схема 1



новую (3) кислоты в качестве основных продуктов (схема 1).

Ранее нами показано, что образование дифторида 3 при обработке напроксена NF-реагентами в MeCN протекает через монофторид 2 [13]. Методом меченых атомов с использованием H₂O¹⁸ установлено, что источником кислорода в фрагменте C=O является вода. Относительные количества продуктов 2, 3 в механохимической реакции сильно зависят от условий реакции и использованных добавок (табл. 1).

Среди оксидов и солей наибольшее влияние на выход продуктов фторирования проявили SiO₂ и AgNO₃, причем увеличение относительного количества SiO₂ приводит к неожиданному уменьшению выхода. По-видимому, это обусловлено уменьшением доли субстрата по отношению к Selectfluor. При использовании карбонатов металлов в реакцию могут вступать интермедиаты 1' и 2' (схема 2), причем их образование может увеличить скорость реакции и выход продуктов фторирования. Действительно, при использовании оснований Na₂CO₃, K₂CO₃, Rb₂CO₃ и Cs₂CO₃ наблюдается более высокий общий выход продуктов фторирования. Отметим, что Li₂CO₃ и CaCO₃ практически не влияют на суммарный выход продуктов 2, 3 (табл. 1, опыты 4, 16–21; рис. 1), что, возможно, связано с их малой способностью участвовать в образовании интермедиатов типа 1' и 2'.

Селективность фторирования реагентом SelectfluorTM (соотношение соединений 2 и 3) заранее приготовленных солей напроксена 1' с M = Na, K (табл. 2) мало изменяется по сравнению с селективностью при использовании добавок карбонатов Na₂CO₃, K₂CO₃, тогда как при использовании соли 1' (M = Li) наблюдаются существенные различия (табл. 1, опыты 16–18; табл. 2, опыты 1–3), которые также можно объяснить малой склонностью Li₂CO₃ к образованию интермедиатов 1', 2'.

Добавки жидкостей могут быть использованы в качестве мощного инструмента улучшения механохимического измельчения при управлении органическими реакциями. Замена токсичных органических растворителей является одной из важнейших проблем «зеленой химии». Многие ИЖ отвечают требованиям «зеленой химии» [18–21]. До сих пор ИЖ успешно применялись в нескольких реакциях электрофильного фторирования с SelectfluorTM [22–26]. Реагент SelectfluorTM растворим в ИЖ, поэтому можно ожидать, что ИЖ будут действовать как промоторы в «зеленом» механохимическом фторировании органических соединений. К настоящему времени в органической химии широко используются ИЖ имидазольного и пирролидиниевого типа: [Emim][X] (Emim = 1-этил-3-метилимидазолий), [Bmim][X] (Bmim = 1-бутил-3-метилимидазолий) и [Pyr][X] (Pyr = пирролидиний), которые мы исследовали в качестве промоторов механохимического фторирования напроксена.

Таблица 1. Механохимическое фторирование напроксена реагентом Selectfluor™ при комнатной температуре

Опыт	Соотношение соединений 1–Selectfluor, моль/моль	Добавка	Время, мин	Выход, % ^a		Соотношение соединений 2 и 3	Общий выход соединений 2 и 3, %
				соединения 2	соединения 3		
1	1:1.1	–	5	1	2	0.5	3
2	1:1.1	–	10	2	5	0.4	7
3	1:1.1	–	20	4	15	0.3	19
4	1:1.1	–	30	3	14	0.2	17
5	1:1.1	–	60	5	17	0.3	22
6	1:1.1	–	90	9	20	0.4	29
7	1:2.2	–	60	10±2 ^b	38±5 ^b	0.3	48
8	1:4	–	60	0	78	0	78
9	1:1.1	–	120	11	25	0.4	36
10	1:1.1	SiO ₂ ^c	30	20	18	1.1	38
11	1:1.1	SiO ₂ ^d	30	14	8	1.8	22
12	1:1.1	Al ₂ O ₃ ^c	30	13	12	1.1	25
13	1:1.1	NaCl ^c	30	5	15	0.3	20
14	1:1.1	Na ₂ SO ₄ ^c	30	8	14	0.6	22
15	1:4	AgNO ₃ ^e	30	11	54	0.2	65
16	1:1.1	Li ₂ CO ₃ ^f	30	6	10	0.6	16
17	1:1.1	Na ₂ CO ₃ ^f	30	19	10	1.9	29
18	1:1.1	K ₂ CO ₃ ^f	30	25	8	3.1	33
19	1:1.1	Rb ₂ CO ₃ ^f	30	24	10	2.4	34
20	1:1.1	Cs ₂ CO ₃ ^f	30	26	11	2.4	37
21	1:1.1	CaCO ₃ ^f	30	5	15	0.3	20

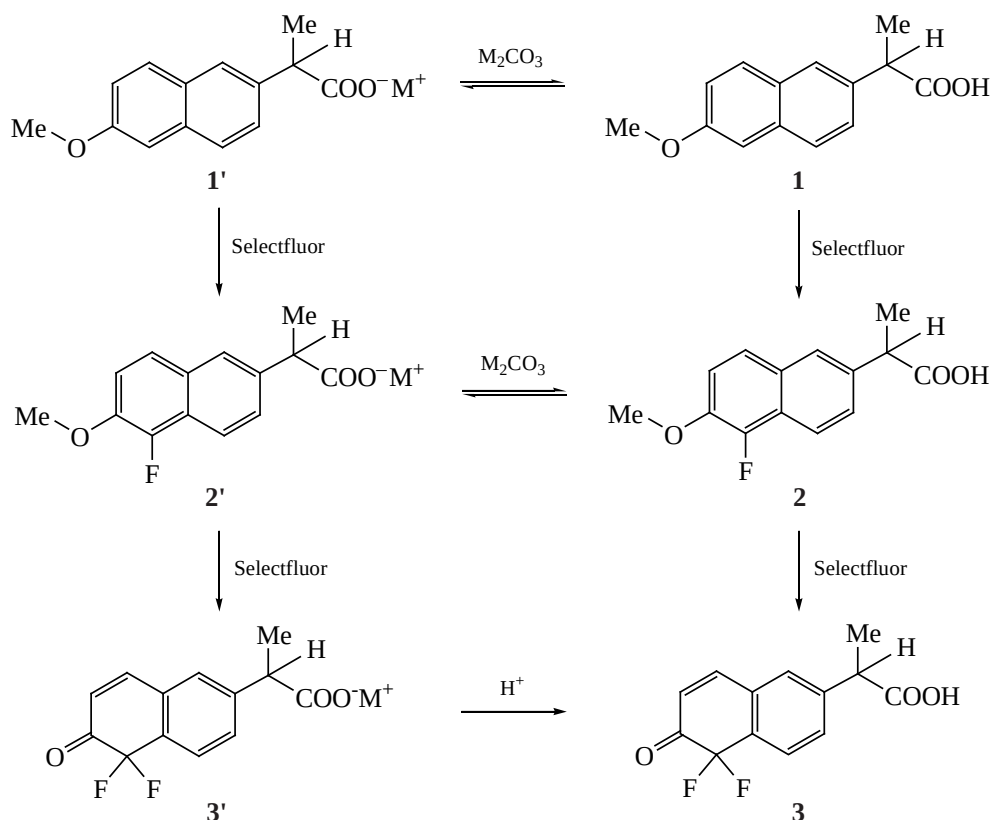
^a Определено методом ЯМР ¹⁹F^b Приведено усредненное значение выходов, полученное в результате 3 экспериментов^c Массовое соотношение Selectfluor–добавка = 34:108^d Массовое соотношение Selectfluor–добавка = 34:216^e Мольное соотношение соединение 1–AgNO₃ = 1:1^f Мольное соотношение соединение 1–Selectfluor–M₂CO₃ = 1:1.1:1

Использование небольшого количества ИЖ в качестве добавки приводит к ускорению реакции (табл. 1, 3, рис. 2). Влияние ИЖ заметно уже при мольном отношении ИЖ–соединение 1, равном 1. Установлено, что влияние аниона ИЖ на скорость реакции более выражено по сравнению с катионом, причем эффективность влияния анионов снижается в ряду [OTf[–]] > [HSO₄[–]] > [BF₄[–]] ~

[PF₆[–]] (табл. 3, опыты 7–10; рис. 3), [OTf[–]] > [NTf₂[–]] (табл. 3, опыты 4, 5). Эффективность катионов снижается в ряду [Emim] > [Bmim] > [Pyr] (табл. 3, опыты 4, 7, 11).

Механохимическое моно- и дифторирование напроксена можно контролировать, используя в качестве добавок краун-эфир и *N*-основания, ко-
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 11 2023

Схема 2



торые могли бы уменьшить активность Selectfluor благодаря координации с ними и увеличить селективность фторирования. Действительно, в присутствии краун-эфиров и N-оснований наблюдалось увеличение доли монофторирования по сравне-

нию с дифторированием (табл. 4, опыты 1–12). Выход монофторида **2** уменьшается в ряду 18-краун-6 > 15-краун-5 (табл. 4, опыты 1, 7) и 4-NMe₂Py ~ 1,10-фенантролин > 4-MeOPy > 4-CNPy > акридин (табл. 4, опыты 8–12).

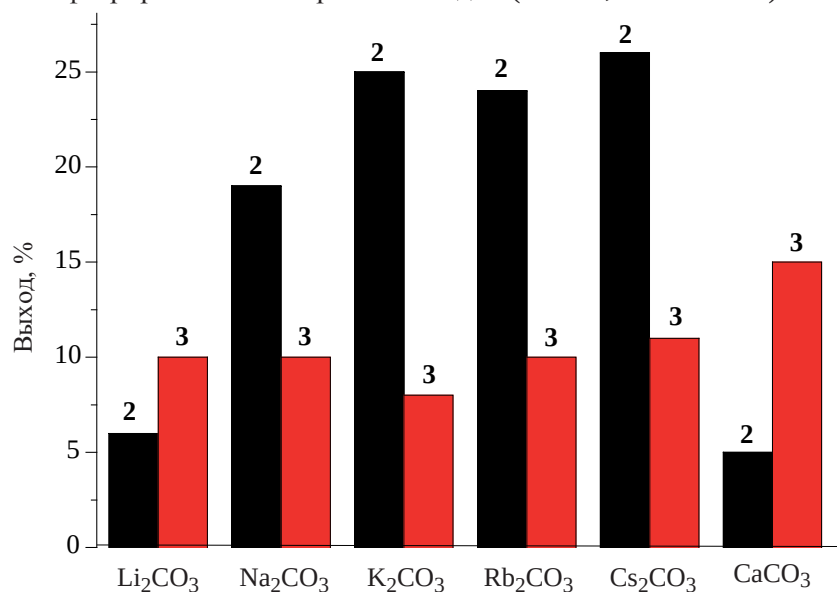


Рис. 1. Влияние добавок карбонатов металлов на выход продуктов **2**, **3** при механохимическом фторировании напроксена реагентом Selectfluor™

Таблица 2. Механохимическое фторирование солей напроксена при комнатной температуре

Опыт	M ⁺	Соотношение соль напроксена–Selectfluor, моль/моль	Время, мин.	Выход, % ^a		Соотношение соединений 2 и 3	Общий выход соединений 2 и 3, %
				соединения 2	соединения 3		
1	Li ⁺	1:1.1	30	21	5	4.2	26
2	Na ⁺	1:1.1	30	20	6	3.3	26
3	K ⁺	1:1.1	30	19	8	2.4	27

^a Приготовление соединений 2 и 3 см. в экспериментальной части. Выходы определены методом ЯМР ¹⁹F

Наряду с Selectfluor среди *N*-фторреагентов для фторирования органических соединений широко используется *N*-фторбензолсульфонимид (NFSI) [7, 15, 27]. Однако он является более слабым фторирующим реагентом [28], поэтому фторид 2 не образуется при механохимическом фторировании напроксена в приведенных выше условиях (комнатная температура, растирание в течение 30 мин).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F записаны на спектрометре Bruker AV-300 (ФРГ) с использованием внутренних стандартов: сигнал остаточного протона для растворителя CDCl₃ (δ_H 7.24 м.д.), (CD₃)₂SO (δ_C 39.52 м.д.) и PhCF₃ (δ_F –63.73 м.д.). Химические сдвиги (δ) даны в м.д. относительно

TMC (¹H, ¹³C) и CFCI₃ (¹⁹F). Температуру плавления измеряли с помощью прибора Mettler-Toledo FP81 (Швейцария).

Напроксен, SelectfluorTM, NFSI и ИЖ приобретены у фирм AlfaAesar, Sigma-Aldrich, AcrosOrganics и использовались без дополнительной очистки. Соли напроксена получали реакцией напроксена с 1 эквивалентом гидроксидов металлов (LiOH, NaOH, KOH) в воде, водные растворы упаривали при пониженном давлении до постоянной массы, получены белые твердые соли: напроксен лития, т.пл. 287.6°C (разл.); напроксен натрия, т.пл. 250.4°C (разл.); напроксен калия, т.пл. 242.9°C (разл.). Строение солей подтверждено методом спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C (в DMSO-*d*₆).

Таблица 3. Механохимическое фторирование напроксена реагентом SelectfluorTM при комнатной температуре с добавками ИЖ

Опыт	ИЖ ^a	Время, мин	Выход, % ^b		Соотношение соединений 2 и 3	Общий выход соединений 2 и 3, %
			соединения 2	соединения 3		
1	[Emim][OTf]	5	4	6	0.7	10
2	[Emim][OTf]	10	5	15	0.3	20
3	[Emim][OTf]	20	6	25	0.2	31
4	[Emim][OTf]	30	6	27	0.2	33
5	[Emim][NTf ₂]	30	5	11	0.5	16
6	[Emim][OTf]	60	5	29	0.2	34
7	[Bmim][OTf]	30	11	15	0.7	26
8	[Bmim][BF ₄]	30	3	1	3	4
9	[Bmim][PF ₆]	30	2	1	2	3
10	[Bmim][HSO ₄]	30	5	4	1.2	9
11	[Pyr][OTf]	30	9	8	1.1	17

^a Мольное соотношение соединения 1–Selectfluor–ИЖ = 1:1.1:1

^b Определено методом ЯМР ¹⁹F

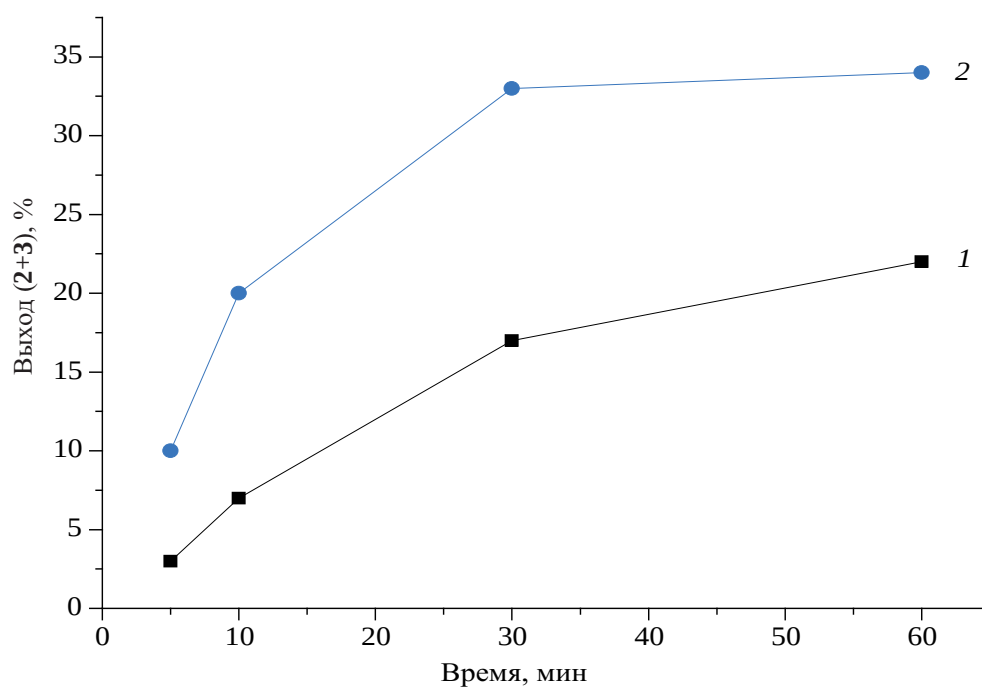


Рис. 2. Влияние [Emim][OTf] на суммарный выход продуктов 2, 3 при механохимическом фторировании напроксена реагентом Selectfluor (мольное соотношение соединения 1–Selectfluor–ИЖ = 1:1.1:1): 1 – без использования ИЖ, 2 – с добавкой ИЖ [Emim][OTf]

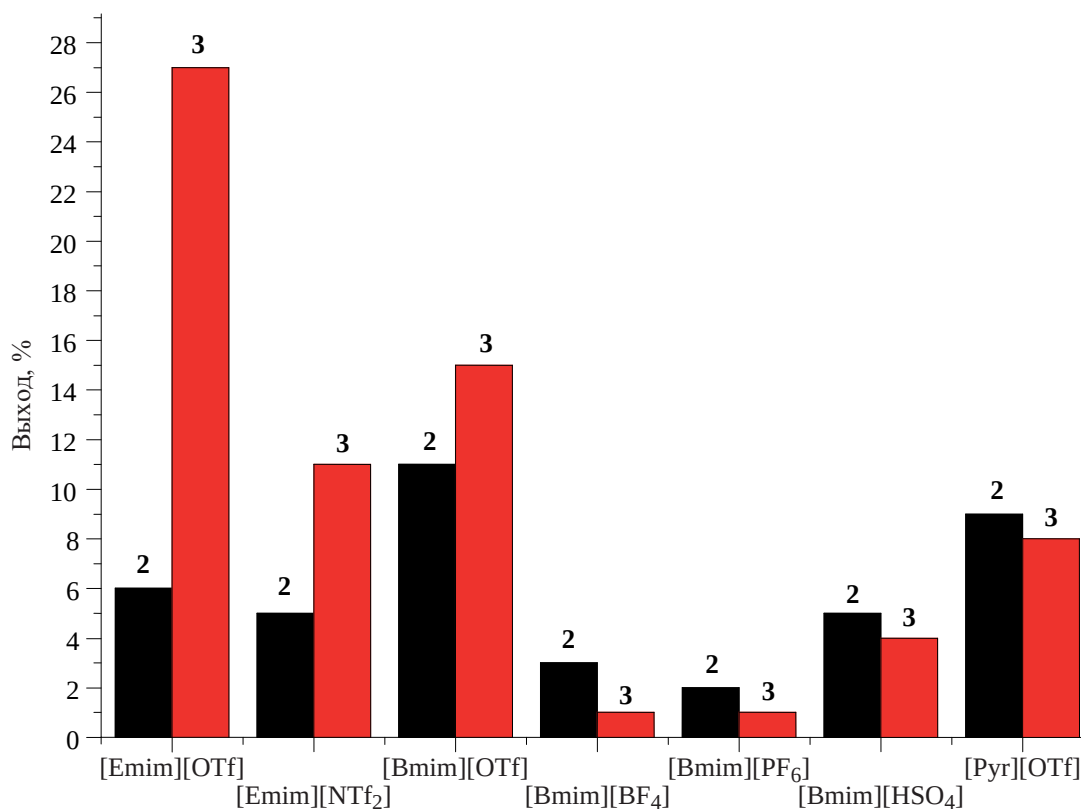


Рис. 3. Влияние ИЖ на выход продуктов 2, 3 при механохимическом фторировании напроксена реагентом Selectfluor™ (мольное соотношение соединения 1–Selectfluor–ИЖ = 1:1.1:1; 30 мин., комнатная температура)

Таблица 4. Влияние краун-эфиров и *N*-оснований на соотношение продуктов механохимического моно- и дифторирования напроксена реагентом Selectfluor™ при комнатной температуре

Опыт	Молярное соотношение соединения 1–Selectfluor–добавка	Добавка	Время, мин	Выход, % ^a		Соотношение соединений 2 и 3	Общий выход соединений 2 и 3, %
				2	3		
1	1:1.1:1	18-краун-6	30	15	7	2.1	22
2	1:1.1:2	18-краун-6	30	25	9	2.8	34
3	1:1.1:4	18-краун-6	30	30	6	5	36
4	1:1.1:4	18-краун-6	60	39	15	2.6	54
5	1:1.1:6	18-краун-6	30	35	12	2.9	47
6	1:1.1:10	18-краун-6	30	30	5	6	35
7	1:1.1:1	15-краун-5	30	13	7	1.9	20
8	1:1.1:1	4-NMe ₂ Py	30	16	3	5.3	19
9	1:1.1:1	4-MeOPy	30	13	2	6.5	15
10	1:1.1:1	4-CNPy	30	9	10	0.9	19
11	1:1.1:1	1,10-фенантролин	30	16	4	4	20
12	1:1.1:1	акридин	30	6	2	3	8

^a Выход определен методом ЯМР ¹⁹F

Напроксен лития. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.34 д (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 3.46 к (1H, CH, *J* 7.0 Гц), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.07 д.д (1H_{аром}, *J* 8.9, 2.4 Гц), 7.21 д (1H_{аром}, *J* 2.1 Гц), 7.48 д.д (1H_{аром}, *J* 8.6, 0.9 Гц), 7.59–7.65 м (2H_{аром}), 7.69 д (1H_{аром}, *J* 9.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.08 (CH₃), 48.62 (CH), 55.08 (CH₃O), 105.59 (CH_{аром}), 118.03 (CH_{аром}), 125.03 (CH_{аром}), 125.77 (CH_{аром}), 127.70 (CH_{аром}), 128.49 (C_{аром}), 128.88 (CH_{аром}), 132.59 (C_{аром}), 140.88 (C_{аром}), 156.45 (C_{аром}), 177.54 (C=O).

Напроксен натрия. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.37 д (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 3.51 к (1H, CH, *J* 7.1 Гц), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.03 д.д (1H_{аром}, *J* 8.9, 2.5 Гц), 7.14 д (1H_{аром}, *J* 2.4 Гц), 7.47 д.д (1H_{аром}, *J* 8.4, 1.3 Гц), 7.56–7.68 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.19 (CH₃), 48.83 (CH), 55.05 (CH₃O), 105.59 (CH_{аром}), 117.93 (CH_{аром}), 124.81 (CH_{аром}), 125.63 (CH_{аром}), 127.68 (CH_{аром}), 128.48 (C_{аром}), 128.81 (CH_{аром}), 132.49 (C_{аром}), 141.35 (C_{аром}), 156.36 (C_{аром}), 177.08 (C=O).

Напроксен калия. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.30 д (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 3.33 к (1H, CH, *J* 7.1 Гц), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.07 д.д (1H_{аром}, *J* 8.8, 2.2 Гц),

7.21 д (1H_{аром}, *J* 2.0 Гц), 7.46 д.д (1H_{аром}, *J* 8.5, 1.1 Гц), 7.56–7.66 м (2H_{аром}), 7.70 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.31 (CH₃), 49.39 (CH), 55.05 (CH₃O), 105.57 (CH_{аром}), 117.87 (CH_{аром}), 124.72 (CH_{аром}), 125.54 (CH_{аром}), 127.83 (CH_{аром}), 128.52 (C_{аром}), 128.80 (CH_{аром}), 132.41 (C_{аром}), 141.88 (C_{аром}), 156.28 (C_{аром}), 175.96 (C=O).

Механохимическое фторирование напроксена (1) (общая методика). Смесь 20 мг (0.087 ммоль) напроксена (1), F-TEDA-BF₄ (1.1, 2.2 или 4 экв) или NFSI (1.1 экв) с добавками ИЖ, оснований или оксидов (1–10 экв) растирали аналогично [29] в фарфоровой ступке в течение времени, указанного в табл. 1, 3, 4. В смесь прибавляли 4 мл CHCl₃, тщательно перемешивали для растворения органических соединений, затем прибавляли небольшую порцию CDCl₃ и навески (CHCl₂)₂ и PhCF₃ в качестве внутренних стандартов для определения выхода фторированных продуктов 2 и 3 [13] по данным ЯМР ¹H и ¹⁹F.

Механохимическое фторирование солей напроксена (общая методика). Проводили аналогично приведенной выше методике для фториро-

вания напроксена. Непрореагировавший F-TEDA-BF₄ гасили водным раствором KI (8 мл, с ~ 2.5%) и Na₂S₂O₃ (0.32 г, 2 ммоль), при этом смесь перемешивали до полного расходования йода. Для перевода солей в кислую форму использовали небольшой избыток CF₃COOH. Смесь экстрагировали CHCl₃ (2×5 мл), органический слой сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении и полученное желтоватое твердое вещество (смесь соединений **2** и **3**) растворяли в CDCl₃ для записи спектров ЯМР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод механохимического фторирования напроксена и его солей с использованием бис(тетрафторбората) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабисцикло[2.2.2]октана. Реакция напроксена с избытком этого реагента дает 2-(5,5-дифтор-6-оксо-5,6-дигидронафталин-2-ил)пропионовую кислоту с высоким выходом. Использование Al₂O₃, SiO₂, M₂CO₃ (M = Na, K, Rb, Cs), ИЖ, краун-эфиров и N-оснований в качестве добавок увеличивает скорость реакции, а также улучшает селективность по монофторированному продукту. Влияние природы аниона ИЖ как добавки более ярко выражено по сравнению с катионом. Механохимический метод является более экологически приемлемым для получения фторированных производных напроксена по сравнению с традиционными методами с использованием обычных растворителей.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому сервисному центру коллективного пользования СО РАН за проведение анализов методом ЯМР-спектроскопии (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00700А).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бородкин Геннадий Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2691-9272>

Еланов Иннокентий Романович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5088-1254>

Шубин Вячеслав Геннадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4254-532X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ilyas S., Jilani K., Sikandar M., Siddiq S., Riaz M., Naveed A., Bibi I., Nawaz H., Irfan M., Asghar A. *Dose Response Inter. J.* **2020**, 18, 1–6. doi 10.1177/1559325819899259
2. Saji R.S., Prasana J.C., Muthu S., George J., Kuruvilla T.K., Raajaraman B.R. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2020**, 226, 117614. doi 10.1016/j.saa.2019.117614
3. Mohammed A., Yarla N.S., Madka V., Rao C.V. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19, 2332–2349. doi 10.3390/ijms19082332
4. Hui D.S., Lee N., Chan P.K., Beigel J.H. *Antivir. Res.* **2018**, 150, 202–216. doi 10.1016/j.antiviral.2018.01.002
5. Lejal N., Tarus B., Bouguyon E., Chenavas S., Bertho N., Delmas B., Ruigrok R.W.H., Primo C.D., Slama-Schwok A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, 57, 2231–2242. doi 10.1128/AAC.02335-12
6. Yerien D.E., Bonesi S., Postigo A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 8398–8427. doi 10.1039/c6ob00764c
7. Zaikin P.A., Borodkin G.I. *Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically-Relevant Substrates*. Ed. A. Postigo. Amsterdam: Elsevier. **2019**, 105–135.
8. Gillis E.P., Eastman K.J., Hill M.D., Donnelly D.J., Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315–8359. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00258
9. Alvarez F.S. Пат. 3637767А (1972). США
10. Schlosser M., Michel D., Guo Z.-w., Sih C.J. *Tetrahedron.* **1996**, 52, 8257–8262. doi 10.1016/0040-4020(96)00411-5
11. Goj O., Kotila S., Haufe G. *Tetrahedron.* **1996**, 52, 12761–12774. doi 10.1016/0040-4020(96)00758-2
12. Fujisawa H., Fujiwara T., Takeuchi Y., Omata K. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 524–528. doi 10.1248/cpb.53.524
13. Borodkin G.I., Elanov I.R., Gatilov Yu.V., Shubin V.G. *J. Fluor. Chem.* **2019**, 228, 109412. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109412
14. Tan D., Friščić T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 18–33. doi 10.1002/ejoc.201700961

15. Бородкин Г.И., Шубин В.Г. *ЖОрХ*. **2021**, 57, 1209–1242. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1369–1397.] doi 10.1134/S1070428021090013
16. Zaikin P.A., Dyan Ok Ton, Elanov I.R., Borodkin G.I. *Molecules*. **2021**, 26, 5756. doi 10.3390/molecules26195756
17. Gomollón-Bel F. *Chem. Int.* **2019**, 41, 12–17. doi 10.1515/ci-2019-0203
18. *Ionic Liquids in Synthesis*. Eds. P. Wasserscheid, T. Welton. Weinheim: Wiley, **2008**. doi 10.1002/9783527621194
19. Sandhu S., Sandhu J.S. *Green Chem. Lett. Rev.* **2011**, 4, 289–310. doi 10.1080/17518253.2011.572294
20. Maton C., Vos N.D., Stevens C.V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5963–5977. doi 10.1039/c3cs60071h
21. Бородкин Г.И., Шубин В.Г. *ЖОрХ*. **2006**, 42, 1761–1783. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1745–1770.] doi 10.1134/S1070428006120013
22. Laali K.K., Borodkin G.I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **2002**, 953–957. doi 10.1039/b111725d
23. Heravi M.R.P. *J. Fluor. Chem.* **2008**, 129, 217–221. doi 10.1016/j.jfluchem.2007.11.006
24. Pavlinac J., Zupan M., Laali K.K., Stavber S. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 5625–5662. doi 10.1016/j.tet.2009.04.092
25. Bogautdinov R.P., Fidarov A.F., Morozkina S.N., Zolotarev A.A., Starova G.L., Selivanov S.I., Shavva A.G. *J. Fluor. Chem.* **2014**, 168, 218–222. doi 10.1016/j.jfluchem.2014.09.030
26. Laali K.K. *Arkivoc*. **2016**, i, 50–171. doi 10.3998/ark.5550190.p009.490
27. Gu Q., Vessally E. *RSC Adv.* **2020**, 10, 6756–16768. doi 10.1039/D0RA00324G
28. Timofeeva D.S., Ofial A.R., Mayr H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 11474–11486. doi 10.1021/jacs.8b07147
29. Zaikin P.A., Dyan Ok Ton, Evtushok D.V., Usoltsev A.N., Borodkin G.I., Karpova E.V., Shubin V.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2469–2474. doi 10.1002/ejoc.201700179

Mechanochemical Fluorination of Naproxen and Its Salts with F-TEDA-BF₄

G. I. Borodkin*, I. R. Elanov, and V. G. Shubin

*Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
prosp. Acad. Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia
e-mail: gibor@nioch.nsc.ru

Received August 22, 2022; revised August 28, 2022; accepted August 29, 2022

The mechanochemical fluorination of naproxen and its salts (Li, Na and K) using 1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate) (SelectfluorTM, F-TEDA-BF₄) has been studied. The reaction of naproxen with an excess of Selectfluor gives 2-(5,5-difluoro-6-oxo-5,6-dihydronaphthalene-2-yl)-propionic acid in high yield. The use of a small amount of Al₂O₃, SiO₂, M₂CO₃ (M = Na, K, Rb, Cs), ionic liquids (ILs), crown ethers, and N-bases enhances the rate of reaction of naproxen with Selectfluor and increases the proportion of the monofluorination product compared to the difluorination product.

Keywords: NF-reagent, naproxen, naproxen salts, mechanochemical fluorination

СИНТЕЗ СПИРО[ПИРРОЛ-3,2'-ПИРРОЛО- [2,1-*b*]ОКСАЗОЛОВ] 1,3-ДИПОЛЯРНЫМ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕМ 1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ К АЗОМЕНИЛИДАМ

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

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614068 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 08.09.2022 г.

После доработки 19.09.2022 г.

Принята к публикации 20.09.2022 г.

1,3-Диполярное циклоприсоединение 1*H*-пиррол-2,3-дионов к азоменилидам, полученным *in situ* конденсацией L-пролина и арилкарбальдегидов, протекает регио- и диастереоселективно и приводит к образованию замещенных этил-1,2,5',6',7',7*a*'-гексагидро-3'*H*-спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-*b*]оксазол]-4-карбоксилатов. Структура одного из полученных соединений подтверждена методом РСА.

Ключевые слова: поликарбонильные соединения, 1*H*-пиррол-2,3-дионы, диоксогетероциклы, диполярное циклоприсоединение, 1,3-диполи, азоменилиды, оксазолидины

DOI: 10.31857/S0514749223110046, **EDN:** NHONFI

ВВЕДЕНИЕ

Азоменилиды являются одним из наиболее важных классов 1,3-диполей ввиду их высокой реакционной способности и простоты получения [1–8]. Наиболее изучены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азоменилидов с алкенами [1–4], позволяющие синтезировать фармакологически важные производные пирролидинов, пирролизидинов и других гетероциклов [9–12]. Исследованные в меньшей степени реакции азоменилидов с карбонильными соединениями, выступающими в роли диполярофилов, открывают доступ к производным оксазолидинов [8]. Оксазолидиновый фрагмент содержится в различных природных и синтетических биологически активных соединениях [13], например, алкалоидах хинокарцине [14] и жадомицине [15], препаратах золмитриптане [16] и радезолиде (рис. 1) [17].

Ранее нами исследованы реакции диполярного циклоприсоединения 1*H*-пиррол-2,3-дионов с ни-

тронами [18] и диполями, генерируемыми *in situ* присоединением изоцианидов к ацетиленам [19]. Установлено, что в зависимости от типа диполей 1*H*-пиррол-2,3-дионы могут реагировать с ними как по кратной связи $C^4=C^5$ [18], так и с одной из 2 карбонильных групп [19]. Также показано, что 3-илиденовые производные 1*H*-пиррол-2,3-дионов вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с азоменилидами по экзоциклической кратной связи с образованием региоизомерных спиро[пирролпирролизидинов] [20]. В настоящей работе нами исследовано ранее неизвестное взаимодействие непосредственно самих 1*H*-пиррол-2,3-дионов с азоменилидами, генерируемыми *in situ* одним из наиболее удобных способов – конденсацией аминокислот с карбонильными соединениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-дионов **1a–e** с азоменилидами **2a–c**, генерируемыми

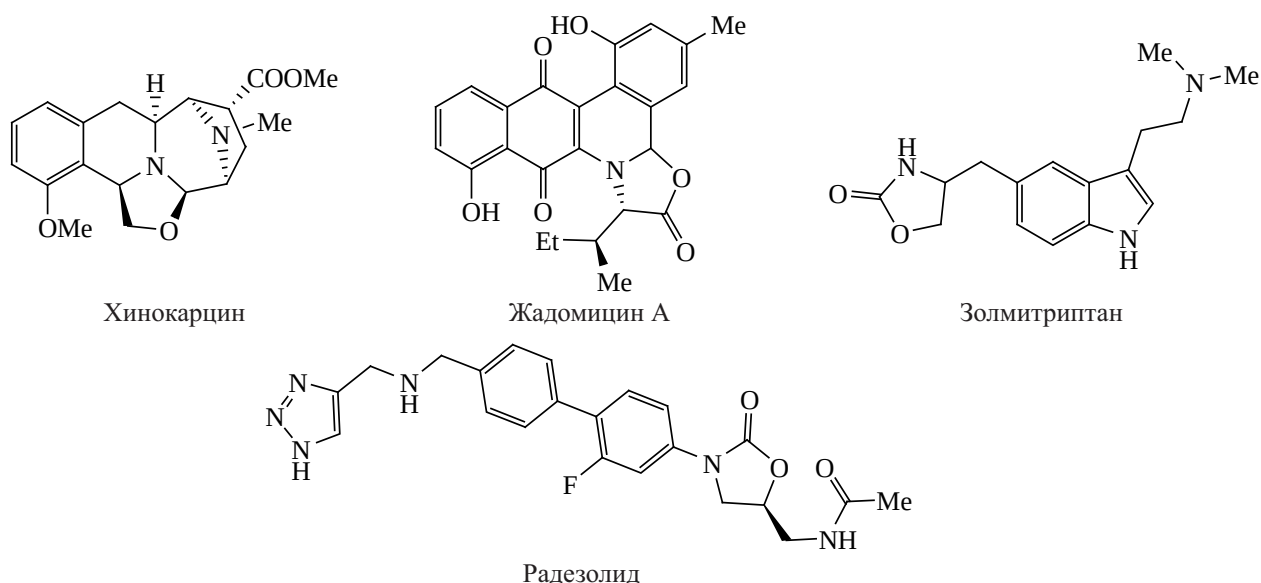
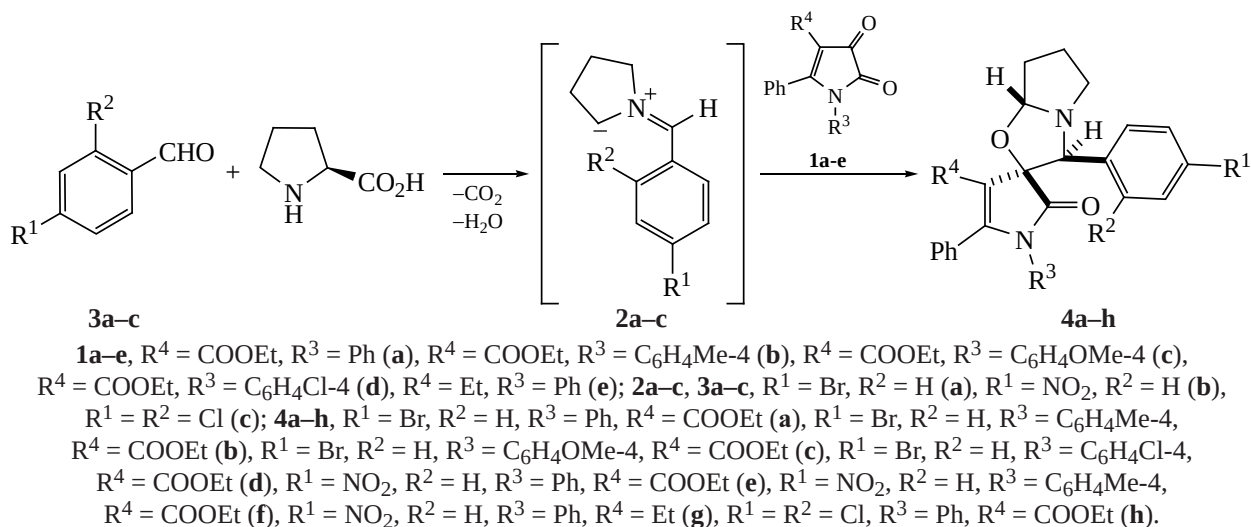


Рис. 1. Биологически активные производные оксазолидинов

in situ из L-пролина и ароматических альдегидов **3a–c**, при кипячении реагентов в безводном ацетонитриле в течение 0.5–3 ч (контроль методами ТСХ и ВЭЖХ-МС) образуются замещенные спиро(пиррол-3,2'-пирроло[2,1-*b*]оксазолы) **4a–h** (схема 1). Стоит отметить, что реакция чувствительна к порядку прибавления реагентов. Для повышения выхода продукта **4b** модельной реакции нами протестированы различные варианты условий: одновременная загрузка всех 3 реагентов, прибавление раствора альдегида к кипящей суспензии пролина и пирролдиона в ацетонитриле, а также прибавление раствора альдегида и пир-

ролдиона к кипящей суспензии пролина в ацетонитриле. Последний вариант прибавления смеси альдегида и пирролдиона оказался наиболее предпочтительным и использовался нами для синтеза всех целевых соединений **4a–h**. Уменьшение выхода соединения **4b** при одновременной загрузке всех реагентов обусловлено образованием побочных продуктов. Методом ВЭЖХ-МС нами зафиксировано образование циклоаддуктов азометинида **2a** со второй молекулой альдегида **3a**, по-видимому, аналогичных описанным ранее [8, 21]. Активированная кетонная карбонильная группа в составе 1*H*-пиррол-2,3-дионов при взаимодей-

Схема 1



ствии с аминокислотами сама способна к образованию азометинилидов, что также может снижать выход целевых продуктов при одновременной загрузке пролина и пирролдиона.

Соединения **4a–h** – бесцветные кристаллические вещества, легко растворимые в ДМСО, хлороформе и ацетоне, нерастворимые в алканах и воде.

Структура соединений **4a–h** подтверждена данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. В спектрах ЯМР соединений **4a–h** содержится один набор сигналов, соответствующий одному из возможных диастереомеров. Для однозначного установления относительной конфигурации 3 хиральных центров соединений **4** выращены монокристаллы соединения **4a** и выполнен РСА (рис. 2).

По данным РСА, соединение **4a** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии (рис. 2). Кристалл состоит из молекул только одного энантиомера с конфигурацией *R, S, R* атомов C^3 , C^5 и C^9 соответственно, что обусловлено самопроизвольным расщеплением рацемата при кристаллизации.

Образование соединений **4** происходит вследствие 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов **2**, генерируемых *in situ* в результате конденсации L-пролина с арилкарбальдегидами **3**, сопровождающейся последующим декарбоксилированием, к кетонной карбонильной группе $\text{C}^3=\text{O}$ 1*H*-пиррол-2,3-дионов **1** (схема 2).

В ходе реакции циклоприсоединения в продуктах **4** возникают 3 стереогенных центра, что делает возможным существование 4 диастереомеров. В условиях реакции образуется только *анти*-изомер азометинилида **2**, что согласуется с литературными данными [5, 22]. По-видимому, вследствие стерических факторов и вторичных орбитальных взаимодействий при образовании соединений **4** реализуется преимущественно *экзо*-переходное состояние. В связи с вышесказанным из 4 возможных диастереомеров в реакции образуется преимущественно один диастереомер в виде рацемической смеси. При анализе реакционных масс методом ВЭЖХ-МС нами фиксировалось образование альтернативных изомеров соединений **4** в количестве до нескольких процентов, однако выделить их в индивидуальном виде не удалось.

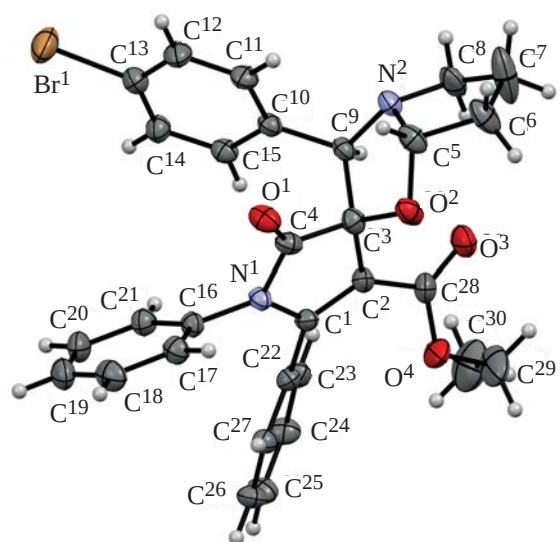


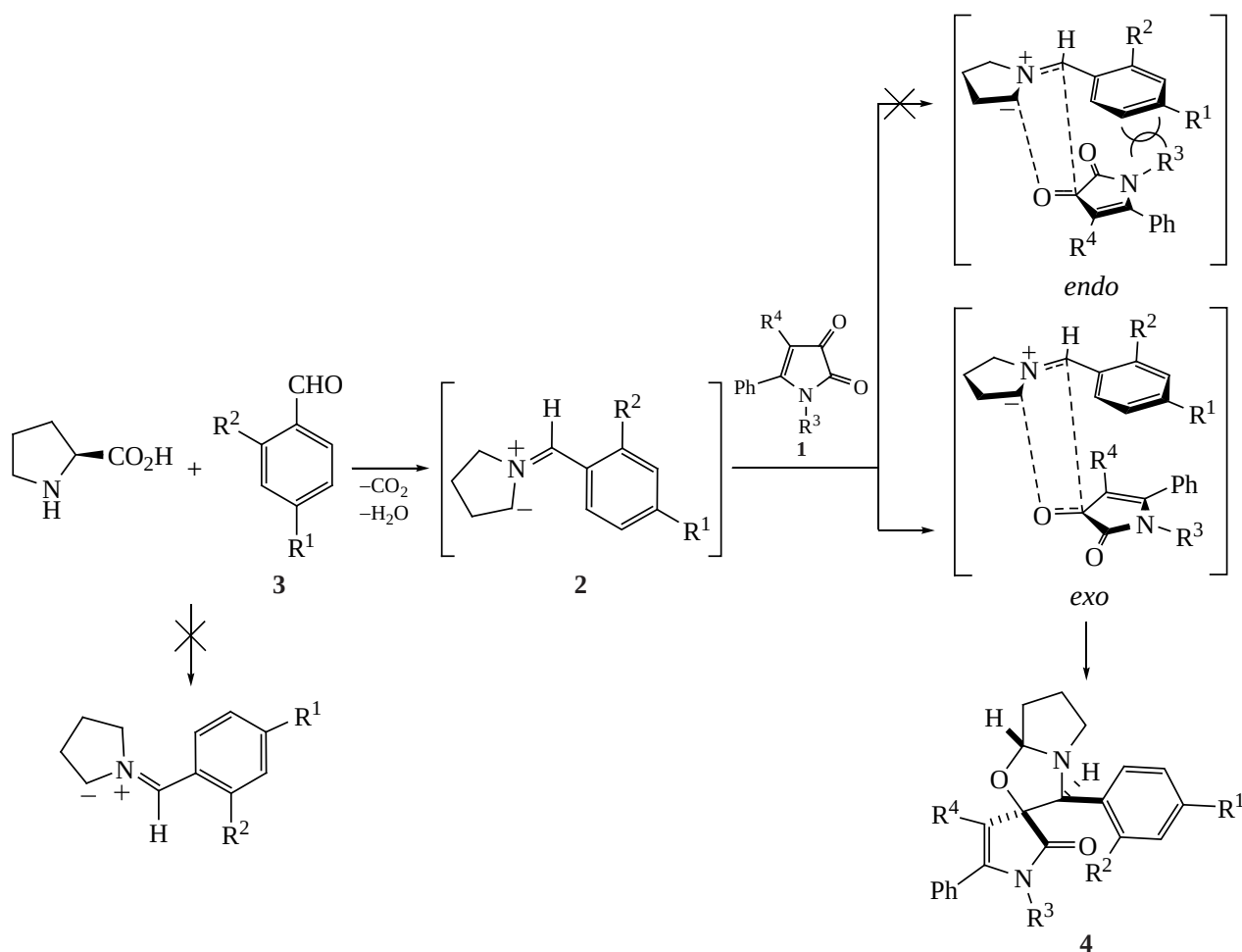
Рис. 2. Молекулярная структура соединения **4a** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью по данным РСА

Стоит отметить, что выходы соединений **4** коррелируют с электронным влиянием заместителей в арилкарбальдегидах **3**. Наибольшие выходы (более 70% для соединений **4e, f**) получены при введении в реакцию 4-нитробензальдегида **3b**, в то время как при проведении реакции с незамещенным бензальдегидом или анисовым альдегидом образование соответствующих продуктов фиксировали только методом ВЭЖХ-МС, а выделить их не удалось ни с помощью кристаллизации, ни с помощью колоночной хроматографии вследствие быстрого разложения. Вероятно, разложение соединений **4** начинается с диссоциации связи $\text{C}-\text{O}$ полуаминального фрагмента (схема 3). Повышение стабильности соединений **4**, содержащих электроноакцепторные заместители R^1 и (или) R^2 , может быть связано с дестабилизацией ими иминиевого катиона, образующегося при диссоциации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры полученных соединений записаны на спектрометре Perkin Elmer Spectrum Two (США) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц] (Швейцария) в CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе Vario MICRO cube (Германия).

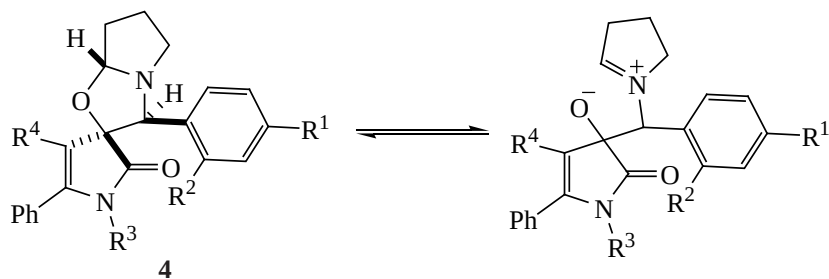
Схема 2



Температуру плавления измеряли на приборе Mettler Toledo MP90 (Швейцария). Полноту протекания реакций определяли методом ультра-ВЭЖХ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США) (колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный

детектор PDA ел Detector и масс-спектрометрический детектор Xevo TQD). ТСХ анализ проводили на пластинках Merck Silica gel 60 F₂₅₄ (Германия), проявляли парами йода и УФ излучением 254 нм. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Fluka (Швейцария): 60 Å, 40–63 мкм, с ~ 0.1% Са для чувствительных к кислотам соеди-

Схема 3



нений. Ацетонитрил сушили молекулярными ситами 4Å. Исходные 1*H*-пиррол-2,3-дионы **1** синтезированы по методу, описанному в литературе [19]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Merck Life Science LLC).

Этил-(3*R,3'*R**,7*a*'*S**)-3'-(4-бромфенил)-2-оксо-1,5-дифенил-1,2,5',6',7',7*a*'-гексагидро-3'*H*-спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-*b*]оксазол]-4-карбоксилат (**4a**).** К нагретой до кипения суспензии 115 мг (1 ммоль) *L*-пролина в 5 мл безводного ацетонитрила прикапывали в течение 15 мин раствор 321 мг (1 ммоль) пирролдиона **1a** и 185 мг (1 ммоль) 4-бромбензальдегида **3a** в 5 мл безводного ацетонитрила, смесь кипятили при перемешивании в течение 2 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 123 мг (22%), т.пл. 178–180°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1740, 1694. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.05 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 1.81–1.93 м (1H, CH₂), 2.04–2.31 м (3H, CH₂), 3.08 д.т (1H, C⁵H₂, *J* 11.1, 6.1 Гц), 3.24 уш.с (1H, C⁵H₂), 4.06–4.17 м (2H, CH₃CH₂), 5.03 с (1H, C³H), 6.11 уш.с (1H, C^{7a}H), 6.23–6.31 м (2H_{аром}), 7.03–7.07 м (5H_{аром}), 7.18–7.30 м (3H_{аром}), 7.45–7.54 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.0, 24.1, 32.4, 56.5, 60.1, 74.0, 90.2, 100.4, 106.2, 122.0, 127.7 (2C), 127.8 (2C), 128.0, 128.9 (2C), 129.1 (2C), 129.3 (2C), 129.4, 129.68, 129.73, 131.4 (2C), 133.1, 158.0, 162.6, 175.8. Масс-спектр, *m/z*: 559 [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: C 64.14; H 4.55; N 5.16. C₃₀H₂₇BrN₂O₄. Вычислено, %: C 64.41; H 4.86; N 5.01. *M* + *H* 559.

Этил-(3*R,3'*R**,7*a*'*S**)-3'-(4-бромфенил)-2-оксо-1-(4-толил)-5-фенил-1,2,5',6',7',7*a*'-гексагидро-3'*H*-спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-*b*]оксазол]-4-карбоксилат (**4b**).** Синтезировали аналогично соединению **4a** из 335 мг (1 ммоль) пирролдиона **1b**. Выход 178 мг (31%), т.пл. 191–193°C (этанол, разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1742, 1699. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.05 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 1.80–1.89 м (1H, CH₂), 2.04–2.28 м (6H, CH₂+CH₃), 3.05 д.д.д (1H, C⁵H₂, *J* 10.9, 6.5, 4.6 Гц), 3.19 д.д.д (1H, C⁵H₂, *J* 10.7, 7.8, 6.0 Гц), 4.05–4.18 м (2H, CH₃CH₂), 4.98 с (1H, C³H), 6.07 д.д (1H, C^{7a}H, *J* 4.9, 1.9 Гц), 6.13 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 6.85 д (2H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.04–7.07 м (2H_{аром}), 7.19–7.29 м (3H_{аром}), 7.43–7.52 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C,

δ , м.д.: 14.0, 21.1, 24.1, 32.5, 56.5, 60.1, 74.1, 90.1, 100.4, 106.0, 121.8, 127.4 (2C), 127.8 (2C), 129.1 (2C), 129.2 (2C), 129.55 (2C), 129.63, 129.8, 130.4, 131.3 (2C), 137.9, 138.1, 158.2, 162.6, 176.1. Масс-спектр, *m/z*: 573 [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: C 65.22; H 5.26; N 4.87. C₃₁H₂₉BrN₂O₄. Вычислено, %: C 64.93; H 5.10; N 4.88. *M* + *H* 573.

