

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 60
номер 7
2024



НАУКА
— 1727 —



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абдуллин М.Ф.	868	Дударев В.Г.	875	Родионова Е.В.	848
Борщев О.В.	825	Дьяченко В.С.	838	Сорокина Е.А.	825
Бурмистров В.В.	838	Егоров В.А.	868	Томилин О.Б.	848
Бутов Г.М.	838	Ересько А.Б.	815	Трубникова Н.Н.	815
Васендин М.И.	875	Заборин Е.А.	825	Филимонов Д.А.	815
Войташ А.А.	815	Москвин А.В.	875	Фомина Л.В.	848
Гималова Ф.А.	868	Муратов А.В.	815	Хасанова Л.С.	868
Гладких Б.П.	838	Новаков И.А.	838	Чернышев В.М.	858
Гнатюк И.Г.	858	Полинская М.С.	825	Шепеленко К.Е.	858
Гудкова И.О.	825	Пономаренко С.А.	825		
Данилов Д.В.	838	Ракша Е.В.	815		

УДК 547.631.3+547-31/-39+544.176+544.18

СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ ТИРОНАМИНОВ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И РАССЧИТАННЫЕ В ПРИБЛИЖЕНИИ DFT ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ ЯДЕР ^1H 4-[4-(2-АМИНОЭТОКСИ)БЕНЗИЛ]АНИЛИНА

© 2024 г. А. Б. Ересько^{а,*}, Е. В. Ракша^а, Д. А. Филимонов^б,
А. В. Муратов^с, А. А. Войташ^с, Н. Н. Трубникова^б

^аМеждународная межправительственная организация “Объединенный институт ядерных исследований”,
Россия, 141980 Дубна, ул. Жолио-Кюри, 6

^бФГБУ “Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака” Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Россия, 283080 Донецк, Ленинский просп., 47

^сФГБНУ “Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко”,
Россия, 283114 Донецк, ул. Р. Люксембург, 70
*e-mail: a_eresko77@mail.ru

Поступила в редакцию 18.12.2023 г.

После доработки 28.12.2023 г.

Принята к публикации 30.12.2023 г.

Представлены результаты молекулярного моделирования структуры и оценки химических сдвигов ядер ^1H нового структурного аналога эндогенных тиронаминов – 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина. Для 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина выполнена оптимизация молекулярной геометрии на уровне ВЗЛУР с базисными наборами 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311G(d,p) как в приближении изолированной молекулы, так и с учетом растворителя. Оценка химических сдвигов ядер ^1H 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина выполнена на основе констант магнитного экранирования, рассчитанных методом GIAO. Учет неспецифической сольватации диметилсульфоксидом и метанолом как при оптимизации молекулярной геометрии, так и при расчете констант магнитного экранирования выполнен в рамках модели поляризованного континуума IEFPCM. Получены линейные корреляции между рассчитанными и экспериментальными химическими сдвигами 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина в дейтерометаноле и дейтеродиметилсульфоксиде.

Ключевые слова: тиронамины, DFT, химический сдвиг, ЯМР-спектры

DOI: 10.31857/S0514749224070013, **EDN:** RCGHFO

ВВЕДЕНИЕ

Тиронамины – эндогенные соединения, образующиеся из L-тироксина или его промежуточных метаболитов в результате дейодирования и декарбоксилирования. Биологическая активность тиронаминов связана с действием на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, метаболизм [1]. Тиронамины и их структурные аналоги активно исследуются в качестве агонистов рецептора, ассоциированного со следовыми аминами (TAAR1-ре-

цептора) [1–3]. TAAR1-рецептор расположен на поверхности клеточной мембраны и относится к группе рецепторов, сопряженных с G-белком. Только 2 тиронамина, а именно 3-йодтиронамин (T1AM) и тиронамин (T0AM) (рис. 1), были обнаружены *in vivo* (кровь, сердце, печень, жировая ткань, щитовидная железа и мозг взрослых самцов мышей, а также мозг крыс и морских свинок) методом жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии [4, 5]. Эксперименталь-

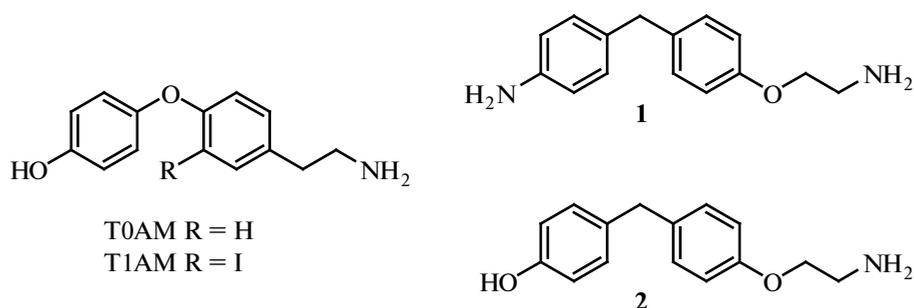


Рис. 1. Структура эндогенных тиронаминов T0AM и T1AM, а также их структурных аналогов – 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина (1) и 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]фенола (2)

ные исследования также выявили способность эндогенных тиронаминов T0AM и T1AM индуцировать гипотермию, не вызывая при этом компенсаторных реакций в виде озноба и пилоэрекции [6]. Тиронамины являются регуляторами термогенеза и перспективны для применения в качестве фармакологических индукторов гипотермии [7, 8]. В ЦНС тиронамины проявляют свойства нейромодулятора адренергических и гистаминергических нейронов. Показано, что при интрацеребральном введении тиронамины индуцируют антианамнестический эффект и стимулируют процессы, связанные с обучением [9]. В модели острого повреждения спинного мозга у крыс доказана способность тиронаминов ингибировать процессы апоптоза и повышать выживаемость нейронов [10].

В результате исследований, направленных на поиск доступных для синтеза структурных аналогов тиронаминов [11–13], предложен ряд соединений, биологическая активность которых сопоставима или даже превышает активность эндогенных аналогов (рис. 1). Структурные аналоги T0AM, 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилин (1) и 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]фенол (2), обладают плеотропными нейропротекторными свойствами и активно исследуются [7, 14, 15].

В данной работе представлены результаты молекулярного моделирования структуры и оценки в приближении DFT параметров спектра ЯМР ¹H соединения 1 – 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина, структурного аналога T0AM. В отличие от эндогенного тиронамина T0AM, выбранный структурный аналог не содержит кислородного мостика между арильными фрагментами, а 4'-ОН группа

в нем заменена на биоизостерный заместитель – 4'-NH₂ группу. Последняя, как и гидроксильная группа, обладает необходимыми донорно-акцепторными свойствами при образовании водородной связи, но, помимо этого, улучшает фармакокинетические свойства молекулы (в виде гидрохлорида увеличивается гидрофильность). Комплексный подход к исследованию структурных особенностей биологически активных соединений с использованием возможностей экспериментальных методов ЯМР спектроскопии и *in silico* оценки параметров ЯМР-спектров обеспечивает получение более надежных результатов [16–20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная молекулярная геометрия 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина (рис. 2) получена с использованием алгоритма полного включения возможных геометрических и стерических факторов, реализованных в плагине Conformer программного пакета Marvin [21]. Оптимизация молекулярной геометрии 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина выполнена на уровне теории B3LYP [22–24] с использованием следующих наборов базисных функций: 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p) и 6-311G(d,p). Расчеты выполнены как в приближении изолированной молекулы (IM), так и с учетом неспецифической сольватации диметилсульфоксидом (ДМСО) и метанолом (CH₃OH) в рамках модели IEFPCM [25]. Данные о равновесной конфигурации 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина, полученные на уровне теории B3LYP/6-31G(d,p) в приближении IM, и визуализация граничных молекулярных орбиталей приведены на рис. 3, отдельные характеристики молекулярной геометрии, электронной структуры и

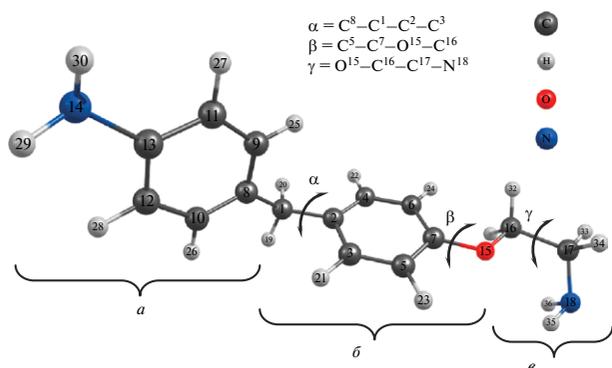


Рис. 2. Нумерация атомов и 3D модель 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) с основными структурными фрагментами: анилиновый (*a*), оксибензойный (*b*) и этиламинный (*c*)

энергии, полученные в результате расчетов, приведены в табл. 1.