Этил-(3*R,3'*R**,7*a*'*S**)-3'-(4-бромфенил)-1-(4-метоксифенил)-2-оксо-5-фенил-1,2,5',6',7',7*a*'-гексагидро-3'*H*-спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-*b*]оксазол]-4-карбоксилат (**4c**).** Синтезировали аналогично соединению **4a** из 351 мг (1 ммоль) пирролдиона **1c**. Выход 176 мг (30%), т.пл. 180–181°C (этанол, разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1735, 1694. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.04 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.2 Гц), 1.87 уш.с (1H, CH₂), 2.04–2.31 м (3H, CH₂), 3.04–3.10 м (1H, C⁵H₂), 3.22 уш.с (1H, C⁵H₂), 3.65 с (3H, OCH₃), 4.05–4.17 м (2H, CH₃CH₂), 5.00 с (1H, C³H), 6.10 уш.с (1H, C^{7a}H), 6.18 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 6.57 д (2H_{аром}, *J* 9.0 Гц), 7.04 д (2H_{аром}, *J* 6.6 Гц), 7.20–7.30 м (3H_{аром}), 7.44–7.55 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.0, 24.0, 32.4, 55.4, 56.5, 60.1, 73.9, 90.0, 100.4, 105.9, 114.2 (2C), 121.9, 125.6, 127.8 (2C), 128.8 (2C), 129.0 (2C), 129.3 (2C), 129.7, 131.4 (2C), 158.4, 159.0, 162.6, 176.1. Масс-спектр, *m/z*: 589 [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: C 63.25; H 5.12; N 4.67. C₃₁H₂₉BrN₂O₅. Вычислено, %: C 63.16; H 4.96; N 4.75. *M* + *H* 589.

Этил-(3*R,3'*R**,7*a*'*S**)-3'-(4-бромфенил)-2-оксо-5-фенил-1-(4-хлорфенил)-1,2,5',6',7',7*a*'-гексагидро-3'*H*-спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-*b*]оксазол]-4-карбоксилат (**4d**).** Синтезировали аналогично соединению **4a** из 356 мг (1 ммоль) пирролдиона **1d**. Выход 120 мг (20%), т.пл. 161–165°C (этанол, разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1739, 1702. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.05 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 1.82–1.90 м (1H, CH₂), 2.04–2.30 м (3H, CH₂), 3.06 д.д.д (1H, C⁵H₂, *J* 10.9, 6.7, 4.9 Гц), 3.16–3.23 м (1H, C⁵H₂), 4.05–4.18 м (2H, CH₃CH₂), 4.99 с (1H, C³H), 6.05 д (1H, C^{7a}H, *J* 3.0 Гц), 6.19 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.00–7.06 м (4H_{аром}), 7.21–7.33 м (3H_{аром}), 7.45 д (2H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.50 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.0, 24.1, 32.5, 56.4, 60.2, 74.1, 90.2, 100.6, 106.8, 121.9, 128.1 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 129.1 (2C), 129.2 (2C), 129.5, 129.9, 131.4 (2C), 131.7, 133.9, 138.0, 157.1, 162.4, 175.8. Масс-

спектр, m/z : 593 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 60.78; Н 4.33; N 4.59. $C_{30}H_{26}BrClN_2O_4$. Вычислено, %: С 60.67; Н 4.41; N 4.72. $M + H$ 593.

Этил-(3R*,3'R*,7a'S*)-3'-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,5-дифенил-1,2,5',6',7',7a'-гексагидро-3'H-спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-b]оксазол]-4-карбоксилат (4e). Синтезировали аналогично соединению **4a** из 321 мг (1 ммоль) пирролдиона **1a** и 151 мг (1 ммоль) 4-нитробензальдегида **3b**. Выход 390 мг (74%), т.пл. 133–137°C (этанол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1737, 1688. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.04 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 1.85–1.94 м (1H, CH_2), 2.08–2.32 м (3H, CH_2), 3.12 д.д.д (1H, C^5H_2 , J 10.9, 6.8, 4.9 Гц), 3.23–3.30 м (1H, C^5H_2), 4.07–4.19 м (2H, CH_3CH_2), 5.23 с (1H, C^3H), 6.08 д.д (1H, $C^{7a}H$, J 4.8, 1.9 Гц), 6.28–6.34 м (2H_{аром}), 7.00–7.10 м (5H_{аром}), 7.21–7.31 м (3H_{аром}), 7.77 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 8.22 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.0, 24.2, 32.3, 56.6, 60.3, 73.9, 89.9, 100.5, 106.3, 123.5 (2C), 127.4 (2C), 127.9 (2C), 128.1, 128.3 (2C), 129.0 (2C), 129.1 (2C), 129.4, 129.9, 133.0, 146.7, 147.9, 158.2, 162.5, 175.3. Масс-спектр, m/z : 526 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 65.22; Н 5.26; N 4.87. $C_{30}H_{27}N_3O_6$. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.18; N 8.00. $M + H$ 526.

Этил-(3R*,3'R*,7a'S*)-3'-(4-нитрофенил)-2-оксо-1-(*n*-толил)-5-фенил-1,2,5',6',7',7a'-гексагидро-3'H-спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-b]оксазол]-4-карбоксилат (4f). Синтезировали аналогично соединению **4a** из 335 мг (1 ммоль) пирролдиона **1b** и 151 мг (1 ммоль) 4-нитробензальдегида **3b**. Выход 382 мг (71%), т.пл. 160–162°C (этанол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1737, 1688. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.04 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 1.84–1.94 м (1H, CH_2), 2.06–2.36 м (6H, CH_2+CH_3), 3.09–3.15 м (1H, C^5H_2), 3.23–3.31 м (1H, C^5H_2), 4.07–4.19 м (2H, CH_3CH_2), 5.22 с (1H, C^3H), 6.09 д.д (1H, $C^{7a}H$, J 4.8, 1.9 Гц), 6.18 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 6.82 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.04–7.10 м (2H_{аром}), 7.20–7.32 м (3H_{аром}), 7.77 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 8.21 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.0, 21.1, 24.2, 32.2, 56.6, 60.2, 73.9, 89.9, 100.4, 106.1, 123.5 (2C), 127.1 (2C), 127.9 (2C), 128.3 (2C), 129.1 (2C), 129.57, 129.61 (2C), 129.9, 130.3, 138.1, 146.7, 147.8, 158.4, 162.6, 175.4. Масс-спектр, m/z : 540 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 69.27; Н 5.53; N 7.86. $C_{31}H_{29}N_3O_6$. Вычислено, %: С 69.00; Н 5.42; N 7.79. $M + H$ 540.

(3R*,3'R*,7a'S*)-3'-(4-Нитрофенил)-1,5-дифенил-4-этил-5',6',7',7a'-тетрагидро-3'H-спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-b]оксазол]-2(1H)-он (4g). Синтезировали аналогично соединению **4a** из 277 мг (1 ммоль) пирролдиона **1e** и 151 мг (1 ммоль) 4-нитробензальдегида **3b**. Выделяли из реакционной массы с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 202 мг (42%), т.пл. 163–165°C (этанол, разл.). R_f 0.24 (толуол–этилацетат, 25:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1716, 1676, 1652. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.27 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.5 Гц), 1.87–1.98 м (1H, CH_2), 2.02–2.20 м (3H, $CH_3CH_2+CH_2$), 2.37 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 14.8, 7.4 Гц), 2.51 д.к (1H, CH_3CH_2 , J 15.2, 7.6 Гц), 2.85–2.93 м (1H, C^5H_2), 3.22–3.30 м (1H, C^5H_2), 4.45 с (1H, C^3H), 6.10 д.д (1H, $C^{7a}H$, J 4.7, 1.9 Гц), 6.27–6.33 м (2H_{аром}), 6.96–7.03 м (5H_{аром}), 7.23–7.29 м (3H_{аром}), 7.70 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 8.19 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.2, 18.1, 24.5, 32.1, 56.5, 73.9, 92.6, 100.2, 117.8, 123.3 (2C), 126.5 (2C), 126.8, 128.1 (2C), 128.5 (2C), 128.6 (2C), 129.0, 129.1 (2C), 130.0, 134.4, 142.0, 146.9, 147.8, 175.9. Масс-спектр, m/z : 482 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 72.05; Н 5.47; N 8.72. $C_{29}H_{27}N_3O_4$. Вычислено, %: С 72.33; Н 5.65; N 8.73. $M + H$ 482.

Этил-(3R*,3'R*,7a'S*)-3'-(2,4-дихлорфенил)-2-оксо-1,5-дифенил-1,2,5',6',7',7a'-гексагидро-3'H-спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-b]оксазол]-4-карбоксилат (4h). Синтезировали аналогично соединению **4a** из 321 мг (1 ммоль) пирролдиона **1a** и 175 мг (1 ммоль) 2,4-дихлорбензальдегида **3c**. Выход 197 мг (36%), т.пл. 181–182°C (этанол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1743, 1692. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.77 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 1.82–1.93 м (1H, CH_2), 2.21–2.37 м (3H, CH_2), 3.31 д.д.д (1H, C^5H_2 , J 9.5, 7.3, 5.0 Гц), 3.46–3.68 м (3H, $CH_3CH_2+C^5H_2$), 5.18 с (1H, C^3H), 6.00–6.02 м (1H, $C^{7a}H$), 6.92–6.99 м (2H_{аром}), 7.02–7.08 м (2H_{аром}), 7.13–7.26 м (7H_{аром}), 7.34 д (1H_{аром}, J 2.1 Гц), 7.77 д (1H_{аром}, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7, 24.0, 31.9, 56.0, 59.6, 75.5, 88.2, 103.2, 110.2, 126.6, 127.6 (2C), 127.7 (2C), 127.8, 128.1, 128.9 (2C), 129.3 (2C), 129.4, 130.0, 131.8, 133.6, 133.7, 134.1, 136.9, 156.5, 162.6, 178.2. Масс-спектр, m/z : 549 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 65.41; Н 4.77; N 5.01. $C_{30}H_{26}Cl_2N_2O_4$. Вычислено, %: С 65.58; Н 4.77; N 5.10. $M + H$ 549.

РСА соединения 4a. Анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Великобритания) с CCD-детектором [MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [23]. Сингония кристалла (C₃₀H₂₇BrN₂O₄, M 559.44) моноклинная, пространственная группа P2₁, *a* 6.2339(16) Å, *b* 17.329(4) Å, *c* 12.202(3) Å, β 96.42(2)°, *V* 1309.9(5) Å³, *Z* 2, *d*_{выч} 1.418 г/см³, μ 1.608 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [24] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [25] с графическим интерфейсом OLEX2 [26]. При уточнении атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0567 [для 3978 отражений с *I* > 2 σ (*I*)], *wR*₂ 0.1477 (для всех 6134 независимых отражений, *R*_{int} 0.0464), *S* 1.070, параметр Флэка 0.022(7). Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2205594 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанная реакция является первым примером построения ранее недоступной гетероциклической системы спиро[пиррол-3,2'-пирроло[2,1-*b*]оксазола]. Синтезированные соединения могут представлять интерес для медицинской химии ввиду наличия в их структуре γ -лактамного и оксазолидинового фрагментов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № FSNF-2023-0004), РФФИ и Пермского края (проект № 20-43-596008).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мороз Анна Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3951-7691>

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fang X., Wang C.J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2591–2601. doi 10.1039/c7ob02686b
2. Funt L.D., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. *Tetrahedron.* **2020**, *76*, 131415. doi 10.1016/j.tet.2020.131415
3. Przydacz A., Bojanowski J., Albrecht A., Albrecht Ł. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3075–3086. doi 10.1039/d0ob02380a
4. Arrastia I., Arrieta A., Cossío F.P. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5889–5904. doi 10.1002/ejoc.201800911
5. Coldham I., Hufton R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765–2810. doi 10.1021/cr040004c
6. Gulevskaya A.V., Nelina-Nemtseva J.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 1084–1107. doi 10.1007/s10593-019-02398-5
7. Pinho e Melo T.M.V.D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 2873–2888. doi 10.1002/ejoc.200500892
8. Meyer A.G., Ryan J.H. *Molecules.* **2016**, *21*, 935. doi 10.3390/molecules21080935
9. Puerto Galvis C.E., Kouznetsov V.V. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7372–7386. doi 10.1039/C3OB41302K
10. Prado E.G., Gimenez M.G., De la Puerta Vázquez R., Sánchez J.E., Rodríguez M.S. *Phytomedicine.* **2007**, *14*, 280–284. doi 10.1016/j.phymed.2006.12.023
11. James M.N.G., Williams G.J.B. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2407–2412. doi 10.1139/v72-386
12. Caruano J., Muccioli G.G., Robiette R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134–10156. doi 10.1039/C6OB01349J
13. Branco-Junior J.F., Teixeira D.R.C., Pereira M.C., Pitta I.R., Galdino-Pitta M.R. *Curr. Bioact. Compd.* **2017**, *13*, 292–304. doi 10.2174/1573407213666161214162149
14. Chiba H., Oishi S., Fujii N., Ohno H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169–9172. doi 10.1002/ange.201205106
15. Sharif E.U., O'Doherty G.A., *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2095–2108. doi 10.1002/ejoc.201101609
16. MacGregor E.A. *Drugs Today.* **1998**, *34*, 1027–1033. doi 10.1358/dot.1998.34.12.487488
17. Xu Z., Wei Y., Wang Y., Xu G., Cheng H., Chen J., Yu Z., Chen Z., Zheng J. *J. Antibiot.* **2020**, *73*, 845–851. doi 10.1038/s41429-020-0345-y
18. Мороз А.А., Жуланов В.Е., Дмитриев М.В., Бабенцев Д.Н., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 775–779.

- [Moroz A.A., Zhulanov V.E., Dmitriev M.V., Babentsev D.N., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 780–784.] doi 10.1134/S1070428018050184
19. Moroz A.A., Zhulanov V.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Tetrahedron*. **2020**, 76, 130880. doi 10.1016/j.tet.2019.130880
20. Мороз А.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 1046–1054. [Moroz A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1166–1173.] doi 10.1134/S1070428020070076
21. Gorbunova E.V., Buev E.M., Moshkin V.S., Sosnovskikh V.Y. *Synlett*. **2020**, 31, 343–348. doi 10.1055/s-0039-1691562
22. Grigg R., Idle J., McMeekin P., Surendrakumar S., Vipond D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1988**, 2703–2713. doi 10.1039/P19880002703
23. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
24. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, 64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
25. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
26. 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-3,2'-pyrrolo[2,1-*b*]oxazoles] via 1,3-Dipolar Cycloaddition of 1*H*-Pyrrole-2,3-diones to Azomethine Ylides

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

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

*e-mail: koh2@psu.ru

Received September 8, 2022; revised September 19, 2022; accepted September 20, 2022

The 1,3-dipolar cycloaddition of 1*H*-pyrrole-2,3-diones to azomethine ylides obtained *in situ* by the condensation of L-proline and arylcarbaldehydes proceeds regio- and diastereoselectively and leads to the formation of substituted ethyl 1,2,5',6',7',7a'-hexahydro-3'*H*-spiro[pyrrole-3,2'-pyrrolo[2,1-*b*]oxazole]-4-carboxylates. The structure of one of the obtained compounds was confirmed by single crystal X-ray analysis.

Keywords: polycarbonyl compounds, 1*H*-pyrrole-2,3-diones, dioxoheterocycles, dipolar cycloaddition, 1,3-dipoles, azomethine ylides, oxazolidines

N-АРИЛИРОВАНИЕ 1,2,4- И 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОНОВ В УСЛОВИЯХ АКТИВИРОВАННОГО АРОМАТИЧЕСКОГО НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

© 2023 г. А. С. Константинова^{a, b, *}, А. А. Шетнев^{a, **}, А. С. Волобуева^c, М. К. Корсаков^b

^a Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова,
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»,
Россия, 150000 Ярославль, ул. Республиканская, 108/1

^b ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина»,
Россия, 119071 Москва, ул. Малая Калужская, 1

^c ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Россия, 197101 Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

*e-mail: a.konstantinova@yspu.org

**e-mail: a.shetnev@list.ru

Поступила в редакцию 13.09.2022 г.

После доработки 23.09.2022 г.

Принята к публикации 24.09.2022 г.

Изучены возможности N-арилирования 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онов различными электронодефицитными хлор- и фторзамещенными нитроаренами в условиях активированного ароматического нуклеофильного замещения. Показано значительное отличие реакционной способности 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов в реакциях N-арилирования. Разработаны методы синтеза N-нитроарилпроизводных 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов, обеспечивающие выходы целевых продуктов на уровне 65–96% с достаточной чистотой.

Ключевые слова: гетероциклы, 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-оны, 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-оны, N-арилирование, нитропроизводные, активированное нуклеофильное замещение

DOI: 10.31857/S0514749223110058, **EDN:** OGQVBA

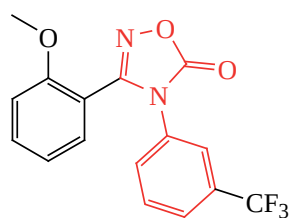
ВВЕДЕНИЕ

Производные 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онов (см. рисунок) проявляют широкий спектр биологической активности [1–5]. Особенно актуальным является исследование ряда данных соединений в качестве антибактериальных [6], противовирусных [7] и противоопухолевых средств в иммуноонкологии [8].

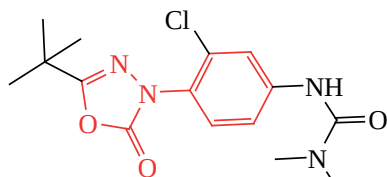
Однако, широкий доступ к производным 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онов затруднен ввиду ограниченного числа методов синтеза и N-функционализации данных соединений [8–11].

Ранее нами был предложен каталитический метод N-арилирования NH-кислот ряда 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онов с использованием симметричных и несимметричных диарилдодониевых солей в присутствии CuI в качестве катализатора [12]. В продолжение работ по данной теме мы исследовали возможности некаталитического N-арилирования 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов в условиях классического активированного ароматического нуклеофильного замещения.

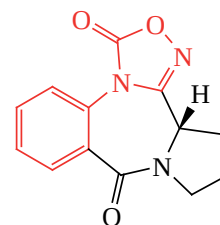
Для выполнения поставленной задачи были исследованы модельные реакции N-арилирования



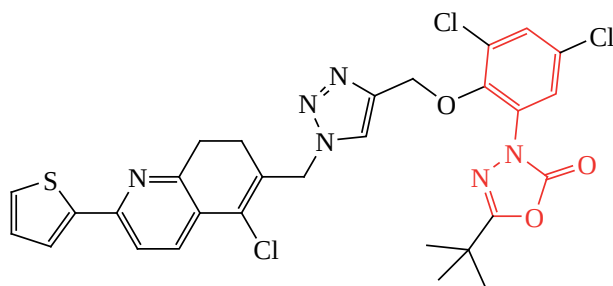
Анти-ВИЧ агент



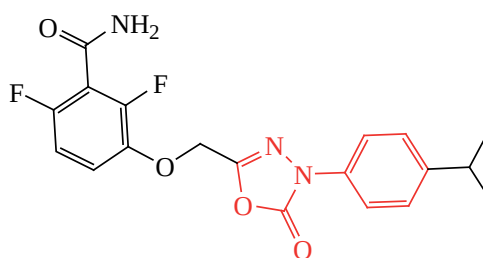
Гербицид-Димефурон



Ингибитор гуанидил-циклазы



Противогриппозный агент



Противоопухолевый агент

Примеры биологически-активных *N*-Арилоксадиазолонов

4-толил-1,2,4-оксадиазолона и 4-метокси-1,3,4-оксадиазолона (схемы 1, 2) с использованием в качестве арилирующих агентов электронодефицитных хлор- и фторнитроаренов различного строения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолоны синтезировали по ранее разработанным нами методикам [12–14].

В качестве субстратов были опробованы *o*-хлорнитроарены **2**, активированные дополнительной электроноакцепторной группой (CN или NO₂) 2,4-динитрохлорбензол и 3-нитро-4-хлорбензонитрил. Также для оценки сравнительной реакционной способности субстратов исходные оксадиазолоны **1a** и **4a** были введены во взаимодействие с нитрофторбензолами **2** различного строения.

Полученные результаты по оценке влияния условий *N*-арилирования соединений **1a** и **4a** на выходы соответствующих *N*-(нитроарил)производных **3a–e** и **5a–c** представлены в табл. 1 и 2, соответственно.

Из табл. 1 и 2 видно, что лучшие результаты по чистоте и выходам *N*-(нитроарил)производных **3** и **5** были достигнуты в среде ДМФА в присутствии основания средней силы K₂CO₃.

Установлено значительное различие в реакционной способности 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов при взаимодействии с электронодефицитными хлор- и фторнитроаренами **2**. Процесс замещения по N⁴-атому в гетероциклическом фрагменте 1,2,4-оксадиазолона **1** с использованием электронодефицитных хлорнитроаренов **2** трудноосуществим. Несмотря на попытки варьировать условия реакции (температура,

Схема 1. Модельная реакция *N*-арилирования 4-метил-1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-она **1a**

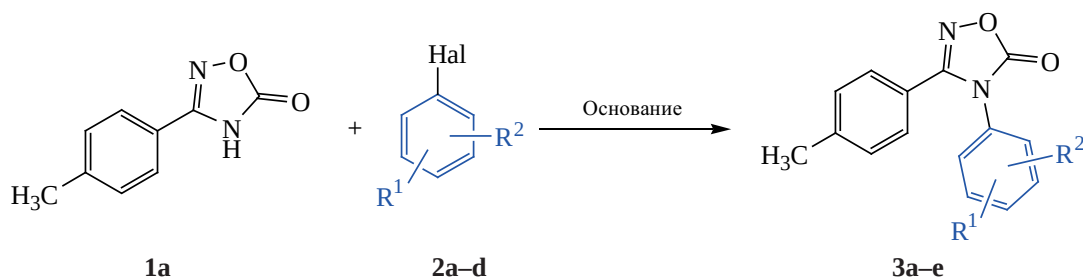
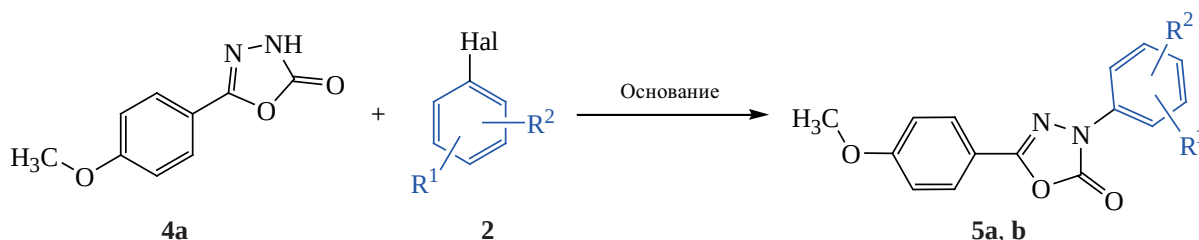


Таблица 1. Влияние условий реакции N-арилирования **1a** на выход продуктов **3a–e**

№ ^a	R ¹ , R ²	Hal	Основание/экв	Растворитель	T, °C ^f /время, ч	Выход продукта 3a–e , %
1	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	K ₂ CO ₃ /1.1	ДМФА	rt–50/24	3a , – ^a
2	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	K ₂ CO ₃ /2.0	ДМФА	110/5	3a , – ^b
3	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	<i>t</i> -BuOK/2.0	ДМФА	rt–50/24	3a , – ^d
4	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	<i>t</i> -BuOK/1.1	ДМФА	100/8	3a , – ^b
5	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	90/22	3b , – ^a
6	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	<i>t</i> -BuOK/2.0	ДМФА	rt–65/4–20	3b , – ^b
7	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	<i>t</i> -BuOK/2.0	ДМФА	100/4	3b , – ^d
8	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	KOH/1.1	ДМСО	rt–55/3–20	3a , – ^a
9	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	KOH/1.1	ДМСО	100/10	3a , – ^c
10	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	NaH/1.1	ТГФ	rt–60/24	3b , – ^a
11	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	<i>t</i> -BuMgCl/1.2	ТГФ	rt–60/24	3b , – ^a
12	2-CN, 4-NO ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	r.t./24	3c , 58 ^b
13	2-CN, 4-NO ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	50–55/23	3c , 67
14	2-CN, 4-NO ₂	F	NaOH/1.3	ДМСО	50–55/5	3c , 67 ^e
15	2-NO ₂ , 4-CN	F	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	50–55/22	3b , 87
16	2-NO ₂ , 4-NO ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	50–55/19	3a , 86
17	2-C(O)OCH ₃ , 4-NO ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	50–55/21	3d , – ^b
19	2-NO ₂ , 4-C(O)NH ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	50/22	3e , – ^a
20	2-NO ₂ , 4-C(O)NH ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	80/24	3e , – ^a

^a По данным ТСХ в реакционной массе продукта нет^b По данным ТСХ, кроме продукта **3**, присутствуют исходные соединения **1** и **2**^c По данным ЯМР выделенный продукт в основном содержит соединение **3** и субстрат **1**^d Выделенный продукт представляет собой 2,4-динитро-*O*-трет-бутилфенол^e Выделенный продукт **3** содержит не более 80% целевого соединения^f Все реакции при нагревании проводили в атмосфере аргона

Схема 2. Модельная реакция *N*-арилирования 4-метокси-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-она **4a**

растворитель), использовать депротонирующие агенты различной природы (*трет*-бутоксид калия, КОН, NaOH, *трет*-бутилмагнийхлорид, гидрид натрия), получить целевые *N*-(нитроарил)производные **3** не удалось. В то же время взаимодействие соединения **1** с нитрофтораренами **2**, содержащими циано- или нитрогруппу, в системе K_2CO_3 –ДМФА при нагревании до 50–55°C привело к образованию целевых *N*-(нитроарил)производных **3** с хорошими выходами.

Реакция *N*-арилирования 1,3,4-оксадиазолона **4a** легко протекает в системе K_2CO_3 –ДМФА уже при комнатной температуре при участии как фтор-, таких и хлорнитроаренов **2**. Также отмечено, что 1,3,4-оксадиазолон вступает во взаимодействие с фторнитроаренами **2**, содержащими не только дополнительную циано- или нитрогруппу, но и более слабые акцепторные заместители, такие как эфирная или амидная группы (табл. 3). Однако в случае использования хлор-замещенных субстратов **2** продукты *N*-арилирования **5** образуются либо с меньшим выходом, либо имеют низкую чистоту.

Известно[12], что в каталитических условиях замещения (CuI) с применением йодониевых со-

лей, наряду с *N*-арилированными производными, возможно образование продуктов *O*-арилирования. В изученных условиях ароматического нуклеофильного замещения (система K_2CO_3 –ДМФА) арилирование 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов протекает региоселективно по атому азота оксадиазольного цикла.

Подводя итоги, для получения *N*-(нитроарил)производных 1,2,4-оксадиазолонов **3** необходимо проводить *N*-арилирование 1,2,4-оксадиазолона **1** фторнитроаренами **2**, содержащими такие сильные электроноакцепторные группы, как нитро- или цианогруппа, в среде *N,N*-диметилформамида в присутствии карбоната калия в качестве основания при температуре не менее 50–55°C в течение 20–24 ч. *N*-(Нитроарил)производные 1,3,4-оксадиазолонов **5** можно синтезировать в той же системе, но при комнатной температуре.

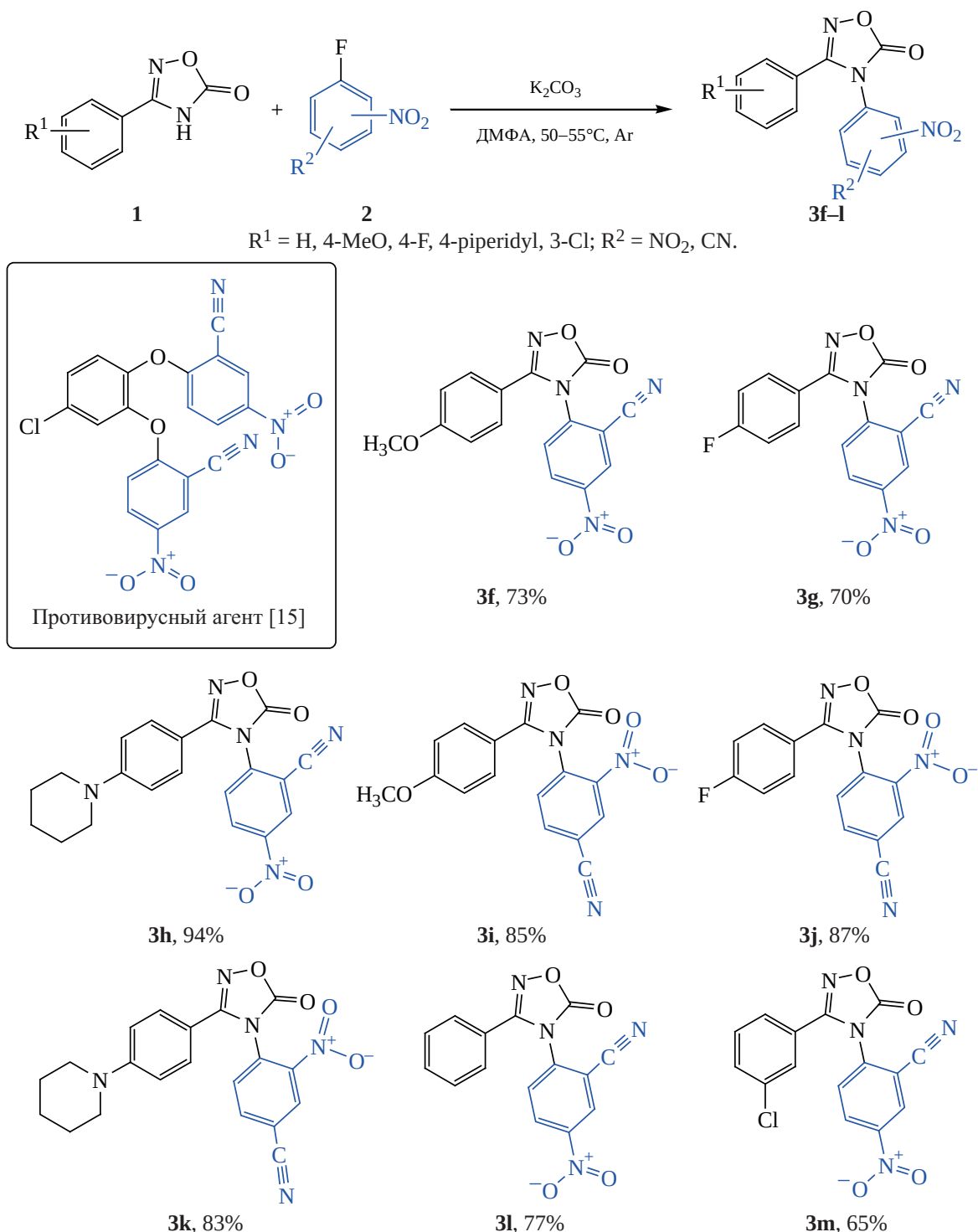
На схемах 3 и 4 приведены примеры синтеза нитропроизводных 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов, полученных с выходами 65–96%.

Подобранные условия *N*-арилирования соединений **1** и **4** были использованы для синтеза ряда новых *N*-(нитроарил)производных **3** и **5**. Интерес к получению данных объектов обусловлен при-

Таблица 2. Влияние условий реакции *N*-арилирования **4a** на выход продуктов **5a–b**

Опыт	R^1, R^2	Hal	Основание/экв	Растворитель	Т, °C/время, ч	Выход, %
1	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	$K_2CO_3/1.3$	ДМФА	rt/23	73
2	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	$K_2CO_3/1.3$	ДМФА	rt/20	91 ^a
3	2-NO ₂ , 4-CN	F	$K_2CO_3/1.3$	ДМФА	rt/19	83
4	2-NO ₂ , 4-NO ₂	F	$K_2CO_3/1.3$	ДМФА	rt/22	96

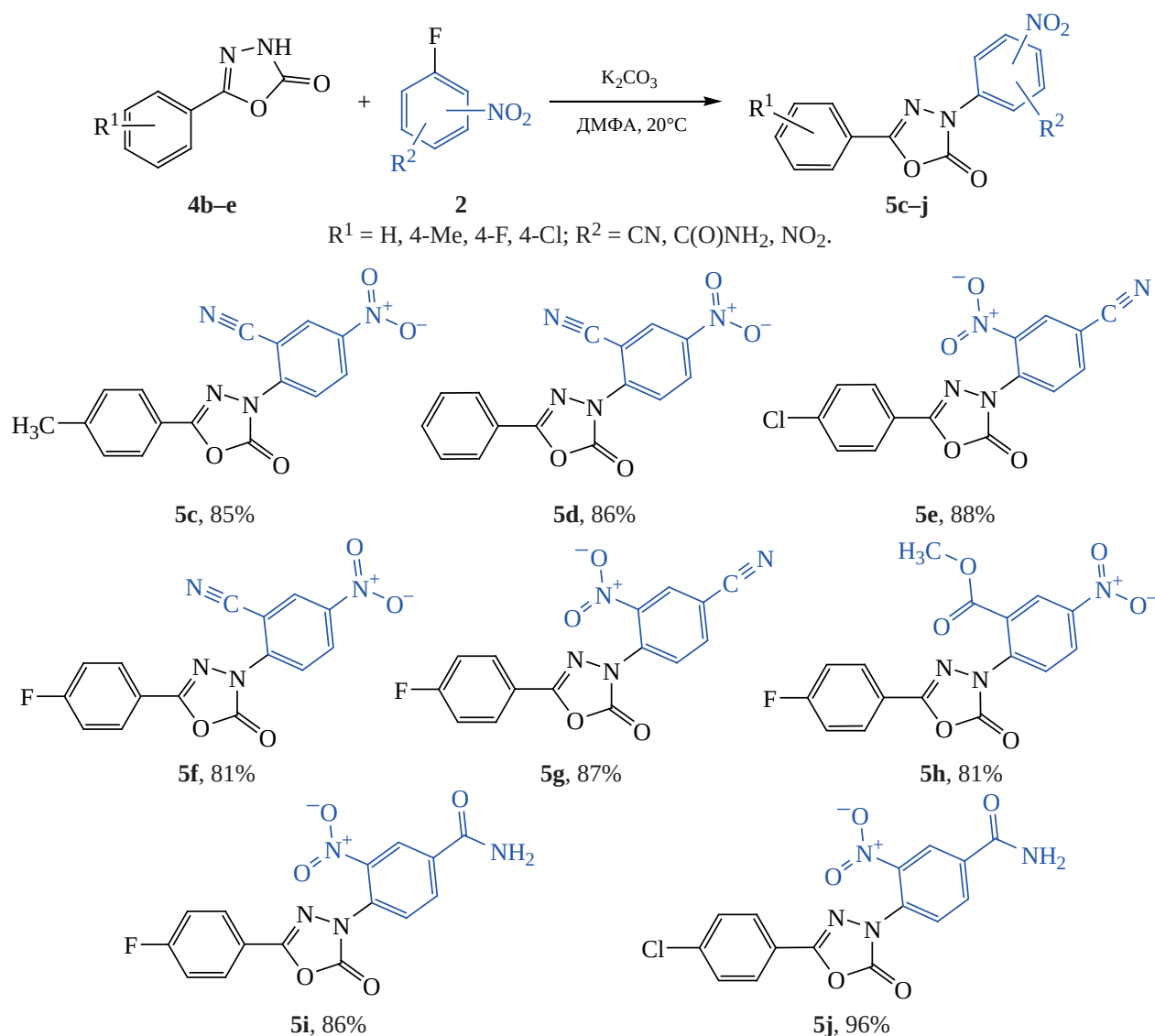
^a Выделенный продукт по данным ЯМР содержит не более 70% целевого соединения

Схема 3. Синтез *N*-(нитроарил)производных 1,2,4-оксадiazол-5(4*H*)-онов **3f–m**

менением соединений, содержащих 5-нитробензонитрильный фрагмент, в качестве противовирусных лекарственных средств этиотропного действия (схема 3) [15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Органические, неорганические реагенты и растворители, если это не оговорено отдельно, были получены из коммерческих источников (Aldrich,

Схема 4. Синтез *N*-(нитроарил)производных 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов 5*c–j*

Вектон, Экрос) и использовались без дополнительной очистки. Контроль над протеканием реакции проводили методом ТСХ на силикагеле на алюминиевых пластинках Silica Plate TLC Aluminium Backed TLC с использованием элюента гексан–этилацетат–метанол в объемном соотношении 3:1:0.2. Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения «Büchi M-560», пр-во Швейцария.

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX400» (400 МГц), производство Германия в дейтерированном растворителе ДМСО-*d*₆. В качестве эталона для отсчета химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных

протонов растворителя в ЯМР ¹H (δ_H 2.50 м.д.) или ЯМР ¹³C (δ_C 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана.

Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе «Bruker Daltonics MicrOTOF – II», пр-во Германия; метод ионизации – электрораспыление (ESI), температура источника ионизации 180°C, элюент метанол.

Получение *N*-нитроарилпроизводных 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов 3*a–d, f–m* (общая методика). В конической колбе при комнатной температуре растворяли 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он 3 (300 мг, 1 экв) в 3 мл ДМФА. Затем прибавляли к полученному раствору прокаленный K₂CO₃

(1.3 экв) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого при перемешивании прибавляли соответствующий нитрофторбензол **2** (1.1 экв). Нагревали реакционную массу до температуры 50–55°C, далее выдерживали при заданной температуре в атмосфере аргона в течение 20–24 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По истечении указанного времени охлаждали реакционную массу до комнатной температуры. Затем при перемешивании медленно выливали реакционную массу в воду (15 мл) при 10–15°C. Перемешивали образованную суспензию в течение 2 ч при температуре 10–15°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой (2 мл), сушили при 50°C в сушильном шкафу при атмосферном давлении.

5-Нитро-2-[5-оксо-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]бензонитрил (3а). Выход 370 мг (67%), темно-розовый порошок, т.пл. 195–197°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.33 с (3H), 7.28 с (4H), 8.05 д (1H, J 8.8 Гц), 8.72 д (1H, J 8.8 Гц), 9.02 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.70, 113.42, 114.21, 119.59, 128.76, 129.73–131.19 м, 132.39, 139.01, 143.47, 148.77, 156.92, 157.86. Масс-спектр, m/z : 323.0773 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 323.0775.

3-Нитро-4-[5-оксо-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]бензонитрил (3b). Выход 480 мг (87%), бежевый порошок, т.пл. 160–162°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.33 с (3H), 7.28 с (4H), 7.94 д (1H, J 8.3 Гц), 8.42 д.д (1H, J 8.3, 1.9 Гц), 8.85 д (1H, J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.70, 115.17, 116.76, 119.34, 128.77 д (J 8.9 Гц), 130.67, 131.42, 132.94, 139.57, 143.53, 145.54, 156.99, 157.79. Масс-спектр, m/z : 323.0778 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 323.0775.

4-(2,4-Динитрофенил)-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он (3с). Выход 500 мг (86%), темно-бежевый порошок, т.пл. 160–162°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.32 с (3H), 7.29 с (4H), 8.04 д (1H, J 8.8 Гц), 8.74 д (1H, J 7.4 Гц), 8.91 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.68, 119.35, 122.64, 128.73, 129.90, 130.33, 130.68, 133.51, 143.55, 145.45, 148.76, 156.95, 157.75. Масс-спектр, m/z : 343.0671 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_6$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 343.0673.

2-[3-(4-Метоксифенил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]-5-нитробензонитрил (3f). Выход 390 мг (73%), розовый порошок, т.пл. 192–194°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.78 с (3H), 7.01 д (2H, J 8.9 Гц), 7.31 д (2H, J 8.9 Гц), 8.07 д (1H, J 8.8 Гц), 8.72 д.д (1H, J 8.8, 2.7 Гц), 9.01 д (1H, J 2.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.16, 113.49, 114.28 д (J 8.6 Гц), 115.58, 132.45, 130.15–130.97 (м), 139.15, 148.78, 156.99, 157.63, 162.89. Масс-спектр, m/z : 339.0727 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 339.0724.

2-[3-(4-Фторфенил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]-5-нитробензонитрил (3g). Выход 380 мг (70%), темно-розовый порошок, т.пл. 236–238°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.34 т (2H, J 8.8 Гц), 7.43–7.52 м (2H), 8.04 д (1H, J 8.9 Гц), 8.71 д.д (1H, J 8.9, 2.6 Гц), 9.00 д (1H, J 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 113.40, 114.23, 117.48 д (J 22.5 Гц), 119.03, 130.59, 131.85 д (J 9.3 Гц), 132.32, 138.71, 148.80, 156.80, 157.17, 163.67, 166.17. Масс-спектр, m/z : 327.0526 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}_4$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 327.0524.

5-Нитро-2-[5-оксо-3-[4-(пиперидин-1-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]бензонитрил (3h). Выход 440 мг (94%), светло-оранжевый порошок, т.пл. 186–188°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.54 с (6H), 3.21–3.29 м (4H), 6.89 д (2H, J 9.04 Гц), 7.10 д (2H, J 9.04 Гц), 8.08 д (1H, J 9.04 Гц), 8.73 д.д (1H, J 9.04, 2.69 Гц), 9.03 д (1H, J 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.46, 25.50, 48.19, 109.29, 113.58, 114.24, 114.56, 129.74, 130.50 д (J 10.9 Гц), 132.54, 139.59, 148.76, 153.66, 157.14, 157.75. Масс-спектр, m/z : 392.1357 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 392.1354.

4-[3-(4-Метоксифенил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]-3-нитробензонитрил (3i). Выход 450 мг (85%), бежевый порошок, т.пл. 159–161°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.78 с (3H), 7.01 д (2H, J 8.8 Гц), 7.31 д (2H, J 8.9 Гц), 7.96 д (1H, J 8.3 Гц), 8.43 д.д (1H, J 8.3, 1.9 Гц), 8.86 д (1H, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.18, 114.04, 115.17, 115.62, 116.79, 128.91, 130.59, 131.40, 133.00, 139.58, 145.61, 157.03, 162.91. Масс-спектр, m/z : 339.0724 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 339.0724.

4-[3-(4-Фторфенил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил]-3-нитробензонитрил (3j). Выход 470 мг (87%), бежевый порошок, т.пл. 192–194°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.34 т (2H, J 8.9 Гц), 7.42–7.53 м (2H), 7.94 д (1H, J 8.3 Гц), 8.43 д.д (1H, J 8.3, 1.9 Гц), 8.84–8.91 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 115.29, 116.75, 117.54 д (J 22.5 Гц), 118.75, 128.51, 131.51, 131.77 д (J 9.4 Гц), 132.89, 139.69, 145.54, 156.88, 157.07, 163.67, 166.17. Масс-спектр, m/z : 327.0528 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}_4$. $[M + \text{H}]^+$ 327.0525.

3-Нитро-4-{5-оксо-3-[4-(пиперидин-1-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил}бензонитрил (3k). Выход 390 мг (83%), темно-бежевый порошок, т.пл. 172–174°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.55 с (6H), 3.20–3.31 м (4H), 3.27 д (4H, J 4.40 Гц), 6.89 д (2H, J 9.04 Гц), 7.10 д (2H, J 9.04 Гц), 7.98 д (1H, J 8.30 Гц), 8.44 д.д (1H, J 8.30, 1.71 Гц), 8.85 д (1H, J 1.71 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.49, 25.47, 48.23, 109.01, 114.60, 115.03, 116.82, 129.32, 129.73, 131.28, 133.09, 139.49, 145.70, 153.70, 157.66. Масс-спектр, m/z : 392.1355 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$. $[M + \text{H}]^+$ 392.1353.

5-Нитро-2-[5-оксо-3-фенил-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил]бензонитрил (3l). Выход 440 мг (77%), темно-розовый порошок, т.пл. 164–166°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.39 д (2H, J 7.1 Гц), 7.48 т (2H, J 7.7 Гц), 7.61 т (1H, J 7.4 Гц), 8.05 д (1H, J 8.9 Гц), 8.71 д.д (1H, J 8.9, 2.7 Гц), 9.01 д (1H, J 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 113.41, 114.22, 122.48, 128.89, 130.07, 130.53 д (J 8.9 Гц), 132.36, 133.20, 138.93, 148.79, 156.91, 157.85. Масс-спектр, m/z : 309.0621 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$. $[M + \text{H}]^+$ 309.0619.

2-[3-(3-Хлорфенил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил]-5-нитробензонитрил (3m). Выход 340 мг (65%), бледно-розовый порошок, т.пл. 188–190°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.26 д (1H, J 7.8 Гц), 7.49 т.д (1H), 7.58 д (1H, J 1.9 Гц), 7.70 д (1H, J 8.0 Гц), 8.01 д.д (1H, J 8.9, 1.7 Гц), 8.71 д.д (1H, J 8.9, 2.2 Гц), 8.99–9.06 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 113.29, 114.24, 124.39, 127.79, 128.65, 130.58, 132.10, 132.17, 133.27, 134.64, 138.42, 148.80, 156.65, 156.85. Масс-спектр, m/z : 343.0228 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_4$. $[M + \text{H}]^+$ 343.0229.

Получение N-(нитроарил)производных 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онов 5a–j (общая методика). В конической колбе при комнатной температуре растворяли 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он **4** (300 мг, 1 экв) в 3 мл ДМФА. Затем прибавляли к полученному раствору прокаленный K_2CO_3 (1.3 экв) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого при перемешивании прибавляли соответствующий нитрофторбензол (1.1 экв). Далее выдерживали реакционную массу при комнатной температуре в течение 20–24 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. При перемешивании медленно выливали реакционную массу в воду (15 мл). Перемешивали образованную суспензию при температуре 15–20°C в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой (2 мл), сушили при 50°C в сушильном шкафу при атмосферном давлении.

2-[5-(4-Метоксифенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]-5-нитробензонитрил (5a). Выход 360 мг (68%), оранжевый порошок, т.пл. 223–225°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.87 с (3H), 7.19 д (2H, J 7.1 Гц), 7.87 д (2H, J 7.4 Гц), 8.27 д (1H, J 9.2 Гц), 8.67 д (1H, J 9.2 Гц), 8.86 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.42, 106.65, 115.25, 115.67, 115.90, 124.37, 128.72, 129.55, 131.12, 141.92, 146.20, 150.76, 154.80, 163.73. Масс-спектр, m/z : 339.0722 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$. $[M + \text{H}]^+$ 339.0724.

3-(2,4-Динитрофенил)-5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (5b). Выход 530 мг (96%), светло-коричневый порошок, т.пл. 170–172°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.86 с (3H), 7.15 д (2H, J 7.9 Гц), 7.83 д (2H, J 8.4 Гц), 8.15 д (1H, J 9.0 Гц), 8.70 д (1H, J 8.1 Гц), 8.84 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.28, 115.13, 115.65, 122.10, 126.88, 128.61, 129.28, 132.63, 142.01, 146.11, 150.75, 155.44, 163.38. Масс-спектр, m/z : 359.0624 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_7$. $[M + \text{H}]^+$ 359.0622.

5-Нитро-2-[2-оксо-5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]бензонитрил (5c). Выход 470 мг (85%), оранжевый порошок, т.пл. 212–214°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.41 с (3H), 7.45 д (2H, J 7.9 Гц), 7.81 д (2H, J 7.8 Гц), 8.25 д (1H, J 9.2 Гц), 8.67 д (1H, J 9.4 Гц), 8.87 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ ,

м.д.: 21.91, 105.67, 115.62, 120.56, 123.70, 126.55, 129.87, 130.76, 131.53, 141.76, 143.77, 145.61, 150.76, 154.31. Масс-спектр, m/z : 323.0778 $[M + H]^+$. $C_{16}H_{10}N_4O_4$. $[M + H]^+$ 323.0775.

5-Нитро-2-[2-оксо-5-фенил-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]бензонитрил (5d). Выход 390 мг (86%), оранжевый порошок, т.пл. 188–190°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.61–7.73 м (3H), 7.92 д (2H, J 7.4 Гц), 8.26 д (1H, J 9.2 Гц), 8.64–8.72 м (1H), 8.87 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 105.76, 115.59, 123.35, 123.77, 126.58, 129.42, 129.91, 130.22, 131.54, 133.40, 141.71, 145.69, 150.77, 154.19. Масс-спектр, m/z : 309.0622 $[M + H]^+$. $C_{15}H_8N_4O_4$. $[M + H]^+$ 309.0619.

4-[5-(4-Хлорфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]-3-нитробензонитрил (5e). Выход 460 мг (88%), зеленый порошок, т.пл. 244–246°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.71 д (2H, J 8.7 Гц), 7.91 д (2H, J 8.7 Гц), 8.08 д (1H, J 8.5 Гц), 8.39 д.д (1H, J 8.43, 1.83 Гц), 8.76 д (1H, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 112.04, 117.16, 122.04, 126.95, 128.45, 130.41, 130.71, 138.19, 138.46, 142.57, 154.54. Масс-спектр, m/z : 343.0229 $[M + H]^+$. $C_{15}H_7ClN_4O_4$. $[M + H]^+$ 343.0228.

2-[5-(4-Фторфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]-5-нитробензонитрил (5f). Выход 440 мг (81%), оранжевый порошок, т.пл. 202–204°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.50 т (2H, J 8.6 Гц), 7.98 д.д (2H, J 8.2, 5.6 Гц), 8.25 д (1H, J 9.1 Гц), 8.67 д.д (1H, J 9.0, 2.3 Гц), 8.86 д (1H, J 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 105.71, 115.57, 117.61 д (J 22.7 Гц), 119.99, 123.73, 129.38 д (J 9.4 Гц), 129.91, 131.54, 141.64, 145.68, 150.70, 153.50, 163.91, 166.41. Масс-спектр, m/z : 327.0528 $[M + H]^+$. $C_{15}H_7FN_4O_4$. $[M + H]^+$ 327.0524.

4-[5-(4-Фторфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]-3-нитробензонитрил (5g). Выход 470 мг (87%), светло-зеленый порошок, т.пл. 239–241°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.48 т (2H, J 8.7 Гц), 7.96 д.д (2H, J 8.6, 5.3 Гц), 8.08 д (1H, J 8.5 Гц), 8.39 д (1H, J 8.5 Гц), 8.75 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 111.97, 117.17, 117.56 д (J 22.6 Гц), 119.79, 126.92, 129.49 д (J 9.4 Гц), 130.69, 131.29, 138.43,

142.56, 150.75, 154.59, 163.93, 166.44. Масс-спектр, m/z : 327.0523 $[M + H]^+$. $C_{15}H_7FN_4O_4$. $[M + H]^+$ 327.0524.