Взаимная ориентация анилинового (*a*), оксибензойного (*b*) и этиламинного (*c*) фрагментов (рис. 2) определяет пространственную конфигурацию молекулы тиронамина **1**. Для тиронаминов с различными заместителями в ароматических фрагментах предполагается, что взаимная ориентация внешнего и внутреннего ароматических фрагментов

(рис. 2, *a* и *b* соответственно) дополнительно регулируется конфигурацией этиламинового фрагмента [26]. Для тиронамина **1** полученные в результате оптимизации величины двугранных углов $\text{C}^8-\text{C}^1-\text{C}^2-\text{C}^3$ (α), $\text{C}^5-\text{C}^7-\text{O}^{15}-\text{C}^{16}$ (β), $\text{O}^{15}-\text{C}^{16}-\text{C}^{17}-\text{N}^{18}$ (γ) приведены в табл. 1. Величина α для исследованных ранее тиреоидных гормонов и их метаболитов по данным рентгеноструктурного анализа (РСА) [26, 27] варьируется в пределах от 8° до 164° и для ТОАМ это значение составляет $\alpha = 142.8^\circ$ [26]. Для исследуемого в данной работе тиронамина **1** наблюдается синклиальная конфигурация анилинового и этиламинового фрагментов: $\alpha = 55.6^\circ-56.6^\circ$, $\beta = 60.1^\circ-63.2^\circ$ в зависимости от используемого в расчетах набора базисных функций.

Неспецифическая сольватация ДМСО или CH_3OH не оказывает существенного влияния на параметры молекулярной геометрии и электронного строения тиронамина **1**. Энергия сольватации ДМСО и CH_3OH (ΔG_{Solv}) существенно не отличается (табл. 1).

Для 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) выполнен расчет констант магнитного экранирования (χ) ядер ^1H и оценка на их основе величин химических сдвигов указанных ядер. Значения χ расчи-

Таблица 1. Характеристики 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**), рассчитанные на уровне теории B3LYP с использованием различных наборов базисных функций

Параметр	IM			CH_3OH			ДМСО		
	6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)
$\alpha, ^\circ$	55.2	56.6	56.3	62.5	67.4	67.5	62.5	67.4	64.9
$\beta, ^\circ$	178.1	178.8	179.2	178.3	177.4	178.2	178.3	177.4	179.1
$\gamma, ^\circ$	60.1	62.2	61.0	61.3	63.2	62.4	61.4	63.2	62.4
$E_{\text{ВЗМО}}, \text{эВ}$	-5.26	-5.56	-5.47	-5.39	-5.68	-5.60	-5.39	-5.68	-5.60
$E_{\text{НВМО}}, \text{эВ}$	0.01	-0.49	-0.31	-0.12	-0.55	-0.45	-0.12	-0.56	-0.45
$\Delta E, \text{эВ}$	5.27	5.07	5.16	5.27	5.12	5.15	5.27	5.12	5.15
$\mu, \text{Д}$	1.05	1.12	1.11	1.43	1.74	1.69	1.44	1.75	1.66
$G, \text{а.е.}$	-766.92724	-766.96042	-767.10002	-766.93988	-766.97400	-767.11229	-766.94018	-766.97427	-767.11305
$\Delta G_{\text{Solv}}, \text{кДж/моль}$	-	-	-	-33.20	-35.66	-32.20	-33.98	-36.36	-34.20

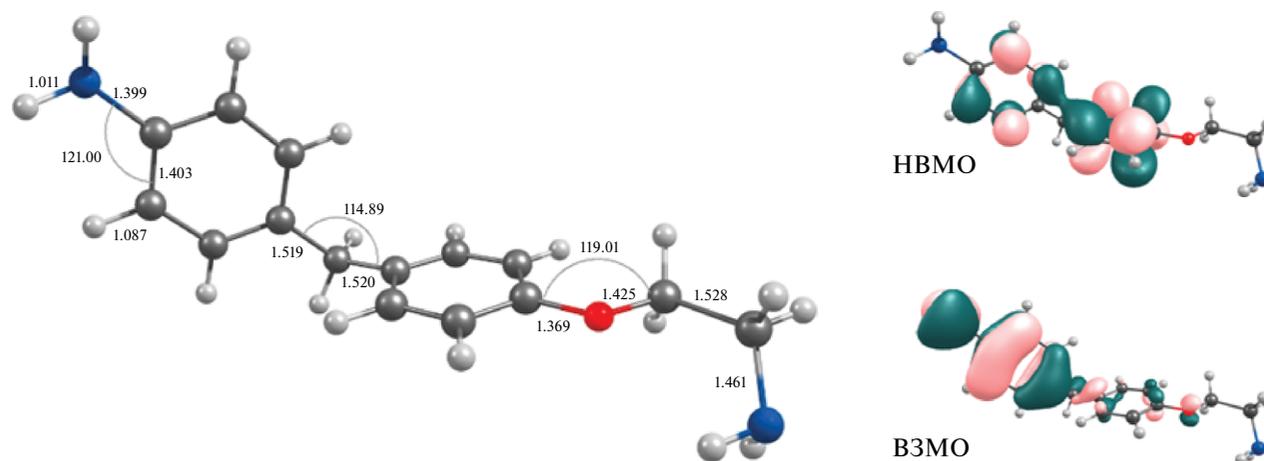


Рис. 3. 3D модель 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина (**1**) и визуализация граничных молекулярных орбиталей (оптимизация молекулярной геометрии выполнена на уровне V3LYP/6-31G(d,p), длины связей указаны в Å)

таны методом GIAO [28] на базе соответствующих равновесных конфигураций. Расчет выполнен как в приближении изолированной молекулы, так и с учетом неспецифической сольватации ДМСО и метанолом. Соотнесение сигналов спектров ЯМР ^1H приведено в табл. 2, 3. Нумерация атомов в таблицах соответствует таковой на рис. 2. Для дальней-

шего анализа не учитывали химические сдвиги подвижных протонов NH_2 групп (H^{29} , H^{30} , H^{35} , H^{36}), величины которых чувствительны к концентрации вещества, влиянию растворителя.

В экспериментальном спектре ЯМР ^1H 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина в растворе ДМСО- d_6 присутствуют сигналы, соответствующие

Таблица 2. Рассчитанные в приближении изолированной молекулы (δ_{calc} , м.д.) и экспериментальные (δ_{exp} , м.д.) химические сдвиги ядер ^1H 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина (**1**) в ДМСО- d_6

Атом	δ_{calc} , м.д.			δ_{exp} , м.д. (ДМСО- d_6), м.д.
	6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)	
H^{19} , H^{20}	3.56	3.66	3.72	3.69
H^{21} , H^{22}	7.09	7.14	7.22	7.04
H^{23} , H^{24}	6.67	6.77	6.79	6.80
H^{25} , H^{26}	6.94	7.08	7.07	6.80
H^{27} , H^{28}	6.36	6.56	6.57	6.47
H^{29} , H^{30}	2.62	3.20	2.83	В обмене
H^{31} , H^{32}	3.57	3.59	3.64	3.99
H^{33} , H^{34}	2.85	2.99	2.98	3.03
H^{35} , H^{36}	0.51	0.92	0.60	В обмене
<i>MAE</i>	0.165	0.139	0.142	
<i>a</i>	0.933 ± 0.030	0.924 ± 0.036	0.926 ± 0.034	
<i>b</i>	0.46 ± 0.16	0.41 ± 0.21	0.38 ± 0.19	
<i>R</i>	0.99730	0.99614	0.99659	

Таблица 3. Химические сдвиги 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина (**1**) в ДМСО- d_6 и CD_3OD , рассчитанные с учетом неспецифической сольватации (δ_{calc} , м.д.) и полученные экспериментально (δ_{exp} , м.д.)

Атом	δ_{calc} , м.д. (ДМСО)			δ_{exp} (ДМСО- d_6), м.д.	δ_{calc} , м.д. (CH_3OH)			δ_{exp} [12] (CD_3OD), м.д.
	6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)		6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)	
H ¹⁹ , H ²⁰	3.57	3.66	3.72	3.69	3.57	3.66	3.72	3.93
H ²¹ , H ²²	7.23	7.39	7.39	7.04	7.23	7.38	7.40	7.26
H ²³ , H ²⁴	6.81	6.97	6.95	6.80	6.81	6.96	6.95	7.15
H ²⁵ , H ²⁶	7.07	7.21	7.24	6.80	7.06	7.21	7.25	7.16
H ²⁷ , H ²⁸	6.55	6.79	6.76	6.47	6.54	6.78	6.75	6.94
H ²⁹ , H ³⁰	3.06	3.54	3.26	В обмене	3.05	3.53	3.24	В обмене
H ³¹ , H ³²	3.74	3.81	3.81	3.99	3.74	3.81	3.81	4.20
H ³³ , H ³⁴	2.84	3.00	2.98	3.03	2.84	3.00	2.98	3.35
H ³⁵ , H ³⁶	0.67	1.15	0.74	В обмене	0.66	1.16	0.73	В обмене
<i>MAE</i>	0.16	0.24	0.24		0.16	0.21	0.21	
<i>a</i>	0.908 ± 0.020	0.894 ± 0.022	0.897 ± 0.024		0.929 ± 0.028	0.916 ± 0.023	0.915 ± 0.029	
<i>b</i>	0.49 ± 0.11	0.44 ± 0.13	0.42 ± 0.14		0.70 ± 0.16	0.64 ± 0.14	0.630 ± 0.16	
<i>R</i>	0.99883	0.99849	0.99819		0.99778	0.99835	0.99759	

протонам метиленовых групп аминоэтоксильного заместителя в виде триплетов при 3.03 и 3.99 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия (КССВ) $J = 4$ Гц, а также протонам метиленового мостика в виде синглета при 3.69 м.д. Ароматическим протонам соответствуют сигналы в виде дублетов от 2 протонов при 6.47 и 7.04 м.д., а также от 4 протонов при 6.80 м.д. с КССВ $J = 8$ Гц. Экспериментальные данные параметров спектра ЯМР 1H 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина в CD_3OD , также используемые далее для оценки результатов расчета, приведены ранее [12].