Метил-2-[5-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]-5-нитробензоат (5h). Выход 480 мг (81%), светло-розовый порошок, т.пл. 110–112°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.85 с (3H), 7.45 т (2H, J 8.7 Гц), 7.92–8.03 м (3H), 8.52–8.55 м (1H), 8.56–8.61 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 53.77, 117.48 д (J 22.5 Гц), 119.98, 126.22, 126.44–126.81 м, 128.32, 129.26 д (J 9.2 Гц), 138.41, 146.50, 151.15, 153.95, 163.81, 165.08, 166.31. Масс-спектр, m/z : 360.0629 $[M + H]^+$. $C_{16}H_{10}FN_3O_6$. $[M + H]^+$ 360.0627.

4-[5-(4-Фторфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]-3-нитробензамид (5i). Выход 490 мг (86%), светло-зеленый порошок, т.пл. 263–265°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.47 т (2H, J 8.3 Гц), 7.76 с (1H), 7.92–8.03 м (3H), 8.27–8.43 м (2H), 8.58 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 117.50 д (J 22.6 Гц), 119.94, 125.26, 127.00, 129.35 д (J 9.4 Гц), 129.85, 133.77, 135.34 д (J 10.3 Гц), 142.77 д (J 7.8 Гц), 151.02, 154.31, 163.82, 165.54, 166.31. Масс-спектр, m/z : 345.0632 $[M + H]^+$. $C_{15}H_9FN_4O_5$. $[M + H]^+$ 345.0630.

4-[5-(4-Хлорфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]-3-нитробензамид (5j). Выход 530 мг (96%), светло-зеленый порошок, т.пл. 269–271°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.70 д (2H, J 8.2 Гц), 7.80 с (1H), 7.91 д (2H, J 8.2 Гц), 7.99 д (1H, J 8.4 Гц), 8.33–8.41 м (2H), 8.58 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 122.22, 125.27, 127.10, 128.36, 129.81, 130.38, 133.79, 135.47, 138.00, 142.83, 150.98, 154.27, 165.55. Масс-спектр, m/z : 361.0335 $[M + H]^+$. $C_{15}H_9ClN_4O_5$. $[M + H]^+$ 361.0334.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированы возможности *N*-арилирования 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онов в условиях классического активированного ароматического нуклеофильного замещения.

Показана значительно бóльшая активность 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онов в сравнении с их 1,2,4-изомерами, что позволяет проводить реакцию *N*-арилирования 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онов

уже при комнатной температуре в системе K_2CO_3 –ДМФА, в том числе с использованием электронодефицитных хлораренов.

Найдены оптимальные условия синтеза *N*-(нитроарил)производных 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов: среда K_2CO_3 –ДМФА, температура 50–55°C, время – 20–24 ч, атмосфера аргона, арилирующие агенты – нитрофторарены, активированные сильными электроноакцепторными заместителями, такими как нитро- или цианогруппа.

Предложенный метод отличается простотой выделения целевых соединений и, зачастую, не требует их очистки. В результате синтезировано 16 новых *N*-(нитроарил)производных 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов с выходами 65–96%.

Полученные соединения представляют интерес для исследований их противовирусной и противораковой активности, а также как прекурсоры для синтеза соответствующих *N*-(ариламино)замещенных соединений – перспективных кандидатов на роль органических люминофоров и хелатирующих агентов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (Грант № 22-23-20158). Авторы благодарят Центр химического анализа и исследований материалов и Центр методов рентгеновской дифракции Исследовательского парка Санкт-Петербургского государственного университета за проведение масс-спектрометрического анализа.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шетнев Антон Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4389-461X>

Константинова Анна Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4799-258X>

Волобуева Александрина, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-852X>

Корсаков Михаил Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5604-5334>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moser P.C., Bergis O.E., Jegham S., Lochead A., Duconseille E., Terranova J.P., Caille D., Berque-Bestel I., Lezoualc H.F., Fischmeister R., Dumuis A., Bockaert J., George P., Soubrié P., Scatton B. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, 302, 731–741. doi 10.1124/jpet.102.034249
2. Shah S.K., He S., Guo L., Truong Q., Qi H., Du W., Lai Z., Liu J., Jian T., Hong Q., Dobbelaar P., Ye Z., Sherer E., Feng Z., Yu Y., Wong F., Samuel K., Madiera M., Karanam B.V., Reddy V.B., Mitelman S., Tong S.X., Chicchi G.G., Tsao K.L., Trusca D., Feng Y., Wu M., Shao Q., Trujillo M.E., Eiermann G.J., Li C., Pachanski M., Fernandez G., Nelson D., Bunting P., Morissette P., Volksdorf S., Kerr J., Zhang B.B., Howard A.D., Zhou Y.P., Pasternak A., Nargund R.P., Hagmann W. K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 513–517. doi 10.1021/ml500514w
3. Baker W.L., White W.B. *Ann. Pharmacother.* **2011**, 45, 1506–1515. doi 10.1345/aph.1Q468
4. Haffar O., Dubrovsky L., Lowe R., Berro R., Kashanchi F., Godden J., Vanpouille C., Bajorath J., Bukrinsky M. *J. Virol.* **2005**, 79, 13028–13036. doi 10.1128/JVI.79.20.13028-13036.2005.
5. Ohmoto K., Okuma M., Yamamoto T., Kijima H., Sekioka T., Kitagawa K., Yamamoto S., Tanaka K., Kawabata K., Sakata A., Imawaka H., Nakai H., Toda M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1307–1323. doi 10.1016/s0968-0896(01)00007-4
6. Bi F., Song D., Qin Y., Liu X., Teng Y., Zhang N., Zhang P., Zhang N., Ma S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 3179–3193. doi 10.1016/j.bmc.2019.06.010
7. Marvadi S.K., Krishna V.S., Sinagubova E.O., Volobueva A.S., Esaulkova Y.L., Muryleva A.A., Tentler D.G., Sriram D., Zarubaev V.V., Kantevari S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 2664–2669. doi 10.1016/j.bmcl.2019.07.040
8. Yue E.W., Sparks R., Polam P., Modi D., Douty B., Wayland B., Glass B., Takvorian A., Glenn J., Zhu W., Bower M., Liu X., Leffert L., Wang Q., Bowman K.J., Hansbury M.J., Wei M., Li Y., Wynn R., Burn T.C., Koblish H.K., Fridman J.S., Emm T., Scherle P.A., Metcalf B., Combs A.P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8, 486–491. doi 10.1021/acsmchemlett.6b00391
9. Phakhodee W., Duangkamol C., Wiriya N., Pattarawarapan M. *RSC Adv.* **2018**, 8, 38281–38288. doi 10.1039/C8RA08207C
10. Zhou L., Li H., Zhang W., Wang L. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 4822–4825. doi 10.1039/C8CC00124C
11. Sauer J., Mayer K.K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 325–330. doi 10.1016/s0040-4039(01)98754-4

12. Soldatova N., Semenov A., Geyl K., Baykov S., Shetnev A., Konstantinova A., Korsakov M., Yusubov M., Postnikov P. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1–12. doi 10.1002/adsc.202100426
13. Baykov S., Sharonova T., Shetnev A., Rozhkov S., Kalinin S., Smirnov A. *Tetrahedron*. **2017**, 73, 945–951. doi 10.1016/j.tet.2017.01.007
14. Musser J.H., Brown R.E., Love B., Bailey K., Jones H., Kahen, R., Huang F., Khandwala A., Leibowitz M., Sonnino-Goldman P., Donigi-Ruzza D. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 121–125. doi 10.1021/jm00368a004
15. Van der Linden L., Vives-Adrian L., Selisko B., Ferrer-Orta C., Liu X., Lanke K., Ulferts R., De Palma A.M., Tanchis F., Goris N., Lefebvre D., De Clercq K., Leysen P., Lacroix C., Purstinger G., Coutard B., Canard B., Boehr D.D., Arnold J.J., Cameron C.E., Verdaguer N., Neyts J., van Kuppeveld F.J. *PLoS Pathog.* **2015**, 11, 1–23. doi 10.1371/journal.ppat.1004733
16. Hughes G., Bryce M.R. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 94–107. doi 10.1039/B413249C

N-Arylation of 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazolones under the Conditions of Activated Aromatic Nucleophilic Substitution

A. S. Konstantinova^{a, b, *}, A. A. Shetnev^{a, **}, A. S. Volobueva^c, and M. K. Korsakov^b

^a Pharmaceutical Technology Transfer Center, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, ul. Respublikanskaya, 108/1, Yaroslavl, 150000 Russia

^b Russian State University named after A.N. Kosygin (Technology. Design. Art), ul. Malaya Kaluzhskaya, 1, Moscow, 119071 Russia

^c Saint Petersburg Pasteur Institute, ul. Mira, 14, Saint Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: a.konstantinova@yspu.org

**e-mail: a.shetnev@list.ru

Received September 13, 2022; revised September 23, 2022; accepted September 24, 2022

The possibilities of *N*-arylation of 1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ones and 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ones with various electron-deficient chloro- and fluorine-substituted nitroarenes under the conditions of classical activated nucleophilic substitution were studied. A significant difference was shown in the reactivity of 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazolones in *N*-arylation reactions. Methods for the synthesis of *N*-nitroaryl derivatives have been developed. 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazolones, providing yields of target products with sufficient purity and good yields at the level of 65–96%.

Keywords: heterocycles, 1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ones, 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one, *N*-arylation, *N*-(nitroaryl) derivatives, classical activated nucleophilic substitution

СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БЕНЗОДИОКСОЛЗАМЕЩЕННЫХ 4-СПИРОЦИКЛОАЛКАН(ТЕТРАГИДРОПИРАН)- 6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

© 2023 г. Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, А. А. Агекян*, Г. А. Паносян,
Г. С. Мкртчян, Р. Е. Мурадян

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

Поступила в редакцию 05.10.2022 г.

После доработки 18.10.2022 г.

Принята к публикации 19.10.2022 г.

Реакцией [1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан]метил- и [4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламинов с хлорангидридом бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты синтезированы N-замещенные бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамиды. Циклизацией последних хлорокисью фосфора получены дигидроизохинолины, восстановленные боргидридом натрия до соответствующих 4-спирозамещенных тетрагидроизохинолинов, метилированием которых по Эшвайлеру–Кларку выделены N-метильные производные. Конденсацией вышеуказанных аминов с бензо[d][1,3]диоксол-5-карбальдегидом синтезированы основания Шиффа. Восстановлением последних боргидридом натрия получены соответствующие вторичные амины – нециклические аналоги тетрагидроизохинолинов, которые в условиях реакции Эшвайлера–Кларка подвергаются циклизации с образованием N-бензодиоксолметилзамещенных тетрагидроизохинолинов. Большинство синтезированных соединений проявляет слабую антиаритмическую активность.

Ключевые слова: бензо[d][1,3]диоксол, [1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан]метиламин, основания Шиффа, тетрагидроизохинолины, восстановление, циклизация

DOI: 10.31857/S051474922311006X, **EDN:** NGKKRV

ВВЕДЕНИЕ

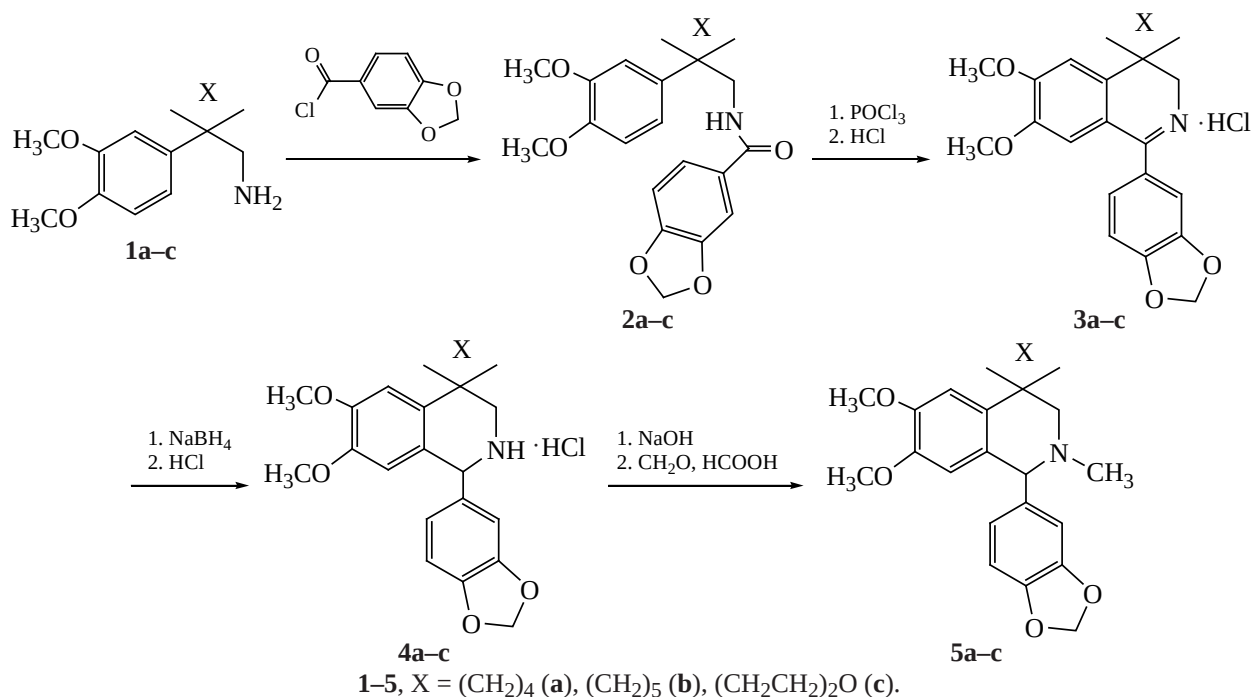
Гетероциклическая система изохинолина содержит наиболее распространенные фармакофорные фрагменты биологически активных соединений и поэтому является объектом пристального внимания [1–3]. В то же время структура бензо[d][1,3]диоксола также входит в состав как многих алкалоидов, так и синтетических препаратов, обладающих широким спектром биологического действия [4, 5]. Сочетание в одной молекуле вышеуказанных фрагментов приводит к соединениям с высокой степенью биологической активности [6]. Настоящая работа посвящена синтезу новых

полифункциональных производных дигидро- и тетрагидроизохинолинов, содержащих различные спирозаместители (циклопентановый, циклогексановый, тетрагидропирановый) в положении 4 и бензодиоксоловый фрагмент в положениях 1 или 2 гетероциклического кольца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве ключевых соединений в синтезе намеченных структур использованы 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил(циклогексил)- и [4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метанамины **1a–c** [7–9].

Схема 1



Ацилированием аминов **1a–c** хлорангидридом бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты в присутствии пиридина получены соответствующие амиды **2a–c** с выходами 70–80%. Циклизацией последних хлорокисью фосфора по реакции Бишлера–Напиральского синтезированы производные 3,4-дигидроизохинолинов, охарактеризованные в виде гидрохлоридов **3a–c**, в ИК спектрах которых отсутствуют полосы поглощения амидных групп, а в ЯМР ¹H спектрах наблюдается присутствие 2 ароматических протонов вместо 3 в исходных амидах. Гидрированием гидрохлоридов **3a–c** боргидридом натрия в метанольном растворе выделены маслообразные основания, которые действием эфирного раствора хлористого водорода переведены в гидрохлориды 4-спирозамещенных 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов **4a–c**. Реакцией оснований, полученных действием на гидрохлориды **4a–c** 10%-ного водного раствора NaOH, с формалином и муравьиной кислотой синтезированы соответствующие *N*-метилзамещенные тетрагидроизохинолины **5a–c** (схема 1).

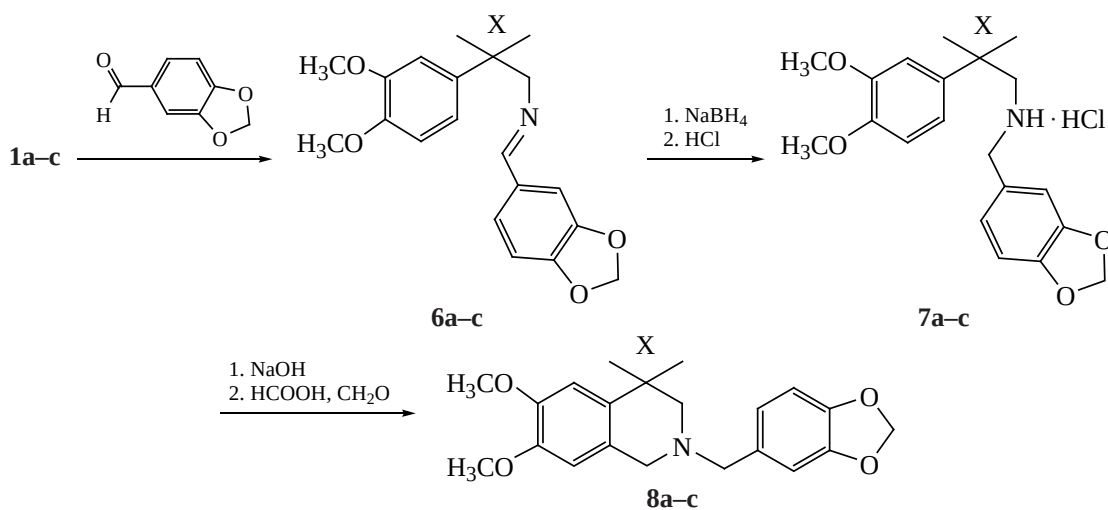
Для изучения связи структура–активность были получены также нециклические аналоги тетрагидроизохинолинов. С этой целью осуществ-

лена конденсация аминов **1a–c** с бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбальдегидом (пиперонал) в сухом бензоле с водоотделителем в аппарате Дина–Старка, в результате которой были выделены основания Шиффа **6a–c**. Восстановлением последних боргидридом натрия получены соответствующие нециклические аналоги тетрагидроизохинолинов, охарактеризованные в виде гидрохлоридов **7a–c**. Исследована реакция Эшвайлера–Кларка и для вторичных аминов, полученных действием на гидрохлориды **7a–c** 10%-ного водного раствора NaOH. Однако в результате реакции аминов со смесью формалина и муравьиной кислоты вместо ожидаемых продуктов метилирования по азоту выделены продукты циклизации в *N*-бензодиоксолметилзамещенные тетрагидроизохинолины **8a–c**, что доказано отсутствием сигналов поглощения метильной группы у атома азота и наличием в спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений 2 ароматических протонов вместо 3 в исходных аминах (схема 2).

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Изучено антиаритмическое действие полученных соединений на хлоридкальциевой модели нарушений сердечного ритма у наркотизированных

Схема 2



6–8, X = (CH₂)₄ (a), (CH₂)₅ (b), (CH₂CH₂)₂O (c).

крыс линии Вистар обоего пола, массой тела 180–230 г [10]. Исследования осуществлены в соответствии с общепринятыми нормативными документами и руководящими принципами, регулирующими использование животных в научных целях (Directive 2010/63/EU, Animal Research: Reporting of *in vivo* Experiments; International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals 2012; ARRIVE guidelines). При этом были предприняты все усилия, чтобы минимизировать страдания животных.

Антиаритмическое действие веществ оценивали по их способности восстанавливать нормальный синусовый ритм, предупреждать гибель животных при использовании аритмогена (кальция хлорид, 200 мг/кг внутривенно). Выраженную активность на данной модели аритмии проявляли производные дигидроизохинолина, содержащие в положении 4 цикlopentanовый (**3a**) и циклогексановый (**3b**) заместители. При внутривенном введении аритмогена в дозе 5 мг/кг указанные соединения предупреждали гибель подопытных животных от фибрилляции сердца в 66.7 и 71.4% опытов соответственно. Восстановление синусового ритма наблюдалось через 2–3 мин после применения аритмогена (без развития фибрилляции сердца). Наблюдалась также слабая антиаритмическая активность у производного тетрагидроизохинолина **4b**, содержащего в положении 4 циклогексановый заместитель, которое предупреждало гибель подопытных крыс в 40% опытов, восстановли-

вая нормальный синусовый ритм через 3–4 мин после применения аритмогена. В контрольных опытах наблюдалась 90–100% гибель животных в результате фибрилляции сердца через 30–40 с. Остальные соединения не проявляли выраженного антиаритмического действия на данной модели аритмии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Boëtius» (Германия). ТСХ проведена на пластинах Silufol UV–254, подвижная фаза для соединений **2a–c**, **5a–c**, **6a–c** и **8a–c** бензол–ацетон, 2:1, а для гидрохлоридов **3a–c**, **4a–c** и **7a–c** бензол–ацетон, 2:1, пары аммиака, проявитель – пары йода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту «х.ч.».

[1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил]метиламин (1a) получен по методике [7].

[1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил]метиламин (1b) получен по методике [8].

[4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламин (1c) получен по методике [9].

N-Замещенные бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамида 2а–с (общая методика). К смеси 0.03 моль соответствующего амина **1а–с** и 2.4 г (0.03 моль) безводного пиридина в 50 мл сухого бензола при перемешивании прибавляли по каплям 5.54 г (0.03 моль) хлорангидрида бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты в 30 мл сухого бензола и кипятили 4 ч. После охлаждения смесь обрабатывали 5%-ным раствором HCl, водой, затем 5%-ным раствором NaOH и снова водой до нейтральной реакции. Отгоняли бензол, остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали из эфира.

N-{{1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил}-метил}бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (2а). Получен из 7.0 г амина **1а**. Выход 9.0 г (78.3%), т.пл. 146–148°C, R_f 0.46. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3276 (NH), 1664 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.64–1.92 м (6H) и 2.03–2.14 м (2H, CH₂), 3.54 д (2H, NCH₂, J 6.3 Гц), 3.68 с (3H, OCH₃), 3.72 с (3H, OCH₃), 6.00 с (2H, OCH₂O), 6.67–6.73 м [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 6.75 д (1H, J 7.9 Гц), 6.98 д.д (1H, J 7.9, 1.6 Гц) и 7.23 д (1H, C₆H₃, J 1.6 Гц), 7.32 т (1H, NH, J 6.3 Гц). Найдено, %: C 68.82; H 6.48; N 3.59. C₂₂H₂₅NO₅. Вычислено, %: C 68.91; H 6.57; N 3.65.

N-{{1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил}-метил}бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (2б). Получен из 7.48 г амина **1б**. Выход 9.1 г (76.5%), т.пл. 121–122°C, R_f 0.42. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300 (NH), 1660 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.30–1.68 м (8H) и 2.02–2.12 м (2H, CH₂), 3.30 д (2H, NCH₂, J 6.3 Гц), 3.78 с (3H, OCH₃), 3.79 с (3H, OCH₃), 6.01 с (2H, OCH₂O), 6.78 д (1H, C₆H₃, J 8.1 Гц), 6.79–6.88 м [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 7.16 т (1H, NH, J 6.3 Гц), 7.22 д (1H, J 1.8 Гц) и 7.26 д.д (1H, C₆H₃, J 8.1, 1.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.6(2C), 25.9, 33.1(2C), 42.6, 50.5, 55.1, 55.3, 100.9, 106.9, 107.4, 111.4, 111.6, 118.9, 121.5, 128.8, 136.7, 146.8, 146.9, 148.6, 149.1, 165.0. Найдено, %: C 69.43; H 6.78; N 3.47. C₂₃H₂₇NO₅. Вычислено, %: C 69.50; H 6.85; N 3.52.

N-{{4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4ил}метил}бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (2с). Получен из 7.54 г амина **1с**. Выход 8.7 г (72.5%), т.пл. 140–142°C, R_f 0.41. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3290 (NH), 1662 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.83–2.05 м (4H, CH₂), 3.41 д (2H,

NCH₂, J 6.4 Гц), 3.47–3.54 м (2H) и 3.68–3.74 м (2H, OCH₂), 3.78 с (3H, OCH₃), 3.80 с (3H, OCH₃), 6.02 с (2H, OCH₂O), 6.76–6.86 м (4H) и 7.24–7.31 м (2H_{аром}), 7.39 т (1H, NH, J 6.4 Гц). Найдено, %: C 66.08; H 6.18; N 3.41. C₂₂H₂₅NO₆. Вычислено, %: C 66.15; H 6.31; N 3.51.

Гидрохлориды дигидроизохинолинов 3а–с (общая методика). К раствору 0.02 моль амида **2а–с** в 100 мл сухого толуола прибавляли при встряхивании 30 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора. Смесь кипятили 6 ч, отгоняли растворитель, к остатку прибавляли водный раствор аммиака до pH 8.0, продукт экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты промывали водой, сушили над сернокислым натрием и действием на эфирные растворы оснований эфирным раствором хлористого водорода получали соответствующие гидрохлориды, которые перекристаллизовывали из этанола.

Гидрохлорид 1'-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-3'-H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентана] (3а). Получен из 7.67 г амида **2а**. Выход 5.0 г (62.5%), т.пл. 193–194°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.86–1.99 м (8H, CH₂), 3.72 уш.с (2H, NCH₂), 3.75 с (3H, OCH₃), 4.03 с (3H, OCH₃), 6.22 с (2H, OCH₂O), 6.96 с (1H) и 7.06 с (1H, C₆H₂), 7.10 д (1H, J 8.0 Гц), 7.35 д.д (1H, J 8.0, 1.9 Гц) и 7.37 д (1H, C₆H₃, J 1.9 Гц); 11.62 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 65.68; H 5.96; Cl 8.75; N 3.53. C₂₂H₂₃NO₄·HCl. Вычислено, %: C 65.75; H 6.02; Cl 8.82; N 3.49.

Гидрохлорид 1'-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-3'-H-спиро[изохинолин-1,4'-циклогексана] (3б). Получен из 7.95 г амида **2б**. Выход 4.7 г (56.5%), т.пл. 210–211°C, R_f 0.41. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.34–2.07 м (10H, CH₂), 3.35 уш.с (2H, NCH₂), 3.79 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 6.18 с (2H, OCH₂O), 6.92 с (1H) и 7.04 с (1H, C₆H₂), 7.15 д (1H, J 8.1 Гц), 7.36 д.д (1H, J 8.1, 2.0 Гц) и 7.40 д (1H, C₆H₃, J 2.0 Гц), 12.34 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 66.35; H 6.21; Cl 8.49; N 3.28. C₂₃H₂₅NO₄·HCl. Вычислено, %: C 66.42; H 6.30; Cl 8.52; N 3.37.

Гидрохлорид 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3H-спиро[изохинолин-4,4'-пирана] (3с). Получен из 7.98 г амида **2с**. Выход 4.4 г (52.6%), т.пл. 218–

220°C, R_f 0.39. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.54–1.66 м (2H) и 2.09–2.25 м (2H, CH_2), 3.26 уш.с (2H, NCH_2), 3.43–3.52 м (2H) и 3.76–3.84 м (2H, OCH_2), 3.92 с (3H, OCH_3), 4.05 с (3H, OCH_3), 6.20 с (2H, OCH_2O), 6.98 с (1H) и 7.10 с (1H, C_6H_2), 7.18 д (1H, J 8.1 Гц), 7.36 д.д (1H, J 8.1, 1.6 Гц) и 7.41 д (1H, C_6H_3 , J 1.6 Гц), 12.90 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 63.09; H 5.73; Cl 8.35; N 3.27. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 63.23; H 5.79; Cl 8.48; N 3.35.

Гидрохлориды тетрагидроизохинолинов 4а–с (общая методика). К раствору 0.008 моль гидрохлорида **3а–с** в 100 мл сухого метанола при перемешивании и при температуре 0–4°C небольшими порциями прибавляли 1.9 г (0.05 моль) NaBH_4 . Перемешивание продолжали еще 2 ч при комнатной температуре. Отгоняли растворитель, к остатку прибавляли 50 мл воды, продукт экстрагировали бензолом, бензольные вытяжки промывали водой, сушили над сернокислым натрием. Отгоняли бензол и действием на эфирные растворы оснований эфирным раствором хлористого водорода получали соответствующие гидрохлориды, которые перекристаллизовывали из ацетона.

Гидрохлорид 1'-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентана] (4а). Получен из 3.22 г дигидроизохинолина **3а**. Выход 2.2 г (68.1%), т.пл. 243–245°C, R_f 0.43. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.76–2.16 м (8H, CH_2), 3.01 уш.с (2H, NCH_2), 3.63 с (3H, OCH_3), 3.83 с (3H, OCH_3), 5.52 уш.с (1H, NCH), 6.04 с (2H, OCH_2O), 6.27 с (1H), 6.78 с (1H), 6.82–6.83 м (2H) и 6.85 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1.2 Гц), 9.42 уш.с (1H, NH), 11.23 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 65.31; H 6.41; Cl 8.69; N 3.41. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 65.42; H 6.49; Cl 8.78; N 3.47.

Гидрохлорид 1'-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклогексана] (4б). Получен из 3.33 г дигидроизохинолина **3б**. Выход 2.3 г (68.8%), т.пл. 238–240°C, R_f 0.38. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31–1.98 м (10H, CH_2), 3.17 уш.с (2H, NCH_2), 3.62 с (3H, OCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 5.52 уш.с (1H, NCH), 6.04 с (2H, OCH_2O), 6.31 с (1H) и 6.98 с (1H, C_6H_2), 6.74 д.д (1H, J 8.0, 1.9 Гц), 6.83 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц) и 6.85 д (1H, J 8.0 Гц), 9.45 уш.с (1H, NH), 11.62 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2, 21.3, 24.6, 35.0, 35.7, 36.7, 43.1, 55.2, 55.4,

57.2, 101.1, 107.6, 109.0, 110.0, 110.3, 122.4, 124.1, 129.9, 134.3, 147.2, 147.5, 147.7, 148.9. Найдено, %: C 65.93; H 6.67; Cl 8.42; N 3.31. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 66.10; H 6.75; Cl 8.48; N 3.35.

Гидрохлорид 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6,7-диметокси-2,2',3,3',5,6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пирана] (4с). Получен из 3.34 г дигидроизохинолина **3с**. Выход 2.2 г (65.5%), т.пл. 227–228°C, R_f 0.40. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.47–1.59 м (2H) и 1.85–2.03 м (2H, CH_2), 3.12 уш.с (2H, NCH_2), 3.51–3.58 м (2H) и 3.65–3.73 м (2H, OCH_2), 3.85 с (3H, OCH_3), 3.90 с (3H, OCH_3), 5.55 уш.с (1H, NCH), 6.03 с (2H, OCH_2O), 6.35 с (1H), 6.75–6.79 м (2H), 6.82–6.84 м (1H) и 6.98 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 9.65 уш.с (1H, NH), 11.90 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 62.85; H 6.15; Cl 8.32; N 3.21. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 62.93; H 6.24; Cl 8.44; N 3.34.

Тетрагидроизохинолины 5а–с (общая методика). Смесь 0.005 моль амина, полученного из гидрохлорида тетрагидроизохинолина **4а–с**, 5 мл 30%-ного формалина и 5 мл 85%-ной муравьиной кислоты нагревали на масляной бане (140°C) 2 ч. После охлаждения прибавляли 20 мл воды, подщелачивали 10%-ным водным раствором NaOH и экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой, сушили сернокислым магнием и отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали из гексана.

1'-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-2'-метил-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан] (5а). Получен из 1.84 г амина, выделенного из гидрохлорида **4а**. Выход 1.3 г (68.4%), т.пл. 140–142°C, R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.50–1.93 м (6H), 1.99–2.12 м (1H) и 2.28–2.41 м (1H, CH_2), 2.12 с (3H, NCH_3), 2.32 д (1H, J 11.3 Гц) и 2.66 д (1H, NCH_2 , J 11.3 Гц), 3.51 с (3H, OCH_3), 3.76 с (3H, OCH_3), 3.97 с (1H, CH), 5.94 с (2H, OCH_2O), 6.00 с (1H) и 6.65 с (1H, C_6H_2), 6.63 д (1H, J 2.0 Гц), 6.70 д (1H, J 7.8 Гц) и 6.75 д.д (1H, C_6H_3 , J 7.8, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.0, 25.7, 38.8, 41.7, 43.9, 45.5, 55.1, 55.2, 63.5, 70.7, 100.2, 106.6, 108.4, 108.5, 111.4, 122.0, 130.0, 135.6, 137.8, 146.1, 146.6, 147.2, 147.6. Найдено, %: C 72.23; H 7.09; N 3.58. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.42; H 7.13; N 3.67.

1'-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-2'-метил-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохино-

лин-1,4'-циклогексан] (**5b**). Получен из 1.91 г амина, выделенного из гидрохлорида **4b**. Выход 1.3 г (65.7%), т.пл. 102–104°C, R_f 0.55. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34–2.02 м (10H, CH_2), 2.14 с (3H, NCH_3), 2.28 д (1H, J 11.2 Гц) и 3.22 д (1H, NCH_2 , J 11.2 Гц), 3.50 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 3.96 с (1H, CH), 5.92 с (2H, OCH_2O), 6.03 с (1H) и 6.62 с (1H, C_6H_2), 6.68 д.д (1H, J 7.8, 1.9 Гц), 6.73 д (1H, J 7.8 Гц) и 6.81 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3, 21.7, 25.4, 35.6, 36.8, 36.9, 44.3, 55.0, 55.3, 58.5, 71.2, 100.2, 106.6, 108.4, 108.5, 111.6, 122.1, 130.2, 136.1, 137.7, 146.1, 146.6, 147.1, 147.3. Найдено, %: C 72.71; H 7.22; N 3.43. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.89; H 7.39; N 3.54.

1-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6,7-диметокси-2-метил-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран] (5c). Получен из 1.92 г амина, выделенного из гидрохлорида **4c**. Выход 1.2 г (60.3%), т.пл. 111–112°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.45–1.58 м (2H) и 1.83–2.01 м (2H, CH_2), 2.15 с (3H, NCH_3), 2.38 д (1H, J 11.4 Гц) и 2.72 д (1H, NCH_2 , J 11.4 Гц), 3.51–3.56 м (2H) и 3.62–3.71 м (2H, OCH_2), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 3.97 с (1H, CH), 6.02 с (2H, OCH_2O), 6.12 с (1H) и 6.63 с (1H, C_6H_2), 6.68 д (1H, J 2.0 Гц), 6.73 д (1H, J 8.1 Гц) и 6.78 д.д (1H, C_6H_3 , J 8.1, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.2, 36.2 (2C), 43.9, 55.1, 55.4, 58.5, 62.8 (2C), 70.5, 100.1, 107.6, 108.4, 109.2, 111.4, 122.0, 129.9, 134.3, 137.8, 146.1, 146.6, 147.2, 147.7. Найдено, %: C 69.28; H 6.77; N 3.43. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 69.50; H 6.85; N 3.52.

Основания Шиффа 6a–c (общая методика). Смесь 0.02 моль амина **1a–c** и 3.0 г (0.02 моль) бензо[d][1,3]диоксол-5-карбальдегида в 100 мл сухого бензола кипятили с водоотделителем 4 ч. Отгоняли бензол, остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали из эфира.

N-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилден)-1-[1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил]метиламин (6a). Получен из 4.7 г амина **1a**. Выход 6.2 г (84.4%), т.пл. 82–84°C, R_f 0.47. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.66–1.94 м (6H) и 2.04–2.15 м (2H, CH_2), 3.53 д (2H, NCH_2 , J 1.1 Гц), 3.69 с (3H, OCH_3), 3.74 с (3H, OCH_3), 6.02 с (2H, OCH_2O), 6.68–6.74 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 6.77 д (1H, J 7.9 Гц), 6.97 д.д (1H, J 7.9, 1.5 Гц) и 7.22 д (1H, C_6H_3 , J 1.5 Гц), 7.78 т (1H, NCH , J 1.1 Гц). Найдено, %: C 71.85; H 6.73;

N 3.68. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 71.91; H 6.86; N 3.81.

N-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилден)-1-[1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил]метиламин (6b). Получен из 5.0 г амина **1b**. Выход 5.9 г (77.3%), т.пл. 96–97°C, R_f 0.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32–1.71 м (8H) и 2.06–2.15 м (2H, CH_2), 3.56 д (2H, NCH_2 , J 1.3 Гц), 3.73 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 6.04 с (2H, OCH_2O), 6.72–6.78 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 6.80 д (1H, J 8.1 Гц), 7.25 д.д (1H, J 8.1, 1.7 Гц) и 7.27 д (1H, C_6H_3 , J 1.7 Гц), 7.76 т (1H, NCH , J 1.3 Гц). Найдено, %: C 72.27; H 7.02; N 3.59. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.42; H 7.13; N 3.67.

N-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилден)-1-[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламин (6c). Получен из 5.0 г амина **1c**. Выход 5.8 г (75.6%), т.пл. 98–100°C, R_f 0.43. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.04–2.19 м (4H, CH_2), 3.41–3.47 м (2H, OCH_2), 3.58 д (2H, NCH_2 , J 1.4 Гц), 3.73–3.79 м (2H, OCH_2), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.80 с (3H, OCH_3), 6.01 с (2H, OCH_2O), 6.76–6.84 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 6.94 д (1H, J 7.9 Гц), 7.15 д.д (1H, J 7.9, 1.5 Гц) и 7.29 д (1H, C_6H_3 , J 1.5 Гц), 7.78 т (1H, NCH , J 1.4 Гц). Найдено, %: C 68.87; H 6.47; N 3.57. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 68.91; H 6.57; N 3.65.

Гидрохлориды аминов 7a–c получены аналогично соединениям **4a–c** из 0.015 моль соединения **6a–c** и 1.9 г (0.05 моль) NaBH_4 и перекристаллизованы из ацетона.

Гидрохлорид 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-{[1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил]метиламина (7a). Получен из 5.5 г основания Шиффа **6a**. Выход 4.1 г (67.2%), т.пл. 178–180°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.57–1.77 м (4H) и 1.90–2.07 м (4H, CH_2), 2.83–2.92 м (2H, NCH_2), 3.73–3.78 м (2H, NCH_2), 3.79 с (6H, OCH_3), 5.99 с (2H, OCH_2O), 6.70 д (1H, C_6H_3 , J 7.9 Гц), 6.76–6.79 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 6.83 д.д (1H, J 7.9, 1.7 Гц) и 6.99 д (1H, C_6H_3 , J 1.7 Гц), 9.14 уш.с (2H, NH, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.4 (2C), 35.8 (2C), 49.2, 49.9, 52.8, 55.0, 55.1, 100.7, 107.3, 109.9, 111.0, 111.3, 118.8, 123.9, 124.2, 135.4, 147.2, 147.4, 147.5, 148.5. Найдено, %: C 64.95; H 6.84; Cl 8.62; N 3.41. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 65.10; H 6.95; Cl 8.73; N 3.45.

Гидрохлорид 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-[[1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил]метил]метиламина (7b). Получен из 5.72 г основания Шиффа **6b**. Выход 4.0 г (63.5%), т.пл. 165–167°C, R_f 0.43. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28–1.67 м (8H) и 2.15–2.26 м (2H, CH_2), 2.80–2.91 м (2H, NCH_2), 3.70–3.78 м (2H, NCH_2), 3.80 с (3H, OCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 6.00 с (2H, OCH_2O), 6.65 д (1H, C_6H_3 , J 8.0 Гц), 6.74–6.78 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 6.81 д.д (1H, J 8.0, 1.8 Гц) и 6.95 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 9.21 уш.с (2H, NH, HCl). Найдено, %: C 65.69; H 7.11; Cl 8.32; N 3.30. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 65.78; H 7.20; Cl 8.44; N 3.34.

Гидрохлорид 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-[[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил]метиламина (7с). Получен из 5.75 г основания Шиффа **6с**. Выход 3.8 г (60%), т.пл. 187–188°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.96–2.05 м (2H) и 2.17–2.27 м (2H, CH_2), 2.85–2.94 м (2H, NCH_2), 3.41–3.48 м (2H) и 3.67–3.73 м (2H, OCH_2), 3.77–3.82 м (2H, NCH_2), 3.86 с (3H, OCH_3), 3.88 с (3H, OCH_3), 6.00 с (2H, OCH_2O), 6.73–6.85 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 7.03 д (1H, J 7.9 Гц), 7.23 д.д (1H, J 7.9, 1.4 Гц) и 7.31 д (1H, C_6H_3 , J 1.4 Гц), 9.25 уш.с (2H, NH, HCl). Найдено, %: C 62.55; H 6.59; Cl 8.32; N 3.29. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 62.63; H 6.69; Cl 8.40; N 3.32.

Тетрагидроизохинолины 8a–с (общая методика). Смесь 0.005 моль амина, полученного из гидрохлорида **7a–с**, 5 мл 30%-ного формалина и 5 мл 85%-ной муравьиной кислоты нагревали на масляной бане (140°C) 2 ч. После охлаждения прибавляли 20 мл воды, подщелачивали 10%-ным водным раствором NaOH и экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой, сушили сернокислым магнием и отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали из гексана и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

2'-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-6',7'-диметокси-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан] (8a). Получен из 1.85 г амина, выделенного из гидрохлорида **7a**. Выход 1.3 г (68.4%), т.пл. 98–100°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.56–1.86 м (8H, CH_2), 2.33 с (2H, NCH_2), 3.43 с (2H, NCH_2), 3.50 с (2H, NCH_2), 3.71 с (3H, OCH_3), 3.75 с (3H, OCH_3), 5.94 с (2H, OCH_2O), 6.38 с (1H) и 6.65 с (1H, C_6H_2), 6.71 д (1H, J 7.8 Гц),

6.76 д.д (1H, J 7.8, 2.0 Гц) и 6.85 д (1H, C_6H_3 , J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.1 (2C), 40.2 (2C), 46.1, 55.1, 55.4, 56.0, 61.7, 62.0, 100.1, 107.2, 108.4, 109.2, 109.6, 121.0, 126.4, 131.9, 135.4, 146.0, 146.8, 147.1, 147.6. Найдено, %: C 72.33; H 7.08; N 3.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.42; H 7.13; N 3.67.

2'-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-6',7'-диметокси-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклогексан] (8b). Получен из 1.92 г амина, выделенного из гидрохлорида **7b**. Выход 1.2 г (60.6%), т.пл. 118–120°C, R_f 0.47. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.36–2.08 м (10H, CH_2), 2.35 с (2H, NCH_2), 3.46 с (2H, NCH_2), 3.54 с (2H, NCH_2), 3.73 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 5.98 с (2H, OCH_2O), 6.35 с (1H) и 6.92 с (1H, C_6H_2), 6.74 д (1H, J 8.0 Гц), 6.82 д.д (1H, J 8.0, 1.9 Гц) и 6.87 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.6 (2C), 25.9, 36.1 (2C), 46.2, 55.2, 55.4, 56.0, 61.5, 62.4, 100.9, 107.6, 109.0, 110.4, 110.6, 121.5, 124.1, 128.8, 134.3, 146.8, 147.5, 147.7, 148.6. Найдено, %: C 72.75; H 7.23; N 3.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.89; H 7.39; N 3.54.

2-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-6,7-диметокси-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран] (8с). Получен из 1.93 г амина, выделенного из гидрохлорида **7с**. Выход 1.3 г (65.3%), т.пл. 148–150°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.59 уш.д (2H, J 13.4 Гц) и 1.99 уш.т.д (2H, CH_2 , J 13.4, 5.0 Гц), 2.66 уш.с (2H, NCH_2), 3.32 уш.т (2H, OCH_2 , J 12.2 Гц), 3.48 с (2H, NCH_2), 3.54 с (2H, NCH_2), 3.67 уш.д.д (2H, OCH_2 , J 11.7, 4.5 Гц), 3.73 с (3H, OCH_3), 3.79 с (3H, OCH_3), 5.95 с (2H, OCH_2O), 6.43 с (1H) и 6.82 с (1H, C_6H_2), 6.71–6.83 м (3H, C_6H_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.4, 36.1 (2C), 55.1, 55.5, 56.0, 56.5, 61.9, 62.8 (2C), 100.2, 107.2, 108.4, 109.4, 109.6, 121.1, 126.7, 131.9, 134.5, 146.1, 147.1, 147.2, 147.6. Найдено, %: C 69.38; H 6.72; N 3.29. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 69.50; H 6.85; N 3.52.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены 4-спирозамещенные 1-(бензо[d]-[1,3]диоксол-5-ил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов, исходя из *N*-замещенных бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксаминов через стадию синтеза 4-спирозамещенных 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолинов. Изучена реакция метилирования по

Эшвайлеру–Кларку вторичных аминов – нециклических аналогов тетрагидроизохинолинов, которая приводит к *N*-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)замещенным тетрагидроизохинолинам.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арустамян Жасмина Саркисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0541-5315>

Маркарян Рузанна Эдуардовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5066-0870>

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

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

Мкртчян Гоар Сааконна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1807-8610>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайловский А.Г., Погорелова Е.С., Першина Н.Н., Люст Е.Н., Дмитриев М.В. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 1519–1526. [Mikhailovskii A.G., Pogorelova E.S., Pershina N.N., Lyust E.N., Dmitriev M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1476–1482.] doi 10.1134/S1070428019100051
2. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Мамян С.С., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 1440–1452. [Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Mamyan S.S., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1351–1362.] doi 10.1134/S1070428019090148
3. Коноваленко А.С., Шаблыкин О.В., Броваретс В.С., Шаблыкина О.В., Москвина В.С., Козитский А.В. *ХТС*. **2020**, 56, 1021–1029. [Konovalenko A.S., Shablykin O.V., Brovarets V.S., Shablykina O.V., Moskvina V.S., Kozytzskiy A.V. *Chem Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1021–1029.] doi 10.1007/s10593-020-02769-3
4. Guinaudeau H., Shamma M. *J. Nat. Prod.* **1982**, 45, 237–246. doi 10.1021/np50021a001
5. El-Behairy M.F., Mazeed T.E., El-Azzouny A.A., Aboul-Enein M.N. *Saudi Pharm. J.* **2015**, 23, 202–209. doi 10.1016/j.jsps.2014.07.009
6. Хушматов Ш.С., Жумаев И.З., Журакулов Ш.Н., Саидов А.Ш., Виноградова В.И. *Хим. фарм. ж.* **2020**, 54, 9–13. [Khushmatov Sh.S., Zhumaev I.Z., Zhurakulov Sh.N., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. *Pharm. Chem. J.* **2020**, 54, 7–11.] doi 10.1007/s11094-020-02148-4
7. Мнджоян А.Л., Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Марашян Э.С. *ХТС*. **1971**, 7, 637–640. [Mndzhoyan A.L., Markaryan E.A., Arustamyan Zh.S., Marashyan E.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1971**, 7, 596–599.] doi 10.1007/BF00945502
8. Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С. *Арм. хим. ж.* **1974**, 27, 779–784.
9. Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж. *Арм. хим. ж.* **1976**, 29, 591–596.
10. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* Ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К. **2012**.

Synthesis and Antiarrhythmic Activity of a New Benzodioxolsubstituted 4-Spirocycloalkan(tetrahydropyran)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines

Zh. S. Arustamyan, R. E. Margaryan, A. A. Aghekyan*, G. A. Panosyan, G. S. Mkrtchyan, and R. E. Muradyan

*Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
pl. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Received October 4, 2022; revised October 18, 2022; accepted October 19, 2022

By the reaction of 1-(3,4-dimethoxy)phenylcycloalkanmethan- and 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-methanamines with benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl chloride corresponding *N*-substituted benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamides were synthesized. Cyclization of the latter with phosphorus oxychloride gave dihydroisoquinolines reduced with sodium borohydride to the corresponding spiro-substituted tetrahydroisoquinolines, whose methylation according to Eschweiler-Clark reaction gave *N*-methyl derivatives. By condensation above-mentioned amines with benzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehyde Schiff bases were synthesized. The reduction of the latter with sodium borohydride gave the corresponding secondary amines - non-cyclic analogues of tetrahydroisoquinolines, which undergo cyclization under the conditions of the Eschweiler-Clark reaction to form *N*-benzodioxolmethyl-substituted tetrahydroisoquinolines.

Keywords: benzo[d][1,3]dioxol, [1-(3,4-dimethoxyphenyl)cycloalkane]methanamine, Schiff's foundations, tetrahydroisoquinolines, reduction, cyclization

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ АЛЛИЛЬНЫХ АЗИДОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

© 2023 г. М. В. Леонова*, М. Р. Баймуратов, Ю. Н. Климовичкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: mvleon@mail.ru

Поступила в редакцию 09.11.2022 г.

После доработки 20.11.2022 г.

Принята к публикации 23.11.2022 г.

Взаимодействием аллильных бромидов адамантанового ряда с азидом натрия получена смесь продукта нуклеофильного замещения и изомерного азиды, образующегося в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки. Исследованы реакции эпоксицирования аллилазидов адамантанового ряда. Восстановлением полученного *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-(азидометил)оксирана алюмогидридом лития синтезирован (*S**)-(адамантан-1-ил)[(*S**)-азиридин-2-ил]метанол, который при нагревании с соляной кислотой дает продукт раскрытия азиридинового кольца – (1*S**,2*R**)-1-(адамантан-1-ил)-3-хлор-1-гидроксипропан-2-аминий хлорид.

Ключевые слова: адамантан, аллильные азиды, нуклеофильное замещение, сигматропная перегруппировка, эпоксицирование, эпоксиазиды, азиридинметанол

DOI: 10.31857/S0514749223110071, **EDN:** NDPWNK

ВВЕДЕНИЕ

Органические азиды признаны важными и универсальными реагентами в органическом синтезе. Универсальность этого класса обусловлена их уникальными свойствами, отличительной реакционной способностью и биологической активностью. Высокореакционные азидогруппы являются удобным химическим инструментом, используемым для широкого спектра химических превращений

[1–3]. Многие известные химиотерапевтические препараты и биологически активные вещества содержат метаболически устойчивую азидную группу (рис. 1) [4–7].

Среди органических азидов, определенный интерес вызывают аллильные азиды. Аллильные азиды являются строительными блоками для синтеза природных соединений и азотсодержащих гетероциклов, имеющих значение для медицин-

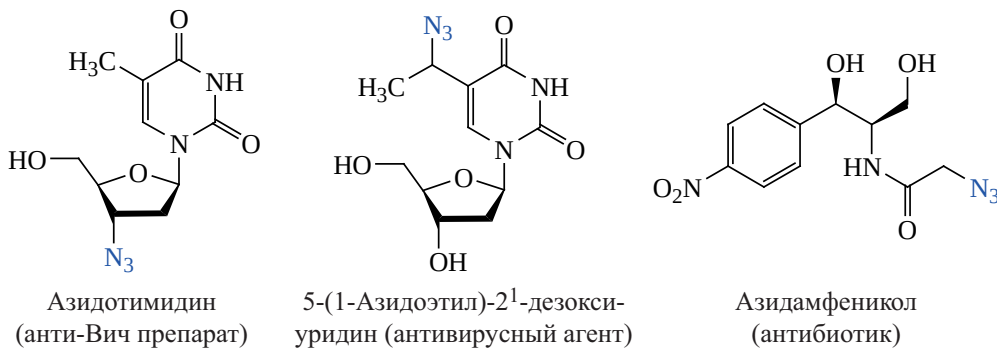


Рис. 1. Фармацевтические препараты и биоактивные молекулы, содержащие азидогруппу

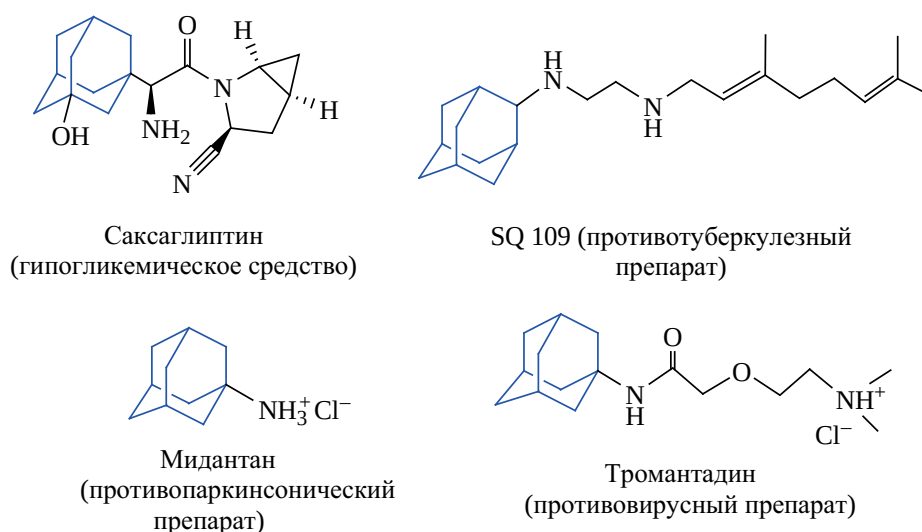


Рис. 2. Препараты адамантанового ряда

ской химии [8–11]. Несмотря на важность этих полезных синтонов, их применение в органическом синтезе было ограничено. Это связано с тем, что аллильные азиды способны самопроизвольно перегруппировываться при температуре окружающей среды, в результате чего образуется смесь изомеров. По сравнению с другими аллильными функциональными производными, которые широко применяются в синтезе благодаря повышенной реакционной способности, достигаемой за счет аллильной природы, использование равновесной смеси изомеров аллильных азидов может привести к низкому выходу целевого продукта [12–14]. Впервые о перегруппировке аллильных азидов сообщил Уинстейн с коллегами в 1960 г. [15]. Общеизвестным считается, что перегруппировка аллильных азидов протекает по механизму [3,3]-сигматропной перегруппировки через циклическое переходное состояние и на соотношение аллилазидов в равновесной смеси главным образом влияет природа исходного олефина [12, 13, 16–18]. Недавно был предложен ионный механизм перегруппировки аллильных азидов при высоких температурах или в присутствии кислот Льюиса [17, 18]. С помощью использования селективных реакций по двойной связи или азидогруппе можно управлять равновесной смесью аллилазидов и добиться участия только одного изомера, более предпочтительного для реакции [18–21].

В настоящей работе изучены превращения аллильных азидов, содержащих в структуре объем-

ный каркасный заместитель. Адамантан, благодаря высокой липофильности, является структурной единицей, встречающейся во многих лекарственных веществах [22–27]. Среди производных адамантана известны лекарственные препараты с противовирусным, антипаркинсоническим и противотуберкулезным действием [22–25]. Саксаглиптин и вилдаглиптин применяются в клинической практике для лечения диабета 2 типа [26, 27] (рис. 2).

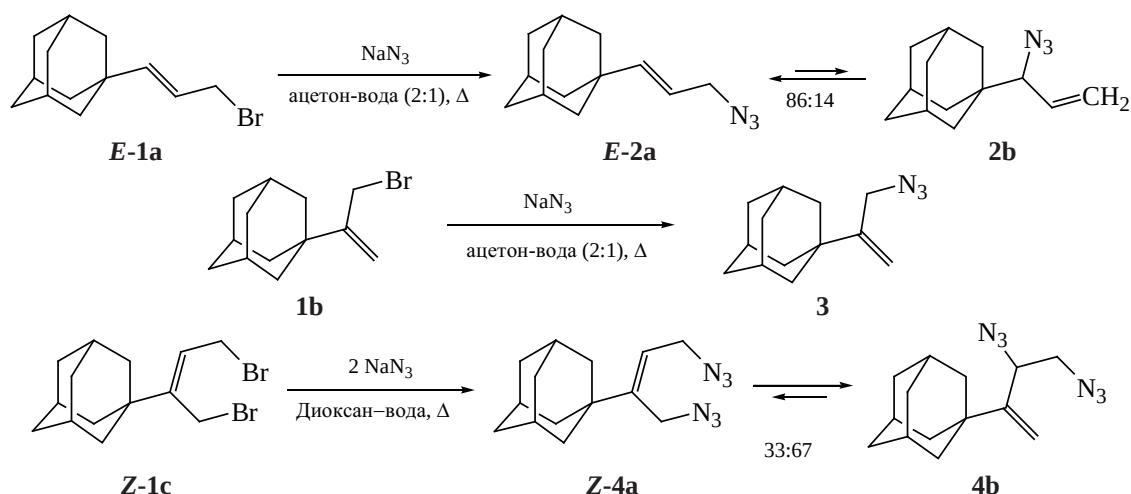
Наличие конформационно жесткого адамантанового каркаса может повлиять на соотношение изомерных аллильных азидов в равновесной смеси, а также расширить синтетические возможности аллильных азидов для получения азотсодержащих соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее распространенный путь к аллильным азидам включает реакцию замещения первичных или вторичных аллилгалогенидов с неорганическими азидами. В качестве исходных субстратов были использованы 1-[(1*E*)-3-бромпроп-1-ен-1-ил]адамантан (**1a**), 1-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)адамантан (**1b**) и 1-[(*Z*)-1,4-дибромбут-2-ен-2-ил]адамантан (**1c**), содержащие адамантановую структуру в разных положениях аллильного звена и полученные бромированием *NBS* соответствующих олефинов [28].

Взаимодействием (*E*)-бромида **1a** с азидом натрия при нагревании в водном ацетоне получены изомерные аллилазиды *E*-**2a** и **b** в соотношении

Схема 1. Синтез адамантансодержащих аллил(ди)азидов



86:14 (по данным ЯМР ^1H и ГХМС). В случае бромида **1b** нуклеофильное замещение приводит к образованию 1-(3-азидопроп-1-ен-2-ил)адамантана (**3**). При взаимодействии (*Z*)-дибромида **1c** с избытком азидата натрия при нагревании в водном диоксане получена смесь изомерных диазидов **Z-4a** и **b** в соотношении 33:67 (по данным ЯМР ^1H) (схема 1).

В ИК спектрах аллильных азидов **2–4** присутствуют интенсивные полосы поглощения, характерные для азидной группы в области 2094–2098 cm^{-1} (ν_{as}) и полосы поглощения средней интенсивности при 1224–1253 cm^{-1} (ν_{s}).

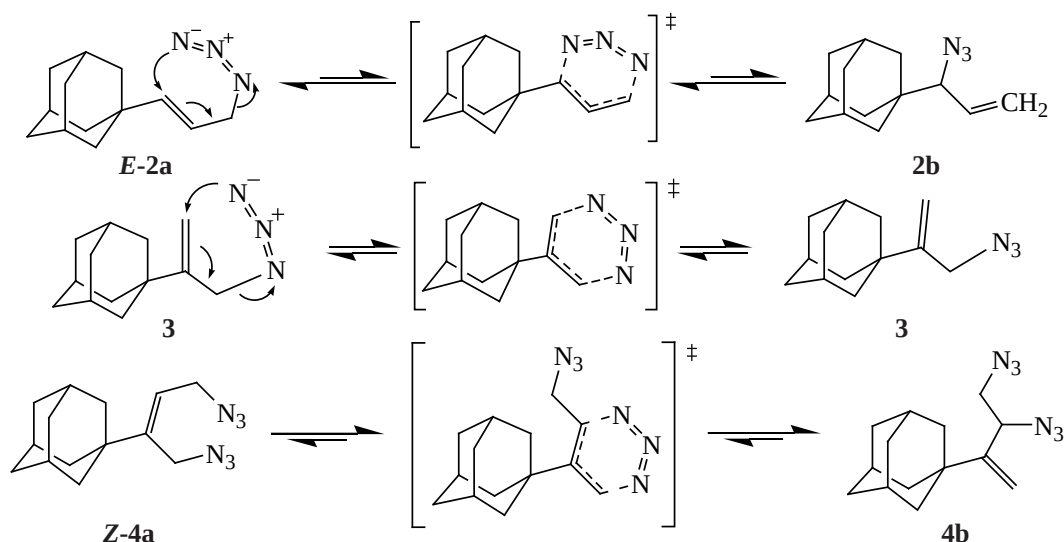
Образование равновесной смеси изомерных аллильных азидов **2a, b** и **4a, b** свидетельствует о протекании [3,3]-сигматропной перегруппировки (схема 2). Ранее нами сообщалось о сигматропных перегруппировках аллилпроизводных адамантанового ряда и в случае аллилтиоцианатов механизм перегруппировки был подтвержден кинетическими исследованиями и квантово-химическими расчетами [29, 30]. Следует отметить, что равновесие смеси изомерных аллилазидов **2a, b** значительно смещено в сторону линейного, более стабильного изомера **2a**, в то время как азид **2b**, в котором азидная группа расположена рядом с адамантаном, дестабилизирован за счет влияния объемного адамантанового ядра.

Азид **3**, где адамантановый фрагмент находится во 2-ом положении аллильного звена, существует в виде одного изомера из-за симметрии в переход-

ном состоянии перегруппировки. В случае диазидов **4a, b** ожидалось, что более замещенный изомер алкена **4a** будет преобладать в равновесной смеси, однако наблюдается предпочтительное образование разветвленного вицинального диазида **4b** (схема 1). Вероятно, на равновесное соотношение изомеров влияет наличие второй азидной группы и адамантанового ядра, увеличивающих стабильность изомера **4b**. В тоже время, 1-(1,2-диазидобут-3-ен-2-ил)адамантан – продукт сигматропной перегруппировки с участием менее стерически экранированной второй азидной группы, нами не обнаружен. Известно, что третичные аллильные азиды перегруппировываются быстрее, чем первичные и вторичные [12, 16, 19]. Это вероятно связано еще и с тем, что предполагаемый в результате такого направления перегруппировки третичный азид является нестабильным за счет стерических затруднений, создаваемых объемными заместителями при тетраэдрическом атоме углерода, (так называемое «B-strain») [31, 32].

Нами были проведены исследования смеси **4a, b** с использованием ^1H ЯМР-спектроскопии при различных температурах в интервале от 25 до 140°C (растворитель – $\text{DMSO-}d_6$). По данным спектров, при увеличении температуры наблюдался сдвиг равновесия в сторону образования диазида **4a** (при 25°C соотношение **4a:4b** – 1:2, при 50°C – 1:1.8, при 60°C – 1:1.4, при 70°C – 1:1.1, при 80°C – 1:1). Таким образом, нами было установлено, что при температуре 80°C в $\text{DMSO-}d_6$ для смеси диазидов **4a, b** устанавливается равновесие с соотношением

Схема 2. [3,3]-Сигматропная перегруппировка аллильных азидов



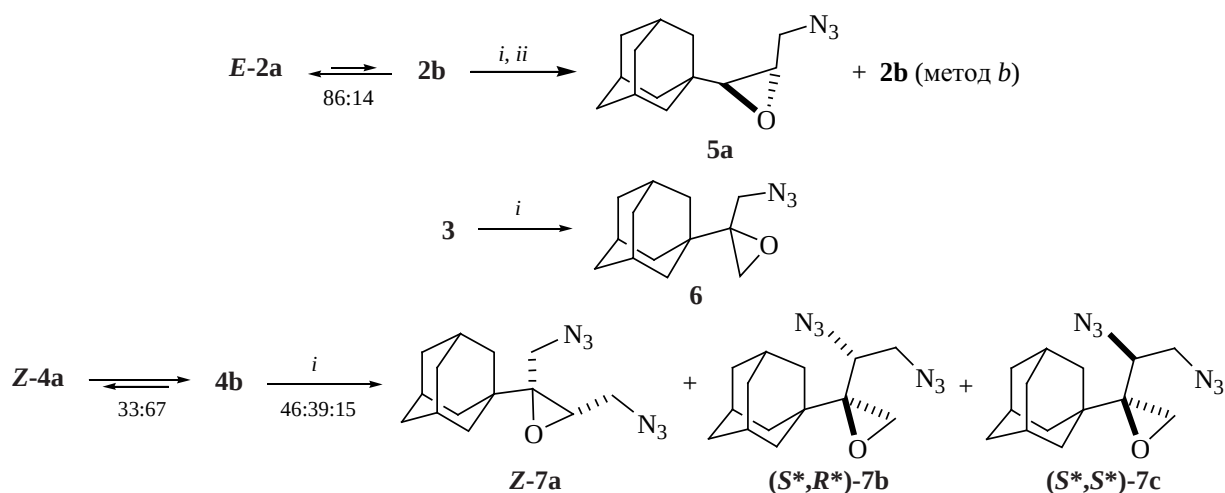
региоизомеров 1:1, при дальнейшем увеличении температуры до 140°C соотношение практически не изменялось и других продуктов не обнаружено.

Для успешного использования смеси аллильных азидов в дальнейшем синтезе требуется либо смещение равновесия, либо селективная функционализация [18–21]. Нами исследовано эпексидирование азидов **2–4** *m*-CPBA в разных условиях (схема 3). Продукты эпексидирования анализировали с помощью ЯМР ^1H и ГХМС.

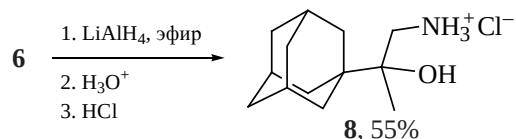
Эпексидирование смеси аллильных азидов **2a**, **b** *m*-CPBA проводили в хлористом метиле при 0–4°C (метод *a*) и в хлористом метиле с добавле-

нием NaHCO_3 при температуре 0°~24°C (метод *b*). Лучшие результаты были получены при эпексидировании в традиционных условиях (метод *a*). Был выделен только эпексидазид **5a** с выходом 86%, что вероятно связано с большей скоростью эпексидирования изомера **2a** и достаточно быстрой перегруппировки **2b** в **2a**. Эпексидирование азидов **2a**, **b** в хлористом метиле в присутствии NaHCO_3 (метод *b*) идет селективно с участием только изомера **2a**, преобладающего в смеси. Содержание непрореагировавшего аллилазида **2b** в смеси составило 10% по данным ГХМС. В тоже время эпексидирование *m*-CPBA в хлористом метиле диазидов **Z-4a**, **b** приводит к образованию сме-

Схема 3. Эпексидирование аллилазидов



Реагенты и условия: *i*, *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C, 3 ч; *ii*, *m*-CPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 0°~24°C, 12 ч.

Схема 4. Восстановление 2-(адамантан-1-ил)-2-(азидометил)оксирана (**6**)


си изомеров: *Z*-**7a** и диастереомерных (*S*^{*},*R*^{*})-**7b** и (*S*^{*},*S*^{*})-**7c** в соотношении 46:39:15 по данным спектра ЯМР ¹H. Это вероятно связано с тем, что менее замещенный алкен **4b** в этих условиях частично перегруппировывается в **4a**, и далее смесь подвергается эпоксидированию. При эпоксидировании **4b** электрофильная атака кратной связи атомом кислорода гидропероксидной группы идет предпочтительнее с наиболее пространственно доступной стороны алкена **4b**, что приводит к образованию двух (*S*^{*},*R*^{*}) и (*S*^{*},*S*^{*})-диастереоизомеров **7b**, **c**.

Органические азиды часто используются для введения аминогруппы в структуру вещества. Восстановлением эпоксиазида **6** LiAlH₄ в эфире был получен соответствующий аминоспирт **8** (схема 4). Нуклеофильная атака идет по пространственно менее затрудненному атому углерода эпоксидного цикла с образованием третичного спирта.

Спектральные характеристики аминоспирта **8** идентичны полученному нами ранее путем раскрытия цикла 2-метил-2-(адамантан-1-ил)азиридина при кипячении в 10%-ной серной кислоте [33]. Восстановление эпоксиазида **5a** LiAlH₄ вместо ожидаемых аминоспиртов привело к образованию азиридинметанола **9** с (*S*^{*},*S*^{*})-конфигурацией (схема 5).

Вероятно, в процессе восстановления азидной группы до аминогруппы происходит перегруппировка аза-Пейна, характерная для 2,3-эпоксиминов [34–36]. Эта реакция, как правило, является стереоспецифичной и протекает с инверсией конфигурации углеродного атома C² эпоксидного цикла [35]. В спектре ЯМР ¹H азиридинометанола **9** сигнал протона при атоме углерода, связанного с OH группой, наблюдается в виде дублета в области 3.14 м.д. с вицинальной КССВ 3.7 Гц. Сигнал в виде дублета триплетов в области 2.18 м.д. принадлежит протону при третичном атоме углерода азиридинового цикла с КССВ 6.0 и 3.7 Гц.

При попытке получить азиридинметанол **9** в виде гидрохлорида насыщением эфирного раствора соединения **9** газообразным HCl получена смесь двух продуктов: гидрохлорида азиридинметанола **10** и продукта раскрытия азиридинового цикла – (1*S*^{*},2*R*^{*})-1-(адамантан-1-ил)-3-хлор-1-гидроксипропан-2-аминий хлорида (**11**) в соотношении 3:1 по данным ЯМР ¹H (схема 6).

Полученную смесь **10**, **11** нагревали в течение 3 ч в 36%-ной HCl и продукт **11** был получен в индивидуальном виде, который также образуется из азиридинметанола **9** в аналогичных условиях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Содержание основного вещества определяли методом ГЖХ. ИК спектры регистрировались на спектрофотометре Shimadzu IR Affinity-1 с использованием приставки НПВО Specac Quest. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц) зарегистрированы на спектрометрах JEOL JNM ECX-400 (СамГТУ) и Agilent DD2 400 (ННГУ им. Лобачевского),

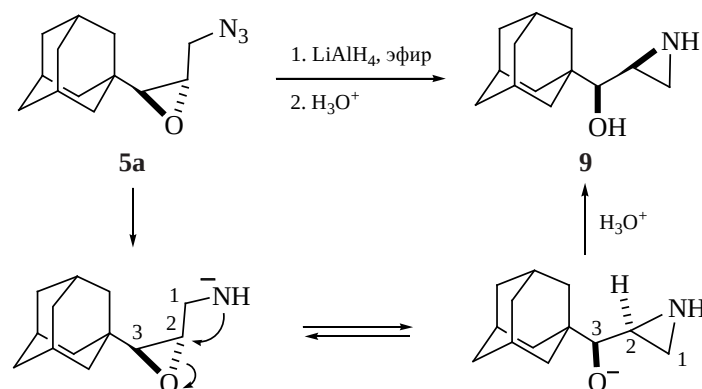
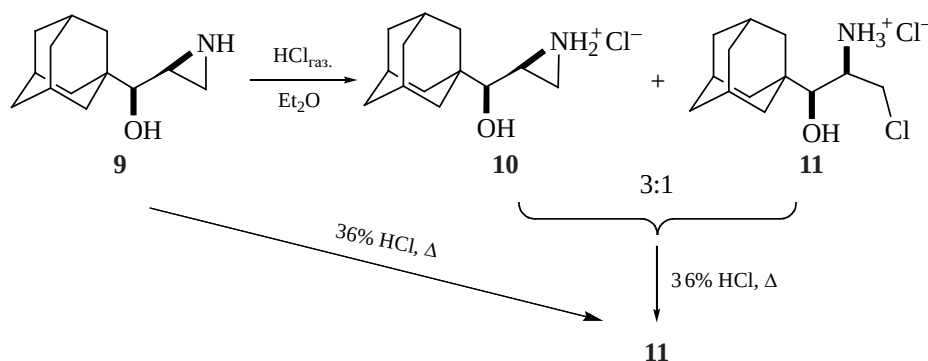
Схема 5. Восстановление *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-(азидометил)оксирана (**5a**)


Схема 6. Синтез (1*S**,2*R**)-1-(адамантан-1-ил)-3-хлор-1-гидроксипропан-2-аминий хлорида (**11**)

соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Растворители: $\text{DMCO}-d_6$ и CDCl_3 . Отнесение сигналов проводилось на основе данных спектров ЯМР ^{13}C DEPT-135, а также двумерных спектров ^1H – ^{13}C HMQC и HMBC. Масс-спектры получены на приборе Thermo Finnigan DSQ (GC/MS), ионизация ЭУ при 70 эВ, кварцевая колонка DB-5MS 30 м×0.32 мм, температура колонки 80–340°C (скорость нагрева 20°C/мин), температура испарителя 250°C, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000 EA с использованием L-цистина в качестве стандарта. Температуры плавления определены на приборе SRS OptiMelt MPA100, не корректировались. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 (визуализация хроматограмм парами иода). Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» М-60.

1-[(*E*)-3-Азидопроп-1-ен-1-ил]адамантан (2a**) и 1-(1-азидопроп-2-ен-1-ил)адамантан (**2b**).** К раствору 4 г (16 ммоль) аллилбромида **1a** в 16 мл ацетона при перемешивании добавляли раствор 1.3 г (20 ммоль) азид натрия в 8 мл воды и нагревали в течение 3 ч. Затем органический слой отделяли, а водный экстрагировали петролейным эфиром (3×10 мл), объединенные экстракты сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали на вакуумном роторном испарителе. Получили смесь продуктов **2a**, **b** в соотношении 86:14 по данным ЯМР ^1H . Выход 3 г (88%), желтое масло. ИК спектр смеси, ν , см^{-1} : 2903, 2846, 2094 (N_3), 1662, 1450, 1230 (N_3), 972. Спектр ЯМР ^1H смеси (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45–1.79 м [24H, 6 CH_2Ad (**2a**), 6 CH_2Ad (**2b**)], 1.95–2.03 м [6H, 3 CH_{Ad} (**2a**), 3 CH_{Ad} (**2b**)], 3.38 д [1H, $\text{CH}-\text{N}_3$, J 8.7 Гц (**2b**)],

3.69 д [2H, CH_2-N_3 , J 6.9 Гц (**2a**)], 5.31 д.д [1H, $=\text{CH}_2$, J 9.9, 1.1 Гц, (**2b**)], 5.34 д.т [1H, $=\text{CH}$, J 15.6, 6.9 Гц (**2a**)], 5.35 д.д [1H, $=\text{CH}_2$, J 16.2, 1.1 Гц (**2b**)], 5.60 д [1H, $\text{Ad}-\text{CH}=\text{}$, J 15.6 Гц (**2a**)], 5.79 д.д.д [1H, $\text{CH}=\text{}$, J 16.2, 9.9, 8.7 Гц (**2b**)]. Спектр ЯМР ^{13}C смеси (CDCl_3), δ , м.д.: 28.4 (**2a**, **2b**), 35.2 (**2a**), 36.0 (**2b**), 36.9 (**2a**, **2b**), 42.2 (**2a**, **2b**), 53.2 (**2a**), 76.2 (**2b**), 117.6 (**2a**), 120.0 (**2b**), 132.1 (**2b**), 148.4 (**2a**). Масс-спектр соединения **2a**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217 (3) [$\text{M}]^+$, 189 (25) [$\text{M} - \text{N}_2$] $^+$, 175 (21), 146 (14), 135 (100), 105 (12), 93 (32). Масс-спектр соединения **2b**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217 (1) [$\text{M}]^+$, 189 (100) [$\text{M} - \text{N}_2$] $^+$, 146 (18), 135 (65), 117 (10), 93 (22).

1-(3-Азидопроп-1-ен-2-ил)адамантан (3**).** Получали аналогично **2a**, **b**. Выход 3.0 г (88%), бесцветное масло [33]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2902, 2845, 2098 (N_3), 1703, 1450, 1361, 1224 (N_3), 908. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.59–1.83 м (12H, CH_2Ad), 1.95–2.05 м (3H, CH_{Ad}), 3.78 с (2H, CH_2N_3), 5.00 д (1H, $\text{C}=\text{CH}_2$, J 0.9 Гц), 5.09 д (1H, $\text{C}=\text{CH}_2$, J 0.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.5, 36.8, 37.0, 41.0, 52.4, 112.7, 151.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 189 (100) [$\text{M} - \text{N}_2$] $^+$, 174 (19), 146 (25), 135 (25), 105 (12), 91 (28).

1-[(*Z*)-1,4-Диазидобут-2-ен-2-ил]адамантан (4a**) и 1-(3,4-дiazидобут-1-ен-2-ил)адамантан (**4b**).** К раствору 1 г (3.0 ммоль) дибромида **1c** в 4 мл диоксана добавляли раствор 0.4 г (6.0 ммоль) азид натрия в 2 мл воды и кипятили в течение 7 ч. Затем органический слой отделяли, а водный экстрагировали петролейным эфиром (3×15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли в вакууме. Получили смесь продуктов **4a**, **b** в соотношении 33:67. Выход 0.7 г (89%), светло-желтое

масло. ИК спектр смеси, ν , см^{-1} : 2908, 2850, 2097 (N_3), 1635, 1450, 1253 (N_3), 1103, 975, 914. Спектр ЯМР ^1H смеси (CDCl_3), δ , м.д.: 1.64–1.76 м [24H, $6\text{CH}_{2\text{Ad}}$ (**4a**), $6\text{CH}_{2\text{Ad}}$ (**4b**)], 2.01–2.05 м [6H, 3CH_{Ad} (**4a**), 3CH_{Ad} (**4b**)], 3.20 д.д [1H, CH_2N_3 , J 12.8, 4.1 Гц (**4b**)], 3.29 д.д [1H, CH_2N_3 , J 12.8, 9.2 Гц (**4b**)], 3.84 с [2H, $=\text{CCH}_2\text{N}_3$ (**4a**)], 3.91 д [2H, $=\text{CHCH}_2\text{N}_3$, J 7.3 Гц (**4a**)], 4.19 д.д [1H, CHN_3 , J 9.2, 4.1, 0.9 Гц (**4b**)], 5.12 с [1H, $=\text{CH}_2$ (**4b**)], 5.21 д [1H, $=\text{CH}_2$, J 0.9 Гц (**4b**)], 5.65 т [1H, $=\text{CH}$, J 7.3 Гц (**4a**)]. Спектр ЯМР ^{13}C смеси (CDCl_3), δ , м.д.: 28.4 (**4a**), 36.6 (**4a**, **4b**), 37.2 (**4b**), 37.6 (**4a**), 40.6 (**4a**, **4b**), 40.4 (**4b**), 45.6 (**4a**), 48.4 (**4a**), 55.7 (**4b**), 59.7 (**4b**), 112.3 (**4b**), 122.4 (**4a**), 147.3 (**4a**), 153.4 (**4b**).

Эпоксицирование аллильных азидов (общая методика). а. К суспензии 7.5 ммоль (для **2a**, **b**, **3**), 8.5 ммоль (для **4a**, **b**) *m*-CPBA (~ 70%) в 10 мл CH_2Cl_2 при перемешивании и температуре 0°C прибавляли раствор 5.0 ммоль азидов **2–4** в 15 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали 3 ч (**2a**, **b**, **3**), 10 ч (**4a**, **b**) при 0–4°C. Осадок *m*-хлорбензойной кислоты отфильтровывали, фильтрат промывали 10%-ным раствором Na_2SO_3 , насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме.

б. К суспензии 3.3 ммоль азидов **2a**, **b**, 6.6 ммоль NaHCO_3 в 38 мл хлористого метилена при перемешивании и температуре 0°C добавляли 5.0 ммоль *m*-CPBA (~ 70%). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали 12 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакции к смеси добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл тиосульфата натрия. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные вытяжки сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме.

транс-2-(Адамантан-1-ил)-3-(азидометил)оксиран (5a). а. Выход 1.0 г (86%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.51–1.71 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.96–2.01 м (3H, CH_{Ad}), 2.53 д (1H, AdCHO , J 2.3 Гц), 3.12 д.д (1H, OCHCH_2 , J 5.7, 3.9, 2.3 Гц), 3.28 д.д (1H, CH_2N , J 13.5, 3.9 Гц), 3.38 д.д (1H, CH_2N , J 13.5, 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.0, 32.3, 37.0, 38.6, 52.0, 52.7, 65.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 (1) $[\text{M}]^+$, 205 (6) $[\text{M} - \text{N}_2]^+$, 177 (100), 147 (4), 135 (84), 105 (14),

91 (44), 79 (32), 77 (18), 55 (16). Спектральные характеристики соответствуют литературным данным [37].

б. Продукт **5a** очищали колоночной хроматографией, элюент петролейный эфир. Выход 0.4 г (52%), светло-желтое масло.

2-(Адамантан-1-ил)-2-(азидометил)оксиран

(6). а. Выход 0.95 г (82%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2902, 2848, 2096 (N_3), 1450, 1286, 1261 (N_3), 1103, 1056. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.55–1.75 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.96–2.01 м (3H, CH_{Ad}), 2.75 д (1H, CH_2O , 2J 4.3 Гц), 2.82 д (1H, CH_2O , 2J 4.3 Гц), 3.41 д (1H, CH_2N_3 , 2J 13.5 Гц), 3.53 д (1H, CH_2N_3 , 2J 13.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.2, 34.3, 36.8, 37.8, 46.9, 50.6, 63.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205 (20) $[\text{M} - \text{N}_2]^+$, 187 (25), 177 (27), 135 (100), 105 (25), 93 (28), 79 (32), 77 (10). Найдено, %: С 66.89; Н 8.17; N 18.00. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 66.92; Н 8.21; N 18.01.

(2R*,3S*)-2-(Адамантан-1-ил)-2,3-бис(азидометил)оксиран (7a), (S*)-2-(адамантан-1-ил)-2-[(R*)-(1,2-диазидоэтил)]оксиран (7b) и (S*)-2-(адамантан-1-ил)-2-[(S*)-(1,2-диазидоэтил)]-оксиран (7c).

а. Получили смесь изомеров **7a–c** в соотношении 46:39:15. Выход 1.2 г (83%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., (**7a**): 1.52–1.73 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.98–2.09 м (3H, CH_{Ad}), 3.30 д.д (1H, CHO , J 6.9, 4.8 Гц), 3.34 д (1H, CH_2N_3 , J 13.7 Гц), 3.44 д.д (1H, CH_2N_3 , J 13.5, 6.9 Гц), 3.52 д.д (1H, CH_2N_3 , J 13.5, 4.8 Гц), 3.77 д (1H, CH_2N_3 , J 13.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (**7a**): 28.1, 35.2, 36.7, 37.4, 50.1, 50.4, 56.8, 66.1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (**7b**): 1.52–1.73 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.98–2.09 м (3H, CH_{Ad}), 2.63 д (1H, CH_2O , J 4.1 Гц), 2.94 д (1H, CH_2O , J 4.1 Гц), 3.06 д.д (1H, CH_2N_3 , J 13.1, 8.7 Гц), 3.29 д.д (1H, CH_2N_3 , J 13.1, 4.6 Гц), 4.07 д.д (1H, CHN_3 , J 8.7, 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (**7b**): 27.9, 34.6, 37.0, 37.7, 47.0, 52.3, 59.8, 64.5. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (**7c**): 1.52–1.73 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.98–2.09 м (3H, CH_{Ad}), 2.66 д (1H, CH_2O , J 4.4 Гц), 2.87 д (1H, CH_2O , J 4.4 Гц), 3.19 д.д (1H, CH_2N_3 , J 12.8, 8.5 Гц), 3.32 д.д (1H, CH_2N_3 , J 12.8, 3.4 Гц), 3.96 д (1H, CHN_3 , J 8.5, 3.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (**7c**): 27.9, 34.9, 37.0, 37.7, 46.3, 53.2, 60.0, 63.7.

Восстановление эпоксиазидов (общая методика). Раствор 6.4 ммоль эпоксиазидов **5a**, **6** в 8 мл эфира прибавляли при перемешивании к суспензии 24.0 ммоль LiAlH_4 в 8 мл сухого эфира. Реакционную смесь перемешивали 5 ч. Затем добавляли насыщенный раствор хлористого аммония. Эфирный слой отделяли, а водный экстрагировали Et_2O (3×5 мл). Эфирные вытяжки промывали водой, сушили Na_2SO_4 , отфильтровывали от осушителя.

2-(Адамантан-1-ил)-2-гидроксипропан-1-аминий хлорид (8). Раствор продукта в эфире насыщали газообразным HCl , образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.87 г (55%), белые кристаллы, т.пл. 262–264°C (261–263°C [33]). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.02 с (3H, CH_3), 1.52–1.64 м (12H, CH_2Ad), 1.89–1.93 м (3H, CH_{Ad}), 2.63 д.к (1H, CH_2NH_3^+ , J 12.1, 6.2 Гц), 2.75 д.к (1H, CH_2NH_3^+ , J 12.1, 5.7 Гц), 4.70 уш.с (1H, OH), 7.85 уш.с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C , ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 19.0, 28.4, 35.9, 37.0, 38.8, 44.1, 73.2.

(S*)-(Адамантан-1-ил)[(S*)-азиридин-2-ил]-метанол (9). Эфир отгоняли, а остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.75 г (57%), белый порошок, т.пл. 117–119°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3280, 3196, 2900, 2847, 1558, 1448, 1344, 1166, 1066, 962. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.49–1.57 м (2H, CH_2N), 1.59–1.78 м (13H, CH_2Ad и NH), 1.95 уш.с (1H, OH), 1.97–2.02 м (3H, CH_{Ad}), 2.18 д.т (1H, CHN, J 6.0; 3.7 Гц), 3.14 д (1H, CHO, J 3.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.4, 28.3, 28.8, 36.9, 37.4, 38.5, 76.9. Найдено, %: C 75.31; H 10.19; N 6.79. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}$. Вычислено, %: C 75.32; H 10.21; N 6.76.

(S*)-2-[(S*)-(Адамантан-1-ил)(гидроксиметил)азиридин-1-ий хлорид (10) и (1S*,2R*)-1-(адамантан-1-ил)-3-хлор-1-гидроксипропан-2-аминий хлорид (11). Полученные после восстановления эпоксиазидов **5a** эфирные вытяжки насыщали газообразным HCl , образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола. Получили смесь соединений **10**, **11** в соотношении 3:1 по данным ЯМР ^1H . Выход 0.8 г (52%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (**10**): 1.47–1.64 м (12H, CH_2Ad), 1.89–1.93 м (3H, CH_{Ad}), 2.15 д.д (1H, CH_2N , J 5.5, 0.7 Гц), 2.20 д.д (1H,

CH_2N , J 6.9, 0.7 Гц), 2.61–2.69 м (1H, CHN), 3.09 д (1H, CHO, J 4.1 Гц), 5.00 уш.с (1H, OH), 7.52 уш.с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C , ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (**10**): 23.0, 28.2, 33.6, 37.0, 37.2, 38.1, 74.1.

(1S*,2R*)-1-(Адамантан-1-ил)-3-хлор-1-гидроксипропан-2-аминий хлорид (11). Смесь 0.8 г соединений **10**, **11** или 1.0 г (5.0 ммоль) азиридинметанола **9** в 5 мл 36% HCl кипятили 3 ч. Водный слой упаривали, остаток промывали Et_2O и отфильтровывали, продукт перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.76 г (84% из смеси **10**, **11**); 1.1 г (81% из азиридинметанола **9**), белые кристаллы, т.пл. 239–241°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3394, 3197, 3111, 3039, 2895, 2848, 1585, 1504, 1442, 1396, 1064, 1012, 769. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.44–1.64 м (12H, CH_2Ad), 1.90–1.95 м (3H, CHAd), 3.34 д.д (1H, CHO, J 5.3, 2.5 Гц), 3.41–3.45 м (1H, CHN), 3.72 д.д (1H, CH_2Cl , J 12.5, 9.2 Гц), 3.87 д.д (1H, CH_2Cl , J 12.5, 2.5 Гц), 5.31 д (1H, OH, J 5.3 Гц), 8.39 уш.с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 28.2, 36.8, 36.9, 38.4, 44.0, 54.7, 78.4. Найдено, %: C 55.70; H 8.25; N 5.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C 55.72; H 8.27; N 5.00.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы аллильные азиды с разным положением адамантановой структуры и количеством азидных групп в аллильном звене. Установлено влияние стерических факторов на равновесие в результате сигматропной перегруппировки. При эпоксидировании изомерных 1-[(E)-3-азидопроп-1-ен-1-ил]адамантана (**2a**) и 1-(1-азидопроп-2-ен-1-ил)адамантана (**2b**) *m*-CPBA в присутствии бикарбоната натрия было обнаружено, что первичный аллилазид **2a** эпоксидируется быстрее и реакция идет с образованием только одного продукта – *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-(азидометил)-оксирана (**5a**). Показана возможность использования полученных аллильных азидов адамантанового ряда для синтеза азотсодержащих соединений и гетероциклов, которые перспективны в качестве биологически активных веществ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20103). Спектральные данные получены при под-

держке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003) в рамках государственного задания СамГТУ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Леонова Марина Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1831-9610>

Баймуратов Марат Рамильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3326-5561>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bräse S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240. doi 10.1002/anie.200400657
- Organic Azides: Syntheses and Applications*. Ed. S. Bräse, K. Banert. New York: Wiley. **2010**, 536.
- Sivaguru P., Ning Y., Bi X. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4253–4307. doi 10.1021/acs.chemrev.0c01124
- Beenhouwer D.O., Rankin J.A., Mellors J.W. *Antiviral Res.* **1992**, *19*, 43–54. doi 10.1016/0166-3542(92)90055-a
- Kumar R., Wiebe L.I., Knaus E.E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2470–2474. doi 10.1021/Jm00069A004
- Sun, L., Peng, Y., Yu, W., Zhang, Y., Liang, L., Song, C., Hou, J., Qiao, Y., Wang, Q., Chen, J., Wu, M., Zhang, D., Li, E., Han, Z., Zhao, Q., Jin, X., Zhang, B., Huang, Z., Chai, J., Wang, J.-H., Chang, J. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 8554–8566. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00940
- Bhuta, P., Chung, H.L., Hwang, J.-S., Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1299–305. doi 10.1021/jm00186a004
- Gagnon D., Lauzon S., Godbout C., Spino C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769–4771. doi 10.1021/ol052034n
- Liu R., Gutierrez O., Tantillo D.J., Aube J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6528–6531. doi 10.1021/ja300369c
- Reddy P. S., Ravi V., Sreedhar B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4037–4041. doi 10.1016/j.tetlet.2010.05.097
- Tjeng A.A., Handore K.L., Batey R.A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3050–3055. doi 10.1021/acs.orglett.0c00801
- Carlson A.S., Topczewski J.J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4406–4429. doi 10.1039/C8OB03178A
- Ott A.A., Topczewski J.J. *Arkivoc.* **2019**, *i*, 1–7. doi 10.24820/ark.5550190.p010.819
- Vallejos M.M., Labadie G.R. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 4404–4413. doi 10.1039/c9ra10093h
- Gagneux A., Winstein S., Young W.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5956–5957. doi 10.1021/ja01507a045
- VanderWerf C.A., Heasley V.L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3534–3537. doi 10.1021/jo01349a016
- Ott A.A., Packard M.H., Ortuno M.A., Johnson A., Suding V.P., Cramer C.J., Topczewski J.J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8214–8224. doi 10.1021/acs.joc.8b00961
- Ott A.A., Topczewski J.J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7253–7256. doi 10.1021/acs.orglett.8b03168
- Feldman A.K., Colasson B., Sharpless K.B., Fokin V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13444–13445. doi 10.1021/ja050622q
- Liu R., Zhang Y., Xu J. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 8913–8916. doi 10.1039/d1cc02520a
- Vekariya R.H., Liu R., Aubé J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1844–1847. doi 10.1021/ol500011f
- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
- Shiryaev V.A., Skomorohov M.Yu., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafo- nov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Yu.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *221*, 113485–113497. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
- Shiryaev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefi- rov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzdt Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osi- pov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadriko- va V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimoch- kin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
- Onajole O.K., Govender P., van Helden P.D., Krug- ger H.G., Maguire G.E.M., Wiid I., Govender T. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2075–2079. doi 10.1016/j.ejmech.2010.01.046
- Augeri D.J., Robl J.A., Betebenner D.A., Magnin D.R., Khanna A., Robertson J.G., Wang A., Simpkins L.M., Taunk P., Huang Q., Han S.-P., Abboa-Offei B., Cap M., Xin L., Tao L., Tozzo E., Welzel G.E., Egan D.M., Marcinkeviciene J., Chang S.Y., Biller S.A., Kirby M.S., Parker R.A., Hamann L.G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5025–5037. doi 10.1021/jm050261p
- Duttaroy A., Voelker F., Merriam K., Zhang X., Ren X., Subramanian K., Hughes T.E., Burkey B.F. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *650*, 703–707. doi 10.1016/j.ejphar.2010.10.062
- Леонова М.В., Баймуратов М.Р., Головин Е.В., Кли- мочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 194–197. [Леона-

- va M.V., Baimuratov M.R., Golovin E.V., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 183–186.] doi 10.1134/S1070428014020079
29. Baimuratov M.R., Leonova M.V., Shiryaev V.A., Klimochkin Y.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5317–5320. doi 10.1016/j.tetlet.2016.10.059
30. Леонова М.В., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2014**, 50, 1285–1288. [Leonova M.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1268–1271.] doi 10.1134/S107042801409005X
31. Brown H.C., Bartholomay Jr.H., Taylor M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 435–442. doi 10.1021/ja01231a039
32. Tidwell T.T. *Tetrahedron.* **1978**, 34, 1855–1868. doi 10.1016/0040-4020(78)80089-1
33. Леонова М.В., Белая Н.В., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1634–1641. [Leonova M.V., Belaya N.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1643–1651.] doi 10.1134/S1070428018110040
34. Ibuka T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 145–154. doi 10.1039/A827145Z
35. Ibuka T., Nakai K., Habashita H., Hotta Y., Otaka A., Tamamura H., Fujii N., Mimura N., Miwa Y., Chouhan Y., Yamamoto Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2044–2058. doi 10.1021/jo00112a028
36. Najime R., Pilard S., Vaultier M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5351–5354. doi 10.1016/S0040-4039(00)79090-3
37. Леонова М.В., Пермякова Л.П., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 591–606. [Leonova M.V., Permyakova L.P., Baimuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 631–644.] doi 10.31857/S0514749220040114

Synthesis and Reactions of Allylic Azides of the Adamantane Series

M. V. Leonova*, M. R. Baimuratov, and Yu. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

*e-mail: myleon@mail.ru

Received November 9, 2022; revised November 20, 2022; accepted November 23, 2022

A mixture of nucleophilic substitution product and isomeric azide resulting from [3,3]-sigmatropic rearrangement was obtained by interaction of allyl bromides of adamantane series with sodium azide. Epoxidation reactions of allylic azides of the adamantane series were investigated. The reduction of the obtained *trans*-2-(adamantan-1-yl)-3-(azidomethyl)oxirane with lithium aluminumhydride synthesized (*S**)-(adamantan-1-yl)[(*S**)-aziridin-2-yl]methanol which, when heated with hydrochloric acid, gives the product of the aziridine ring opening is (1*S**,2*R**)-1-(adamantan-1-yl)-3-chloro-1-hydroxypropan-2-amino chloride.

Keywords: adamantane, allylic azides, sigmatropic rearrangement, nucleophilic substitution, epoxyazides

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 1-АРИЛАДАМАНТАНОВ

© 2023 г. Е. А. Ивлева*, Н. С. Орлинский, М. С. Заборская, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Поступила в редакцию 29.11.2022 г.

После доработки 10.12.2022 г.

Принята к публикации 11.12.2022 г.

Осуществлен синтез и исследованы превращения 1-ариладамантанов в дымящей азотной кислоте. Нитроксилирование насыщенного каркаса 1-ариладамантанов сопровождается и нитрованием ароматического фрагмента молекулы с образованием 3-(динитроарил)-1-адамантилнитратов. Синтезирован ряд новых полифункциональных соединений на основе реакций замещенных 3-(динитроарил)-1-адамантилнитратов с нуклеофилами в среде концентрированной серной кислоты. За счет полифункциональности полученные соединения могут быть использованы в качестве исходных субстратов в синтезе веществ с широким спектром биологической активности и материалов с комплексом ценных свойств.

Ключевые слова: 1-ариладамантаны, нитроксилирование, нитрование, полифункциональные соединения, карбоновые кислоты, спирты, изотиоцианаты, ацетамиды, серная кислота

DOI: 10.31857/S0514749223110083, **EDN:** MVYZEC

ВВЕДЕНИЕ

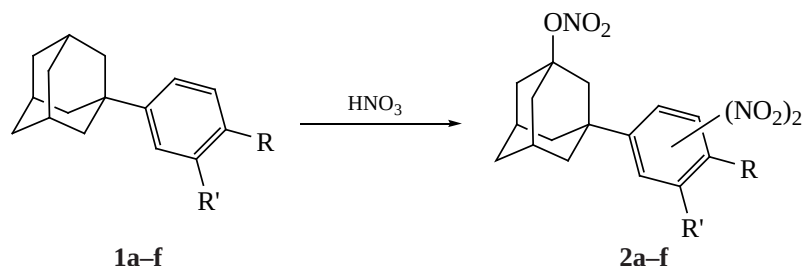
Уникальность строения адамантана, проявляющаяся в свойствах его производных, является основным фактором, определяющим неослабевающее внимание к химии этого соединения [1]. Исследования в области изучения биологической активности производных адамантана продолжают интенсивно развиваться [2–11]. Полифункциональные производные перспективны с точки зрения их практического использования: некоторые соединения нашли свое применение в супрамолекулярной химии [12], качестве взрывчатых веществ [13], топлив авиакосмической техники [14, 15], катализаторов [16], в создании металлорганических координационных полимеров [17, 18], пористых материалов [19], хемилюминисцентных молекулярных зондов [20–22], молекулярных электронных устройств [23].

Одним из перспективных направлений исследования производных адамантана является функционализация 1-ариладамантанов с последующим

изучением биологической активности и синтетического потенциала полученных полифункциональных производных. Актуальность данного направления обусловлена неослабевающим интересом к исследованиям областей практического применения веществ, имеющих фрагмент ариладамантанов в своих структурах. Например, такие соединения могут быть использованы в качестве антипиренов для поликарбоната [24], сенсоров для обнаружения взрывчатых веществ [25], флуоресцентных материалов [26], материалов для адсорбции газов [27], катализаторов [28], компонентов, улучшающих свойства органических полупроводниковых материалов [29].

Вторым аспектом актуальности является наличие биологической активности. Соединения, содержащие в своих структурах фрагменты 1-ариладамантанов, обладают противоопухолевой [30, 31], противораковой [32, 33], противовоспалительной [34], противовирусной [35] активностями, являются ингибиторами диацилглицеролацилтрансфе-

Схема 1



разы [36]. 6-[3-(1-Адамантил)-4-метоксифенил]-нафталин-2-карбоновая кислота (адапален) введена в медицинскую практику в качестве препарата для лечения кожных заболеваний [2–4, 37].

В настоящей работе осуществлен синтез 1-ариладамантанов, изучены особенности их нитроксилирования в дымящей азотной кислоте и получен ряд новых полифункциональных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1-Ариладамантаны **1a–f** получали алкилированием ароматических субстратов 1-адамантанолом в среде концентрированной серной кислоты [38]. В реакции 1-ариладамантанов **1a–f** с дымящей азотной кислотой происходит как нитроксилирование каркаса, так и нитрование ароматического фрагмента (схема 1). Реакции проводили с использованием 16–120 экв дымящей азотной кислоты в диапазоне от минус 10 до плюс 15°C в течение 3–5 ч в зависимости от структуры исходного 1-ариладамантана **1a–f**. Условия представлены в табл. 1.

При взаимодействии 1,3-бис(4-метилфенил)-адамантана (**1g**) с дымящей HNO_3 в зависимости от условий реакции образуются продукты различной структуры (схема 2). Так, при проведении реакции аналогично субстрату **1b** нитроксилирование каркаса не протекает, и образуется продукт **3**. Для получения 3,5-бис(4-метил-3,5-динитрофенил)-1-адамантилнитрата (**2g**) реакцию необходимо проводить в более жестких условиях.

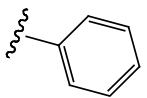
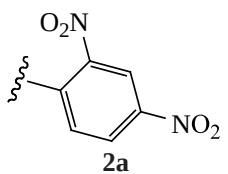
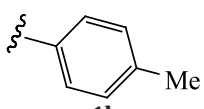
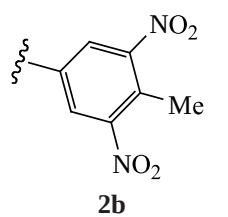
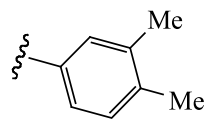
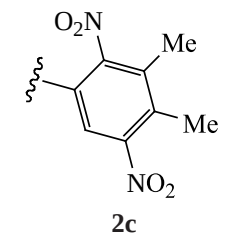
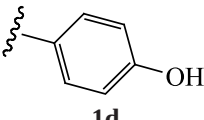
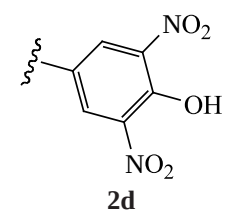
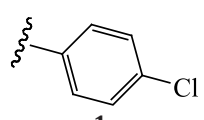
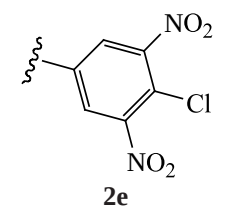
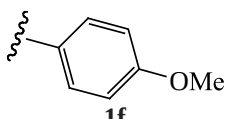
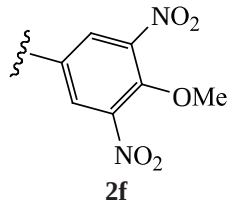
В спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных соединений **2a–g** в области 88–92 м.д. присутствует сигнал четвертичного атома углерода каркаса адамантана, связанного с ONO_2 -группой. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **3** сигнал в данной области отсутствует.

Структуру соединения **2c** устанавливали с помощью 2D ЯМР спектроскопии. По данным

спектра ^1H - ^{13}C HMBC для ароматического протона (7.72 м.д.) при C^6 (121.3 м.д.) наблюдаются следующие корреляции: с четвертичным атомом углерода адамантанового каркаса (41.8 м.д.), с атомом углерода C^4 ароматического фрагмента (131.4 м.д.), а также с четвертичными атомами углерода ароматического фрагмента C^2 и C^5 , связанных с нитрогруппами (151.2 и 152.6 м.д.). Не обнаружено дальнего взаимодействия ароматического протона (7.72 м.д.) при C^6 (121.3 м.д.) с атомом углерода метильной группы при C^4 (131.4 м.д.). Для нитросоединений ароматического ряда в спектрах HMBC характерно наличие констант 2J и 3J (для атомов водорода в *o*-положении к NO_2 группе и для метильных групп) [39]. Протоны метильной группы при атоме C^4 имеют кросс-пики с атомами C^3 , C^4 и C^5 соответственно (131.4, 132.2 и 152.6 м.д.). Протоны метильной группы при атоме C^3 взаимодействуют с атомами углерода C^2 , C^3 и C^4 соответственно (151.2, 132.2 и 131.4 м.д.). В спектре ^1H - ^{13}C HMBC не наблюдается корреляций с атомами углерода связи $\text{C}_{\text{Ad}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ (41.8 и 136.2 м.д.), имеются корреляции атомов водорода и углерода адамантанового фрагмента (рис. 1). В пользу предложенной структуры свидетельствует отсутствие корреляций ароматического протона (7.72 м.д.) при C^6 (121.3 м.д.) с метильными группами (15.3, 15.7 м.д.).