Сравнительный анализ данных табл. 2, 3 и экспериментальных значений химических сдвигов, полученных для 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина (**1**) в растворе ДМСО- d_6 и CD_3OD , выявил следующие особенности. Параметры 1H ЯМР-спектра 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина (последовательность сигналов в спектре и величина химического сдвига) достаточно корректно воспроизводятся на данном теоретическом уровне. Величина средней абсолютной ошибки (*MAE*) составляет 0,14–0,24 м.д. (табл. 2, 3). Учет влияния растворителя в рамках модели поляризованного континуума при расчете химических сдвигов ядер

1H тиронамина **1** ведет к незначительному увеличению точности расчета в случае уровня теории V3LYP/6-31G(d,p).

Соотношение между экспериментальными и рассчитанными химическими сдвигами ядер 1H для 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина с учетом неспецифической сольватации ДМСО и CH_3OH иллюстрирует рис. 4. Параметры *a* и *b* полученных линейных зависимостей типа $\delta_{exp} = a\delta_{calc} + b$, где значения химического сдвига δ_{exp} получены экспериментально и δ_{calc} рассчитаны, приведены в табл. 2, 3. Учет влияния растворителя в рамках модели IEF-PCM позволяет получить более высокие значения коэффициентов линейной корреляции *R*. В случае ДМСО наибольшие значения *R* наблюдаются для уровня теории V3LYP/6-31G(d,p), а для CH_3OH – V3LYP/6-31+G(d,p).

Таким образом, для тиронамина **1** получено удовлетворительное количественное соответствие расчетных и экспериментальных значений химических сдвигов, принимая во внимание тот факт, что экспериментальные значения δ в растворе подвержены влиянию растворителя, концентрации и температуры. Наилучшее соответствие рассчитанных и экспериментальных значений ядер химиче-

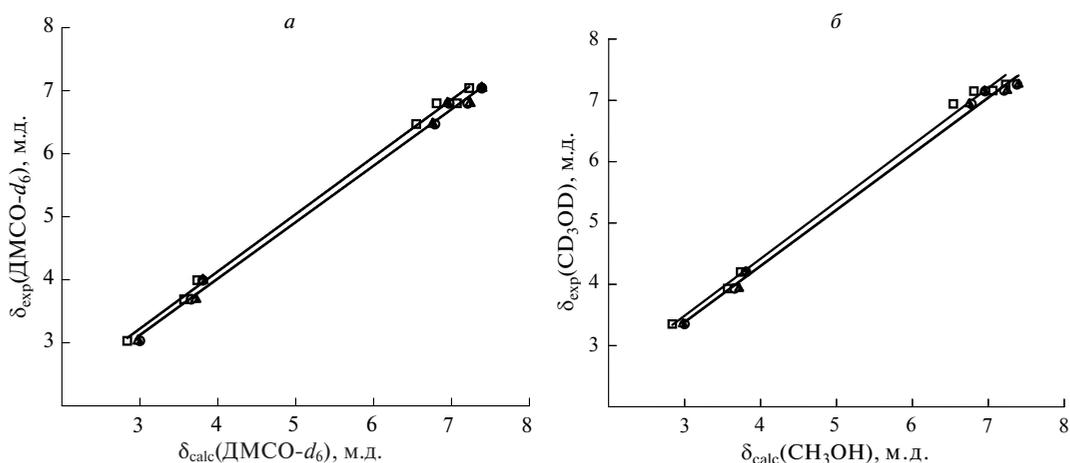


Рис. 4. Химические сдвиги ядер ^1H , рассчитанные для молекулы 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) (\square – V3LYP/6-31G(d,p), \circ – V3LYP/6-31+G(d,p) и \blacktriangle – V3LYP/6-311G(d,p)) и полученные экспериментально в $\text{DMCO}-d_6$ (a) и CD_3OD [12] (b)

ских сдвигов ^1H получены на уровне теории V3LYP/6-31G(d,p) для DMCO и V3LYP/6-31+G(d,p) для CH_3OH . В целом, V3LYP/6-31G(d,p) может быть рекомендован для дальнейших *in silico* исследований структуры и свойств 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) осуществлен в соответствии с методикой из литературы [12]. Выход соединения (**1**) в виде дигидрохлорида составил 62% (200 мг). Для записи ЯМР ^1H и ^{13}C спектров гидрохлорид 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина переводили в основание подщелачиванием его водного раствора насыщенным водным раствором карбоната натрия с последующей экстракцией хлористым метилом, осушкой экстракта и упариванием под вакуумом.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance (400 МГц) в $\text{DMCO}-d_6$, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Температура плавления определена на приборе Stuart SMP40. Элементный анализ выполнен на анализаторе Vario MICRO Cube.