Реакции 4-(1-адамантил)фенола (**1d**) проводили в более мягких условиях: в присутствии уксусной кислоты с целью снижения кислотности реакционной среды и при температуре -10 – 0°C . В зависимости от количества HNO_3 и уксусной кислоты были получены различные продукты. Так, при использовании 35 экв HNO_3 и 4 экв уксусной кислоты в результате реакции были получены 3-нитрокси-1-адамантанол (**4**) и 2,4,6-тринитрофенол (**5**) (схема 3). Мы предполагаем, что произо-

Условия синтеза соединений **2a–f**

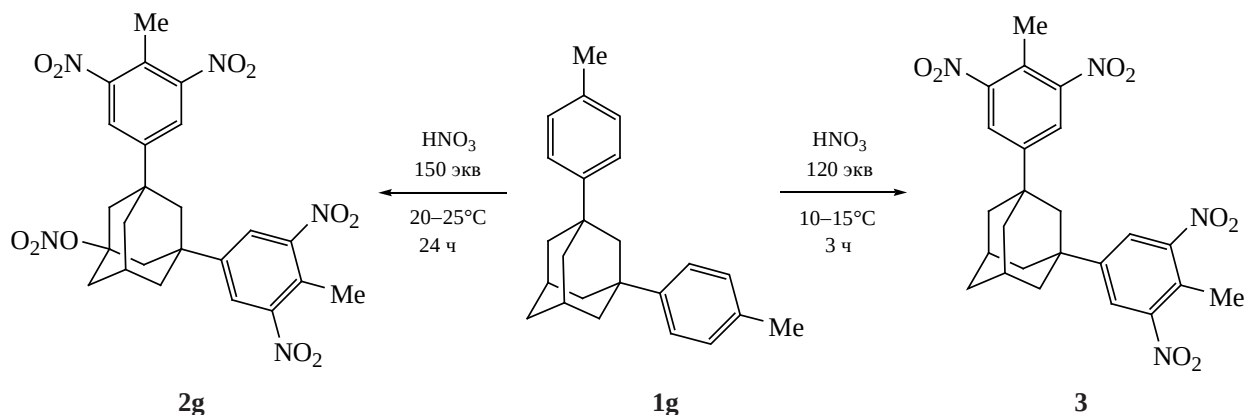
Субстрат	Количество HNO_3 (экв)	Температура, °C	Время, ч	Продукт	Выход, %
 1a	70	10–15	3	 2a	43
 1b	120	10–15	3	 2b	57
 1c	120	10–15	5	 2c	49
 1d	16 ^a	–10–0	3	 2d	53
 1e	100	10–15	5	 2e	69
 1f	30	–10–0	5	 2f	35

^a Реакцию проводили в присутствии 4 экв уксусной кислоты

шло *ipso*-замещение, приводящее к разрыву связи C–C между каркасным и ароматическим фрагментами с образованием соединений **4** и **5**. В спектре ЯМР ^{13}C о соединения **4** присутствуют сигналы

четвертичных атомов углерода при 90.3 (C–ONO₂) и 68.3 (C–OH) м.д. и отсутствуют сигналы в области 120–150 м.д., отвечающих атомам углерода ароматического фрагмента. Из маточного раство-

Схема 2



ра после фильтрования продукта **4** была выделена пикриновая кислота **5** с выходом 20%, температура плавления которой совпадает с литературной [40].

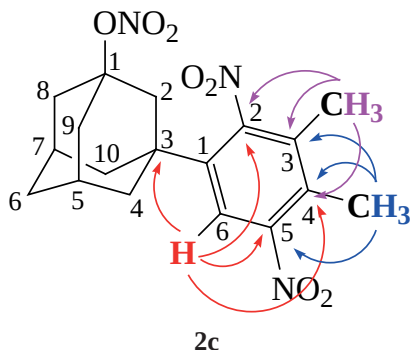
При использовании 2 экв HNO_3 и 20 экв уксусной кислоты удалось селективно провести нитрование ароматического фрагмента, не затрагивая каркас адамантана. В результате был получен 1-(3,5-динитро-4-гидроксифенил)адамантан (**6**) с выходом 70% (схема 4). В спектре ЯМР ^1H сигналы 15 протонов адамантанового фрагмента проявились в виде сложных мультиплетов при 1.64–2.15 м.д., имеется синглет при 8.28 м.д., отвечающий сигналам протонов ароматического фрагмента и синглет в области слабого поля, отвечающий протону гидроксильной группы. В спектре ЯМР ^{13}C отсутствует сигнал при 90 м.д.

Известно, что нитроксипроизводные адамантанового ряда являются исходными соединениями при синтезе различных функциональных производных [41–52]: карбоновых кислот, амидов, спир-

тов, изотиоцианатов и др. Полученные нитроксипроизводные **2a–g** были использованы для получения вышеперечисленных классов соединений, при этом некоторые из продуктов синтезировали напрямую из исходных 1-ариладамантанов через образование соответствующих нитратов *in situ*.

Реакцию Коха–Хаафа проводили в среде 96%-ной серной кислоты при комнатной температуре в течение 2 ч. Выходы карбоновых кислот **7a–f** составили 80–93% (схема 5). О прохождении реакции свидетельствует исчезновение сигнала четвертичного атома углерода в области 88–92 м.д. и появление сигнала атома углерода карбоксильной группы в области 181–184 м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C полученных кислот. В случае субстрата (**2g**) синтез соответствующей карбоновой кислоты (**7g**) проводили с использованием 100%-ной серной кислоты (схема 5). Выход продукта **7g** составил 85%. При использовании серной кислоты меньшей концентрации (96%) реакция останавливается на образовании соответствующего спирта.

Выдерживание соединений **2a–f** в концентрированной серной кислоте и последующее разбавление реакционной смеси водой позволило получить соответствующие спирты **8a–f** с высокими выходами (76–93%). При добавлении в реакционную смесь тиоцианата калия образуются соответствующие изотиоцианаты **9a–f** (схема 6). Выходы составили 38–61%. Аналогично проводили реакции с участием нитроксипроизводного **2g**. Как и в случае реакции Коха–Хаафа, синтез изотиоцианата **9g** осуществляли в 100%-ной серной кислоте (схема 7).



Корреляции атомов водорода ароматического фрагмента с некоторыми атомами углерода в спектре ^1H - ^{13}C NMBC соединения **2c**

Схема 3

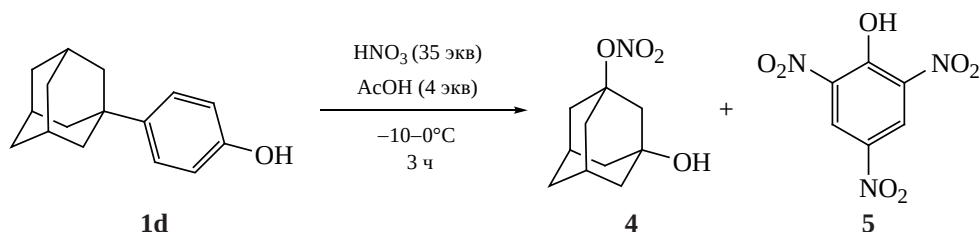
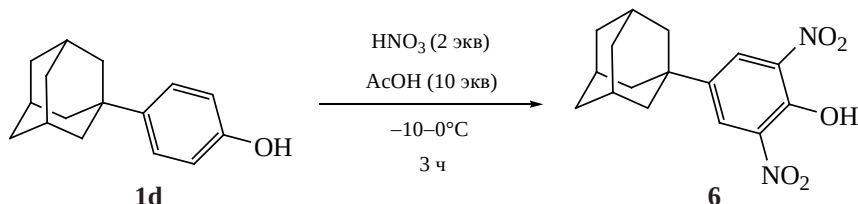


Схема 4



В спектрах ЯМР ^{13}C спиртов **8a–g** присутствует сигнал четвертичного атома углерода связи С–ОН в области 67–69 м.д., в случае изотиоцианатов **9a–g** сигнал атома углерода связи С–N проявляется при 52–59 м.д.

1-Ариладамантаны **1a, d, e** вводили в реакцию Риттера по методике [53] с образованием соответствующих нитроксипроизводных *in situ*. Соединения **10b, g** были получены ранее аналогичным образом и описаны в статье [53]. Ацетамиды **10c, f** получали из нитроксипроизводных **2c, f**

(схема 8). Выходы составили 81–96%. Спектры ЯМР ^1H соединений **8a, d–f** характеризуются наличием синглетов области 5.50–6.00 м.д., которые соответствуют протону NH-группы ацетамидного фрагмента. В спектрах ЯМР ^{13}C имеются сигналы четвертичных атомов углерода каркаса (связь С–N) и ацетамидного фрагмента в области 50–54 и 170–171 м.д. соответственно.

С целью дальнейшего изучения биологической активности нами были получены амины на основе 1-арилadamантанов. Соединения **11a** и **b** синтези-

Схема 5

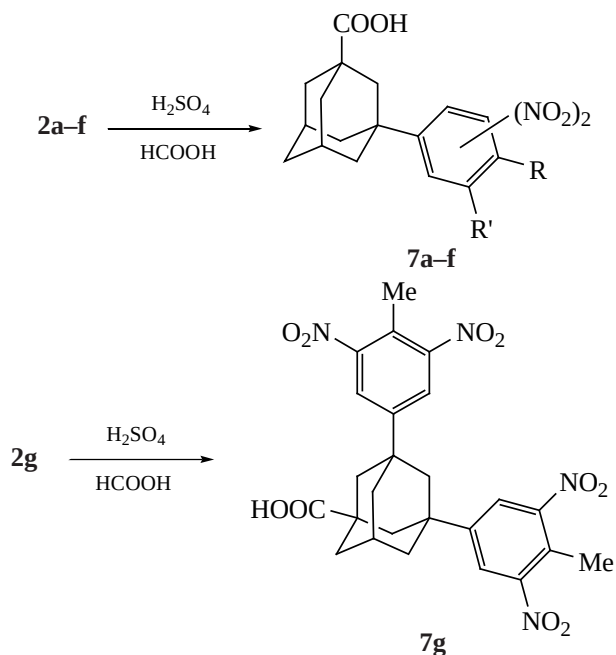


Схема 6

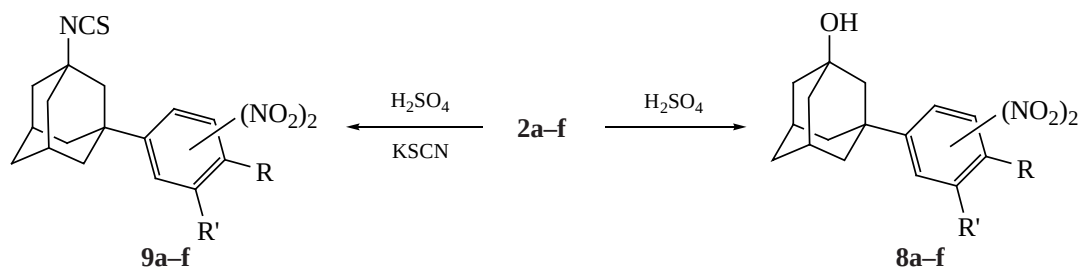
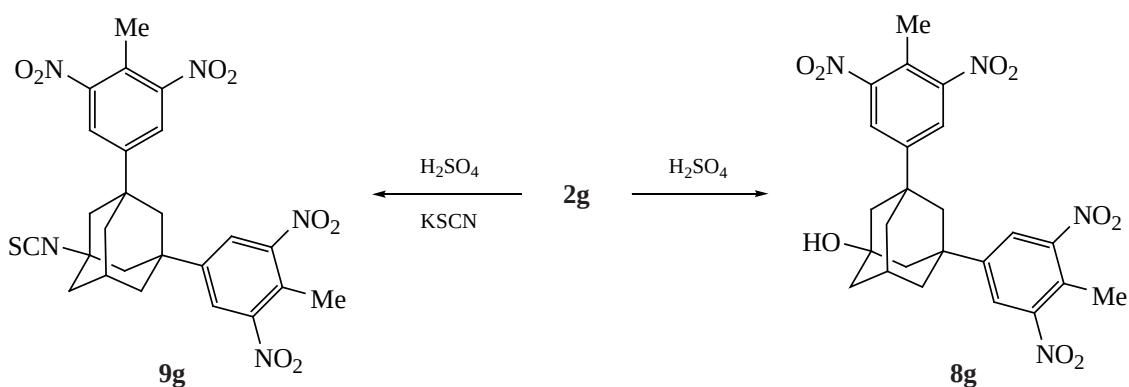


Схема 7



ровали напрямую из углеводородов **1a** и **b** по ранее разработанной методике [54] (схема 9).

Кислотным гидролизом 3,5-бис(4-метил-3,5-динитрофенил)-1-адамантилацетамида (**10 g**) получили соответствующий амин в виде гидрохлорида **11g** (схема 10). Реакцию проводили в автоклаве при нагревании.

В спектрах ЯМР ^1H полученных аминов сигналы протонированных аминогрупп проявляют-

ся в виде уширенных синглетов в области 8.2–8.5 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы четвертичных атомов углерода, связанных с протонированными аминогруппами, резонируют при 52.0–53.0 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOLNMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно), внутренний стандарт

Схема 8

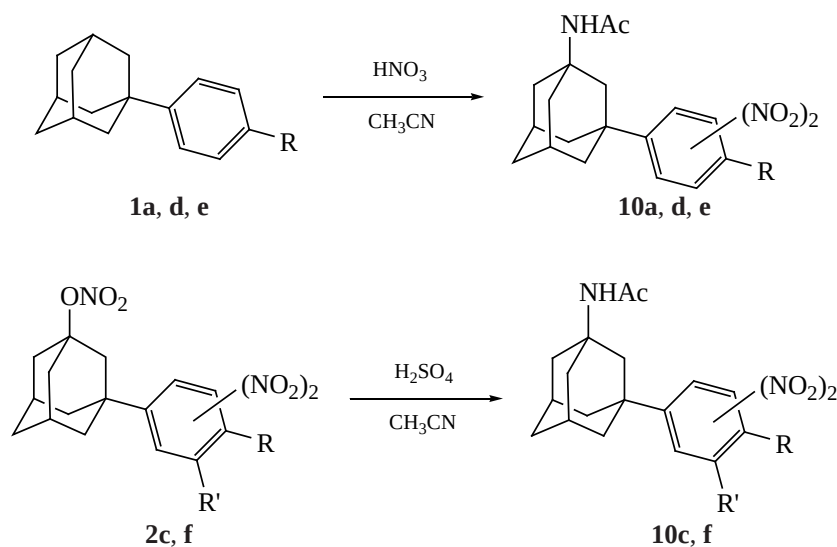
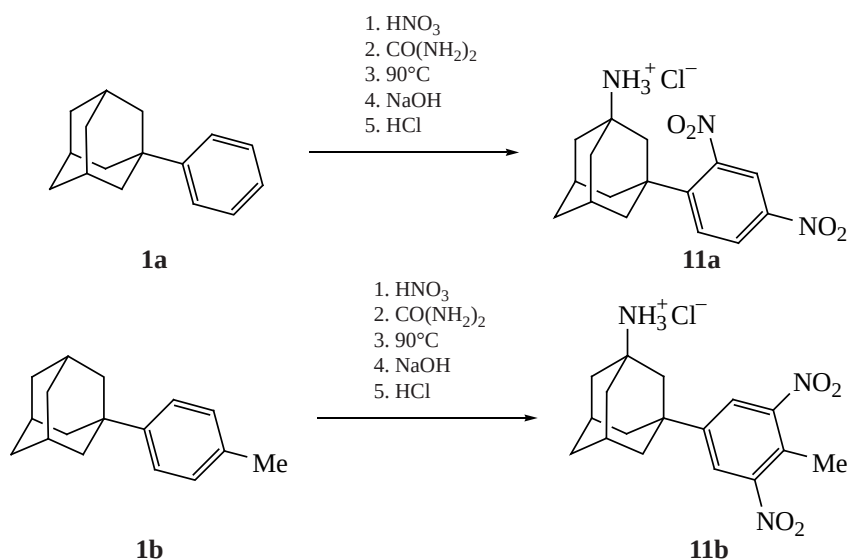


Схема 9



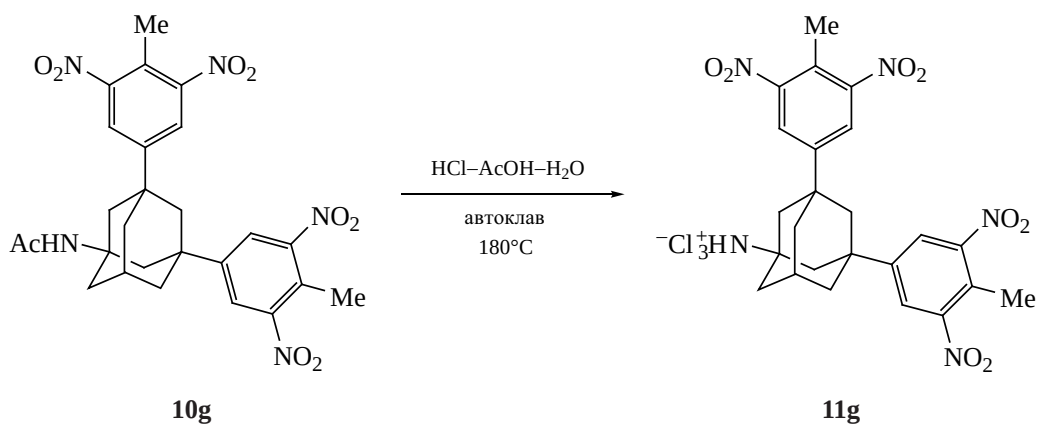
ТМС. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе МРМ-Н2 90-264V/АС (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 ЕА (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Чистота соединений $\geq 96.0\%$. Синтез 1-ариладамантанов **1a–c**, **e–g** осуществляли по методике [38] из 1-адамантола, 3,5-бис(4-метил-3,5-динитрофенил)-1-адамантилацетамида (**10g**) – по методике [53], 4-(1-адамантил)фенол (**1d**) брали из коллекции реактивов кафедры органической химии СамГТУ.

Взаимодействие 1-ариладамантанов 1a–f с дымящей азотной кислотой. К дымящей азотной

кислоте при перемешивании порциями прибавляли исходный углеводород **1a–f**, соблюдая требуемый температурный режим. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании и выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды и сушили. Условия синтеза соединений **2a–f** представлены в таблице.

3-(2,4-Динитрофенил)-1-адамантинитрат (2a). Получен 2 г (0.0094 моль) 1-фениладаманта (**1a**). Выход 2 г (58%). Светло-желтый порошок, т.пл. $122\text{--}124^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.62–1.74 м (2H, CH_{Ad}), 1.99–2.20 м (8H, CH_{Ad}), 2.41–2.46 м (4H, CH_{Ad}), 7.77 д (1H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц), 8.18 д (1H, CH_{Ar} , J 2.0 Гц), 8.31 д.д (1H, CH_{Ar} , J 8.8, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.7 (CH),

Схема 10



34.4 (CH₂), 38.6 (CH₂), 39.5 (CH₂), 42.5 (C_{четв}), 43.2 (CH₂), 89.1 (C_{четв}), 120.1 (CH), 125.5 (CH), 129.9 (CH), 145.1 (C_{четв}), 146.2 (C_{четв}), 151.1 (C_{четв}). Найдено, %: С 52.96; Н 4.60; N 11.68. C₁₆H₁₇N₃O₇. Вычислено, %: С 52.89; Н 4.72; N 11.57.

3-(4-Метил-3,5-динитрофенил)-1-адамантилнитрат (2b). Получен 1.5 г (0.0066 моль) 1-(4-метилфенил)адамантиана (1b). Выход 1.4 г (56%). Светло-желтый порошок, т.пл. 107–108°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.д.: 1.59–1.63 м (2H, CH_{Ad}), 1.86 с (4H, CH_{Ad}), 2.10 с (4H, CH_{Ad}), 2.25 с (2H, CH_{Ad}), 2.36 с (5H, CH_{Ad}, CH₃), 8.19 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆), δ, м.д.: 14.3 (CH₃), 31.0 (CH), 34.3 (CH₂), 38.4 (CH₂), 41.0 (CH₂), 43.5 (CH₂), 91.5 (C_{четв}), 123.9 (C_{четв}), 124.9 (CH), 149.9 (C_{четв}), 151.7 (C_{четв}). Найдено, %: С 54.23; Н 4.97; N 11.24. C₁₇H₁₉N₃O₇. Вычислено, %: С 54.11; Н 5.08; N 11.14.

3-(3,4-Диметил-2,5-динитрофенил)-1-адамантилнитрат (2c). Получен из 3 г (0.0125 моль) 1-(3,4-диметилфенил)адамантиана (1c). Продукт перекристаллизовывали из смеси гексан–ацетон (3:1). Выход 2.42 г (49%). Желтые кристаллы, т.пл. 124–125°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.67–1.68 м (2H, CH_{Ad}), 1.95–1.96 м (4H, CH_{Ad}), 2.09–2.19 м (7H, CH_{Ad}, CH₃), 2.32 с (2H, CH_{Ad}), 2.39–2.43 м (5H, CH_{Ad}, CH₃), 7.72 с (1H, H_{Ar}⁶). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.3 (C_{Ar}⁷), 15.7 (C_{Ar}⁸), 30.8 (C_{Ad}^{5,7}), 34.5 (C_{Ad}⁶), 38.6 (C_{Ad}^{4,10}), 39.7 (C_{Ad}^{8,9}), 41.8 (C_{Ad}³), 43.3 (C_{Ad}²), 89.2 (C_{Ad}¹), 121.3 (C_{Ar}⁶), 131.4 (C_{Ar}⁴), 132.2 (C_{Ar}³), 136.2 (C_{Ar}¹), 151.2 (C_{Ar}²), 152.6 (C_{Ar}⁵). Найдено, %: С 55.33; Н 5.31; N 10.62. C₁₈H₂₁N₃O₇. Вычислено, %: С 55.24; Н 5.41; N 10.74.

3-(4-Гидрокси-3,5-динитрофенил)-1-адамантилнитрат (2d). Получен из 5 г (0.022 моль) 4-(1-адамантил)фенола (1d). Нитроксилирование проводили в присутствии 4 экв уксусной кислоты. Выход 4.5 г (54%). Желтый порошок, т.пл. 134–136°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.68–1.89 м (12H, CH_{Ad}), 2.11–2.25 м (2H, CH_{Ad}), 8.28 с (2H, CH_{Ar}), 11.29 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.6 (CH), 35.9 (CH₂), 36.2 (CH₂), 36.3 (C_{четв}), 39.8 (CH₂), 42.8 (CH₂), 90.3 (C_{четв}), 128.4 (CH), 137.4 (C_{четв}), 143.3 (C_{четв}), 147.4 (C_{четв}). Найдено, %: С 50.75; Н 4.43; N 11.00. C₁₆H₁₇N₃O₈. Вычислено, %: С 50.66; Н 4.52; N 11.08.

3-(4-Хлор-3,5-динитрофенил)-1-адамантилнитрат (2e). Получен из 1 г (0.0041 моль) 1-(4-хлорфенил)адамантиана (1e). Выход 1.12 г (69%). Белый порошок, т.пл. 99–101°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.66–2.00 м (8H, CH_{Ad}), 2.11–2.28 м (4H, CH_{Ad}), 2.53 с (2H, CH_{Ad}), 7.94 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 30.7 (CH), 34.5 (CH₂), 38.6 (CH₂), 40.8 (C_{четв}), 41.2 (CH₂), 44.1 (CH₂), 89.0 (C_{четв}), 118.2 (C_{четв}), 124.9 (CH), 149.8 (C_{четв}), 150.3 (C_{четв}). Найдено, %: С 48.40; Н 3.96; N 10.60. C₁₆H₁₆ClN₃O₇. Вычислено, %: С 48.31; Н 4.05; N 10.56.

3-(4-Метокси-3,5-динитрофенил)-1-адамантилнитрат (2f). Получен из 3 г (0.012 моль) 1-(4-метоксифенил)адамантиана (1f). Продукт перекристаллизовали из метанола. Выход 1.72 г (35%). Желтый порошок, т.пл. 124–126°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.70–1.79 м (2H, CH_{Ad}), 1.87–1.94 м (4H, CH_{Ad}), 2.15–2.27 м (6H, CH_{Ad}), 2.52 с (2H, CH_{Ad}), 4.04 с (3H, OCH₃), 7.98 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 30.8 (CH), 34.6 (CH₂), 38.6 (CH₂), 40.5 (C_{четв}), 41.3 (CH₂), 44.2 (CH₂), 64.8 (CH₃), 89.2 (C_{четв}), 125.9 (CH), 145.4 (C_{четв}), 145.5 (C_{четв}), 145.9 (C_{четв}). Найдено, %: С 52.00; Н 4.79; N 10.62. C₁₇H₁₉N₃O₈. Вычислено, %: С 51.91; Н 4.87; N 10.68.

3,5-бис(4-Метил-3,5-динитрофенил)-1-адамантилнитрат (2g) получен аналогично из 1 г (0.0032 моль) 1,3-бис(4-метилфенил)адамантиана (1g), 20 мл (0.48 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 24 ч при температуре 20–25°C. Выход 1.42 г (80%). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 187–189°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.91–2.10 м (6H, CH_{Ad}), 2.20–2.44 м (6H, CH_{Ad}), 2.53 с (6H, CH₃), 2.61–2.80 м (1H, CH_{Ad}), 7.98 с (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.7 (CH₃), 30.6 (CH), 37.6 (CH₂), 40.0 (CH₂), 41.0 (C_{четв}), 43.3 (CH₂), 47.0 (CH₂), 88.5 (C_{четв}), 124.4 (CH), 125.9 (C_{четв}), 147.6 (C_{четв}), 152.0 (C_{четв}). Найдено, %: С 51.83; Н 4.04; N 12.43. C₂₄H₂₃N₅O₁₁. Вычислено, %: С 51.71; Н 4.16; N 12.56.

Синтез 1,3-бис(4-метил-3,5-динитрофенил)-адамантиана (3). К 32 мл (0.76 моль) дымящей азотной кислоты при перемешивании порциями прибавляли 2 г (0.0064 моль) 1,3-бис(4-метилфенил)адамантиана (1g) при температуре не

выше 15°C. Реакционную смесь выдерживали в течение 5 ч при 15°C, а затем выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды. Выход 3.5 г (85%). Светло-желтый порошок, т.пл. 167–169°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.83 с (2H, CH_{Ad}), 2.00 с (7H, CH_{Ad}), 2.10–2.16 м (1H, CH_{Ad}), 2.39–2.45 м (2H, CH_{Ad}), 2.53 с (6H, CH_3), 7.97 с (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.7 (CH_3), 28.9 (CH), 34.9 (CH_2), 37.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.3 (CH_2), 48.0 (CH_2), 124.4 (CH), 124.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 150.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 58.13; H 4.79; N 11.20. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: C 58.06; H 4.87; N 11.29.

Синтез 3-гидрокси-1-адамантилнитрата (4). К смеси 1 г (0.0044 моль) 4-(1-адамантил)фенола (**1d**) в 1 мл уксусной кислоты при температуре не выше 0°C при перемешивании порциями прикапывали 15 мл (0.36 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 3 ч при температуре 0°C, а затем выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды и перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.4 г (43%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 177–180°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.67–1.69 м (6H, CH_{Ad}), 2.11–2.12 м (6H, CH_{Ad}), 2.25 с (2H, CH_{Ad}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.8 (CH_{Ad}), 35.9 (CH_2), 36.2 (CH_2), 39.8 (CH_2), 45.4 (CH_2), 68.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 90.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 56.40; H 7.00; N 6.51. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 56.33; H 7.09; N 6.57.

Маточный раствор упаривали и выделяли 0.2 г (20%) **2,4,6-тринитрофенола (5)**. Желтый порошок, т.пл. 122–123°C (лит. т.пл. 122–123°C [40]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 9.18 с (2H, CH_{Ar}), 11.90 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 126.4 (CH), 137.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 138.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 153.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$).

Синтез 4-(1-адамантил)-2,6-динитрофенола (6). К смеси 1 г (0.0044 моль) 4-(1-адамантил)фенола (**1d**) в 5 мл уксусной кислоты при температуре не выше 0°C при перемешивании прикапывали 0.4 мл (0.0097 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 3 ч при температуре –10–0°C, а затем выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтро-

вывали и промывали водой до нейтральной среды. Выход 0.98 г (70%). Желтый порошок, т.пл. 157–158°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.64–1.95 м (12H, CH_{Ad}), 2.09–2.15 м (3H, CH_{Ad}), 8.28 с (2H, CH_{Ar}), 11.29 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.6 (CH), 36.2 (CH_2), 36.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 42.8 (CH_2), 128.4 (CH), 137.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 143.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 147.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 60.46; H 5.65; N 8.72. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 60.37; H 5.70; N 8.80.

Общая методика синтеза карбоновых кислот 7a–g. К раствору 1 г нитроксипроизводного **2a–g** в 5 мл 96%-ной серной кислоты при 0–5°C при перемешивании по каплям добавляли 17.5 экв 100%-ной муравьиной кислоты в течение 30 мин. Температура при этом поднималась до 20°C. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч, выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды.

3-(2,4-Динитрофенил)адамantan-1-карбоновая кислота (7a). Выход 0.64 г (80%). Светло-желтый порошок, т.пл. 216–220°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.67–1.79 м (2H, CH_{Ad}), 1.90–2.05 м (8H, CH_{Ad}), 2.20–2.42 м (4H, CH_{Ad}), 7.80 д (1H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц), 8.17 д (1H, CH_{Ar} , J 2.4 Гц), 8.29 д.д (1H, CH_{Ar} , J 8.8, 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.3 (CH), 37.5 (CH_2), 39.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 39.8 (CH_2), 41.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 42.1 (CH_2), 44.0 (CH_2), 119.9 (CH), 125.2 (CH), 130.1 (CH), 146.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 146.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 182.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 59.05; H 5.13; N 7.99. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.96; H 5.24; N 8.09.

3-(4-Метил-3,5-динитрофенил)адамantan-1-карбоновая кислота (7b). Выход 0.9 г (93%). Белый порошок, т.пл. 237–238°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.77–1.82 м (2H, CH_{Ad}), 1.86–1.93 м (6H, CH_{Ad}), 1.99–2.04 м (4H, CH_{Ad}), 2.30 с (2H, CH_{Ad}), 2.52 с (CH_3), 7.95 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.7 (CH_3), 28.3 (CH), 35.1 (CH_2), 37.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 37.5 (CH_2), 41.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.7 (CH_2), 43.2 (CH_2), 124.5 (CH), 124.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 150.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 182.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 60.06; H 5.48; N 7.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 59.99; H 5.59; N 7.77.

3-(3,4-Диметил-2,5-динитрофенил)адамantan-1-карбоновая кислота (7c). Выход 0.84 г

(86%). Белый порошок, т.пл. 191–194°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.42–1.58 м (3H, CH_{Ad}), 1.69–1.77 м (5H, CH_{Ad}), 1.83–1.89 м (4H, CH_{Ad}), 1.96–1.99 м (2H, CH_{Ad}), 2.10 с (3H, CH_3), 2.26 с (3H, CH_3), 7.94 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 15.3 (CH_3), 15.5 (CH_3), 28.5 (CH), 35.0 (CH_2), 37.7 (CH_2), 38.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 40.0 (CH_2), 41.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 42.3 (CH_2), 121.9 (CH), 130.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 132.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 137.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 152.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 178.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 60.88; H 5.84; N 7.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 60.95; H 5.92; N 7.48.

3-(4-Гидрокси-3,5-динитрофенил)адамантан-1-карбоновая кислота (7d). Выход 0.85 г (90%). Желтый порошок, т.пл. 192–196°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.70–1.89 м (10H, CH_{Ad}), 2.01–2.14 м (4H, CH_{Ad}), 8.28 с (4H, CH_{Ar}), 11.2 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.6 (CH), 36.2 (CH_2), 36.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 36.5 (CH_2), 38.6 (CH_2), 40.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 42.8 (CH_2), 128.4 (CH), 137.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 143.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 147.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 184.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 56.46; H 4.90; N 7.60. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 56.35; H 5.01; N 7.73.

3-(4-Хлор-3,5-динитрофенил)адамантан-1-карбоновая кислота (7e). Выход 0.80 г (81%). Белый порошок, т.пл. 227–230°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.52–1.82 м (10H, CH_{Ad}), 1.92 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.13–2.19 м (2H, CH_{Ad}), 8.33 (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 28.4 (CH), 35.0 (CH_2), 37.8 (CH_2), 40.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 40.9 (CH_2), 41.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 43.1 (CH_2), 115.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 125.8 (CH), 149.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 153.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 178.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 53.70; H 4.43; N 7.21. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 53.62; H 4.50; N 7.36.

3-(4-Метокси-3,5-динитрофенил)адамантан-1-карбоновая кислота (7f). Выход 0.84 г (88%). Белый порошок, т.пл. 218°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.70–2.00 м (12H, CH_{Ad}), 2.31 с (2H, CH_{Ad}), 4.03 с (3H, OCH_3), 8.00 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.3 (CH), 35.0 (CH_2), 37.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 37.5 (CH_2), 41.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.7 (CH_2), 43.2 (CH_2), 64.8 (CH_3), 126.0 (CH), 145.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 145.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 147.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 183.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 57.53; H 5.30; N 7.34. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 57.44; H 5.36; N 7.44.

3,5-Бис(4-метил-3,5-динитрофенил)адамантан-1-карбоновая кислота (7g). получена анало-

гично кислотам **7a–f**. Реакцию проводили в среде 100%-ной серной кислоты, время выдерживания – 24 ч. Выход 0.82 г (85%). Белый порошок, т.пл. 300–304°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.87–2.16 м (12H, CH_{Ad}), 2.53 с (6H, CH_3), 2.59–2.64 м (1H, CH_{Ad}), 7.99 с (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.7 (CH_3), 28.8 (CH), 36.5 (CH_2), 38.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 40.3 (CH_2), 42.2 (CH_2), 42.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 47.1 (CH_2), 124.4 (CH), 125.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 149.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 181.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 55.63; H 4.43; N 10.42. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Вычислено, %: C 55.56; H 4.48; N 10.37.

Общая методика синтеза спиртов 8a–g. К 5 мл 96%-ной серной кислоты порциями при перемешивании прибавляли 0.5 г соответствующего нитроксипроизводного **2a–g**. Полученный раствор выдерживали в течение 24 ч при комнатной температуре, а затем выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды. По данному методу получены:

3-(2,4-Динитрофенил)адамантан-1-ол (8a). Выход 0.4 г (76%). Светло-желтый порошок, т.пл. 96–98°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.58–1.66 м (2H, CH_{Ad}), 1.70–1.78 м (4H, CH_{Ad}), 1.87–1.91 м (2H, CH_{Ad}), 1.98–2.00 м (4H, CH_{Ad}), 2.33 с (2H, CH_{Ad}), 7.78 д (1H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц), 8.17 д (1H, CH_{Ar} , J 2.4 Гц), 8.28 д.д (1H, CH_{Ar} , J 8.8, 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.7 (CH), 34.6 (CH_2), 39.8 (CH_2), 42.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 43.9 (CH_2), 48.8 (CH_2), 68.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 119.9 (CH), 125.2 (CH), 130.1 (CH), 145.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 146.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 60.43; H 5.63; N 8.72. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 60.37; H 5.70; N 8.80.

3-(4-Метил-3,5-динитрофенил)адамантан-1-ол (8b). Продукт перекристаллизовывали из смеси гексан–ацетон (3:1). Выход 0.33 г (75%). Светло-желтый порошок, т.пл. 162–164°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.48–1.59 м (6H, CH_{Ad}), 1.68–1.76 м (6H, CH_{Ad}), 2.18 с (2H, CH_{Ad}), 2.35 с (3H, CH_3), 4.55 с (1H, OH), 8.10 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 14.3 (CH_3), 30.7 (CH), 35.0 (CH_2), 41.2 (CH_2), 44.4 (CH_2), 50.1 (CH_2), 67.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 123.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 124.8 (CH), 151.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$).

3-(3,4-Диметил-2,5-динитрофенил)адамантан-1-ол (8c). Выход 0.42 г (88%). Желтый поро-

шок, т.пл. 118–120°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.59–2.00 м (10H, CH_{Ad}), 2.11–2.43 м (10H, CH_{Ad} , CH_3), 7.75 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.3 (CH_3), 15.7 (CH_3), 30.7 (CH), 34.7 (CH_2), 39.9 (CH_2), 41.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 44.0 (CH_2), 49.0 (CH_2), 68.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 121.6 (CH), 130.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 131.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 137.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 152.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 62.50; H 6.33; N 8.02. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 62.42; H 6.40; N 8.09.

3-(4-Гидрокси-3,5-динитрофенил)адамантан-1-ол (8d). Выход 0.36 г (81%). Желтый порошок, т.пл. 162–164°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.59–2.15 м (12H, CH_{Ad}), 2.39 с (2H, CH_{Ad}), 8.28 с (2H, CH_{Ar}), 11.30 (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.7 (CH), 34.7 (CH_2), 39.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.6 (CH_2), 44.1 (CH_2), 50.0 (CH_2), 68.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 128.4 (CH), 137.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 141.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 147.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 57.53; H 5.33; N 8.42. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 57.48; H 5.43; N 8.38.

3-(4-Хлор-3,5-динитрофенил)адамантан-1-ол (8e). Выход 0.38 г (86%). Желтый порошок, т.пл. 139–141°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.64–2.00 м (10H, CH_{Ad}), 2.37–2.68 м (4H, CH_{Ad}), 7.92 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.6 (CH), 34.7 (CH_2), 40.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.4 (CH_2), 43.9 (CH_2), 49.7 (CH_2), 68.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 117.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 125.1 (CH), 149.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 54.56; H 4.75; N 7.92. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 54.48; H 4.86; N 7.94.

3-(4-Метокси-3,5-динитрофенил)адамантан-1-ол (8f). Очищали колоночной хроматографией, элюент хлороформ–метанол (50:1). Выход 0.32 г (74%). Желтый порошок, т.пл. 138–139°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.65–1.84 м (12H, CH_{Ad}), 2.38 уш.с (2H, CH_{Ad}), 4.03 с (3H, CH_3), 7.95 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.7 (CH), 34.8 (CH_2), 40.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.6 (CH_2), 44.1 (CH_2), 50.0 (CH_2), 64.8 (CH_3), 68.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 126.1 (CH), 145.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 145.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 146.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 58.73; H 5.70; N 8.01. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 58.61; H 5.79; N 8.06.

3,5-Бис(4-метил-3,5-динитрофенил)адамантан-1-ол (8g). Выход 0.42 г (93%). Белый порошок, т.пл. 192–193°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.77–2.15 м (12H, CH_{Ad}), 2.35 с (6H, CH_3), 2.69 с (1H, CH_{Ad}), 7.97 с (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl_3), δ , м.д.: 14.7 (CH_3), 30.6 (CH), 40.2 (CH_2), 40.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 42.9 (CH_2), 47.2 (CH_2), 48.8 (CH_2), 69.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 124.5 (CH), 125.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 148.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$).

Общая методика синтеза изотиоцианатов 9a–f. К раствору 0.5 г нитроксипроизводного **2a–f** в 2.5 мл 96%-ной серной кислоты при 20°C при перемешивании порциями добавляли 2 экв тиоцианата калия. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 ч и выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды и очищали колоночной хроматографией с использованием системы хлороформ–метанол (50:5).

1-(2,4-Динитрофенил)-3-изотиоцианатоадамантан (9a). Выход 0.19 г (38%). Желтый порошок, т.пл. 46–48°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.62–1.73 м (2H, CH_{Ad}), 1.87–2.00 м (8H, CH_{Ad}), 2.25–2.38 м (4H, CH_{Ad}), 7.75 д (1H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц), 8.18 д (1H, CH_{Ar} , J 2.0 Гц), 8.30 д.д (1H, CH_{Ar} , J 8.8, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 29.5 (CH), 34.1 (CH_2), 39.2 (CH_2), 40.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 42.7 (CH_2), 47.2 (CH_2), 58.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 120.1 (CH), 125.4 (CH), 129.9 (CH), 145.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 146.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 56.72; H 4.84; N 11.60; S 9.00. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 56.81; H 4.77; N 11.69; S 8.92.

1-Изотиоцианато-3-(4-метил-3,5-динитрофенил)адамантан (9b). Выход 0.25 г (51%). Желтый порошок, т.пл. 72–75°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.66–1.74 м (2H, CH_{Ad}), 1.86–2.11 м (10H, CH_{Ad}), 2.38 с (2H, CH_{Ad}), 2.53 с (3H, CH_3), 7.91 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.7 (CH_3), 29.4 (CH), 34.3 (CH_2), 38.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.0 (CH_2), 42.8 (CH_2), 48.3 (CH_2), 58.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 124.3 (CH), 125.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 149.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 58.00; H 5.04; N 11.30; S 8.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 57.90; H 5.13; N 11.25; S 8.59.

1-(3,4-Диметил-2,5-динитрофенил)-3-изотиоцианатоадамантан (9c). Выход 0.30 г (61%). Желтый порошок, т.пл. 47–49°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.48–1.94 м (10H, CH_{Ad}), 2.11–2.38 м (10H, CH_{Ad} , CH_3), 7.91 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.4 (CH_3), 15.5 (CH_3), 29.1 (CH), 34.1 (CH_2), 39.2 (CH_2), 39.5 (CH_2), 40.2

(C_{четв}), 43.4 (CH₂), 52.1 (C_{четв}), 121.8 (CH), 131.4 (C_{четв}), 132.3 (C_{четв}), 136.5 (C_{четв}), 151.7 (C_{четв}), 151.9 (C_{четв}). Найдено, %: С 58.95; Н 5.40; N 10.72; S 8.38. C₁₉H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: С 58.90; Н 5.46; N 10.85; S 8.27.

4-(3-Изотиоцианато-1-адамантил)-2,6-динитрофенол (9d). Выход 0.26 г (53%). Желтый порошок, т.пл. 100–103°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.64–1.96 м (10H, CH_{Ad}), 1.97–2.15 м (4H, CH_{Ad}), 8.27 с (2H, CH_{Ar}), 11.32 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.6 (CH), 35.6 (CH₂), 36.2 (CH₂), 36.3 (C_{четв}), 42.8 (CH₂), 43.8 (CH₂), 58.5 (C_{четв}), 128.4 (CH), 137.4 (C_{четв}), 143.3 (C_{четв}), 147.4 (C_{четв}). Найдено, %: С 58.48; Н 4.43; N 11.12; S 8.59. C₁₇H₁₇N₃O₅S. Вычислено, %: С 54.39; Н 4.56; N 11.19; S 8.54.

1-(4-Хлор-3,5-динитрофенил)-3-изотиоцианатадамантан (9e). Выход 0.23 г (48%). Желтый порошок, т.пл. 86–88°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.48–1.62 м (4H, CH_{Ad}), 1.70–1.95 м (6H, CH_{Ad}), 2.07–2.25 м (4H, CH_{Ad}), 8.29 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 29.1 (CH), 34.1 (CH₂), 39.1 (CH₂), 39.2 (C_{четв}), 42.1 (CH₂), 44.4 (CH₂), 52.2 (C_{четв}), 116.2 (C_{четв}), 125.8 (CH), 149.5 (C_{четв}), 151.7 (C_{четв}). Найдено, %: С 51.92; Н 4.03; N 10.62; S 8.20. C₁₇H₁₆ClN₃O₄S. Вычислено, %: С 51.84; Н 4.16; N 10.67; S 8.14.

1-Изотиоцианато-3-(4-метокси-3,5-динитрофенил)адамантан (9f). Выход 0.20 г (40%). Желтый порошок, т.пл. 56–57°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.66–2.10 м (12H, CH_{Ad}), 2.38 уш.с (2H, CH_{Ad}), 4.04 с (3H, OCH₃), 7.97 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 29.4 (CH), 34.3 (CH₂), 38.7 (C_{четв}), 41.0 (CH₂), 42.7 (CH₂), 48.4 (CH₂), 58.8 (C_{четв}), 64.8 (CH₃), 125.9 (CH), 149.4 (C_{четв}), 145.6 (C_{четв}), 145.9 (C_{четв}). Найдено, %: С 55.63; Н 4.84; N 10.72; S 8.30. C₁₇H₂₀N₂O₆S. Вычислено, %: С 55.52; Н 4.92; N 10.79; S 8.23.

1-Изотиоцианато-3,5-бис(4-метил-3,5-динитрофенил)адамантан (9g). Получен аналогично соединениям **9a–f** с использованием 100%-ной серной кислоты в качестве реакционной среды. Выход 0.22 г (44%). Желтый порошок, т.пл. 73–76°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.00–2.63 м (18H, CH_{Ad}, CH₃), 2.70–2.84 м (1H, CH_{Ad}), 7.98 с (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.7

(CH₃), 30.1 (CH), 39.3 (CH₂), 39.6 (C_{четв}), 40.4 (CH₂), 44.4 (CH₂), 46.7 (CH₂), 52.7 (C_{четв}), 124.4 (CH), 125.4 (C_{четв}), 148.8 (C_{четв}), 151.9 (C_{четв}). Найдено, %: С 54.33; Н 4.14; N 12.57; S 5.90. C₂₅H₂₃N₅O₈S. Вычислено, %: С 54.25; Н 4.19; N 12.65; S 5.79.

Общая методика синтеза соединений 10a, d, e. К дымящей азотной кислоте при перемешивании порциями прибавляли соответствующий углеводород **1a, d, e**. Полученную смесь выдерживали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли ацетонитрил при температуре не более 20°C и выдерживали при перемешивании еще 3 ч. После этого реакционную смесь выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды.

3-(2,4-Динитрофенил)-1-адамантилацетамид (10a) получен из 8 мл (0.19 моль) дымящей азотной кислоты, 1 г (0.0028 моль) соединения **1a** и 2.6 мл (0.05 моль) ацетонитрила. Выход 1.48 г (96%). Желтый порошок, т.пл. 104–106°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.67–1.73 м (2H, CH_{Ad}), 1.87–1.90 м (4H, CH_{Ad}), 1.98–2.03 м (5H, CH_{Ad}, CH₃), 2.09–2.12 м (2H, CH_{Ad}), 2.27 с (2H, CH_{Ad}), 2.36 с (2H, CH_{Ad}), 5.88 с (1H, NH), 7.61 д (1H, CH_{Ar}, *J* 8.8 Гц), 8.10 д (1H, CH_{Ar}, *J* 2.0 Гц), 8.25 д.д (1H, CH_{Ar}, *J* 8.8, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 24.2 (CH₃), 29.5 (CH), 34.9 (CH₂), 39.7 (CH₂), 40.3 (CH₂), 40.8 (C_{четв}), 44.4 (CH₂), 53.1 (C_{четв}), 119.9 (CH), 125.2 (CH), 130.3 (CH), 146.0 (C_{четв}), 146.3 (C_{четв}), 151.1 (C_{четв}), 171.0 (C_{четв}). Найдено, %: С 60.23; Н 5.75; N 11.74. C₁₈H₂₁N₃O₅. Вычислено, %: С 60.16; Н 5.89; N 11.69.

3-(4-Гидрокси-3,5-динитрофенил)-1-адамантилацетамид (10d) получен из 3 мл (0.07 моль) дымящей азотной кислоты и 1 мл (0.011 моль) уксусной кислоты, 1 г (0.0044 моль) 4-(1-адамантил)-фенола (**1d**) и 4.1 мл (0.072 моль). Стадию нитроксилирования проводили при –10–0°C. Выход 1.43 г (87%). Желтый порошок, т.пл. 154–157°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.66–2.22 м (17H, CH_{Ad}, CH₃), 5.31 с (1H, NH), 8.28 с (2H, CH_{Ar}), 11.29 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 24.6 (CH₃), 29.5 (CH), 35.2 (CH₂), 38.2 (C_{четв}), 40.5 (CH₂), 41.7 (CH₂), 45.7 (CH₂), 52.6 (C_{четв}), 128.4 (CH), 137.4 (C_{четв}), 143.3 (C_{четв}). Найдено, %: С 57.53; Н 5.73; N 11.08. C₁₈H₂₁N₃O₆. Вычислено, %: С 57.59; Н 5.64; N 11.19.

3-(4-Хлор-3,5-динитрофенил)-1-адамантилацетамида (10e) получен из 17 мл (0.41 моль) дымящей азотной кислоты, 1 г (0.0041 моль) 1-(4-хлорфенил)адамантана (**1e**) и 4.0 мл (0.07 моль) ацетонитрила. Выход 1.29 г (81%). Белый порошок, т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.67–2.00 м (11H, CH_{Ad} , CH_3), 2.09–2.16 м (2H, CH_{Ad}), 2.19–2.33 м (4H, CH_{Ad}), 5.28 уш.с (1H, NH), 7.93 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.7 (CH_3), 29.5 (CH), 35.1 (CH_2), 39.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 40.5 (CH_2), 41.5 (CH_2), 45.4 (CH_2), 52.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 117.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 125.0 (CH), 149.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 169.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 54.83; H 5.03; N 10.54. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 54.90; H 5.12; N 10.67.

Общая методика синтеза соединений 10c, f. К раствору 0.5 г нитроксипроизводного **2c, f** в 2.5 мл 96%-ной серной кислоты при 20°C при перемешивании по каплям добавляли 3.5 экв ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали в течение 3 ч, выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды.

3-(3,4-Диметил-2,5-динитрофенил)-1-адамантилацетамид (10c). Выход 0.44 г (87%). Белый порошок, т.пл. 113–115°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.61–1.68 м (2H, CH_{Ad}), 1.89–1.94 м (9H, CH_{Ad} , CH_3), 2.02–2.11 м (2H, CH_{Ad}), 2.17 с (3H, CH_3), 2.20–2.23 м (4H, CH_{Ad}), 2.37 с (3H, CH_3), 5.31 уш.с (1H, NH), 7.74 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.3 (CH_3), 15.7 (CH_3), 24.6 (CH_3), 29.6 (CH), 35.0 (CH_2), 40.0 (CH_2), 40.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 40.4 (CH_2), 45.0 (CH_2), 52.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 121.5 (CH), 130.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 131.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 152.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 169.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 62.13; H 6.43; N 10.72. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 62.00; H 6.50; N 10.85.

3-(4-Метокси-3,5-динитрофенил)-1-адамантилацетамид (10f). Выход 0.46 г (96%). Белый порошок, т.пл. 174–175°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.66–1.72 м (2H, CH_{Ad}), 1.81–1.91 м (9H, CH_{Ad} , CH_3), 2.11–2.14 м (2H, CH_{Ad}), 2.21 с (2H, CH_{Ad}), 2.32 с (2H, CH_{Ad}), 4.02 с (3H, OCH_3), 5.30 с (1H, NH), 7.97 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.7 (CH_3), 29.5 (CH), 35.2 (CH_2), 38.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 40.6 (CH_2), 41.6 (CH_2), 45.7 (CH_2), 52.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 64.8 (CH_3), 126.1 (CH), 145.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 145.5

($\text{C}_{\text{четв}}$), 147.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 169.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 58.67; H 5.83; N 10.70. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 58.60; H 5.95; N 10.79.

Методика синтеза аминов 11a и b. К дымящей азотной кислоте при перемешивании порциями прибавляли углеводород (**1a** или **b**) при температуре не выше 20°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Затем аккуратно порциями вносили мочевины таким образом, чтобы температура не поднималась выше 40°C. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2.5 ч, охлаждали, выливали на лед и доводили до pH 12 40%-ным раствором NaOH. Продукт экстрагировали толуолом (2×50 мл), объединенные фракции сушили над NaOH и подкисляли HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из ацетона.

Гидрохлорид 3-(2,4-динитрофенил)-1-аминоадамантана (11a) получен из 1 г (0.0047 моль) 1-фенилаадамантана (**1a**), 7 мл дымящей азотной кислоты и 1.4 г мочевины. Выход 0.18 г (11%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.51–1.61 м (2H, CH_{Ad}), 1.81–1.94 м (8H, CH_{Ad}), 2.07 с (2H, CH_{Ad}), 2.22 уш.с (2H, CH_{Ad}), 7.92 д (1H, CH_{Ar} , J 9.2 Гц), 8.38 д.д (1H, CH_{Ar} , J 9.2, 2.4 Гц), 8.38 уш.с (3H, NH_3^+), 8.55 д (1H, CH_{Ar} , J 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 29.0 (CH), 34.2 (CH_2), 39.1 (CH_2), 39.3 (CH_2), 43.4 (CH_2), 52.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 120.3 (CH), 126.3 (CH), 131.2 (CH), 144.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 146.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 150.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 54.43; H 5.62; N 11.72. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 54.32; H 5.70; N 11.88.

Гидрохлорид 3-(4-метил-3,5-динитрофенил)-1-аминоадамантана (11b) получен из 1 г (0.0044 моль) 1-(*n*-толил)адамантана (**1b**), 6.4 мл дымящей азотной кислоты и 1.32 г мочевины. Выход 0.7 г (44%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.48–1.90 м (10H, CH_{Ad}), 2.26 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.35–2.37 (5H, CH_{Ad} , CH_3), 8.12 с (2H, CH_{Ar}), 8.41 уш.с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 14.4 (CH_3), 29.1 (CH), 34.2 (CH_2), 39.3 (CH_2), 40.4 (CH_2), 44.8 (CH_2), 52.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 124.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 124.8 (CH), 150.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 55.42; H 6.14; N 11.32. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 55.51; H 6.03; N 11.42.

Гидрохлорид 3,5-бис(4-метил-3,5-динитрофенил)-1-аминоадаманти-1-ацетамида (11g). Смесь 0.5 г 3,5-бис(4-метил-3,5-динитрофенил)-1-адамантилацетамида (**10g**), 20 мл уксусной кислоты, 5 мл 37%-ной HCl и 5 мл воды нагревали в автоклаве в течение 12.5 ч при 180°C. После охлаждения полученный раствор упаривали в вакууме досуха и дважды переупаривали с толуолом. Остаток перекристаллизовывали из метанола. Бесцветные кристаллы. Выход 0.21 г (43%), т.пл. > 260°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.81–2.07 м (12H, CH_{Ad}), 2.37 (6H, CH_3), 2.43–2.45 м (1H, CH_{Ad}), 8.22 с (4H, CH_{Ar}), 8.52 уш.с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 14.4 (CH_3), 29.4 (CH), 38.2 (CH_2), 39.1 (CH_2), 43.8 (CH_2), 44.9 (CH_2), 53.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 124.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 125.1 (CH), 143.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 52.53; H 4.84; N 12.67. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_8$. Вычислено, %: C 52.61; H 4.78; N 12.78.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован ряд замещенных 3-(динитроарил)-1-адамантилнитратов за счет реакций 1-ариладамантанов в дымящей азотной кислоте. В зависимости от условий реакции могут быть получены продукты нитрования ароматического фрагмента молекулы. При наличии OH-группы в *пара*-положении ароматического фрагмента в ходе реакции происходит деструкция исходного 1-ариладамантана с образованием 3-нитрокси-1-адамантианола и тринитрофенола.

За счет реализации реакций нуклеофильного замещения в среде концентрированной серной кислоты из замещенных 3-(динитроарил)-1-адамантилнитратов получены новые карбоновые кислоты, спирты, ацетиламинопроизводные и изотиоцианаты каркасного строения, содержащие ароматический фрагмент. Полученные вещества могут быть использованы для изучения биологической активности и в качестве структурных блоков в синтезе новых материалов с комплексом ценных свойств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научно-го оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20103) (спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы с использованием научного оборудования ЦКП «Новые материалы и ресурсосберегающие технологии» Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского). Остальные спектральные данные получены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003) в рамках государственного задания Самарского государственного технического университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивлева Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5778-860X>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schwertfeger H., Fokin A.A., Schreiner R.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1022–1036. doi 10.1002/anie.200701684
- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P. R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
- Stockdale T. P., Williams C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 7737–7763. doi 10.1039/c4cs00477a
- Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. *Curr. Med. Chem.* **2016**, 23, 3245–3266. doi 10.2174/0929867323666160525114026
- Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 2967–2978. doi 10.2174/092986710792065027
- Dembitsky V.M., Gloriovova T.A., Poroikov V.V. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2020**, 529, 1225–1241. doi 10.1016/j.bbrc.2020.06.123
- Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н. *ХГС.* **2020**, 56, 626–635. [Shiryaev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
- Климочкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, 64, 1473–1496. [Klimochkin Y.N., Shiryaev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, 64, 1473–1496.] doi 10.1007/s11172-015-1035-y

9. Shiryaev V.A., Skomorohov M.Yu., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 221, 113485. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
10. Shiryaev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadriskova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009.
11. Шокова Э.А., Ковалев В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, 50, 3–15. [Shokova É.A., Kovalev V.V. *Pharm. Chem. J.* **2016**, 50, 63–75.] doi 10.1007/s11094-016-1400-7
12. Štimac A., Šekutor M., Mlinarić-Majerski K., Frkanec L., Frkanec R. *Molecules.* **2017**, 22, 297/1–297/14. doi 10.3390/molecules22020297
13. Klapötke T.M., Krumm B., Widera A. *ChemPlusChem.* **2018**, 83, 61–69. doi 10.1002/cplu.201700542
14. Harrison K.W., Rosenkoetter K.E., Harvey B.G. *Energy Fuels.* **2018**, 32, 7786–7791. doi 10.1021/acs.energyfuels.8b00792
15. Xie J., Zhang X., Xie J., Xu J., Pan L., Zou J.-J. *Fuel.* **2019**, 239, 652–658. doi 10.1016/j.fuel.2018.11.064
16. Agnew-Francis K.A., Williams C.M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 675–700. doi 10.1002/adsc.201500949
17. Parmar B., Patel P., Murali V., Rachuri Y., Kureshy R.I., Khan N.H., Suresh E. *Inorg. Chem. Front.* **2018**, 5, 2630–2640. doi 10.1039/C8QI00744F
18. Zheng Y.-Z., Zheng Z., Tong M.-L., Chen X.-M. *Polyhedron.* **2013**, 52, 1159–1168. doi 10.1016/j.poly.2012.06.051
19. Nasrallah H., Hierso J.-C. *Chem. Mater.* **2019**, 31, 619–642. doi 10.1021/acs.chemmater.8b04508
20. Ryan L.S., Nakatsuka A., Lippert A.R. *Results Chem.* **2021**, 3, 100106. doi 10.1016/j.rechem.2021.100106
21. Kagalwala H.N., Reeves R.T., Lippert A.R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2022**, 68, 102134. doi 10.1016/j.cbpa.2022.102134
22. Vacher M., Galván I.F., Ding B.-W., Schramm S., Berraud-Pache R., Naumov P., Ferré N., Liu Y.-J., Navizet I., Roca-Sanjuán D., Baader W.J., Lindh R. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 6927–6974. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00649
23. Gu Y., Zhou X., Li Y., Wu K., Wang F., Huang, M., Guo, F., Wang Y., Gong, S., Ma D., Yang C. *Org. Electron.* **2015**, 25, 193–199. doi 10.1016/j.orgel.2015.06.036
24. Zhu D.Y., Guo J.W., Xian J.X., Fu S.Q. *RSC Adv.* **2017**, 7, 39270–39278. doi 10.1039/c7ra06504c
25. Wu H., Xu H., Tao F., Su X., Yu W.W., Li T., Cui Y. *New J. Chem.* **2018**, 42, 12802–12810. doi 10.1039/c8nj01881b
26. Guan H.-M., Hu Y.-X., Xiao G.-Y., He W.-Z., Chi H.-J., Lv Y.-L., Li X., Zhang D.-Y., Hu Z.-Z. *Dyes Pigm.* **2020**, 177, 108273. doi 10.1016/j.dyepig.2020.108273
27. Zulfiqar S., Mantione D., Tall O.E., Sarwar M.I., Ruiperez F., Rothenbergere A., Mecerreyesbf D. *J. Mater. Chem.* **2016**, 4, 8190–8197. doi 10.1039/c6ta01457g
28. Agnew-Francis K.A., Williams C.M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 675–700.
29. Watson B.L., Rolston N., Bush K.A., Taleghani L., Dauskardt R.H. *J. Mater. Chem.* **2017**, 5, 19267–19279. doi 10.1039/c7ta05004f
30. Cincinelli R., Musso L., Guglielmi M.B., La Porta I., Fucci A., D’Andrea E.L., Cardile F., Colelli F., Signorino G., Darwiche N., Gervasoni S., Vistoli G., Pisano C., Dallavalle S. *Bioorg. Chem.* **2020**, 104, 104253. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104253
31. Dallavalle S., Musso L., Cincinelli R., Darwiche N., Gervasoni S., Vistoli G., Guglielmi M.B., La Porta I., Pizzulo M., Modica E., Prosperi F., Signorino G., Colelli F., Cardile F., Fucci A., D’Andrea E.L., Riccio A., Pisano C. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 228, 113971. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113971
32. Ao M., Hu X., Qian Y., Li B., Zhang J., Cao Y., Zhang Y., Guo K., Qiu Y., Jiang F., Wu Z., Fang M. *Bioorg. Chem.* **2021**, 113, 104961. doi 10.1016/j.bioorg.2021.104961
33. García-Rodríguez J., Pérez-Rodríguez S., Ortiz M.A., Pereira R., de Lera A.R., Piedrafito F.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1285–1302. doi 10.1016/j.bmc.2014.01.006
34. Ao M., Zhang J., Qian Y., Li B., Wang X., Chen J., Zhang Y., Cao Y., Qiu Y., Xu Y., Wu Z., Fang M. *Bioorg. Chem.* **2022**, 120, 105645. doi 10.1016/j.bioorg.2022.105645
35. Plewe M.B., Sokolova N.V., Gantla V.R., Brown E.R., Naik S., Fetsko A., Lorimer D.D., Dranow D.M., Smutney H., Bullen J., Sidhu R., Master A., Wang J., Kallel E.A., Zhang L., Kalveram B., Freiberg A.N., Henkel G., McCormack K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 1160–1167. doi 10.1021/acsmedchemlett.0c00025
36. Lee K., Goo J.-I., Jung H.Y., Kim M., Boovanahalli S.K., Park H.R., Kim M.-O., Kim D.-H., Lee H.S., Choi Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 7456–7460. doi 10.1016/j.bmcl.2012.10.046

37. Bernard B.A. *Skin Pharmacol. Physiol.* **1993**, 6, 61–69. doi 10.1159/000211165
38. Моисеев И.К., Дорошенко Р.И. *ЖОрХ.* **1982**, 18, 1233–1236.
39. Zhu M., Feng G., Lv D., Qin N., Li C. *Magn. Reson. Chem.* **2021**, 59, 804–814. doi 10.1002/mrc.5138
40. Zhang Q., Babu K.R., Huang Z., Song J., Bi X. *Synthesis.* **2018**, 50, 2891–2896. doi 10.1055/s-0037-1610038
41. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1991**, 27, 1795–1796. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K. *J. Org. Chem.* **1991**, 27, 1577–1578.]
42. Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Ширяев В.А. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 373–383. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Shiryayev V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 355–363.] doi 10.1134/S1070428021030052
43. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климочкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Трахтенберг П.Л., Земцова М.Н. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1985**, 9, 2141–2143. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgoplova T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1985**, 9, 1980–1982.] doi 10.1007/BF00953950
44. Моисеев И.К., Дорошенко Р.И. *ЖОрХ.* **1983**, 19, 1117–1118.
45. Моисеев И.К., Стулин Н.В., Юдашкин А.В., Климочкин Ю.Н. *ЖОХ.* **1985**, 55, 1655–1656. [Moiseev I.K., Stulin N.V., Yudashkin A.V., Klimochkin Yu.N. *J. Gen. Chem. USSR.* **1985**, 55, 1472–1473.]
46. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климочкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1985**, 9, 2144–2146. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgoplova T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1985**, 9, 1983–1985.]
47. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Леонова М.В., Николаева С.Н., Бореко Е.И. *Хим.-фарм. ж.* **2017**, 51, 15–19. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Leonova M.V., Nikolaeva S.N., Boreko E.I. *Pharm. Chem. J.* **2017**, 51, 13–17.] doi 10.1007/s11094-017-1548-9
48. Юрченко Р.И., Пересыпкина Л.П., Мирошниченко В.В., Юрченко А.Г. *ЖОХ.* **1993**, 63, 1534–1539.
49. Но Б.И., Бутов Г.М., Леденев С.М. *ЖОрХ.* **1994**, 30, 315–316.
50. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1991**, 28, 207–208.
51. Ивлева Е.А., Погуляйко А.В., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1283–1289. [Ivleva E.A., Pogulyai-ko A.V., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1294–1300.] doi 10.1134/S107042801809004X
52. Ивлева Е.А., Хамзина М.Р., Заборская М.С., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2022**, 58, 735–743. [Ivleva E.A., Khamzina M.R., Zaborskaya M.S., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 982–989.] doi 10.1134/S1070428022070065
53. Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Ивлева Е.А., Казакова А.И., Заборская М.С. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 7–20. [Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Ivleva E.A., Kazakova A.I., Zaborskaya M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1–12.] doi 10.1134/S1070428021010012
54. Леонова М.В., Скоморохов М.Ю., Моисеев И.К., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 1737–1743. [Leonova M.V., Skomorokhov M.Yu., Moiseev I.K., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1703–1709.] doi 10.1134/S1070428015120064

Synthesis and Chemical Transformations of 1-Aryladamantanes

E. A. Ivleva*, N. S. Orlinsky, M. S. Zaborskaya, and Yu. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

**e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru*

Received November 29, 2022; revised December 10, 2022; accepted December 11, 2022

The synthesis was carried out and the transformations of 1-aryladamantanes in fuming nitric acid were studied. The reactions include nitroxylation of saturated cage and nitration of the aromatic moiety and lead to 3-(dinitroaryl)-1-adamantyl nitrates. A number of new polyfunctional compounds have been synthesized based on reactions of substituted 3-(dinitroaryl)-1-adamantyl nitrates with nucleophiles in concentrated sulfuric acid. Due to the multifunctionality, the obtained compounds can be used as starting materials in the synthesis of substances with a wide spectrum of biological activity and materials with a complex of valuable properties.

Keywords: 1-aryladamantanes, nitroxylation, nitration, polyfunctional compounds, carboxylic acids, alcohols, isothiocyanates, acetamides, sulfuric acid

СОПРЯЖЕННОЕ ЭЛЕКТРОВОССТАНОВЛЕНИЕ CO₂ И H⁺ В ПРИСУТСТВИИ ЗАМЕЩЕННЫХ СОЛЕЙ 2,2'-БИПИРИДИНА

© 2023 г. Е. В. Окина, Л. А. Климаева*, Д. Б. Чугунов, С. Г. Кострюков,
А. Ш. Козлов, О. В. Тарасова, А. Д. Юдина

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
Россия, 430005 Саранск, ул. Большевикская, 68

*e-mail: l_klimaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 22.12.2022 г.

После доработки 29.12.2022 г.

Принята к публикации 31.12.2022 г.

Изучена возможность сопряженного электровосстановления углекислого газа и водорода в присутствии 2,2'-бипиридина и его *N*-замещенных солей в присутствии кислот с разными значениями pK_a . Выявлено влияние силы кислоты на эффективность процесса, в частности определено, что присутствие метилсульфоновой кислоты в системе способствует сопряженному образованию водорода и восстановлению диоксида углерода до муравьиной кислоты. Предложены вероятные механизмы протекающих реакций.

Ключевые слова: электровосстановление, 2,2'-бипиридин, циклическая вольтамперометрия, диоксид углерода, молекулярный водород

DOI: 10.31857/S0514749223110095, **EDN:** NCIWKA

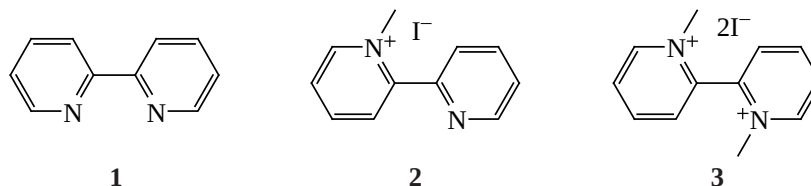
ВВЕДЕНИЕ

Быстрое увеличение концентрации CO₂ в атмосфере Земли привело к многочисленным экологическим проблемам, таким как глобальное потепление, закисление океана, таяние полярных льдов, повышение уровня мирового океана [1, 2]. Исходя из этого понятно, что в настоящее время перед человечеством встает задача замены используемых методов утилизации выбросов углекислого газа на более доступные и экологичные [3]. Ввиду того, что молекула CO₂ чрезвычайно устойчива, ее химическое преобразование – затратный и трудоемкий процесс [4–6]. Для конверсии CO₂ разработан ряд методов, в том числе химическое, фотохимическое, электрохимическое восстановление и биологические превращения [7–10]. Несмотря на значительный достигнутый прогресс, есть еще много проблем в поисках высокоэффективных катализаторов конверсии CO₂ с высокой избирательностью и эффективностью [11–14].

В настоящее время выброс CO₂ в окружающую среду не контролируется промышленными и техногенными процессами. Открытый цикл этих процессов, который способствует выбросам CO₂ в окружающую среду, не только неустойчив, но также противоречит естественному углеродному циклу. Возможность эффективно превращать CO₂ в топливо будет иметь наибольшую пользу и влияние на сокращение выбросов CO₂ [15, 16].

Одним из способов решения задачи быстрой утилизации лишнего CO₂ является его использование в качестве строительного блока для синтеза различных органических соединений. Разработка эффективных электрокаталитических систем является ключевой задачей для электрохимических конверсионных технологий переработки CO₂. Цель представленного исследования направлена на изучение возможности реализации сопряженного процесса образования водорода и управляемого селективного восстановления углекислого газа до

Схема 1. Структурные формулы 2,2'-бипиридина (1), *N*-метил-2,2'-бипиридиния йодида (2) и *N,N'*-диметил-2,2'-бипиридиния йодида (3)



муравьиной кислоты, либо монооксида углерода. Ранее был рассмотрен ряд производных пиридина как перспективных катализаторов. Объединение в одной молекуле 2 и более каталитических центров на основе пиридина приведет к увеличению эффективности и селективности процесса, следовательно, их использование позволит реализовать электрокаталитическую реакцию на отдельных центрах: на незамещенном центре – восстановление CO₂, на замещенном – образование молекулярного водорода. В качестве катализаторов рассматривали 2,2'-бипиридин и его замещенные соли – йодиды *N*-метил-2,2'-бипиридиния и *N,N'*-диметил-2,2'-бипиридиния (схема 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В среде аргона все исследуемые соединения проявляют электрохимическую активность в катодной области. При пропускании углекислого газа через раствор соли и последующей регистрации вольтамперограмм не отмечено никаких существенных трансформаций исходных кривых, что говорит об отсутствии структурных изменений или химических превращений (рис. 1, а–с).

Затем каталитические свойства исследуемых систем рассматривали в присутствии кислот, различающихся по значению pK_a . Были использованы следующие кислоты: хлорная, pK_a (CH₃CN) HClO₄ = 2.1; метилсульфоновая, pK_a (CH₃CN) CH₃SO₃H = 8.7; трифторуксусная, pK_a (CH₃CN) CF₃COOH = 10.6, и уксусная, pK_a (CH₃CN) CH₃COOH = 22.3.

Для всех исследуемых солей добавление 5 экв кислоты, за исключением уксусной, приводит к смещению потенциалов исходных волн в анодную область. Пропускание углекислого газа через растворы солей в присутствии хлорной и трифторуксусной кислоты приводит к образованию пика при одном и том же потенциале ($E = -0.8$ В), что свидетельствует о протекании процесса восстано-

вления водорода и углекислого газа при одном потенциале, и не приводит к каким-либо структурным изменениям. Из вольтамперограмм видно, что доминирующим является процесс восстановления протонов над процессом восстановления углекислого газа, что подтверждается данными газохроматографического анализа. В исследуемой газовой смеси после проведения электролиза наблюдается присутствие лишь молекулярного водорода, тогда как продукты восстановления CO₂ не регистрируются даже в малых количествах.

Добавление уксусной кислоты во всех случаях, ожидаемо, не меняет картину циклической вольтамперограммы (ЦВА), что однозначно указывает на отсутствие каталитической реакции. Это связано с тем, что уксусная кислота имеет высокое значение pK_a и не обладает достаточной кислотностью, чтобы протонировать образующийся интермедиат. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что использование более сильных кислот наиболее целесообразно, так как в их присутствии может наблюдаться протонирование радикала по атому азота, что и должно приводить к каталитической реакции.

Наиболее интересными оказались результаты при добавлении метилсульфоновой кислоты, в таком случае наблюдается появление пика при потенциале $E = -0.8$ В, однако при увеличении концентрации кислоты в системе наблюдается небольшой сдвиг волны анодную область, а также появление новой волны при потенциале $E = -1.25$ В (рис. 2).

При пропускании углекислого газа через раствор соли в присутствии метилсульфоновой кислоты наблюдается смещение пика в анодную область и увеличение тока, что свидетельствует о восстановлении другого продукта. При увеличении концентрации кислоты происходит линейное увеличение тока пика, а также преобладает про-

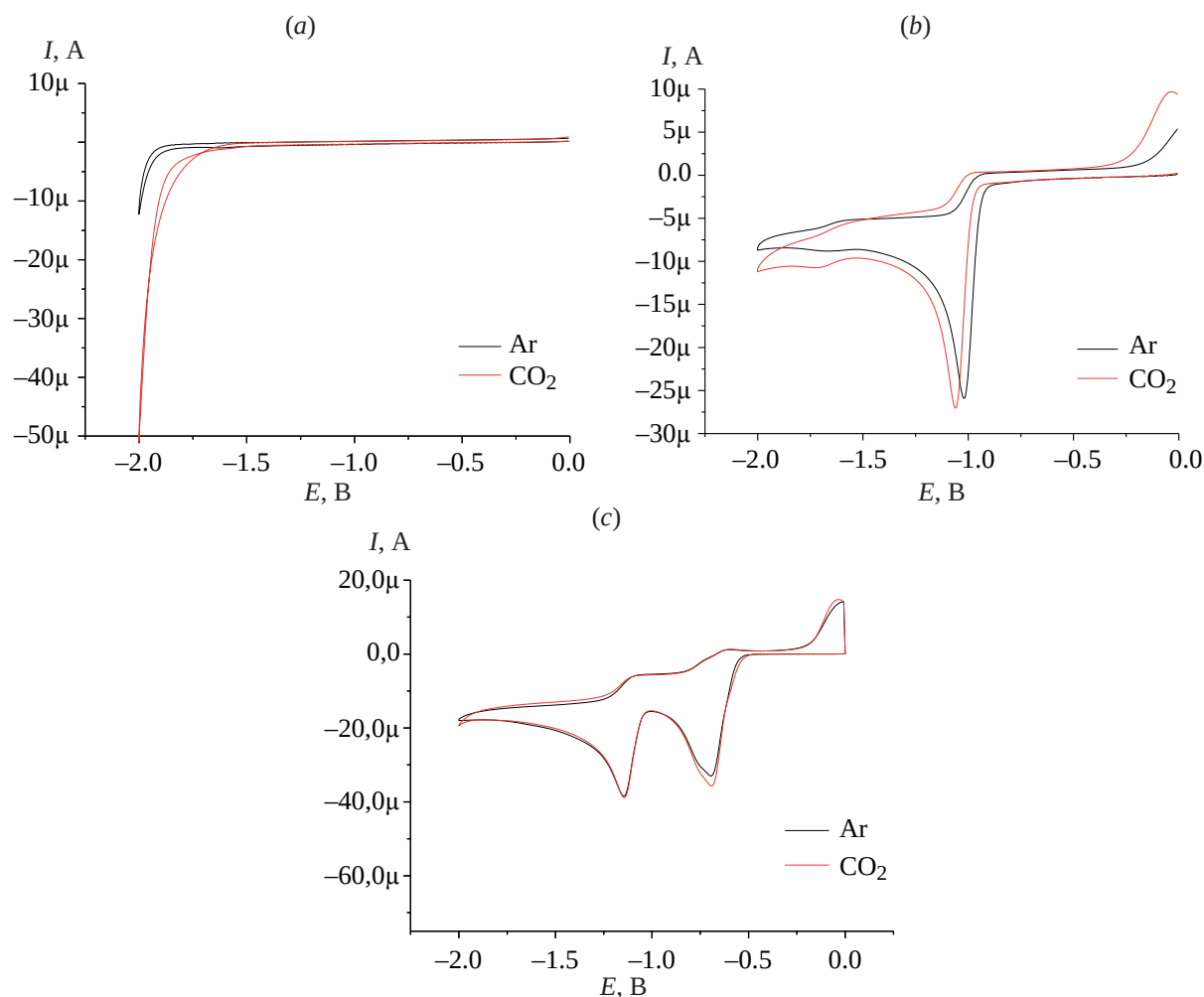


Рис. 1. Вольтамперограммы 1 мМ ацетонитрильных растворов соединений 1 (a), 2 (b), 3 (c) (стеклоуглеродный электрод (СУ), 100 мВ/с, CH_3CN , 0.1 М Bu_4NBF_4 , $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}_{\text{aq}}$)

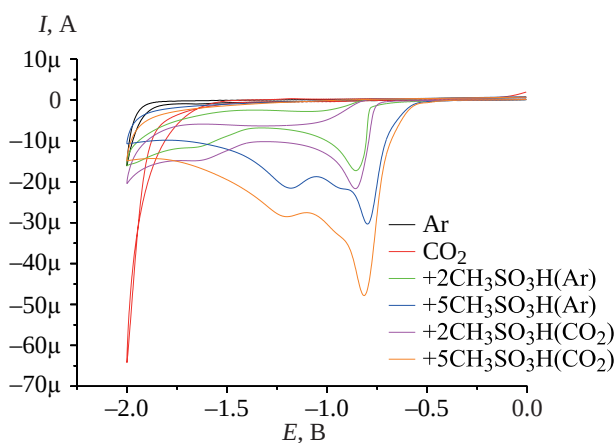
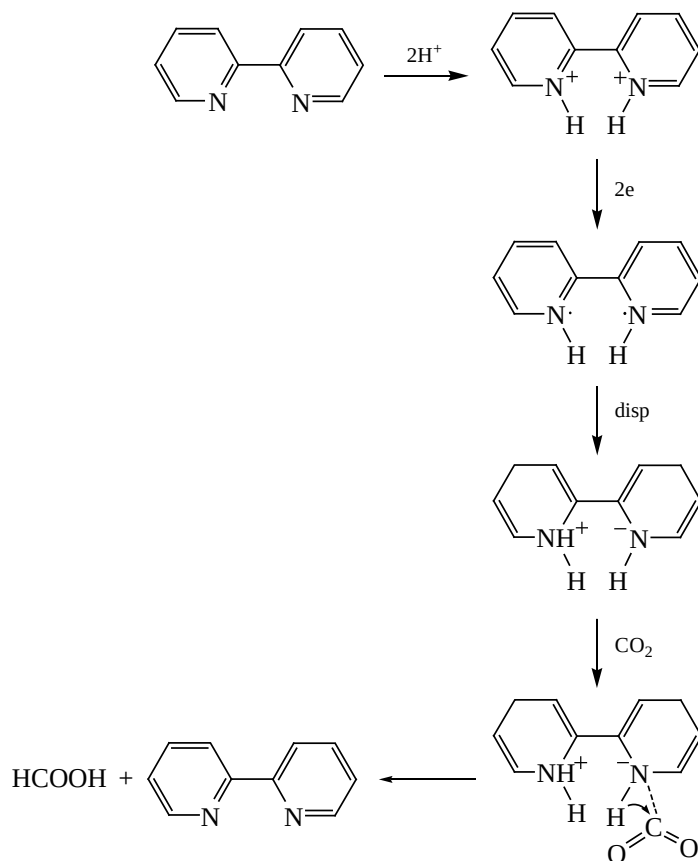


Рис. 2. Вольтамперограмма 2,2'-бипиридина в присутствии метилсульфоновой кислоты (СУ, 100 мВ/с, CH_3CN , 0.1 М Bu_4NBF_4 , $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}_{\text{aq}}$)

процесс восстановления углекислого газа над процессом восстановления водорода.

По данным газохроматографического анализа в газовой смеси при проведении электролиза при потенциале $E = -0.8$ В наблюдается образование молекулярного водорода, тогда как доля продукта восстановления углекислого газа – муравьиной кислоты – составляет 1–2%. Однако проведение электролиза при потенциале $E = -0.7$ В (потенциал восстановления углекислого газа) приводит к образованию 45% муравьиной кислоты, остальную часть смеси составляет молекулярный водород. Исходя из полученных данных, предложен вероятный механизм сопряженного восстановления углекислого газа и протона в присутствии 2,2'-бипиридина и метилсульфоновой кислоты (схема 2).

Схема 2. Возможный путь сопряженного восстановления CO₂ и H⁺ в присутствии 2,2'-бипиридина

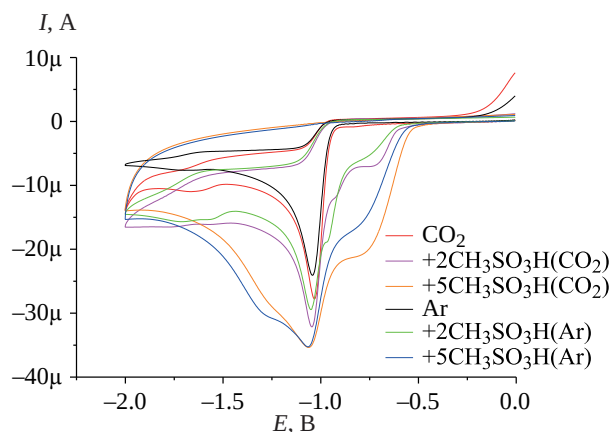
Тем не менее наличие заместителей у атома азота оказывает существенное влияние на ход реакции (рис. 3).

Введение одной метильной группы приводит к значительным изменениям – на вольтамперограмме видно, что добавление 2 экв метилсульфоновой кислоты приводит к образованию пика с потенциалом $E = -0.6$ В, причем при пропускании углекислого газа наблюдаются наиболее выраженные пики, нежели чем при пропускании через раствор соли аргона, а увеличение концентрации кислоты в системе до 5 экв приводит к сглаживанию пика с потенциалом $E = -0.6$ В, образованного при пропускании через раствор аргона. Это может говорить о том, что процесс восстановления углекислого газа доминирует над процессом восстановления водорода (схема 3).

На вольтамперограмме *N,N'*-дизамещенной соли видно, что присутствие метилсульфоновой кислоты и пропускание углекислого газа способствует росту тока исходных пиков, но не оказы-

вает влияния на смещение потенциалов пиков (рис. 4).

Результаты эксперимента позволяют говорить о том, что процесс сопряженного восстановления углекислого газа и водорода не наблюдается.

**Рис. 3.** Вольтамперограмма *N*-метил-2,2'-бипиридиния йодида в присутствии метилсульфоновой кислоты (СУ, 100 мВ/с, CH₃CN, 0.1 М Bu₄NBF₄, Ag/AgCl/KCl_{aq})

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы электрокаталитические характеристики 2,2'-бипиридина и его замещенных солей в реакции сопряженного электровосстановления углекислого газа и водорода в присутствии кислот различной силы. Выявлено, что значения pK_a кислот оказывают значительное влияние на механизм протекающего процесса, а также установлено, что наиболее эффективной каталитической системой в реакции селективного восстановления CO₂ на одном каталитическом центре молекулы и H₂ на другом является система «*N*-метил-2,2'-бипиридиний йодид–метилсульфоновая кислота».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 121111000064-5) в рамках государственного задания Мордовского государственного национального исследовательского университета им Н.П. Огарева (создание новых молодежных лабораторий).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jenkinson D.S., Adams D.E., Wild A. *Nature*. **1991**, 351. 304–306. doi 10.1038/351304a0
2. Weimer T., Schaber K., Specht M., Bansi A. *Energy Convers. Manag.* **1996**, 370020, 1351–1356. doi 10.1016/0196-8904(95)00345-2
3. Liu J.-L., Wang X., Li X.-S., Likojar B., Zhu A.-M. *J. Phys. D Appl. Phys.* **2020**, 53, 253001. doi 10.1088/1361-6463/ab7c04
4. Jessop P.G., Joó F., Tai C.-C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2425–2442. doi 10.1016/j.ccr.2004.05.019
5. Glockler G. *Phys. Chem.* **1958**, 62, 1049–1054. doi 10.1021/j150567a006
6. Tanaka K. *BCSJ.* **1998**, 71, 17–29. doi 10.1246/bcsj.71.17
7. Ren S., Joulie D., Salvatore D., Torbensen K., Wang M., Robert M., Berlinguette C.P. *Science*. **2019**, 365, 367–369. doi 10.1126/science.aax4608
8. Jin S., Hao Z., Zhang K., Yan Z., Chen J. *Angew. Chem.* **2021**, 133, 20795–20816. doi 10.1002/ange.202101818
9. Zhu D.D., Liu J.L., Qiao S.Z. *Adv. Mater.* **2016**, 28, 3423–3452. doi 10.1002/adma.201504766
10. Alberico E., Nielsen M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6714–6725. doi 10.1039/C4CC09471A
11. Dong K., Razzaq R., Hu Y., Ding K. *Top Curr. Chem.* **2017**, 375, 23. doi 10.1007/s41061-017-0107-x
12. Qiao J., Liu Y., Hong F., Zhang J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 631–675. doi 10.1039/C3CS60323G
13. Zheng Y., Vasileff A., Zhou X., Jiao Y., Jaroniec M., Qiao S.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 7646–7659. doi 10.1021/jacs.9b02124
14. Boutin E., Robert M. *Trends Chem.* **2021**, 3, 359–372. doi 10.1016/j.trechm.2021.02.003
15. Lim R. J., Xie M., Sk M.A., Lee J.-M., Fisher A., Wang X., Lim K.H. *Catal. Today*. **2014**, 233, 169–180. doi 10.1016/j.cattod.2013.11.037
16. Specht M., Staiss F., Bandi A., Weimer T. *Int. J. Hydrog. Energy*. **1998**, 23, 387–396. doi 10.1016/S0360-3199(97)00077-3

Coupled Electoreduction of CO₂ and H⁺ in the Presence of Substituted Salts of 2,2'-Bipyridine

E. V. Okina L. A. Klimaeva*, D. B. Chugunov, S. G. Kostryukov, A. Sh. Kozlov,
O. V. Tarasova and A. D. Yudina

National Research Ogarev Mordovia State University, ul. Bolshevistskaya, 68, Saransk, 430005 Russia

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

Received December 22, 2022; revised December 29, 2022; accepted December 31, 2022

The possibility of conjugate electroreduction of carbon dioxide and hydrogen in the presence of 2,2'-bipyridine and its *N*-substituted salts in the presence of acids with different pK_a values was studied. It was revealed how the strength of the acid affects the efficiency of the process; in particular, it was determined that the presence of methylsulfonic acid in the system promotes the conjugate formation of hydrogen and the reduction of carbon dioxide to formic acid. Probable mechanisms for the reactions occurring have been proposed.

Keywords: electroreduction, 2,2'-bipyridine, cyclic voltammetry, carbon dioxide, molecular hydrogen

УДК 547.455.522:546.59

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ КНОРРА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЛИГАНДОВ ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА

© 2023 г. А. Ю. Ершов^{а, *}, А. А. Мартыненко^а, И. В. Лагода^б, А. А. Батыренко^б

^а ФГБУН «Институт высокомолекулярных соединений РАН», 199004, Санкт-Петербург, Большой просп. В.О., 31

^б Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны РФ, 195043, Санкт-Петербург, Лесопарковая ул., 4

*e-mail: ershov305@mail.ru

Поступила в редакцию 11.01.2023 г.

После доработки 24.01.2023 г.

Принята к публикации 27.01.2023 г.

На основе реакции ацетилацетона с гидразидами 6-меркаптогексановой, 11-меркаптоундекановой кислот разработан метод синтеза неизвестных ранее 1-(ω-меркаптоацил)-3,5-диметилпиразолов – перспективных солигандов для получения гликонаночастиц золота биомедицинского назначения.

Ключевые слова: тиолированные гидразиды, реакция Кнорра, пиразолы

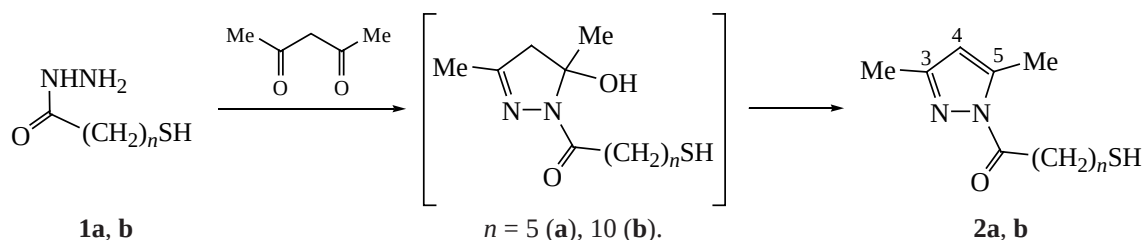
DOI: 10.31857/S0514749223110101, **EDN:** NCKVEC

За последние 10–15 лет в биомедицинской литературе наблюдается повышенный интерес к производным пиразола как потенциальным лекарственным препаратам при лечении некоторых онкологических заболеваний. Данный класс азотсодержащих гетероциклических соединений ингибирует ряд важных ферментативных систем, участвующих в формировании и росте опухолевых тканей: бета-трансформирующий ростовой фактор, циклинзависимую киназу, фактор роста

фибробластов, цитохром Р450-ароматазу и др. [1–4].

Между тем широкое практическое применение пиразолсодержащих препаратов в медицинской практике ограничено их плохой переносимостью, обусловленной воздействием на здоровые клетки организма, в частности, угнетением кроветворения, нарушением функций печени, почек и др. [5].

Схема 1



Одним из способов снижения токсичности и, тем самым, улучшения переносимости пиразолсодержащих препаратов может являться их включение в состав гликонаночастиц благородных металлов (Ag или Au) в качестве солиганда [6]. Данные объекты, благодаря разветвленной сети углеводных фрагментов, обладают повышенным сродством к природным гликопротеиновым молекулам – клеточным рецепторам (лектинам), что обеспечивает целевую доставку лекарственного вещества, иммобилизованного на их поверхности.

Для синтеза производных пиразола мы использовали известную реакцию Кнорра – взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с замещенными гидразинами [7]. Так, реакция гидразидов 6-меркаптогексановой и 11-меркаптоундекановой кислот **1a**, **b** с ацетилацетоном (схема 1) проходит после выдерживания исходных реагентов в течение 15–20 ч при 25°C в метанольном растворе в присутствии каталитических количеств HCl и приводит к образованию 1-(ω -меркаптоацил)-3,5-диметилпиразолов **2a**, **b** с выходами 65–85%.

Соединения **2a**, **b** характеризуются синглетным сигналом винильного протона H⁴ при 6.10 м.д. в спектре ЯМР ¹H и сигналами атомов углерода пиразольного цикла при 111 (C⁴), 143 (C⁵) и 151 (C³) м.д. в спектре ЯМР ¹³C.

1-(ω -Меркаптоацил)-3,5-диметилпиразолы 2a, b (общая методика). Выдерживают 10 ммоль гидразида **1a**, **b**, 1.35 г (13.5 ммоль) ацетилацетона в 20 мл MeOH с добавлением нескольких капель 15% HCl при 25°C в течение 10 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток очищают на колонке с силикагелем L 100/150. Элюент бензол–Me₂CO, 6:1.

1-(6-Меркаптогексаноил)-3,5-диметилпиразол (2a). Выход 1.92 г (85%). Вязкая маслянистая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.40–1.43 м (2H, CH₂), 1.58–1.62 м (4H, 2CH₂), 2.16 с (3H, CH₃), 2.44–2.46 м (2H, CH₂), 2.45 с (3H, CH₃), 2.48 т (1H, SH, *J* 7.5 Гц), 3.02 т (2H, CH₂S, *J* 7.5 Гц), 6.13 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 13.48 (CH₃), 14.16 (CH₃), 23.42 (CH₂), 23.69 (CH₂), 27.69 (CH₂), 33.23 (CH₂), 34.45 (CH₂), 111.06 (C⁴), 143.13 (C⁵), 151.13 (C³), 173.31 (C=O). Найдено, %: C 58.43; H 7.96; N 12.30. C₁₁H₁₈N₂OS. Вычислено, %: C 58.37; H 8.02; N 12.38.

1-(11-Меркаптоундеканоил)-3,5-диметилпиразол (2b). Выход 1.93 г (65%), т.пл. 47–50°C (гексан–бензол, 4:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.25–1.28 м (8H, 4CH₂), 1.30–1.35 м (4H, 2CH₂), 1.55–1.57 м (2H, CH₂), 1.60–1.62 м (2H, CH₂), 1.64–1.67 м (2H, CH₂), 2.21 с (3H, CH₃), 2.47 с (3H, CH₃), 3.00 т (2H, CH₂S, *J* 7.0 Гц), 6.12 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 13.47 (CH₃), 14.16 (CH₃), 23.84 (CH₂), 27.86 (CH₂), 28.68 (CH₂), 28.89 (2CH₂), 28.91 (2CH₂), 29.01 (2CH₂), 33.56 (CH₂), 111.03 (C⁴), 143.08 (C⁵), 151.06 (C³), 173.37 (C=O). Найдено, %: C 64.78; H 9.56; N 9.50. C₁₆H₂₈N₂OS. Вычислено, %: C 64.82; H 9.52; N 9.45.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре Bruker AC-400 (Германия) (400 и 100 МГц соответственно). Гидразиды 6-меркаптогексановой **1a** и 11-меркаптоундекановой **1b** кислот были получены по методикам [9, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определены методы синтеза и изучено строение неизвестных ранее 1-(ω -меркаптоацил)-3,5-диметилпиразолов. Данные соединения могут представлять интерес в качестве биоактивных солигандов для получения пиразолсодержащих гликонаночастиц золота – перспективных средств целевой доставки, диагностики и лечения ряда онкологических заболеваний [8].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ling L.E., Lee W.-C. *Curr. Pharm. Biotech.* **2011**, 12, 2190–2202. doi 10.2174/138920111798808257
2. Rostami H., Shiri L., Khani Z. *Tetrahedron*. **2022**, 110, 132688. doi 10.1016/j.tet.2022.132688
3. Федянин М.Ю., Хмелькова Д.Н., Серебрийская Т.С., Никольская Т.А., Тюляндин С.А. *Усп. Молекул. Онкол.* **2015**, 2, 027–038. [Fedyanin M.Yu., Khmelkova D.N., Serebriyskaya T.S., Nikolskaya T.A., Tyulyandin S.A. *Adv. Mol. Oncol.* **2015**, 2, 027–032.] doi 10.17650/2313-805X.2015.2.1.027–038
4. Banday A.H., Saeed B.A., Al-Masoudi N.A. *Anti-Cancer Agen. Med. Chem.* **2021**, 21, 1671–1679. doi 10.2174/1871520620999201124213655

5. Naim M.J., Alam O., Nawaz F., Alam J., Alam P. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2016**, 8, 2–17. doi 10.4103/0975-7406.171694
6. Adak A.K., Yu C.-C., Lin C.-C. *Glycochemical Synthesis: Strategies and Applications*. Eds. S.-C. Hung, M.M.L. Zulueta. Hoboken: John Wiley & Sons Inc. **2016**. doi 10.1002/9781119006435.ch16
7. Knorr L. *Ber.* **1883**, 16, 2597–2599. doi 10.1002/cber.188301602194.
8. Jazayeri M.H., Amani H., Pourfatollah A.A., Avan A., Ferns G.A., Pazoki-Toroudi H. *Cancer Gene Ther.* **2016**, 23, 365–369. doi 10.1038/cgt.2016.42
9. Ершов А.Ю., Мартыненко А.А., Лагода И.В., Копаница М.А., Зарубаев В.В., Слита А.В., Бучков Е.В., Панарин Е.Ф., Якиманский А.В. *ЖОХ.* **2021**, 91, 1459–1464. [Ershov A.Y., Martynenkov A.A., Lagoda I.V., Kopanitsa M.A., Zarubaev V.V., Slita A.V., Buchkov E.V., Panarin E.F., Yakimansky A.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, 91, 1459–1464.] doi 10.1134/S1070363221090188
10. Ershov A.Y., Martynenkov A.A., Lagoda I.V., Kopanitsa M.A., Yakimansky A.V. *ChemistrySelect.* **2019**, 44, 12938–12941. doi 10.1002/slct.201902942

Application of the Knorr Reaction for the Directional Synthesis of Pyrazole Derivative as a Biologically Active Co-Ligandes of Gold Glyco-Nanoparticles

A. Y. Ershov^{a,*}, A. A. Martynenkov^a, I. V. Lagoda^b, and A. A. Batyrenko^b

^a Institute of Macromolecular Compounds of Russian Academy of Sciences,
Bolshoy prosp., 31, St. Petersburg, 199004 Russia

^b State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation,
ul. Lesoparkovaya, 4, St. Petersburg, 195043 Russia

*e-mail: ershov305@mail.ru

Received January 11, 2023; revised January 24, 2023; accepted January 27, 2023

Based on the reaction of acetylacetone with 6-mercaptohexanoic and 11-mercaptoundecanoic acid hydrazides, a method was developed for the synthesis of previously unknown 1-(ω-mercaptoacyl)-3,5-dimethylpyrazole as promising co-ligand for the preparation of gold glyco-nanoparticles for biomedical purposes.

Keywords: thiolated hydrazide, Knorr reaction, pyrazoles

УДК 547.87

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АДДУКТОВ НА ОСНОВЕ ТЕТРААЗАДЕКАЛИНА

© 2023 г. Е. Б. Рахимова*, В. Ю. Кирсанов

Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук» (ИНК УФИЦ РАН),
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
*e-mail: rakhimovaelena@mail.ru

Поступила в редакцию 27.03.2023 г.
После доработки 24.04.2023 г.
Принята к публикации 25.04.2023 г.

Разработан одnoreакторный метод синтеза 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов каталитической гетероциклизацией 2,6-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалина с циклометилирующим реагентом (формальдегид или тетраметилметандиамин) и замещенными анилинами.

Ключевые слова: катализ, гетероциклизация, тетраазадекалин, замещенные анилины, полициклы, пергидропирены

DOI: 10.31857/S0514749223110113, **EDN:** NCWPZC

Интерес к синтезу *N*-полициклов пиренового ряда вызван возможностью их практического использования в качестве соединений с анальгетическими [1], цитотоксическими [2], а также интеркалирующими [3] свойствами. Синтез стереоизомерных тетраазапергидропиренов [4] был осуществлен реакцией 1,4,5,8-тетраазадекалина с метилакрилатом. Гексаазапергидропирены [5] могут быть получены межмолекулярной циклизацией *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов или рециклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинанов с 1,4,5,8-тетраазадекалином под действием катализаторов на основе солей *d*- и *f*-элементов. Недавно [5] селективно синтезированы 4,9-диметилгексаазапергидропирены, обладающие противомикробной и цитотоксической активностью.

С учетом ранее полученных результатов в области синтеза *N*-полициклов пергидропиренового ряда [5] мы продолжили исследования конденсации соединений, содержащих подвижные атомы водорода, и изучили каталитическую гетероцикли-

зацию изомерных 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов **1**, **2** [6] с формальдегидом и замещенными анилинами. Установили, что взаимодействие *орто*-толуидина с формальдегидом и двукратным избытком региоизомерной смеси 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов (1:1) в присутствии в качестве катализатора $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 мол %) в условиях ($\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 20°C, 3 ч) приводит к селективному образованию 2,7-бис(2-метилфенил)-4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропирена (**3**) с выходом 51%. Двойной избыток смеси изомерных тетраазадекалинов необходим для соблюдения стехиометрии реакции, поскольку 2,7-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалин не участвует в конденсации. Повышение концентрации катализатора до 10 мол % не приводит к существенному увеличению выхода целевого полицикла.

В оптимальных условиях (5 мол % $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 20°C, 3 ч, $\text{MeOH-H}_2\text{O}$) 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалины взаимодействуют с формальдегидом и изомерными *мета*-/на-толуидинами

Мы предполагаем, что конденсация тетраазадекалина с выбранными циклометилирующими реагентами включает стадию образования промежуточных гидроксиметил- или диметиламинометилпроизводных [5]. Согласно принципу жёстких и мягких кислот и оснований [7, 8], $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ как жесткая кислота Льюиса координируется с атомом кислорода гидроксиметилпроизводного. А шестиводный хлорид Ni (II) как «промежуточная» кислота Льюиса предпочитает координацию с промежуточным *N*-донорным лигандом. Возможный маршрут реакций включает последовательные стадии координации гетероатома с центральным атомом катализатора, нуклеофильное присоединение к образующему карбокатиону и последующую циклизацию с формированием молекулы гексаазепергидропирена.

Мультикомпонентная конденсация 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов с формальдегидом и замещенными анилинами (общая методика). *a.* Смесь исходных соединений: 2.00 ммоль соответствующего анилина в 10 мл MeOH , 0.4 мл (4 ммоль) 37%-ного водного раствора формальдегида, 0.34 г (2 ммоль) 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов **1**, **2** [6] в 5 мл H_2O и 0.019 г (0.05 ммоль) $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Образующиеся осадки отфильтровывали, дважды промывали метанолом (2×5 мл) и получали индивидуальные соединения **3–6**, представляющие собой светлые порошкообразные вещества.

Гетероциклизация 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов с *N,N,N',N'*-тетраметилметандиаминном и замещенными анилинами (общая методика). *b.* Реакцию проводили аналогично методу *a*, используя 0.41 г (4 ммоль) тетраметилметандиамина и 0.012 г (0.05 ммоль) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

4,9-Диметил-2,7-бис(2-метилфенил)декагидро-1*H*,6*H*-2,3*a*,5*a*,7,8*a*,10*a*-гексаазапирен (3). Выход 0.22 г (51%, метод *a*), 0.13 г (30%, метод *b*), т.пл. 242–244°C, элюент – метанол, R_f 0.72. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.06 д (6*H*, CH_3 , $\text{H}^{11,12}$, J 6.0 Гц), 2.13 т (2*H*, CH_2 , $\text{H}_a^{5,10}$, $^3J_{ab}$ 11.0 Гц), 2.30 уш.с (6*H*, CH_3 , $\text{H}^{7,7'}$), 2.52 д (2*H*, CH , $\text{H}^{4,9}$; 2*H*, CH_2 , $\text{H}_b^{5,10}$; J 9.0 Гц), 2.67 уш.с (2*H*, CH , $\text{H}^{10b,10c}$), 3.42 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_a^{3,8}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 3.48 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_a^{1,6}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 3.92 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_b^{1,6}$, $^2J_{ba}$

10.5 Гц), 4.39 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_b^{3,8}$, $^2J_{ba}$ 10.5 Гц), 7.03 т (2*H*, CH , $\text{H}^{4',4''}$, J 7.5 Гц), 7.16–7.20 м (4*H*, CH , $\text{H}^{3',3'',5',5''}$), 7.78 д (2*H*, CH , $\text{H}^{6',6''}$, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.6 ($\text{C}^{11,12}$), 18.2 ($\text{C}^{7,7'}$), 51.5 ($\text{C}^{4,9}$), 56.0 ($\text{C}^{5,10}$), 69.9 ($\text{C}^{3,8}$), 73.0 ($\text{C}^{1,6}$), 82.6 ($\text{C}^{10b,10c}$), 122.2 ($\text{C}^{6',6''}$), 123.5 ($\text{C}^{4',4''}$), 126.4 ($\text{C}^{5',5''}$), 130.8 ($\text{C}^{3',3''}$), 132.0 ($\text{C}^{2',2''}$), 149.2 ($\text{C}^{1',1''}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 431.2717 [$M - \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_6$. M 431.2918. Масс-спектр (HRMS), m/z : 433.2872 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_6$. M 433.3074.