4-[4-(2-Аминоэтокси)бензил]анилин (1**).** Для дигидрохлорида (**1**) т.пл. 180°C (с разложением). Спектр ЯМР ^1H основания (**1**) ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.03 т (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 3.69 с (2H, CH_2), 3.99 т (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 5.20 ш.с (NH_2 в обмене с водой), (6.47 д (2H, H 3', 5', J 8.0 Гц), 6.80 д (4H, H 2, 6, 2', 6', J 8.0

Гц), 7.04 д (2H, H 3, 5, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C основания (**1**) ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 38.43, 39.71, 64.15, 114.05 (2C), 114.24 (2C), 128.56, 128.74 (2C), 129.20 (2C), 134.86, 146.00, 155.78. Найдено, %: C 57.19; H 6.37; N 8.98. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: C 57.15; H 6.40; N 8.99. M 315.238.

Методики квантово-химических расчетов. Исходная молекулярная геометрия 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) сгенерирована с использованием алгоритма полного включения возможных геометрических и стерических факторов, реализованных в плагине Conformer программного пакета Marvin [21].

Молекулярная геометрия и параметры электронной структуры, термодинамические характеристики тиронамина **1** были рассчитаны с использованием программы Gaussian09 [29]. Расчеты выполнены с учетом корреляции электронов на уровне теории V3LYP [22-24] с использованием следующих наборов базисных функций: 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311G(d,p). Квантово-химические расчеты выполнены в приближении изолированной молекулы (**1M**) и в среде растворителя – DMCO и CH_3OH в рамках модели поляризованного континуума (IEF-PCM) [25], которая позволяет учесть неспецифическую сольватацию. Сначала выполняли задачу оптимизации молекулярной геометрии объекта, после чего производили расчет частот гармонических колебаний и термодинамических параметров.

Полученные после оптимизации молекулярной геометрии стационарные точки были определены как минимумы, поскольку для них отсутствовали отрицательные значения аналитических гармонических колебательных частот. Энергию сольватации тиронамина **1** рассчитывали по уравнению:

$$\Delta G_{\text{Solv}} = (G^{\text{Solv}} - G^{\text{IM}}) \cdot 2625.4997, \quad (1)$$

где ΔG_{Solv} – энергия сольватации, кДж/моль; G^{Solv} – свободная энергия Гиббса сольватированной молекулы, а.е.; G^{IM} – свободная энергия Гиббса, рассчитанная в IM, а.е.; 2625.4997 – коэффициент пересчета из единиц а.е. в кДж/моль.

Для моделирования ЯМР ^1H спектров тиронамина **1** использовали подход, предложенный ранее [30]. Расчет химических сдвигов ядер ^1H тиронамина **1** выполнен с учетом неспецифической сольватации ДМСО или CH_3OH в рамках модели IEFPCM. Для расчета использованы равновесные геометрии тиронамина **1**. На основе рассчитанных методом GIAO [28] констант магнитного экранирования (χ , м.д.) оценивали величины химических сдвигов (δ_{calc} , м.д.) ядер ^1H в молекуле. В качестве стандарта использовали тетраметилсилан (ТМС), для которого выполнены полная оптимизация молекулярной геометрии и расчет χ с использованием одинакового уровня теории и базисного набора. Величины химических сдвигов ядер ^1H находили как разницу χ соответствующих ядер в молекуле ТМС и тиронамина **1**.

Значение средней абсолютной ошибки для химических сдвигов ядер ^1H рассчитывали по уравнению:

$$MAE = \frac{\sum |\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}|}{n}, \quad (2)$$

где MAE – средняя абсолютная ошибка; δ_{exp} – экспериментальное значение химического сдвига, м.д.; δ_{calc} – рассчитанное значение химического сдвига, м.д.; n – число значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для нового структурного аналога эндогенного тиронамина Т0АМ – 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) выполнена оптимизация молекулярной геометрии

с использованием гибридного функционала B3LYP и базисных наборов 6-31G(d,p), 6-31G+(d,p) и 6-311G(d,p) с учетом неспецифической сольватации CH_3OH и ДМСО. На основе полученных равновесных конфигураций выполнена оценка химических сдвигов ядер ^1H тиронамина **1**. Получено удовлетворительное количественное соответствие расчетных и экспериментальных значений химических сдвигов, принимая во внимание тот факт, что экспериментальные значения δ в растворе подвержены влиянию растворителя, концентрации и температуры. Наилучшее соответствие рассчитанных и экспериментальных значений ядер химических сдвигов ^1H получены на уровне теории B3LYP/6-31G(d,p) для ДМСО и B3LYP/6-31+G(d,p) для CH_3OH . В целом, B3LYP/6-31G(d,p) может быть рекомендован для дальнейших *in silico* исследований структуры и свойств 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ересько Александр Борисович