4,9-Диметил-2,7-бис(3-метилфенил)декагидро-1*H*,6*H*-2,3*a*,5*a*,7,8*a*,10*a*-гексаазапирен (4). Выход 0.18 г (42%, метод *a*), 0.10 г (23%, метод *b*), т.пл. 244–246°C, элюент – метанол, R_f 0.72. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.15 д (6*H*, CH_3 , $\text{H}^{11,12}$, J 6.0 Гц), 2.15 т (2*H*, CH_2 , $\text{H}_a^{5,10}$, $^3J_{ab}$ 10.5 Гц), 2.34 уш.с (6*H*, CH_3 , $\text{H}^{7,7'}$), 2.55–2.61 м (2*H*, CH , $\text{H}^{4,9}$; 2*H*, CH_2 , $\text{H}_b^{5,10}$), 2.65 уш.с (2*H*, CH , $\text{H}^{10b,10c}$), 3.35 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_a^{3,8}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 3.41 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_a^{1,6}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 4.38 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_b^{1,6}$, $^2J_{ba}$ 10.5 Гц), 4.74 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_b^{3,8}$, $^2J_{ba}$ 10.5 Гц), 6.74 д (2*H*, CH , $\text{H}^{4',4''}$, J 7.5 Гц), 6.87–6.91 м (4*H*, CH , $\text{H}^{2',2'',6',6''}$), 7.16 т (2*H*, CH , $\text{H}^{5',5''}$, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.6 ($\text{C}^{11,12}$), 21.8 ($\text{C}^{7,7'}$), 51.3 ($\text{C}^{4,9}$), 56.0 ($\text{C}^{5,10}$), 68.4 ($\text{C}^{3,8}$), 72.3 ($\text{C}^{1,6}$), 82.4 ($\text{C}^{10b,10c}$), 115.2 ($\text{C}^{6',6''}$), 118.8 ($\text{C}^{2',2''}$), 121.7 ($\text{C}^{4',4''}$), 128.9 ($\text{C}^{5',5''}$), 138.7 ($\text{C}^{3',3''}$), 149.2 ($\text{C}^{1',1''}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 431.2913 [$M - \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_6$. M 431.2918. Масс-спектр (HRMS), m/z : 433.3068 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_6$. M 433.3074.

4,9-Диметил-2,7-бис(4-метилфенил)декагидро-1*H*,6*H*-2,3*a*,5*a*,7,8*a*,10*a*-гексаазапирен (5). Выход 0.27 г (63%, метод *a*), 0.17 г (39%, метод *b*), т.пл. 240–242°C, элюент – метанол, R_f 0.71. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.12 д (6*H*, CH_3 , $\text{H}^{11,12}$, J 6.0 Гц), 2.13 т (2*H*, CH_2 , $\text{H}_a^{5,10}$, $^3J_{ab}$ 11.0 Гц), 2.29 уш.с (6*H*, CH_3 , $\text{H}^{7,7'}$), 2.53–2.58 м (2*H*, CH , $\text{H}^{4,9}$; 2*H*, CH_2 , $\text{H}_b^{5,10}$), 2.63 уш.с (2*H*, CH , $\text{H}^{10b,10c}$), 3.33 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_a^{3,8}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 3.40 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_a^{1,6}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 4.30 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_b^{1,6}$, $^2J_{ba}$ 10.0 Гц), 4.68 д (2*H*, CH_2 , $\text{H}_b^{3,8}$, $^2J_{ba}$ 10.5 Гц), 7.01 д (4*H*, CH , $\text{H}^{2',2'',6',6''}$, J 8.5 Гц), 7.08 д (4*H*, CH , $\text{H}^{3',3'',5',5''}$, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.6 ($\text{C}^{11,12}$), 20.6 ($\text{C}^{7,7'}$), 51.3 ($\text{C}^{4,9}$), 56.0 ($\text{C}^{5,10}$), 68.8 ($\text{C}^{3,8}$), 72.7 ($\text{C}^{1,6}$), 82.4 ($\text{C}^{10b,10c}$), 118.5 ($\text{C}^{2',2'',6',6''}$), 129.6 ($\text{C}^{3',3'',5',5''}$), 129.7 ($\text{C}^{4',4''}$), 147.0 ($\text{C}^{1',1''}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 431.2924 [$M - \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_6$.

M 431.2918. Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 433.3079 [*M* + *H*]⁺. C₂₆H₃₇N₆. *M* 433.3074.

4,9-Диметил-2,7-бис(4-метоксифенил)декагидро-1*H*,6*H*-2,3*a*,5*a*,7,8*a*,10*a*-гексаазапирен (6). Выход 0.26 г (56%, метод *a*), 0.15 г (32%, метод *b*), т.пл. 252–254°C, элюент – метанол, *R*_f 0.75. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.10 д (6*H*, CH₃, ¹J 5.5 Гц), 2.12 т (2*H*, CH₂, ¹J_{ab} 10.5 Гц), 2.51–2.56 м (2*H*, CH, ¹J_{ab} 10.5 Гц), 2.62 уш.с (2*H*, CH, ¹J_{ab} 10.5 Гц), 3.36 д (2*H*, CH₂, ¹J_{ab} 10.5 Гц), 3.41 д (2*H*, CH₂, ¹J_{ab} 10.5 Гц), 3.78 уш.с (6*H*, OCH₃, ¹J_{ab} 10.5 Гц), 4.20 д (2*H*, CH₂, ¹J_{ab} 10.0 Гц), 4.58 д (2*H*, CH₂, ¹J_{ab} 10.0 Гц), 6.84 д (4*H*, CH, ¹J_{ab} 8.5 Гц), 7.11 д (4*H*, CH, ¹J_{ab} 9.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 16.6 (C^{11,12}), 51.4 (C^{4,9}), 55.5 (C^{7,7'}), 56.0 (C^{5,10}), 69.4 (C^{3,8}), 73.4 (C^{1,6}), 82.4 (C^{10b,10c}), 114.3 (C^{2',2'',6',6''}), 120.6 (C^{3',3'',5',5''}), 143.4 (C^{1',1''}), 154.4 (C^{4',4''}). Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 463.2817 [*M* – *H*]⁺. C₂₆H₃₅N₆O₂. *M* 463.2816. Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 465.2971 [*M* + *H*]⁺. C₂₆H₃₇N₆O₂. *M* 465.2973.

Одномерные спектры ЯМР ¹H и ¹³C, а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) спектры регистрировали на спектрометре Bruker Avance 500 (500.17 МГц для ядер ¹H, 125.78 МГц для ядер ¹³C) в CDCl₃ по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) записаны на приборе («MaXis impact», Bruker) с использованием масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Температуры плавления определяли на приборе РНМК 80/2617. Использованные в работе реактивы приобрели в компаниях Sigma-Aldrich и Acros Organics.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетероциклизация смеси изомерных 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов с формальдегидом или его синтетическим эквивалентом тетраметилметандиамином и замещенными анилинами в присутствии солей переходных металлов и редкоземельных элементов позволяет селективно синтезировать ранее неописанные 2,7-дизамещенные 4,9-диметил-2,3*a*,5*a*,7,8*a*,10*a*-гексаазапергидропирены.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования соединений проведены в Центре коллективного пользования «Агидель» при ИНК УФИЦ РАН. Результаты получены с использованием оборудования ЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ИНК УФИЦ РАН по темам «Мультикомпонентные каталитические реакции в синтезе циклических и ациклических гетероатомных соединений (FMRS-2022-0079), «Природные и синтетические метаболиты, изучение механизмов их действия — перспективные лекарственные средства для медицины» (FMRS-2022-0074).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рахимова Елена Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7908-1354>

Кирсанов Виктор Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0671-6048>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andricopolo A.D., Muller L.A., Filho V.C., Cani G.-N.R.J., Yunes R.A. *Farmaco*. **2000**, 55, 319–321. doi 10.1016/s0014-827x(00)00027-6
- Roknic S., Glavas-Obrovac L., Karner I., Piantanida I., Zinic M., Pavelic K. *Chemotherapy*. **2000**, 46, 143–149. doi 10.1159/000007269
- Brun A.M., Harriman A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3656–3660. doi 10.1021/ja00036a013
- Antoine M., Bernard H., Kervarec N., Handel H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **2002**, 3, 552–555. doi 10.1039/B109307J
- Kirsanov V.Yu., Rakhimova E.B. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 15484. doi 10.3390/ijms232415484
- Muller R., Philipsborn W., Schleifer L., Aped P., Fuchs B. *Tetrahedron*. **1991**, 47, 1013–1036. doi 10.1016/S0040-4020(01)80940-6
- Pearson R.G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 643–648. doi 10.1021/ed045p643
- Qiu R., Chen Y., Yin S.-F., Xu X., Au C.-T. *RSC Adv.* **2012**, 2, 10774–10793. doi 10.1039/C2RA21517A

Synthesis of New Polycyclic Adducts Based on Tetraazadecalin

E. B. Rakhimova* and V. Yu. Kirsanov

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

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

Received March 27, 2023; revised April 24, 2023; accepted April 25, 2023

A one-pot method has been developed for the synthesis of 4,9-dimethyl-2,3a,5a,7,8a,10a-hexaazaperhydropyrenes by catalytic heterocyclization of 2,6-dimethyl-1,4,5,8-tetraazadecalin with a cyclomethylating reagent (formaldehyde or tetramethylmethanediamine) and substituted anilines.

Keywords: catalysis, heterocyclization, tetraazadecalin, substituted anilines, polycycles, perhydropyrenes

УДК 547.821; 547.333

С- ИЛИ N-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛИ ТРОПИЛИЯ 2-АМИНО-4-МЕТИЛТИАЗОЛОМ ИЛИ 5-АМИНОТЕТРАЗОЛОМ

© 2023 г. Л. П. Юнникова*, Т. А. Акентьева, Е. А. Юнникова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет им. академика Д.Н. Прянишникова»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 23

*e-mail: yunnikova@yahoo.com

Поступила в редакцию 10.06.2022 г.

После доработки 21.06.2022 г.

Принята к публикации 22.06.2022 г.

Методом квантово-химического расчета (AM1) определены заряды на реакционных центрах 2-амино-4-метилтиазола и 5-аминотетразола, которые предопределяют их взаимодействие с тетрафторборатом тропилия в соответствии с зарядовым контролем процесса. Получены новые соединения 4-метил-5-(циклопента-1¹,3¹,5¹-триенил)-2-аминотиазол и 5-(N,N-дихлоропента-1¹,3¹,5¹-триенил)аминотетразол.

Ключевые слова: квантово-химический расчет, 2-амино-4-метилтиазол, тетрафторборат тропилия, 5-аминотетразол

DOI: 10.31857/S0514749223110125, **EDN:** NCZDIU

Ранее показано [1], что нуклеофильная N- или C-функционализация π -дефицитных солей тропилия анилином или ариламинами приводит к новым устойчивым соединениям, обладающим противомикробной активностью [2, 3].

Взаимодействие тетрафторбората тропилия с 2-аминопиримидином [4] (важным для синтеза биомолекул [5]) протекает как моно-N-функционализация тропилиевого цикла, а полученный продукт проявляет бактерицидное действие.

Однако, 2-амино-4,6-дигидроксипиримидин ведёт себя иначе [6]: реакция с солью тропилия зависит от соотношения исходных реагентов и протекает как моно- или дитропилирование только по аминогруппе (структуры I и II) или как дитропилирование по экзоциклическому и эндоциклическому атомам азота (структура III), что связано с проявлением лактам-лактимной таутомерии (рис. 1).

Пятичленные серу- и азотсодержащие гетероциклы занимают важное место в химии гетероциклических соединений, что связано с их высокой биологической активностью.

В данном сообщении приведены результаты взаимодействия биологически значимых гетероциклических аминов [7, 8] 2-амино-4-метилтиазола (1) или 5-аминотетразола (2) с тетрафторборатом тропилия 3.

Предварительно методом квантовой химии (AM1) проведены расчеты зарядов на реакционных центрах гетероциклических аминов 1 и 2 (4-метил-2-аминотиазола и 5-аминотетразола). Анализ результатов позволил предположить, что взаимодействие указанных аминов с тетрафторборатом тропилия контролируется преимущественно отрицательным зарядом на атоме углерода C⁵ 4-метил-2-аминотиазола ($q = -0.4803$) и отрица-

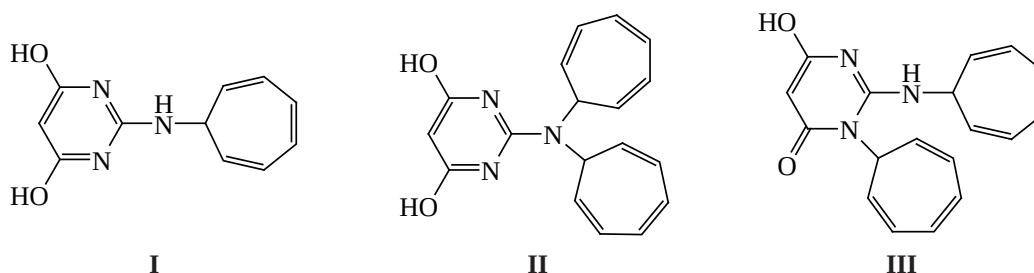


Рис. 1. Продукты взаимодействия I–III тетрафторбората тропилия с 2-амино-4,6-дигидроксиимидином

тельным зарядом на атоме азота аминогруппы 5-аминотетразола ($q = -0.2831$) (рис. 2), что подтверждено соответственно синтезом 4-метил-5-циклогепта-1,3,5-триенил-2-аминотиазола (схема 1) [4] и 2-(*N,N*-дициклогепта-1,3,5-триениламино)-тетразола (схема 2) [5].

4-Метил-5-(циклогепта-1¹,3¹,5¹-триенил)-2-аминотиазол (4). К раствору тетрафторбората тропилия 0.18 г (1 ммоль) в 5 мл этанола и 2 мл воды при перемешивании прибавляют 0.114 г (1 ммоль) 2-амино-4-метилтиазола. Прозрачный раствор светло-желтого цвета выдерживают при перемешивании в течение 90 мин при комнатной температуре и прибавляют по каплям 10%-ный раствор NaHCO_3 или NH_4OH до выпадения осадка. Белый осадок отделяют. Выход 0.2 г (98%), т.пл. 144–145°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.89 с (3H, CH_3), 2.75 т (1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 5.25 д.д. (2H, NH_2 , J 9.2, 5.5 Гц), 6.39–6.10 м (2H, $\text{C}^{1,6}$), 7.04–6.50 м (4H). Найдено, %: C

64.41; H 5.90; N 13.66. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 64.67; H 5.92; N 13.71; S 15.69.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Великобритания) с CCD-детектором [MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [9]. Сингония кристалла ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$, M 204.29) ромбическая, пространственная группа $P2_12_12_1$, a 10.627(2) Å, b 13.766(2) Å, c 14.597(4) Å, V 2135.4(8) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.271 г/см³, μ 0.264 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [10] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [11] с графическим интерфейсом OLEX2 [12]. Атомы водорода групп NH_2 уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель

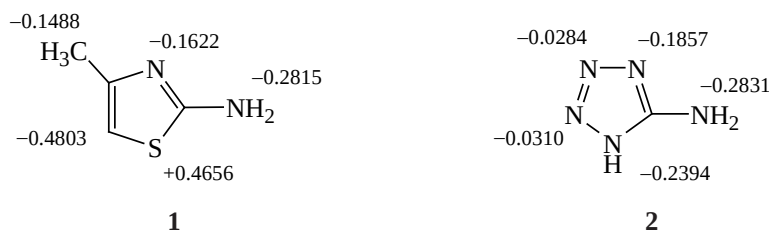


Рис. 2. Заряды на атомах (q) молекул 1 и 2

Схема 1

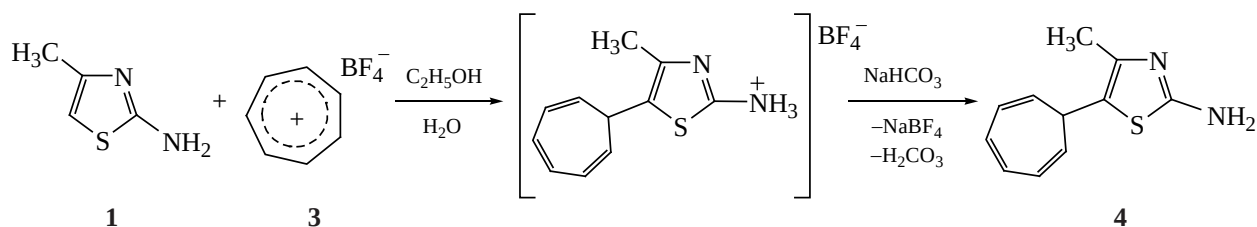
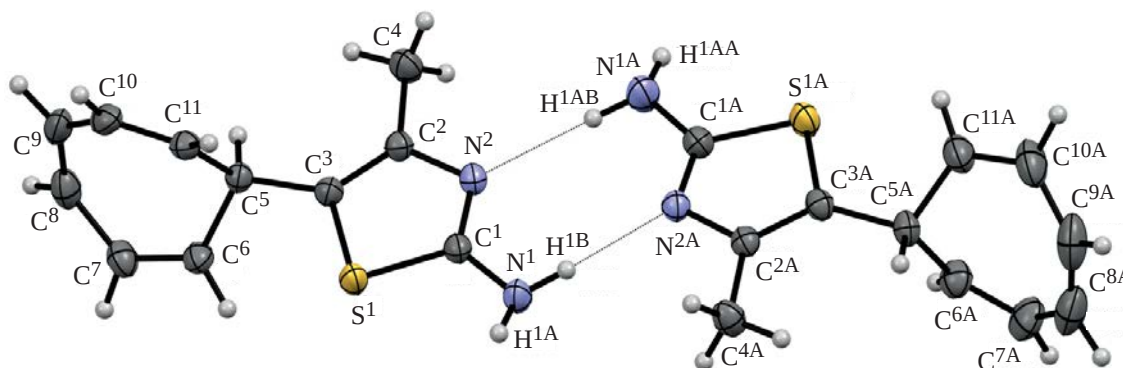
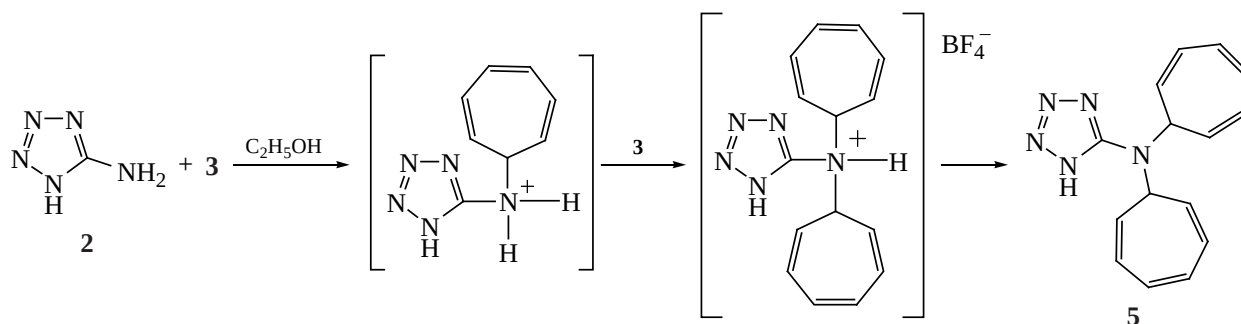


Схема 2

Рис. 3. Структура 4-метил-5-(циклопента-1¹,3¹,5¹-триенил)-2-аминотиазола (4)

наездник. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0436 [для 3804 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1081 (для всех 4765 независимых отражений, R_{int} 0.0378), S 1.035.

CIF файл, содержащий полную информацию по исследованной структуре, депонирован в CCDC под номером CCDC 2184751 и может быть свободно получен по запросу на интернет сайте: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

Соединение **4** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе ромбической сингонии (рис. 3). Кристалл состоит из 2 кристаллографически независимых молекул, имеющих близкую геометрию и связанных водородными связями $N1-H1B \cdots N2A$ и $N1A-H1AB \cdots N2$ (рис. 3). Тиазольные циклы в обеих независимых молекулах – плоские в пределах 0.01 Е. Циклогептатриеновые кольца находятся в конформации ванна.

5-(N,N-Дициклопента-1¹,3¹,5¹-триенил)аминотетразол (5). К раствору 0.18 г (1 ммоль) тетрафторбората тропилия в 8 мм воды прибавляли при перемешивании 0.052 г (0,5 ммоль) 5-амино-1H-тетразола моногидрата в течение 15 мин. К

осадку прибавляли 10%-ный раствор NH_4OH до pH ~7.0–8.0. Осадок отделяли. Выход 0.1 г (76%), т.пл. 159–160°C (EtOH). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.49 к.д. (1H, C^7-H , J 4.8, 2.7 Гц), 4.58 т.д. (1H, C^7-H , J 4.6, 2.3 Гц), 5.38 д.д. (2H, C^1-H , C^6-H , J 9.4, 4.8 Гц), 5.53 д.д. (2H, C^1-H , C^6-H , J 9.4, 4.7 Гц), 6.18 д.п. (2H, C^2-H , C^5-H , J 8.1, 2.0 Гц), 6.36 д.д.т (2H, C^2-H , C^5 , J 9.2, 4.0, 2.0 Гц), 6.72 т (2H, C^3-H , C^4-H , J 3.1 Гц), 6.84 т (2H, C^3-H , C^4 , J 3.2 Гц), 7.53 д (1H, NH, J 6.8 Гц). $C_{15}H_{15}N_5$. Найдено, %: C 67.62; H 5.70; N 26.51. Вычислено, %: C 67.91; H 5.69; N 26.39.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие тетрафторбората тропилия с гетероциклическими аминами – 2-амино-4-метилтиазолом или 5-аминотетразолом – зависит от зарядов на реакционных центрах аминов и протекает как С-функционализация соли тропилия 2-амино-4-метилтиазолом с образованием 4-метил-5-(циклопента-1¹,3¹,5¹-триенил)-2-аминотиазола и как N-функционализация соли тропилия 5-аминотетразолом с образованием 5-(N,N-дициклопента-1¹,3¹,5¹-триенил)аминотетразола.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юнникова Лидия Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8123-0278>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юнникова Л.П., Неустроев Д.А. *ЖОрХ*. **2022**, 58, 227–234. [Yunnikova L.P., Neustroev D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 227–234.] doi 10.31857/S0514749222030016
2. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Эсенбаева В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2015**, 49, 33–35. doi 10.1007/s11094-015-1263-3
3. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А. Пат. РФ 2479571 (2013); *Б.И.*, № 11.
4. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.А., Акентьева Т.А. *ЖОХ*. **2017**, 87, 333–335. [Yunnikova L.P., Likhareva Y.E., Akent'eva T.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, 87, 347–349.] doi 10.1134/S1070363217020323
5. Королева Е.В., Гусак К.Н., Игнатович Ж.В. *Усп. хим.* **2010**, 79, 720–745. [Koroleva E.V., Gusak K.N., Ignatovich Zh.V. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, 79, 655–681.] doi 10.1070/RC2010v079n08ABEH004116
6. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В., Шкляева Е.В. *Изв. вузов. Хим. и хим. технол.* **2018**, 61, 47–52. doi 10.6060/ivkkt.20186108.5817
7. Салькеева Л.К., Нурмагенбетова Т.М., Минаева Е.В. *ЖОХ*. **2005**, 75, 2065–2066. [Sal'keeva L.K., Nurmagambetova M.T., Minaeva E.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 1975.] doi 10.1007/s11176-006-0027-x
8. Попова Е.А., Трифонов Р. Е., Островский В.А. *Усп. хим.* **2019**, 88, 644–676. doi 10.1070/RCR 4864
9. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET)
10. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, 64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
11. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **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. Crystallogr.* **2009**, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

C- OR N- Functionalization of Tropilia Salt 2-Amino-4-methylthiazole or 5-Aminotetrazole

L. P Yunnikova*, T. A. Akent'eva, and E. A. Yunnikova

Perm State Agro-Technological University Named after Academician D.N. Pryanishnikov,
ul. Petropavlovskaya, 23, Perm, 614000 Russia
*e-mail: yunnikova@yahoo.com

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

The charges on the reaction centers of 2-amino-4-methylthiazole and 5-aminotetrazole, which predetermine their interaction with tropylium tetrafluoroborate, were determined by quantum chemical calculation (AM1) in accordance with the charge control of the process. New compounds 4-methyl-5-(cyclohepta-1¹,3¹,5¹-trienyl)-2-aminothiazole and 5-(N,N-dicyclohepta-1¹,3¹,5¹-trienyl)aminotetrazole were obtained.

Keywords: quantum chemical calculation, 2-amino-4-methylthiazole, tropylium tetrafluoroborate, 5-aminotetrazole

УДК 547.792.3, 547.873

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,2,4-ТРИАЗИН-5-КАРБОНИТРИЛОВ С 5-ГИДРОКСИЭТИЛСУЛЬФАНИЛ- И 5-ГИДРОКСИЭТОКСИЭТИЛСУЛЬФАНИЛ-3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛАМИ¹

© 2023 г. А. П. Криночкин^{a, b}, Е. Д. Ладин^{a, b}, Я. К. Штайц^a, Е. А. Кудряшова^a, Д. С. Копчук^{a, b}, Е. Б. Горбунов^{a, b}, Ю. М. Шафран^a, Г. В. Зырянов^{a, b, *}, В. Л. Русинов^{a, b}

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

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 02.08.2022 г.

После доработки 22.08.2022 г.

Принята к публикации 23.08.2022 г.

Изучено взаимодействие 1,2,4-триазин-5-карбонитрилов с впервые синтезированными 5-гидроксиэтилсульфанил- и 5-гидроксиэтоксиприлсульфанил-3-амино-1,2,4-триазилами при нагревании в отсутствие растворителя. Показано, что в присутствии в положении С⁵ 1,2,4-триазола гидрокси(этокси)этилсульфанильных заместителей в качестве основных продуктов образуются 5-амино-1,2,4-триазины, тогда как продукты *ипсо*-замещения цианогруппы в положении С⁵ триазина, содержащие остаток замещенного 1,2,4-триазола, выделены лишь в качестве побочных. При этом в случае применения 1,2,4-триазола, замещенного в положении С⁵ фрагментом моноэтиленгликоля, образовывалась сложная смесь продуктов.

Ключевые слова: 3,6-диарил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилы, 3-амино-5-гидроксиэтилсульфанил-1,2,4-триазол, 3-амино-5-гидроксиэтоксиприлсульфанил-1,2,4-триазол, реакции без использования растворителей, *ипсо*-замещение С⁵-цианогруппы, 5-амино-1,2,4-триазины

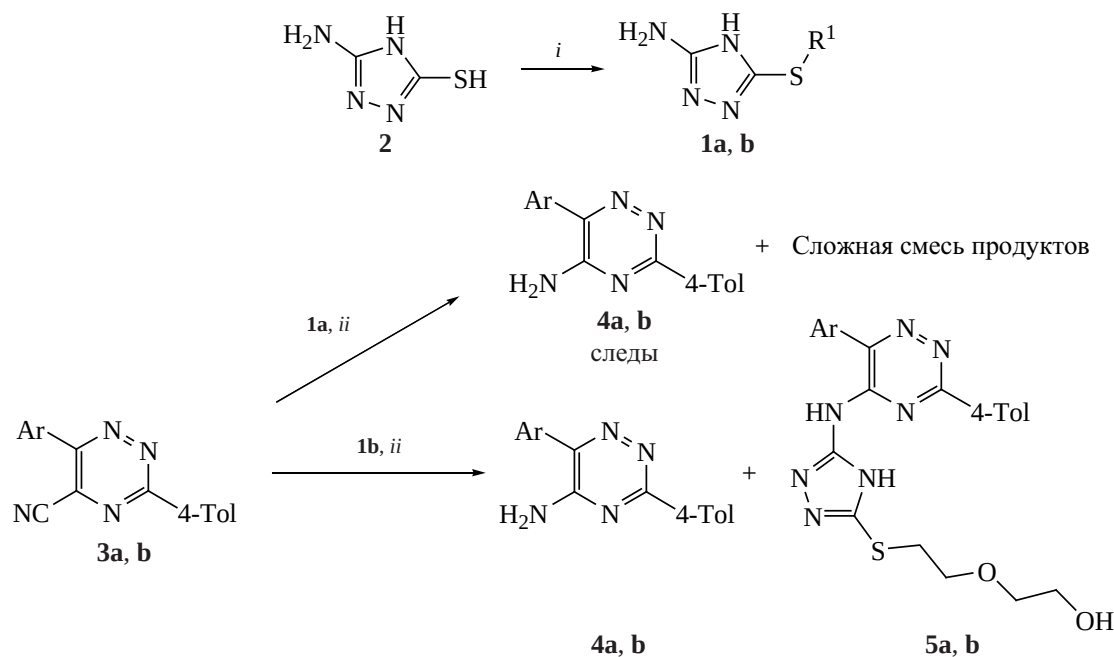
DOI: 10.31857/S0514749223100137, EDN: NDCUDF

Производные 1,2,4-триазолов имеют важное практическое значение, так как проявляют биологическую активность [1, 2]. Например, на их основе созданы противовирусные лекарственные препараты риамилонир [3] и триазид [4]. Кроме этого, 1,2,4-триазолы нашли применение в качестве ингибиторов коррозии [5] и фунгицидов [6]. Производные 1,2,4-триазина также представляют интерес, в частности, своей биологической активностью [7, 8].

Целью данной работы является исследование новых возможностей синтеза гибридных соединений 1,2,4-триазинового ряда, содержащих остатки (1,2,4-триазол-3-ил)амины, методы синтеза которых весьма ограничены [9, 10]. В частности, нами был предложен [11, 12] удобный метод получения таких структур за счет нуклеофильного *ипсо*-замещения С⁵-цианогруппы в составе 1,2,4-триазинового цикла, что является перспективным подходом к синтезу С⁵-замещенных 1,2,4-триазинов, в частности, остатками спиртов [13], алифатических [14, 15] и (гетеро)ароматических аминов

¹ Статья посвящается 125-летию академика И.Я. Постовского.

Схема 1



1, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**a**), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**b**); **3–5**, Ar = 4-Tol (**a**), Ph (**b**).

Реагенты и условия: *i*, $\text{R}^1\text{-Cl}$, KOH, EtOH; *ii*, без растворителя, 150°C , 8 ч.

[16–18], гидразидов карбоновых кислот [19] и т.д. При этом в случае использования 3-амино-5-сульфанил-1,2,4-триазола параллельно происходил процесс десульфирования [11]. В продолжение этих исследований нами было изучено взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов с аналогами 5-меркапто-1,2,4-триазола, *S*-алкилированными остатками моно- или диэтиленгликоля, с целью повышения гидрофильности полученных гибридных соединений. Гидрофильность соединений важна, в частности, с точки зрения их возможной биологической активности.

Сведений о синтезе исходных *S*-алкилированных остатками моно- или диэтиленгликоля 1,2,4-триазолов **1** в литературе нами не найдено. Поэтому в настоящей работе соединения **1** синтезированы на основе 3-амино-5-меркапто-1,2,4-триазола **2** действием соответствующих хлорпроизводных этиленгликолей в щелочных условиях (схема 1). Дальнейшее взаимодействие 1,2,4-триазолов **1** с 5-циано-1,2,4-триазинами **3** реализовано в тех же условиях, что ранее нами применялись для других 3-амино-1,2,4-триазолов [11], а именно нагревание при 150°C без растворителя в атмосфере аргона. В случае использования 1,2,4-триазола **1a**,

S-алкилированного остатком моноэтиленгликоля, во всех случаях нами зафиксировано образование сложной смеси продуктов. При использовании 1,2,4-триазола **1b**, несущего фрагмент диэтиленгликоля, в реакционной массе были обнаружены два продукта реакции, которые разделили методом колоночной хроматографии. Основным продуктом **4** идентифицирован как 5-амино-1,2,4-триазин, что подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H , масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **4** можно отметить уширенный синглет протонов аминогруппы в области 5.31–5.34 м.д. Кроме этого, наблюдаются сигналы протонов ароматических заместителей 1,2,4-триамина при отсутствии сигналов в области резонанса алифатических протонов. Второе соединение, минорный продукт **5**, является результатом классического *ipso*-замещения C^5 -цианогруппы. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **5** могут быть отмечены ожидаемые сигналы протонов заместителей 1,2,4-триамина, а также протонов остатка диэтиленгликоля в области резонанса алифатических протонов. Данные масс-спектрометрии и элементного анализа также подтверждают приписываемое соединению **5** строение. При этом следует отметить, что анализ реакционной массы, полученной

ранее при взаимодействии 1,2,4-триазола **1а** с 5-циано-1,2,4-триазином также показал наличие следовых количеств 5-амино-1,2,4-триазина **4**.

Таким образом, в результате алкилирования остатками этиленгликолей атома серы 3-амино-5-сульфанил-1,2,4-триазола наблюдается изменение характера реакции с 5-циано-1,2,4-триазином: при этом в реакционной массе практически полностью отсутствуют продукты классического нуклеофильного замещения цианогруппы, которые образуются при использовании *S*-метилированного 1,2,4-триазола [12]; превращений алкоксисульфанильной группы также не происходит в отличие от случая использования *S*-незамещенного субстрата [11]. Образование 5-амино-1,2,4-триазинов, вероятно, протекает в результате раскрытия 1,2,4-триазольного цикла и последующей реакции отщепления. Так, в литературе имеется пример [20] получения 5-амино-1,2,4-триазинов с выходами 15–16% в результате нагревания 5-[(бутин-1)-4-ил]амино-1,2,4-триазинов в нитробензоле. Эта реакция также проводится при высокой температуре, что может способствовать образованию данных продуктов. Кроме этого, следует отметить осуществленный нами [21] синтез 5-амино-1,2,4-триазинов как побочных продуктов взаимодействия 5-циано-1,2,4-триазинов и 2-амино-1,3,4-тиадиазолов. Отличие результатов, полученных в настоящем исследовании, от описываемых ранее [21] заключается в том, что в текущей работе 5-амино-1,2,4-триазин является основным продуктом взаимодействия между 5-циано-1,2,4-триазином **3** и 1,2,4-триазолами **1**.

Соединения 1а, b (общая методика). К раствору гидроксида калия (560 мг, 9.98 ммоль) в 80 мл этанола прибавляли 3-амино-5-сульфанил-1,2,4-триазол (**2**) (1160 мг, 9.98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной массе прибавляли соответствующий алкилхлорид (9.98 ммоль), полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученное масло обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, образовавшийся осадок отфильтровывали. Полученный сырой продукт очищали перекристаллизацией из воды и сушили в вакуум-эксихаторе.

2-[(5-Амино-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]-этанол (1а). Выход 1300 мг (64%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.01 т (2H, CH_2 , ^3J 6.4 Гц), 3.56–3.61 м (2H, CH_2), 4.93 уш.с (1H, OH), 6.03 уш.с (2H, NH_2), 11.90 уш.с (1H, $\text{NH}_{\text{триазол}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 160.05 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $M + \text{H}$ 160.05.

2-{2-[(5-Амино-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]этокси}этанол (1b). Выход 1500 мг (74%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.11 т (2H, CH_2 , ^3J 6.4 Гц), 3.40–3.43 м (2H, CH_2), 3.46–3.50 м (2H, CH_2), 3.60 т (2H, CH_2 , ^3J 6.4 Гц), 4.59 уш.с (1H, OH), 6.05 уш.с (2H, NH_2), 11.91 уш.с (1H, $\text{NH}_{\text{триазол}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 188.08 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $M + \text{H}$ 188.08.

Соединения 4а, b и 5а, b (общая методика). Смесь соответствующего 5-циано-1,2,4-триазина **3** (0.36 ммоль) и соответствующего 3-амино-4H-1,2,4-триазола **1** (0.39 ммоль) перемешивали при 150°C в автоклаве в течение 8 ч в атмосфере аргона. Продукты разделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – сначала смесь хлороформа и этилацетата (9:1), R_f 0.6 (соединение **4**), затем этилацетат, R_f 0.3 (соединение **5**). Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола.

5-Амино-3,6-бис-*n*-толил-1,2,4-триазин (4а). Выход 40 мг (40%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.40–2.46 м (6H, CH_3), 5.32 уш.с (2H, NH_2), 7.28–7.32 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.33–7.38 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.64–7.70 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 8.34–8.39 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 277.13 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 73.88; H 5.86; N 20.25. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 73.89; H 5.84; N 20.27. $M + \text{H}$ 277.13.

5-Амино-3-*n*-толил-6-фенил-1,2,4-триазин (4b). Выход 37 мг (38%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.44 с (3H, CH_3), 5.30 уш.с (2H, NH_2), 7.39–7.33 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.51–7.58 м (3H, Ph), 7.77–7.80 (2H, Ph), 8.36–8.39 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 263.14 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 73.28; H 5.36; N 21.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 73.26; H 5.38; N 21.36. $M + \text{H}$ 263.14.

2-{2-[5-(3,6-Ди-*n*-толил-1,2,4-триазин-5-ил-амино)-1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]этокси}этанол (5а). Выход 32 мг (19%). Спектр ЯМР

^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.38 и 2.46 оба с (3H, CH_3), 3.28 т (2H, CH_2 , 3J 6.4 Гц), 3.55–3.61 м (2H, CH_2), 3.67–3.72 м (2H, CH_2), 3.79 т (2H, CH_2 , 3J 6.4 Гц), 7.24–7.37 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.56–7.63 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 8.18–8.24 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 464.19 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 59.57; Н 5.46; N 21.14. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 59.59; Н 5.44; N 21.15. $M + \text{H}$ 464.19.

2-[2-[5-(3-*n*-Толил-6-фенил-1,2,4-триазин-5-иламино)-1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]-этокси]-этанол (5b). Выход 27 мг (16%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.45 м (3H, CH_3), 3.25–3.32 м (2H, CH_2), 3.57–3.61 м (2H, CH_2), 3.68–3.72 м (2H, CH_2), 3.77–3.83 м (2H, CH_2), 7.32–7.38 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.53–7.60 м (3H, Ph), 7.70–7.76 (2H, Ph), 8.22–8.28 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 450.18 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 58.77; Н 5.18; N 21.80. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58.78; Н 5.16; N 21.81. $M + \text{H}$ 450.18.

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe_4 . Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы «Bruker Daltonics» (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. Исходные 5-цианотриазины **3a** [11] и **3b** [22] были получены по описанным методикам. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено взаимодействие 1,2,4-триазин-5-карбонитрилов с 3-амино-5-сульфанил-1,2,4-триазолами, *S*-алкилированными остатками моно- или диэтиленгликоля. Обнаружено, что при наличии в составе 1,2,4-триазола остатка диэтиленгликоля при C^5 -сульфанильной группе основными продуктами реакции являлись соответствующие 5-амино-1,2,4-триазины, а продукты *inco*-замещения C^5 -цианогруппы на остаток замещенного 1,2,4-триазола были лишь побочными. При наличии фрагмента моноэтиленгликоля при C^5 -сульфанильной группе в результате реакции имеет место образование сложной неразделяемой смеси соединений со следовыми количествами продуктов, в частности, 5-амино-1,2,4-триазина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-13-00142-П, <https://rscf.ru/project/20-13-00142/>, синтез конечных продуктов) и Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (грант № МД-167.2021.1.3, синтез исходных аминотриазолов).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Криночкин Алексей Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6712-1136>

Ладин Евгений Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-4261>

Штайц Ярослав Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4786-5568>

Кудряшова Екатерина Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7031-5230>

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Горбунов Евгений Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0740-3358>

Шафран Евгений Маркович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5745-7624>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Русинов Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1705-4078>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumari M., Tahlan S., Narasimhan B., Ramasamy K., Lim S. M., Ali Shah S.A., Mani V., Kakkar S. *BMC Chem.* **2021**, 15, 5. doi 10.1186/s13065-020-00717-y
2. Strzelecka M., Swiatek P. *Pharmaceuticals*. **2021**, 14, 224. doi 10.3390/ph14030224
3. Чупахин О.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Петров А.Ю., Киселев О.И. Пат. 2294936 (2007). РФ. С.А. **2007**, 146, 316949.

4. Чупахин О.Н., Чарушин В.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Котовская С.К., Киселев О.И., Деева Э.Г., Саватеев К.В., Борисов С.С. Пат. 2529487 (2014). РФ. С.А. **2014**, 161, 505376.
5. Dermaj A., Hajjaji N., Joiret S., Rahmouni K., Srihari A., Takenouti H., Viver V. *Electrochim. Acta*. **2007**, 52, 4654–4662. doi 10.1016/j.electacta.2007.01.068
6. Cao K., Yang X. *Spec. Petrochem.* **2007**, 24, 82–86.
7. Hay M.P., Pruijn F.B., Gamage S.A., Sarath Liyanage H.D., Kovacs M.S., Patterson A.V., Wilson W.R., Martin Brown J., Denny W.A. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 475–488. doi 10.1021/jm030399c
8. Hashem H.E. Mini Rev. *Org. Chem.* **2021**, 18, 1127–1133. doi 10.2174/1570193X18666210122154419
9. Garnier E., Audoux J., Pasquinet E., Suzenet F., Poullain D., Lebrete B., Guillaumet G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7809–7815. doi 10.1021/jo0490898
10. Neidhart W., Bucher D. Междунар. Пат. 083957 (A1) (2020). С.А. **2020**, 172, 504943.
11. Криночкин А.П., Гуда М.Р., Копчук Д.С., Штайц Я.К., Саватеев К.В., Уломский Е.Н., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *ЖОрХ*. **2022**, 58, 144–148. [Krinochkin A.P., Guda M.R., Korchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Savateev K.V., Ulomsky E.N., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 188–191.] doi 10.1134/S1070428022020051
12. Штайц Я.К., Ладин Е.Д., Шарутин В.В., Копчук Д.С., Рыбакова А.В., Шарафиева Э.Р., Криночкин А.П., Зырянов Г.В., Поспелова Т.А., Матерн А.И. *Вестн. Южн.-Ур. Гос. Универ. Сер. Хим.* **2018**, 10, 59–65.
13. Huang J.J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2293–2298. doi 10.1021/jo00213a019
14. Rykowski A., Branowska D., Makosza M., Van Ly P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1567–1571. doi 10.1002/jhet.5570330603
15. Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 744–750. doi 10.1023/A:1019631610505
16. Korchuk D.S., Chepchugov N.V., Kovalev I.S., Santara S., Rahman M., Giri K., Zyryanov G.V., Majee A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *RSC Adv.* **2017**, 7, 9610–9619. doi 10.1039/c6ra26305d
17. Rammohan A., Reddy G.M., Krinochkin A.P., Korchuk D.S., Savchuk M.I., Shtaitz Ya.K., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Synth. Commun.* **2021**, 51, 256–262. doi 10.1080/00397911.2020.1823993
18. Криночкин А.П., Гуда М.Р., Копчук Д.С., Штайц Я.К., Старновская Е.С., Савчук М.И., Рыбакова С.С., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н. *ЖОрХ*. **2021**, 57, 597–600. [Krinochkin A.P., Guda M.R., Korchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Starnovskaya E.S., Savchuk M.I., Rybakova S.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 675–677.] doi 10.31857/S0514749221040170
19. Копчук Д.С., Криночкин А.П., Старновская Е.С., Штайц Я.К., Ковалев И.С., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 502–504. [Korchuk D.S., Krinochkin A.P., Starnovskaya E.S., Shtaitz Ya.K., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 509–511.] doi 10.1134/S1070428018030223
20. Taylor E.C., Pont J.L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4287–4292. doi 10.1021/jo00228a024
21. Криночкин А.П., Штайц Я.К., Кудряшова Е.А., Ладин Е.Д., Копчук Д.С., Зырянов Г.В., Шафран Ю.М., Носова Э.В., Чупахин О.Н. *Докл. РАН. Химия, науки о материалах*. **2022**, 504, 19–23. [Krinochkin A.P., Shtaitz Ya.K., Kudryashova E.A., Ladin E.D., Korchuk D.S., Zyryanov G.V., Shafran Yu.M., Nosova E.V., Chupakhin O.N. *Dokl. Chem.* **2022**, 504, 79–82.] doi 10.1134/S0012500822600146
22. Криночкин А.П., Гуда М.Р., Копчук Д.С., Словеснова Н.В., Ковалёв И.С., Савчук М.И., Штайц Я.К., Старновская Е.С., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н. *ЖОрХ*. **2021**, 57, 1496–1500. [Krinochkin A.P., Guda M.R., Korchuk D.S., Slovesnova N.V., Kovalev I.S., Savchuk M.I., Shtaitz Ya.K., Starnovskaya E.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1753–1756.] doi 10.1134/S1070428021100262

Interaction of 1,2,4-Triazine-5-carbonitriles with 5-Hydroxyethylsulfanyl- and 5-Hydroxyethoxyethylsulfanyl-3-amino-1,2,4-triazoles

A. P. Krinochkin^{a, b}, E. D. Ladin^{a, b}, Ya. K. Shtaitz^a, E. A. Kudryashova^a,
D. S. Kopchuk^{a, b}, E. B. Gorbunov^{a, b}, Yu. M. Shafran^a, G. V. Zyryanov^{a, b, *}, and V. L. Rusinov^{a, b}

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

^b Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS,
ul. S. Kovalevskoy/Academicheskaya, 22/20, Yekaterinburg, 620990 Russia

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received August 2, 2022; revised August 22, 2022; accepted August 23, 2022

The solvent-free interaction of 1,2,4-triazine-5-carbonitriles with first synthesized 5-hydroxyethylsulfanyl- and 5-hydroxyethoxyethylsulfanyl-3-amino-1,2,4-triazoles at heating has been studied. It was shown that the presence of these substituents at the C⁵ position of 1,2,4-triazole changes the direction of the reaction, and 5-amino-1,2,4-triazines are formed as the main products, while the products of the *ipso*-substitution of the C⁵-cyano group containing the moiety of the substituted 1,2,4-triazole were isolated only as by-products. In the case of using 1,2,4-triazole with a fragment of monoethylene glycol at C⁵ position of triazine, the formation of a complex mixture of products occurred.

Keywords: 3,6-diaryl-1,2,4-triazine-5-carbonitriles, 5-hydroxyethylsulfanyl-3-amino-1,2,4-triazole, 5-hydroxyethoxyethylsulfanyl-3-amino-1,2,4-triazole, solvent-free reactions, *ipso*-substitution of the C⁵-cyano group, 5-amino-1,2,4-triazines

УДК 547.466

СИНТЕЗ ГЛИЦИЛ-(S)-5-ГИДРОКСИНОРВАЛИНА

© 2023 г. Е. Н. Чулаков*, А. А. Тумашов, Д. А. Груздев, Г. Л. Левит, В. П. Краснов

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

*e-mail: chulakov@ios.uran.ru

Поступила в редакцию 13.09.2022 г.

После доработки 27.09.2022 г.

Принята к публикации 28.09.2022 г.

Дипептид глицил-(S)-5-гидроксинорвалин получен, исходя из 1-*трет*-бутилового 5-метилового эфира *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)глицил-(S)-глутаминовой кислоты, в результате омыления и последующего восстановления активированной γ -карбоксильной группы борогидридом натрия с последующим удалением *N*-Boc и OBu^t защитных групп кипячением в смеси диоксан–вода. На примере синтеза (S)-5-гидроксинорвалина показано, что использованная последовательность химических превращений не сопровождается рацемизацией.

Ключевые слова: дипептид, глицин, глутаминовая кислота, восстановление, энантиомерная чистота, ВЭЖХ

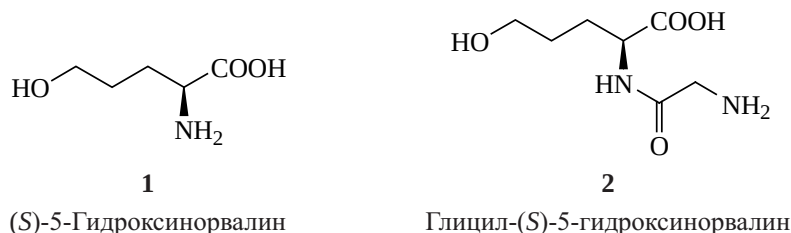
DOI: 10.31857/S0514749223110149, **EDN:** NDGSMP

Непротеиногенная аминокислота (S)-5-гидроксинорвалин – (2S)-2-амино-5-гидроксипентановая кислота (**1**) – встречается в различных растениях [1, 2], является специфическим маркером окисленных белков при возрастных заболеваниях [3]; производные 5-гидроксинорвалина используются в качестве исходных соединений в синтезе различных биомолекул [4, 5]. В рамках проводимых нами исследований по синтезу и изучению биологической активности C⁶-конъюгатов пурина (имидазо[4,5-*d*]пиримидина) с аминокислотами и короткими пептидами [6] возникла необходимость получения дипептида глицил-(S)-5-гидрок-

синорвалина (**2**) (см. рисунок) с высокой степенью энантиомерной чистоты. Однако в литературе нами не найдены сведения о получении и свойствах пептидов (S)-5-гидроксинорвалина.

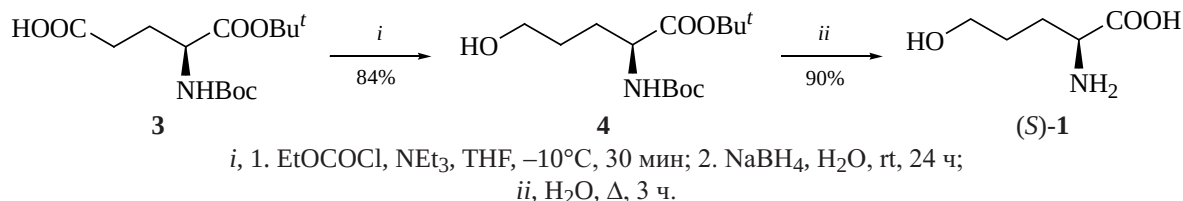
Целью настоящей работы был синтез дипептида глицил-(S)-5-гидроксинорвалина (**2**).

(S)-5-Гидроксинорвалин и его производные обычно получают в результате восстановления 5-карбоксильной или сложноэфирной группы избирательно защищенных производных (S)-глутаминовой кислоты [5, 7–11]. Для получения (S)-5-гидроксинорвалина мы использовали метод син-



Структуры соединений **1** и **2**

Схема 1



теза [7], основанный на восстановлении борогидридом натрия 5-карбоксильной группы 1-*трет*-бутилового эфира *N*-Вос-(*S*)-глутаминовой кислоты (**3**) с предварительной активацией 5-карбоксильной группы этилхлорформиатом (схема 1). Последующее одновременное удаление сложноэфирной O^tBu и *N*-Вос защитных групп в соединении **4** кипячением в воде по аналогии с методами [12, 13] приводило к (*S*)-5-гидроксинорвалину (**1**) с высоким выходом.

Для подтверждения энантиомерной чистоты соединения (*S*)-**1** методом ВЭЖХ это соединение было превращено в амид (*S,S*)-**6** в результате взаимодействия с сукцинимидным эфиром (*S*)-напроксена **5** (схема 2) [14].

ВЭЖХ анализ амида (*S,S*)-**6** проводили в обращенно-фазовом варианте на хиральной неподвижной фазе [колонка (*S,S*)-Whelk-O1]. Для однозначного отнесения пиков на хроматограмме по аналогичной схеме была получена смесь диастереомеров (*RS,S*)-**6**, исходя из специально синтезированного рацемического 5-гидроксинорвалина [(*RS*)-**1**]. Диастереомерная чистота амида (*S,S*)-**6** составила *de* > 99%, что свидетельствует об отсутствии рацемизации целевой аминокислоты (*S*)-**1** в процессе ее получения. Следует отметить, что использование ВЭЖХ на ахиральной колонке Phenomenex Luna C 18(2) не позволило добиться разделения диастереомеров амида **6**.

Взаимодействие аминокислоты (*S*)-**1** с активированным сукцинимидным эфиром *N*-Вос-глицина в смеси диоксан–вода в присутствии NaHCO₃ привело к образованию трудноразделимой смеси продуктов; выделить целевой дипептид **2** в чистом виде не удалось. По-видимому, это связано как с вовлечением гидроксильной группы в реакцию ацилирования активированной карбоксильной группой глицина, так и с внутримолекулярным взаимодействием с карбоксильной группой самого 5-гидроксинорвалина.

В связи с этим для получения дипептида **2** нами предложена альтернативная последовательность реакций (схема 3). На первой стадии, исходя из 1-*трет*-бутилового 5-метилового эфира (*S*)-глутаминовой кислоты (**7**) и *N*-Вос-глицина (*N*-Вос-Gly-OH), карбодиимидным методом получен дипептид **8** с высоким выходом. Обработка соединения **8** NaOH в смеси ТГФ–вода при комнатной температуре приводила к избирательному омылению 5-сложноэфирной группы глутаминовой кислоты и получению соединения **9**. Восстановление борогидридом натрия карбоксильной группы, активированной через образование смешанного ангидрида, с последующим удалением защитных групп кипячением в смеси диоксан–вода давало целевой дипептид **2**.

1-трет-Бутиловый эфир (S)-2-[(трет-буксикарбонил)амино]-5-гидроксипентановой кислоты (4). К раствору 2.00 г (6.59 ммоль) соеди-

Схема 2

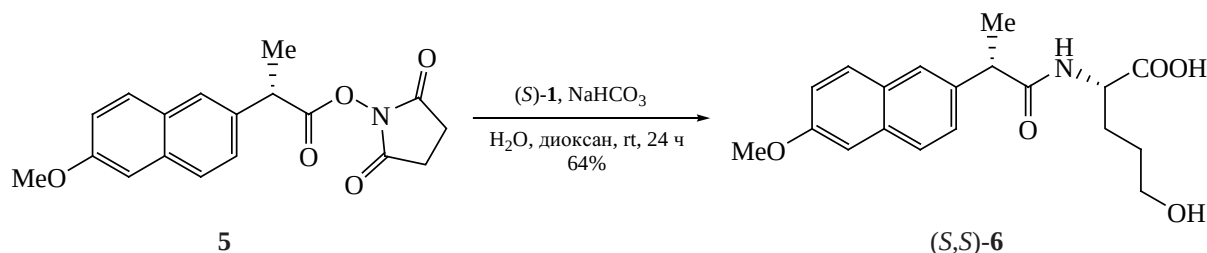
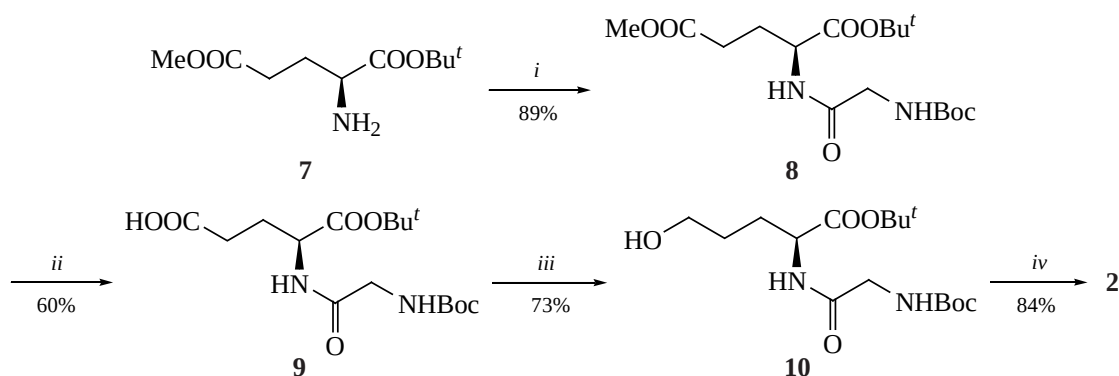


Схема 3



i, N-Boc-Gly-OH, EDC·HCl, HOBT, NMM, CH₂Cl₂, rt, 24 ч; *ii*, 0.2M NaOH, THF, rt, 30 мин; *iii*, 1. EtOCOCl, NEt₃, THF, –10°C, 30 мин; 2. NaBH₄, H₂O, rt, 24 ч; *iv*, диоксан, H₂O, Δ, 3 ч.

нения 3 [15] в 15 мл ТГФ, охлажденному до –10°C, при перемешивании прибавляли 0.64 мл (0.73 г, 6.76 ммоль) этилхлорформиата и 0.94 мл (0.68 г, 6.76 ммоль) NEt₃; реакционную массу перемешивали 30 мин, образовавшийся осадок отфильтровывали. К фильтрату прибавляли раствор 0.75 г (19.77 ммоль) NaBH₄ в 15 мл воды. Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре, подкисляли 1 М HCl до pH 3.0 и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органический слой промывали 5%-ным водным NaHCO₃ (2×30 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2×30 мл), сушили Na₂SO₄, упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент бензол–этилацетат, 7:3). Выход 1.61 г (84%), бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20} + 10.8$ (*c* 1.0, CHCl₃) {[α]_D²⁵ + 8.1 (*c* 2, CHCl₃) [7]}. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.31–1.47 м [20H, 2C(CH₃)₃, H₂⁴], 1.48–1.58 м (1H, H^{3b}), 1.59–1.72 м (1H, H^{3a}), 3.33–3.41 м (2H, H₂⁵, перекрывание с сигналом H₂O), 3.63–3.70 м (0.17H, H², конформер А), 3.74 м (0.83H, H², конформер В), 4.41 т (1H, OH, *J* 5.0 Гц), 6.74 д (0.17H, NH, конформер А, *J* 6.6 Гц), 7.08 д (0.83H, конформер В, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.41, 27.62 (3C), 28.16 (3C), 28.90, 54.22, 60.13, 77.91, 80.04, 155.50, 171.89. Найдено, %: С 57.97; Н 9.59; N 4.69. C₁₄H₂₇NO₅. Вычислено, %: С 58.11; Н 9.41; N 4.84.

(S)-2-Амино-5-гидроксипентановая кислота

(1). К 0.97 г (3.35 ммоль) соединения 4 прибавляли 60 мл воды, реакционную массу кипятили 3 ч, упаривали досуха, остаток затирали с 10 мл сухо-

го ацетона, охлаждали до –20°C и отфильтровывали. Выход 0.40 г (90%), бесцветный порошок, т.пл. 237–240°C (231.5°C [16]). $[\alpha]_D^{20} + 22.1$ (*c* 1.0, 0.6M HCl) {[α]_D²⁰ + 22.6 (*c* 2.0; 0.5M HCl) [16]}. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 1.52–1.74 м (2H, H₂⁴), 1.82–2.00 м (2H, H₂³), 3.56–3.69 м (2H, H₂⁵), 3.75 т (1H, H², *J* 6.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 29.84, 29.90, 57.27, 63.68, 177.34. Найдено, %: С 45.22; Н 8.46; N 10.44. C₅H₁₁NO₃. Вычислено, %: С 45.10; Н 8.33; N 10.52.

(RS,S)- и (S,S)-Амиды 6 (общая методика). К раствору 0.1 г (0.751 ммоль) 5-гидроксинорвалина (RS)-1 или (S)-1 и 0.063 г (0.751 ммоль) NaHCO₃ в 5 мл воды при перемешивании прибавляли раствор 0.245 г (0.751 ммоль) эфира 5 в 7 мл диоксана. Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре, упаривали диоксан, промывали хлороформом, водный слой отделяли, подкисляли лимонной кислотой до pH 3.0, экстрагировали хлороформом, сушили Na₂SO₄, упаривали досуха. Остаток анализировали методом ВЭЖХ. Для получения аналитического образца остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ–EtOH, 10:1–3:1).

(2S,2'S)-5-Гидрокси-2-{[2-(6-метокси-2-нафталенил)-1-оксипропил]амино}пентановая кислота [(S,S)-6]. Выход 0.166 г (64%), бесцветный порошок, т.пл. 133–135°C. $[\alpha]_D^{20} + 16.7$ (*c* 1.0, CHCl₃). ВЭЖХ [(S,S)-Whelk-O1, детектирование при 230 нм, скорость потока элюента 0.8 мл/мин; элюент – 0.1% NEt₃ в 50%-ном водном MeOH]: *de* > 99% [$\tau_{(S,S)}$ 7.2 мин]. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.40 д (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.42–

1.50 м (2H, H₂⁴), 1.55–1.67 м (1H, H^{3a}), 1.70–1.84 м (1H, H^{3b}), 3.39 т (2H, H₂⁵, *J* 6.4 Гц), 3.80–3.90 м (4H, OCH₃, H^{2'}), 4.15–4.23 м (1H, H²), 4.46 уш.м (1H, OH), 7.13 д.д (1H_{аром}, *J* 8.9, 2.5 Гц), 7.27 д (1H_{аром}, *J* 2.4 Гц), 7.45 д.д (1H_{аром}, *J* 8.4, 1.7 Гц), 7.73 м (2H_{аром}), 7.76 д (1H_{аром}, *J* 9.0 Гц), 8.28 д (1H, NH, *J* 7.8 Гц), 12.43 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 18.80, 27.94, 28.88, 44.41, 51.74, 55.12, 60.21, 105.66, 118.46, 125.33, 126.40, 126.65, 128.33, 129.07, 133.07, 137.17, 156.95, 173.45, 173.64. Найдено, %: С 65.82; Н 6.66; N 4.07. C₁₉H₂₃NO₅. Вычислено, %: С 66.07; Н 6.71; N 4.06.

(2*RS*,2'*S*)-5-Гидрокси-2-{[2-(6-метокси-2-нафталенил)-1-оксипропил]амино}пентановая кислота [(*RS,S*)-6]. Выход 0.143 г (55%), светло-желтое масло. ВЭЖХ [(*S,S*)-Whelk-O1, детектирование при 230 нм, скорость потока элюента 0.8 мл/мин; элюент – 0.1% NEt₃ в 50%-ном водном MeOH]: (*R,S*)/(*S,S*) 54:46 [$\tau_{(R,S)}$ 5.2 мин, $\tau_{(S,S)}$ 7.2 мин]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.20–1.95 м (7H, CH₃, H₂⁴, H₂³), 3.24 т [1H, H₂⁵ (*R,S*), *J* 6.4 Гц], 3.39 т [1H, H₂⁵ (*S,S*), *J* 6.4 Гц], 3.78–3.90 м (4H, OCH₃, H²), 3.99–4.26 м (1H, H²), 4.31–4.55 м (1H, OH), 7.07–7.17 м (1H_{аром}), 7.22–7.30 м (1H_{аром}), 7.42–7.50 м (1H_{аром}), 7.67–7.80 м (3H_{аром}), 7.83–8.00 м (1H, NH). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 344.1508 [*M* – H]⁺. C₁₉H₂₂NO₅. *M* 344.1503.

1-трет-Бутиловый 5-метиловый эфир *N*-(трет-бутоксикарбонил)глицил-(*S*)-глутаминовой кислоты (8). К раствору 2.0 г (11.4 ммоль) *N*-Вос-глицина в 15 мл CH₂Cl₂ прибавляли 2.19 г (11.4 ммоль) EDC·HCl (гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида, 1.75 г (11.4 ммоль) HOBT и 2.5 мл (22.8 ммоль) *N*-метилморфолина при перемешивании при комнатной температуре. После 2 мин перемешивания к реакционной массе прибавляли раствор 2.48 г (11.4 ммоль) аминокислоты 7 в 15 мл CH₂Cl₂. Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре, затем последовательно промывали 10%-ной лимонной кислотой (2×20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), 5%-ным водным NaHCO₃ (2×20 мл) и водой (2×20 мл), сушили Na₂SO₄, упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент – гексан–изо-

пропанол, 40:1). Выход 3.8 г (89%), бесцветное масло. $[\alpha]_D^{25} +15.3$ (с 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.30–1.44 м [18H, 2C(CH₃)₃], 1.74–1.87 м (1H, H^{3a}), 1.90–2.02 м (1H, H^{3b}), 2.26–2.43 м (2H, H₂⁴), 3.46–3.64 м (5H, H₂^{2'}, COOCH₃), 4.10–4.22 м (1H, H²), 6.55 уш.с (0.17H, NH, конформер А), 6.94 т (0.83H, NH, конформер В, *J* 6.0 Гц), 8.04 д (1H, NH, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 26.26, 27.56 (3C), 28.14 (3C), 29.52, 42.90, 51.35, 51.66, 77.97, 80.78, 155.73, 169.48, 170.73, 172.59. Найдено, %: С 54.49; Н 8.26; N 7.72. C₁₇H₃₀N₂O₇. Вычислено, %: С 54.53; Н 8.08; N 7.48.

1-трет-Бутиловый *N*-(трет-бутоксикарбонил)глицил-(*S*)-глутаминовой кислоты (9). К раствору 3.5 г (9.35 ммоль) соединения 8 в 50 мл ТГФ, охлажденному до –5°C, при перемешивании в течение 30 мин по каплям прибавляли 51 мл 0.2 М NaOH, перемешивали ещё 30 мин при комнатной температуре. Реакционную массу упаривали вдвое, прибавляли 50 мл 5%-ного водного NaHCO₃, промывали 30 мл хлороформа, водный слой подкисляли лимонной кислотой до pH 3.0 и экстрагировали этилацетатом (4×20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), сушили Na₂SO₄, упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ–этанол, 20:1). Выход 2.02 г (60%). Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{25} +12.1$ (с 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.29–1.47 м [18H, 2C(CH₃)₃], 1.70–1.82 м (1H, H^{3a}), 1.86–1.96 м (1H, H^{3b}), 2.22–2.32 м (2H, H₂⁴), 3.52 д.д (1H, H^{2'a}, *J* 16.7, 6.0 Гц), 3.58 д.д (1H, H^{2'b}, *J* 16.7, 6.2 Гц), 4.10–4.20 м (1H, H²), 6.54 уш.с (0.15H, NH, конформер А), 6.93 т (0.85H, NH, конформер В, *J* 6.0 Гц), 8.04 д (1H, NH, *J* 7.6 Гц), 12.19 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 26.40, 27.55 (3C), 28.12 (3C), 29.85, 42.88, 51.78, 77.94, 80.67, 155.69, 169.39, 170.82, 173.63. Найдено, %: С 53.44; Н 7.63; N 7.51. C₁₆H₂₈N₂O₇. Вычислено, %: С 53.32; Н 7.83; N 7.77.

трет-Бутиловый эфир *N*-(трет-бутоксикарбонил)глицил-(*S*)-5-гидроксипентановой кислоты (10). К раствору 1.8 г (5.0 ммоль) соединения 9 в 20 мл ТГФ, охлажденному до –10°C, прибавляли 0.54 мл (5.65 ммоль) этилхлорфор-

миата и 0.78 мл (5.90 ммоль) NEt_3 . Реакционную массу перемешивали 30 мин, осадок отфильтровывали. К фильтрату прибавляли раствор 0.39 г (10.0 ммоль) NaBH_4 в 20 мл воды. Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре, затем подкисляли 1 М HCl до pH 3.0 и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органический слой промывали 5%-ным водным NaHCO_3 (2×30 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2×30 мл), сушили Na_2SO_4 , упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ–этанол, 20:1). Выход 1.26 г (73%), бесцветный порошок, т.пл. 85–86°C. $[\alpha]_D^{25} +20.6$ (с 1.0, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.30–1.46 м [20H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, H_2^1], 1.52–1.62 м (1H, H^{3a}), 1.66–1.76 м (1H, H^{3b}), 3.33–3.41 м (2H, H_2^5 , перекрывание с сигналом H_2O), 3.53 д.д (1H, H^{2a} , J 16.9, 6.2 Гц), 3.58 д.д (1H, H^{2b} , J 16.9, 6.3 Гц), 4.06–4.15 м (1H, H^2), 4.45 т (1H, OH, J 5.1 Гц), 6.52 уш.с (0.15H, NH, конформер А), 6.93 т (0.85H, NH, конформер В), 7.96 д (1H, NH, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 27.59, 27.96 (3C), 28.14 (3C), 28.58, 42.83, 52.37, 60.10, 77.93, 80.48, 155.72, 169.30, 171.29. Найдено, %: С 55.49; Н 8.92; N 8.09. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 55.47; Н 8.73; N 8.09.

(S)-5-Гидрокси-2-(аминоацетил)аминопентановая кислота (2). К 1.1 г (3.17 ммоль) соединения **10** прибавляли 4 мл диоксана и 80 мл воды, реакционную массу кипятили 3 ч, упаривали досуха, остаток затирали с 20 мл сухого ацетона, охлаждали до –20°C и отфильтровывали. Выход 0.50 г (84%), бесцветный порошок, т.пл. 196–198°C. $[\alpha]_D^{20} -9.4$ (с 1.0, H_2O). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, D_2O), δ , м.д.: 1.54–1.62 м (2H, H_2^4), 1.66–1.76 м (1H, H^{3a}), 1.82–1.89 м (1H, H^{3b}), 3.60 т (2H, H_2^5 , J 6.5 Гц), 3.85 с (2H, H^2), 4.19 д.д (1H, H^2 , J 8.4, 4.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 30.54 (2C), 43.12, 57.62, 63.84, 169.22, 181.03. Найдено, %: С 43.96; Н 7.43; N 14.50. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 44.20; Н 7.42; N 14.73.

В работе использованы коммерчески доступные растворители (АО «ВЕКТОН», Россия) и реактивы (Alfa Aesar, Великобритания). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 МГц для ^1H) или Bruker Avance 500 (500 МГц для ^1H и 126 МГц для ^{13}C)

(Bruker BioSpin, Германия), внутренний стандарт – SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на CHN анализаторах Perkin Elmer 2400 II (PerkinElmer Instruments, США) и EuroVector EA3000 (Eurovector Instruments, Италия). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) зарегистрированы на приборе Bruker maXis Impact HD (Bruker Daltonik GmbH, Германия), ионизация электрораспылением (ESI). Углы вращения плоскости поляризации измерены на поляриметре Perkin-Elmer M341 (PerkinElmer Instruments, США). Диастереомерный состав амидов **6** определяли на хроматографе Agilent 1100 (Agilent Technologies, США) (колонка (S,S)-Whelk-O1, 250×4.6 мм, детектирование при 230 нм, скорость потока элюента 0.8 мл/мин; элюент – 0.1% NEt_3 в 50%-ном водном MeOH).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дипептид глицил-(S)-5-гидроксинорвалин получен в результате реакции конденсации 1-трет-бутилового 5-метилового эфира (S)-глутаминовой кислоты и N-Вос-глицина с последующим щелочным гидролизом сложноэфирной OMe группы, восстановлением карбоксильной группы, предварительного активированной взаимодействием с этилхлорформиатом, борогидридом натрия и удалением N-Вос и OБу^t защитных групп кипячением в смеси вода–диоксан. На примере синтеза (S)-5-гидроксинорвалина показано, что использованная последовательность химических превращений не сопровождается потерей оптической активности целевых соединений. Полученный дипептид может быть использован для последующего включения в структуру потенциальных биологически активных соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС»).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-13-00231-П).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чулаков Евгений Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3940-4435>

Тумашов Андрей Артурович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9383-2006>

Груздев Дмитрий Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7384-1797>

Левит Галина Львовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0964-9311>

Краснов Виктор Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1411-6218>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carmo-Silva A.E., Keys A.J., Beale M.H., Ward J.L., Baker J.M., Hawkins N.D., Arrabaça M.C., Parry M.A.J. *Phytochemistry*. **2009**, 70, 664–671. doi 10.1016/j.phytochem.2009.03.001
2. Yan J., Lipka A.E., Schmelz E.A., Buckler E.S., Jander G. *J. Exp. Bot.* **2015**, 66, 593–602. doi 10.1093/jxb/eru385
3. Ayala A., Cutler R.G. *Free Radical Biol. Med.* **1996**, 21, 65–80. doi 10.1016/0891-5849(95)02220-1
4. Hannachi J.-C., Vidal J., Mulatier J.-C., Collet A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2367–2373. doi 10.1021/jo035700b
5. Elbatrawi Y.M., Kang C.W., Del Valle J.R. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2707–2710. doi 10.1021/acs.orglett.8b00912
6. Krasnov V.P., Levit G.L., Musiyak V.V., Gruzdev D.A., Charushin V.N. *Pure Appl. Chem.* **2020**, 92, 1277–1295. doi 10.1515/pac-2019-1214
7. Olsen R.K., Ramasamy K., Emery T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3527–3534. doi 10.1021/jo00193a016
8. García M., Serra A., Rubiralta M., Diez A., Segarra V., Lozoya E., Ryder H., Palacios J.M. *Tetrahedron Asymmetry*. **2000**, 11, 991–994. doi 10.1016/S0957-4166(00)00020-3
9. Wang L., Zha Z., Qu W., Qiao H., Lieberman B.P., Plössl K., Kung H.F. *Nucl. Med. Biol.* **2012**, 39, 933–943. doi 10.1016/j.nucmedbio.2012.03.007
10. Longobardo L., Cecere N., DellaGreca M., de Paola I. *Amino Acids*. **2013**, 44, 443–448. doi 10.1007/s00726-012-1352-5
11. Muetterties C., Janiga A., Huynh K.T., Pisano M.G., Tripp V.T., Young D.D., Poutsma J.C. *Int. J. Mass Spectrom.* **2014**, 369, 71–80. doi 10.1016/j.ijms.2014.06.010
12. Wang J., Liang Y.-L., Qu J. *Chem. Commun.* **2009**, 5144–5146. doi 10.1039/b910239f
13. Zinelaabidine C., Souad O., Zoubir J., Malika B., Nour-Eddine A. *Int. J. Chem.* **2012**, 4, 73–79. doi 10.5539/ijc.v4n3p73
14. Khelili S., de Tullio P., Lebrun P., Fillet M., Antoine M.-H., Ouedraogo R., Dupont L., Fontaine J., Felekidis A., Leclerc G., Delarge J., Pirotte B. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1513–1520. doi 10.1016/S0968-0896(99)00082-6
15. Груздев Д.А., Левит Г.Л., Ольшевская В.А., Краснов В.П. *ЖОрХ*. **2017**, 53, 756–762. [Gruzdev D.A., Levit G.L., Ol'shevskaya V.A., Krasnov V.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 769–776.] doi 10.1134/S1070428017050190
16. Barlos K., Mamos P., Papaioannou D., Patrianakou S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1583–1584. doi 10.1039/C39870001583

Synthesis of Glycyl-(S)-5-hydroxynorvaline

E. N. Chulakov*, A. A. Tumashov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, and V. P. Krasnov

Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences,
ul. S. Kovalevskoi 22/20, Yekaterinburg, 620108 Russia
*e-mail: chulakov@ios.uran.ru

Received September 13, 2022; revised September 27, 2022; accepted September 28, 2022

The dipeptide glycyl-(S)-5-hydroxynorvaline was obtained from 1-*tert*-butyl 5-methyl *N*-Boc-glycyl-(S)-glutamate as a result of saponification and subsequent reduction of the activated 5-carboxyl group with sodium borohydride followed by removal of the *N*-Boc and OBu^t protecting groups by refluxing in a dioxane–water mixture. Using the example of the synthesis of (S)-5-hydroxynorvaline, it has been shown that the used sequence of chemical transformations is not accompanied by racemization.

Keywords: dipeptide, glycine, glutamic acid, reduction, enantiomeric purity, HPLC

УДК 548.737; 541.124; 547.314

ДОСТУПНЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА *E-N*-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-ДИФЕНИЛФОСФОРИЛАЗИРИДИНОВ

© 2023 г. А. С. Бичахчян^{a,*}, Л. В. Дердзян^a, А. С. Погосян^a, Г. А. Паносян^b, А. Г. Аракелян^a,
Г. М. Степанян^a, Р. Е. Мурадян^a, Г. Ц. Гаспарян^a

^a Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук
Республики Армения, Институт органической химии,
Армения, 0014 Ереван просп. Азатутяна, 26

^b Центр исследования строения молекул, Армения, 0014 Ереван просп. Азатутяна, 26
*e-mail: arpenikb@mail.ru

Поступила в редакцию 28.11.2022 г.

После доработки 10.12.2022 г.

Принята к публикации 11.12.2022 г.

Разработан доступный способ синтеза *E-N*-замещенных-2-дифенилфосфориллазиридинов с высокими выходами взаимодействием (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксида с рядом первичных аминов, в частности, метил-, этил-, изопропил-, *трет*-бутил, циклогексил-, бензил-аминами при комнатной температуре в присутствии гидроксида натрия. Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксид, нуклеофильное замещение, первичные амины, нуклеофильное присоединение, *E-N*-замещенные-2-дифенилфосфориллазиридины

DOI: 10.31857/S0514749223110150, **EDN:** NEUILE

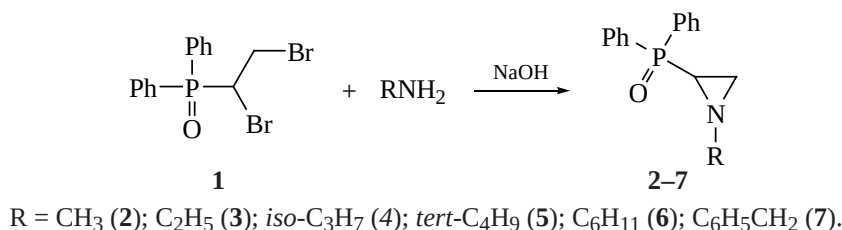
За последние десятилетия химия, относящаяся к азагетероциклическим кольцам, азиридинам, расширилась из-за их синтетического и биологического значения. Интерес к функционализированным азиридинам основан на их биологической активности, в частности, они известны как противоопухолевые препараты, ковалентно сшивающие ДНК через образование иона азиридиния [1–5]. Известно также, что фосфорные фрагменты в составе азиридина регулируют важные биологические функции. Так, аминокислоты, содержащие азагетероциклические кольца, введенные в биологически активные пептиды проявляют антибактериальные свойства [6], используются в качестве ингибиторов ферментов [7] и гербицидов [8]. Наряду с биологической активностью азиридины являются ключевыми субстратами в синтезе ряда замещенных аминов посредством регио- и стереоселективной реакции раскрытия кольца со

многими типами нуклеофилов [9, 10]. Исходя из вышеизложенного, с целью синтеза азиридинов, содержащих фосфорильную группу изучено взаимодействие (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксида (**1**) с первичными аминами.

В литературе стартовыми материалами для получения фосфорзамещенных азиридинов являются азиридинфосфиноксиды, которые, в свою очередь, получают либо из 1-фосфорилвинилазидов, либо из β-тозилоксимов, содержащих фосфорильную группу [11, 12]. Имеются также работы в которых азиридинлазамещенные фосфонаты получены из 1-бромвинил- и 1,2-дибромэтил-фосфонатов и аммиака в жестких условиях и с низкими выходами [9, 13, 14].

В настоящем сообщении описывается метод синтеза 2-фосфорилзамещенных трехчленных азотсодержащих гетероциклов. При варьирова-

Схема 1



нии условий реакции установлено, что взаимодействие (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксида (**1**) с рядом первичных аминов, в частности, метил-, этил-, изопропил-, *трет*-бутил-, циклогексил- и бензил-аминами в присутствии гидроксида натрия в соотношении реагентов 1:2:3, соответственно, при комнатной температуре, в результате двойного нуклеофильного замещения приводит к образованию *E-N*-замещенным-2-дифенилфосфорилиазиридинам **2–7** с высокими выходами по схеме 1.

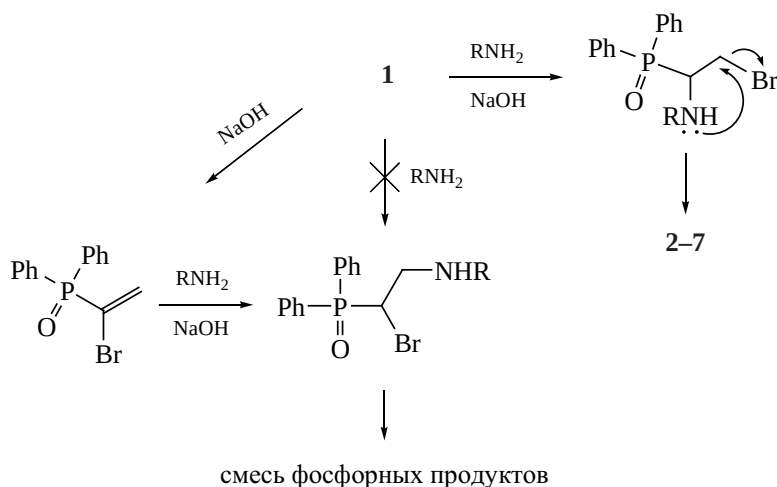
Следует отметить, что в случае *трет*-бутиламина, согласно данным ЯМР ¹H, проведение реакции при комнатной температуре приводит к образованию смеси азиридина **5** (48%) и (1-бромвинил)(дифенил)фосфиноксида (47%). Однако, нагревание реакционной смеси при 35–40°C в течение 15 ч повышает выход азиридина **5** до 87%. Такое различие в поведении, по всей вероятности, объясняется наличием в молекуле амина *трет*-бутильной группы, стерически затрудняющей последовательные реакции замещения и циклизации.

Попытка получить вышеуказанные 2-фосфорилзамещенные азиридины в тех же условиях

из (1-бромвинил)(дифенил)фосфиноксида [15], являющегося продуктом дегидробромирования фосфинксида **1** не увенчалась успехом. В ЯМР ³¹P-спектре наряду с сигналом, характерным азиридину (15%) наблюдались сигналы ряда фосфорных продуктов. Исходя из этого можно сделать вывод, что нуклеофильное замещение в молекуле (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксида (**1**), по-видимому, начинается с атаки α-углеродного атома, ибо атака по β-углеродному атому привела бы к тому же продукту, что и в случае нуклеофильного присоединения амина к (1-бромвинил)(дифенил)фосфиноксиду по схеме 2.

***E-N*-Метил-2-дифенилфосфорилиазиридин (2).** Смесь 0.3 г (0.77 ммоль) (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксида (**1**), 0.1 г (1.54 ммоль) хлоргидрата метиламина и 0.12 г (3.0 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл ацетонитрила интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 9 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×10 мл), водой и сушили CaCl₂. Хлороформ удаляли в вакууме, остаток промывали абсолютным эфиром и сушили

Схема 2



в вакууме. Выход 0.17 г (85.9%), белые кристаллы, т.пл. 120–121°C. *E*-конфигурация азиридина установлена на основе NOE сигнала между протонами метильной и метиновой групп в спектре NOESY. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3030 (CH, Ph), 1590 (CH=CH, Ph), 1280 (P=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.57 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, ³J_{H,H} 6.7, ³J_{P,H} 5.5, ²J_{H,H} 1.3 Гц), 1.84 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, ³J_{H,H} 3.6, ³J_{P,H} 8.3, ²J_{H,H} 1.3 Гц), 2.03 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, ²J_{P,H} 20.6, ³J_{H,H} 6.7, ³J_{H,H} 3.6 Гц), 2.41 д (3H, СН₃, ⁴J_{P,H} 0.9 Гц), 7.42–7.56 м (6H, 2Ph), 7.73–7.81 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 31.8 д (СН₂, ²J_{P,C} 4.7 Гц), 35.9 д (СН, ¹J_{P,C} 116.1 Гц), 47.3 д (СН₃, ³J_{P,C} 5.8 Гц), 127.6 д [2C_{orto}, Ph(a), ²J_{P,C} 11.6 Гц], 127.8 д [2C_{orto}, Ph(b), ²J_{P,C} 11.5 Гц], 130.4 д [2C_{meta}, Ph(a), ³J_{P,C} 8.9 Гц], 130.9 д [2C_{meta}, Ph(b), ³J_{P,C} 8.6 Гц], 131.0 д [2C_{para}, Ph(a) и Ph(b), ⁴J_{P,C} 3.5 Гц], 131.2 д [C_{ipso}, Ph(a), ¹J_{P,C} 102.5 Гц], 133.1 д [C_{ipso}, Ph(b), ¹J_{P,C} 100.3 Гц]. Спектр ЯМР ³¹P, δ , м.д.: 25.3. Найдено, %: С 70.28; Н 5.94; N 5.26; Р 11.85. С₁₅Н₁₆НОР. Вычислено, %: С 70.04; Н 6.23; N 5.45; Р 12.06.

E-*N*-Этил-2-дифенилфосфорилазиридин (3).

Получен аналогично соединению **2** из 0.3 г (0.77 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.13 г (1.5 ммоль) хлоргидрата этиламина и 0.12 г (3.0 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл ацетонитрила. Выход 0.19 г (91%), вязкое бесцветное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3030 (CH, Ph), 1590 (CH=CH, Ph), 1285 (P=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.96 т (3H, СН₂СН₃, ³J_{H,H} 7.1 Гц), 1.58 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, ³J_{H,H} 6.7, ³J_{P,H} 5.5, ²J_{H,H} 1.3 Гц), 1.93 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, ³J_{H,H} 3.4, ³J_{P,H} 8.2, ²J_{H,H} 1.3 Гц), 2.16 д.д.д (1H, РСНСН₂, ²J_{P,H} 22.1, ³J_{H,H} 6.7, ³J_{H,H} 3.4 Гц), 2.27 уш.д.к [1H, (НСН_aН_bСН₃), ²J_{H,H} 11.5, ³J_{H,H} 7.1 Гц], 2.39 д.к [1H, (НСН_aН_bСН₃), ²J_{H,H} 11.5, ³J_{H,H} 7.1 Гц], 7.40–7.54 м (6H, 2Ph), 7.77–7.87 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.1 (НСН₂СН₃), 30.8 д (СН₂, ²J_{P,C} 4.5 Гц), 35.0 д (РСН, ¹J_{P,C} 116.2 Гц), 55.2 д [(НСН₂СН₃), ³J_{P,C} 5.6 Гц], 127.7 д [2C_{orto}, Ph(a), ²J_{P,C} 11.8 Гц], 127.9 д [2C_{orto}, Ph(b), ²J_{P,C} 11.5 Гц], 130.7 д [2C_{meta}, Ph(a), ³J_{P,C} 9.0 Гц], 131.1 д [2C_{meta}, Ph(b), ³J_{P,C} 9.1 Гц], 131.2 д [2C_{para}, Ph(a) и Ph(b), ⁴J_{P,C} 2.8 Гц], 131.1 д [C_{ipso}, Ph(a), ¹J_{P,C} 102.8 Гц], 132.6 д [C_{ipso}, Ph(b), ¹J_{P,C} 101.0 Гц]. Спектр ЯМР ³¹P, δ , м.д.: 25.6. Найдено, %: С 70.57; Н 6.26; N 5.39; Р 11.19. С₁₆Н₁₈НОР. Вычислено, %: С 70.85; Н 6.64; N 5.17; Р 11.44.

E-*N*-Изопропил-2-дифенилфосфорилазиридин (4).

Получен аналогично соединению **2** из 0.5 г (1.3 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.25 г (2.6 ммоль) хлоргидрата изопропиламина и 0.21 г (5.2 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл ацетонитрила. Выход 0.33 г (89%), вязкое бесцветное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3030 (CH, Ph), 1595 (CH=CH, Ph), 1280 (P=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.79 д (3H, СН₃, ³J_{H,H} 6.2 Гц), 1.08 д (3H, СН₃, ³J_{H,H} 6.2 Гц), 1.50 септет [1H, СН(СН₃)₂, ³J_{H,H} 6.2 Гц], 1.61 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, ³J_{H,H} 6.7, ³J_{P,H} 5.3, ²J_{H,H} 1.2 Гц), 1.94 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, ³J_{H,H} 8.0, ³J_{P,H} 3.5, ²J_{H,H} 1.2 Гц), 2.08 д.д.д (1H, РСНСН₂, ²J_{P,C} 22.1, ³J_{H,H} 6.7, ³J_{H,H} 3.5 Гц), 7.43–7.56 м (6H, 2Ph), 7.74–7.84 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.6 (СН₃), 21.8 (СН₃), 30.3 д (СН₂, ²J_{P,C} 4.4 Гц), 35.0 д (РСН, ¹J_{P,C} 115.4 Гц), 61.3 д [НСН(СН₃)₂, ³J_{P,C} 5.2 Гц], 127.6 д [2C_{orto}, Ph(a), ²J_{P,C} 11.6 Гц], 127.7 д [2C_{orto}, Ph(b), ²J_{P,C} 11.6 Гц], 130.7 д [2C_{meta}, Ph(a), ³J_{P,C} 8.7 Гц], 130.95 д [2C_{para}, Ph(a) и Ph(b), ⁴J_{P,C} 2.5 Гц], 131.0 д [2C_{meta}, Ph(b), ³J_{P,C} 8.6 Гц], C_{ipso} не проявились. Спектр ЯМР ³¹P, δ , м.д.: 23.7. Найдено, %: С 71.87; Н 7.41; N 5.08; Р 10.65. С₁₇Н₂₀НОР. Вычислено, %: С 71.58; Н 7.02; N 4.91 Р 10.88.

E-*N*-трет-Бутил-2-дифенилфосфорилазиридин (5).

Получен аналогично соединению **2** из 0.3 г (0.77 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.11 г (1.5 ммоль) трет-бутиламина и 0.093 г (2.3 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл ацетонитрила при температуре 35–40°C в течение 15 ч. Выход 0.2 г (87%), белые кристаллы, т.пл. 127°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3030 (CH, Ph), 1590 (CH=CH, Ph), 1280 (P=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 с [9H, С(СН₃)₃], 1.73 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, ³J_{H,H} 3.1, ³J_{P,H} 7.4, ²J_{H,H} 1.4 Гц), 1.83 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, ³J_{H,H} 6.5, ³J_{P,H} 4.5, ²J_{H,H} 1.4 Гц), 2.33 д.д.д (1H, РСНСН₂, ²J_{P,C} 24.0, ³J_{H,H} 6.5, ³J_{H,H} 3.1 Гц), 7.42–7.56 м (6H, 2Ph), 7.71–7.87 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.1 д (СН₂, ²J_{P,C} 4.8 Гц), 25.8 [С(СН₃)₃], 28.9 д (РСН, ¹J_{P,C} 117.4 Гц), 53.0 д [С(СН₃)₃, ³J_{P,C} 3.9 Гц], 127.5 д [2C_{orto}, Ph(a), ²J_{P,C} 11.3 Гц], 127.7 д [2C_{orto}, Ph(b), ²J_{P,C} 11.3 Гц], 130.7 д [2C_{meta}, Ph(a), ³J_{P,C} 8.8 Гц], 130.88 д [C_{para}, Ph(a), ⁴J_{P,C} 3.0 Гц], 130.92 [C_{para}, Ph(b), ⁴J_{P,C} 3.2 Гц], 131.1 д [2C_{meta}, Ph(b), ³J_{P,C} 8.6 Гц], 131.5 д [C_{ipso}, Ph(a), ¹J_{P,C} 100.3 Гц], 132.9 д [C_{ipso}, Ph(b), ¹J_{P,C} 100.1 Гц]. Спектр ЯМР ³¹P, δ , м.д.: 24.9. Найдено, %: С 71.87; Н 7.62; N 4.25; Р

10.69. $C_{18}H_{22}NOP$. Вычислено, %: С 72.24; Н 7.36; N 4.68; Р 10.37.

***E-N*-Циклогексил-2-дифенилфосфорилазирин (6).** Получен аналогично соединению **2** из 0.3 г (0.77 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.15 г (1.5 ммоль) циклогексиламина и 0.093 г (2.3 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл ацетонитрила. Выход 0.23 г (92%), белые кристаллы, т.пл. 108–110°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3030 (CH, Ph), 1585 (CH=CH, Ph), 1280 (P=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.00–1.58 м (9H, C_6H_{11}), 1.61 д.д.д (1H, $PCNCH_aH_b$, $^3J_{H,H}$ 6.7, $^3J_{P,H}$ 5.4, $^2J_{H,H}$ 1.3 Гц), 1.66–1.81 м (2H, C_6H_{11}), 1.92 д.д.д (1H, $PCNCH_aH_b$, $^3J_{H,H}$ 3.5, $^3J_{P,H}$ 8.0, $^2J_{H,H}$ 1.3 Гц), 2.06 д.д.д (1H, $PCNCH_2$, $^2J_{P,H}$ 21.8, $^3J_{H,H}$ 6.7, $^3J_{H,H}$ 3.5 Гц), 7.43–7.53 м (6H, 2Ph), 7.73–7.84 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.6, 23.7, 25.4, 31.8, 31.9 (CH_2 , C_6H_{11}), 29.9 д ($PCNCH_2$, $^2J_{P,C}$ 4.2 Гц), 34.5 д ($PCNCH_2$, $^1J_{P,C}$ 115.8 Гц), 68.7 д (NCH, $^3J_{P,C}$ 5.1 Гц), 127.5 д [$2C_{orto}$, Ph(a), $^2J_{P,C}$ 11.5 Гц], 127.7 д [$2C_{orto}$, Ph(b), $^2J_{P,C}$ 11.3 Гц], 130.7 д [$2C_{meta}$, Ph(a), $^3J_{P,C}$ 9.0 Гц], 130.9 д [$2C_{para}$, Ph(a) и Ph(b), $^4J_{P,C}$ 2.8 Гц], 131.0 д [$2C_{meta}$, Ph(b), $^3J_{P,C}$ 8.8 Гц], 131.2 [C_{ipso} , Ph(a), $^1J_{P,C}$ 101.6 Гц], 132.6 д [C_{ipso} , Ph(b), $^1J_{P,C}$ 100.5 Гц]. Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 23.9. Найдено, %: С 74.03; Н 7.65; N 4.58; Р 9.17. $C_{20}H_{24}NOP$. Вычислено, %: С 73.85; Н 7.38; N 4.31; Р 9.54.

***E-N*-бензил-2-дифенилфосфорилазирин (7).** Получен аналогично соединению **2** из 0.5 г (1.3 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.28 г (2.6 ммоль) бензиламина и 0.15 г (3.9 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл ацетонитрила. Выход 0.3 г (69%), белые кристаллы, т.пл. 112°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3035 (CH, Ph), 1590 (CH=CH, Ph), 1285 (P=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.78 д.д.д (1H, $PCNCH_aH_b$, $^3J_{H,H}$ 6.8, $^3J_{P,H}$ 5.5, $^2J_{H,H}$ 1.1 Гц), 1.96 д.д.д (1H, $PCNCH_aH_b$, $^3J_{H,H}$ 3.6, $^3J_{P,H}$ 8.4, $^2J_{H,H}$ 1.1 Гц), 2.34 д.д.д (1H, $PCNCH_2$, $^2J_{P,H}$ 21.0, $^3J_{H,H}$ 6.8, $^3J_{H,H}$ 3.6 Гц), 3.50 д (1H, CH_2Ph , $^2J_{H,H}$ 13.1 Гц), 3.55 уш.д (1H, CH_2Ph , $^2J_{H,H}$ 13.1 Гц), 7.20–7.29 м (5H, CH_2Ph), 7.34–7.42 м (4H, 2Ph), 7.44–7.51 м (2H, 2Ph), 7.61–7.69 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.6 д ($CHCH_2$, $^2J_{P,C}$ 4.4 Гц), 34.80 д ($CHCH_2$, $^1J_{P,C}$ 114.6 Гц), 64.2 д (NCH $_2$, $^3J_{P,C}$ 5.3 Гц), 126.5 (C_{para} , CH_2Ph), 127.5 д [$2C_{orto}$, Ph(a), $^2J_{P,C}$ 11.7 Гц], 127.6 ($2C_{orto}$, CH_2Ph), 127.8 д [$2C_{orto}$, Ph(b), $^2J_{P,C}$ 11.6 Гц], 127.9 ($2C_{meta}$, CH_2Ph), 130.4 д [$2C_{meta}$, Ph(a), $^3J_{P,C}$ 9.0 Гц], 130.8 д

[$2C_{para}$, Ph(a) и Ph(b), $^4J_{P,C}$ 2.7 Гц], 130.9 д [$2C_{meta}$, Ph(b), $^3J_{P,C}$ 8.8 Гц], 131.0 д [C_{ipso} , Ph(a), $^1J_{P,C}$ 102.4 Гц], 132.9 д [C_{ipso} , Ph(b), $^1J_{P,C}$ 101.0 Гц], 137.8 (C_{ipso} , CH_2Ph). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 25.2. Найдено, %: С 75.31; Н 5.86; N 4.01; Р 9.54. $C_{21}H_{20}NOP$. Вычислено, %: С 75.68; Н 6.01; N 4.20; Р 9.31.

Антибактериальную активность фосфиноксидов **2–7** изучали методом «диффузии в агаре» [16] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел в 1 мл среды. В опытах использованы грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* 209 p., *Bacillus subtilis* 6633) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55). Соединения испытывали в разведении 1:20 в ДМСО в объеме 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d , мм) зон отсутствия роста микроорганизмов в месте нанесения соединений после суточного выращивания микроорганизмов в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использовали фуразолидон [17].

Исследования показали, что испытуемые вещества **2–7** обладают противомикробными свойствами, при этом в отношении грамположительных штаммов обладают выраженной антибактериальной активностью, подавляя рост микроорганизмов в зоне ($d = 17–25$ мм), несколько уступающей контрольному препарату фуразолидону ($d = 24–25$ мм), за исключением соединения **7**, проявляющую равную с контрольным препаратом активность ($d = 25$ мм). В отношении грамотрицательного штамма *Shig. flexneri* 6858 вещества **2–7** проявляют умеренную активность ($d = 15–16$ мм), а в опытах с *Escher. coli* малоэффективны ($d = 11–14$ мм).

ИК спектры регистрировали на приборе Specord UR-75 (изготовленном в Германии) в хлороформе. Спектры ЯМР 1H , ^{13}C и ^{31}P регистрировали на спектрометре Varian Mercury-300 (изготовленном в США) [300.077 (1H), 75.46 (^{13}C) и 121.47 (^{31}P) МГц] при 303 К, используя в качестве растворителя смесь ДМСО- d_6 - CCl_4 (1:3). ДМСО- d_6 (D, 99.9%) приобретен в изотопной лаборатории Кембриджского университета. Химические сдвиги приведены относительно ТМС (1H) и 85%-ной H_3PO_4 (^{31}P).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате взаимодействия (1,2-дибром-этил)(дифенил)фосфинооксида **1** с первичными аминами, в частности, метил-, этил-, изопропил-, *трет*-бутил-, циклогексил- и бензил-аминами в присутствии гидроксида натрия при комнатной температуре с высокими выходами получены *E-N*-замещенные-2-дифенилфосфорилилазиридины **2–7**. Показано, что для повышения выхода продукта взаимодействия *трет*-бутиламина с фосфинооксидом **1** → *E-N-трет*-бутил-2-дифенилфосфорилилазиридина (**5**) необходимо нагревание реакционной смеси при температуре 35–40°C в течение 15 ч.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бичахчян Арпеник Сейрановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-3469>

Дердзян Лиана Ваниковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-8120>

Погосян Артавазд Сережаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6838-2573>

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

Степанян Грация Мовсесович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8677-401X>

Аракелян Асмик Генриковна ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7437-0790>

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

Гаспарян Гаяне Цатиговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2779-2728>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rajski Scott R. and Williams Robert M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2723–2796. doi 10.1021/cr9800199
2. Kafarski P., B.Lajczak B. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **1991**, 63, 193–215. doi 10.1080/10426509108029443
3. Allerberger F. J. *Antimicrob. Chemother.* **1999**, 43, 211–217. doi 10.1093/jac/43.2.211
4. Degennaro L., Trinchera P., Luisi R. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7881–7929. doi 10.1021/cr400553c
5. Tsuboi I., Hirohisa I., Yoshikawa E., Hiyoshi S., Yamaji E., Nakayam I., O'Hara K., Nonomiya T., Shigenobu F., Taniguchi K., Shimizu M., Sawai T., Mizuoka K. *Clin. Chim. Acta.* **1999**, 279, 175–178. doi 10.1016/S0009-8981(98)00168-5
6. Sakuri H., Okamoto Y., Fukuda M. Пат. Jpn 7912364 (**1979**). Яп. С.А. **1979**, 91, 20707.
7. Patel D.V., Rielly-Gauvin K., Ryono D.E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5587–5590. doi 10.1016/S0040-4039(00)97903-6
8. Bader A. *Aldrichim. Acta.* **1988**, 21, 15.
9. Zygmunt J. *Tetrahedron.* **1985**, 41, 4979–4982. doi 10.1016/S0040-4020(01)96741-9
10. Tanner D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 599–619. doi 10.1002/anie.199405991
11. Palacios F., Ochoa de Retana A.M., Gil J.I., Ezpeleta J.M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3213–3217. doi 10.1021/jo9915426
12. Palacios F., Ochoa de Retana A.M., Gil J.I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5363–5366. doi 10.1016/S0040-4039(00)00843-1
13. Kowalik J., Zygmunt J., Mastalerz P. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1983**, 18, 393–396. doi 10.1080/03086648308076048
14. Moonen K., Laureyn I., Stevens C.V. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6177–6215. doi 10.1021/cr030451c
15. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Погосян А.С., Бичахчян А.С., Дердзян Л.В. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 112–117. [Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Poghosyan A.S., Bichakhchyan A.S., Derdzyan L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 90–94.] doi 10.31857/S0514749220010152
16. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ред. А.Н. Мионов. М: Гриф и К, **2012**.
17. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М.: Новая волна, **2010**.

Available Method for the Synthesis of *E-N*-Substituted-2-diphenylphosphorylaziridines

A. S. Bichakhchyan^{a, *}, L. V. Derdzyan^a, A. S. Poghosyan^a, H. A. Panosyan^b, A. G. Arakelyan^a,
H. M. Stepanyan^a, R. E. Muradyan^a, and G. Ts. Gasparyan^a

^a Institute of Organic Chemistry, Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry,
National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

^b Molecule Structure Research Center NAS RA, prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: arpenikb@mail.ru

Received November 28, 2022; revised December 10, 2022; accepted December 11, 2022

An available method for the synthesis of 2-diphenylphosphoryl-*N*-substituted aziridines with high yields has been developed by the interaction of (1,2-dibromoethyl)(diphenyl)phosphine oxide with a number of primary amines, in particular, methyl-, ethyl-, isopropyl-, *tert*-butyl-, cyclohexyl- and benzylamines at room temperature in the presence of sodium hydroxide. The antibacterial activity of obtained compounds was studied.

Keywords: (1,2-dibromoethyl)(diphenyl)phosphine oxide, nucleophilic addition, primary amines, nucleophilic substitution, *E-N*-substituted-2-diphenylphosphorylaziridines