Ракша Елена Владимировна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-5954-6361>

Филимонов Дмитрий Алексеевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>

Муратов Алексей Викторович

Войташ Анна Александровна ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-5441-3930>

Трубникова Надежда Николаевна

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tan E.S., Naylor J.C., Groban E.S., Bunzow J.R., Jacobson M.P., Grandy D.K., Scanlan T.S. *ACS Chem. Biol.* **2009**, *4*(3), 209–220. doi 10.1021/cb800304d
2. Cichero E, Tonelli M. *Future Med. Chem.* **2017**, *9* (13), 1507–1527. doi 10.4155/fmc-2017-0044
3. Hart M.E., Suchland K.L., Miyakawa M., Bunzow J.R., Grandy D.K., Scanlan T.S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (3),

- 1101–1112.
doi 10.1021/jm0505718
- Scanlan T.S., Suchland K.L., Hart M.E., Chiellini G., Huang Y., Kruzich P.J., Frascarelli S., Crossley D.A., Bunzow J.R., Ronca-Testoni S., Lin E.T., Hatton D., Zucchi R., Grandy D.K. *Nature Med.* **2004**, *10* (6) 638–642.
doi 10.1038/nm1051
 - DeBarber A.E., Geraci T., Colasurdo V.P., Hackenmueller S.A., Scanlan T.S. *J. Chromatogr. A* **2008**, *1210* (1) 55–59.
doi 10.1016/j.chroma.2008.09.022
 - Doyle K.P., Suchland K.L., Ciesielski T.M., Lessov N.S., Grandy D.K., Scanlan T.S., Stenzel-Poore M.P. *Stroke* **2007**, *38* (9), 2569–2576.
doi 10.1161/STROKEAHA.106.480277
 - Филимонов Д.А., Трубникова Н.Н., Белоцерковская М.А., Федорова А.А., Ереско А.Б., Марусиченко В.В. *Международ. неврол. ж.* **2020**, *16* (1), 65–71.
doi 10.22141/2224-0713.16.1.2020.197333 [Filimonov D.A., Trubnikova N.N., Belotserkovskaya M.A., Fedorova A.A., Eresko A.B., Marusichenko V.V. *Int. Neurolog. J.* **2020**, *16* (1), 65–71.]
doi 10.22141/2224-0713.16.1.2020.197333
 - Филимонов Д.А., Евтушенко С.К., Федорова А.А. *Анналы клин. и эксперим. неврологии.* **2023**, *17* (1), 43–54.
doi 10.54101/ACEN.2023.1.6 [Filimonov D.A., Evtushenko S.K., Fedorova A.A. *Ann. Clinical Experim. Neurology.* **2023**, *17* (1), 36–54. (In Russ.)]
doi 10.54101/ACEN.2023.1.6
 - Manni M.E., De Siena G., Saba A., Marchini M., Landucci E., Gerace E., Zazzeri M., Musilli C., Pellegrini-Giampietro D., Matucci R., Zucchi R., and Raimondi L. *Br. J. Pharmacol.* **2013**, *168*(2), 354–362.
doi 10.1111/j.1476-5381.2012.02137.x
 - Lv J., Liao J., Tan W., Yang L., Shi X., Zhang H., Chen L., Wang S., and Li, Q. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **2018**, *48*(6), 736–742.
 - Chiellini G., Nesi G., Sestito S., Chiarugi S., Runfola M., Espinoza S., Sabatini M., Bellusci L., Laurino A., Cichero E., Gainetdinov R.R., Fossa P., Raimondi L., Zucchi R., Rapposelli S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (21), 9825–9836.
doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01092
 - Chiellini G., Nesi G., Digiacomo M., Malvasi R., Espinoza S., Sabatini M., Frascarelli S., Laurino A., Cichero E., Macchia M., Gainetdinov R.R., Fossa P., Raimondi L., Zucchi R., Rapposelli S. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (12), 5096–5107.
doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00526
 - Chiellini G., Bellusci L., Sabatini M., Zucchi R. *Mol. Cell Endocrinol.* **2017**, *458*, 149–155.
doi 10.1016/j.mce.2017.01.002
 - Runfola M., Perni M., Yang X., Marchese M., Bacci A., Mero S., Santorelli F.M., Polini B., Chiellini G., Giuliani D., Vilella A., Bodria M., Daini E., Vandini E., Rudge S., Gul S., Wakelam M.O.J., Vendruscolo M., Rapposelli S. *Pharmaceuticals (Basel)*. **2021**, *14* (12), 1330.
doi 10.3390/ph14121330
 - Bellusci L., Runfola M., Carnicelli V., Sestito S., Fulceri F., Santucci F., Lenzi P., Fornai F., Rapposelli S., Origlia N., Zucchi R., Chiellini G. *Molecules*. **2020**, *25* (5), 1054.
doi 10.3390/molecules25051054
 - Valiakmetova O.Y., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 20–24. doi: 10.1134/S1070428021010036 [Валиахметова О.Ю., Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57* (1), 29–34.
doi 10.31857/S0514749221010031]
 - Sarac K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*(1), 119–128.
doi 10.1134/S1070428020010194
 - Ереско А.Б., Ракша Е.В., Берестнева Ю.В., Муратов А.В., Войташ А.А., Толкунов В.С., Толкунов С.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56* (11), 1721–1730.
doi 10.1134/S1070428020110068 [Eresko A.B., Raksha E.V., Berestneva Y.V., Muratov A.V., Voitash A.A., Tolkunov V.S., Tolkunov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56* (11), 1929–1936.]
doi 10.31857/S0514749220110063
 - Ганина Т.А., Чертков В.А. *ЖОрХ.* **2019**, *55*(3), 411–419.
doi 10.1134/S107042801903014X [Ganina T.A., Chertkov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55* (3), 354–361.]
doi 10.1134/S0514749219030145
 - Белов К.В., Дышин А.А., Киселев М.Г., Крестьянинов М.А., Соборнова В.В., Ходов И.А. *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика.* **2021**, *16* (2), 63–72.
doi 10.34984/SCFTP.2021.16.2.008 [Belov K.V., Dyshin A.A., Kiselev M.G., Krestyaninov M.A., Sobornova V.V., Khodov I.A. *Russ. J. Phys. Chem. B.* **2021**, *15* (8), 1303–1309.]
doi 10.1134/S1990793121080145
 - Marvin 5.10.4, ChemAxon, Calculator Plugins, **2014**, <http://www.chemaxon.com>
 - Becke A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
doi 10.1063/1.464913
 - Lee C., Yang W., Parr R.G., *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785–789.
doi 10.1103/physrevb.37.785
 - Lee T.J., Taylor P.R., *Int. J. Quantum Chem., Quant. Chem. Symp.* **1989**, *36*, 199–207.
doi 10.1002/qua.560360824
 - Mennucci B., Tomasi J. *J. Chem. Phys.*, **1997**, *106*, 5151–5158.
doi 10.1063/1.473558
 - Mondal S., Muges G. *Cryst. Growth Des.*, **2016**, *16* (10), 5896–5906.
doi 10.1021/acs.cgd.6b00945
 - Okabe N., Fujiwara T., Yamagata Y., Tomita K.I. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)*, **1982**, *717* (1), 179–181
doi 10.1016/0304-4165(82)90396-8

28. Wolinski K., Hilton J.F., Pulay P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8251–8260. doi 10.1021/ja00179a005 8260
29. 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 Jr. 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 J.M., 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., and Fox D.J. *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
30. Беляков П.А., Анаников В.П. *Изв. АН, Сер. хим.*, **2011**, *5*, 765–771. [Belaykov P.A., Ananikov V.P. *Russ. Chem. Bull.*, **2011**, *60*, 783–789. doi 10.1007/s11172-011-0125-8]

Structural Analogues of Thyronamines. Experimental and DFT Calculated NMR ^1H Chemical Shifts of 4-[4-(2-Aminoethoxy)benzyl]aniline

A. B. Eresko^{a,*}, E. V. Raksha^a, D. A. Filimonov^b, A. V. Muratov^c,
A. A. Voitash^c, and N. N. Trubnikova^b

^a*International Intergovernmental Organization “The Joint Institute for Nuclear Research”,
ul. Joliot-Curie, 6, Dubna, 141980 Russia*

^b*Federal State Budgetary Institution “V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery”
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Leninskij ave, 47, Donetsk 283080, Russia*

^c*Federal State Budget Scientific Institution “L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry”,
R. Luxemburg St, 70, Donetsk, 283114 Russia*

*e-mail: a_eresko77@mail.ru

Received December 18, 2023; revised December 28, 2023; accepted December 30, 2023

The paper presents the results of molecular modeling of the structure and evaluation of the ^1H nuclei chemical shifts of a new structural analog of endogenous thyronamines, 4-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]aniline. For 4-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]aniline, the molecular geometry was optimized at the B3LYP level with basis sets 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311G(d,p) both in the approximation of an isolated molecule and with allowance for the solvent. The ^1H nuclei chemical shifts of 4-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]aniline were estimated on the base of the magnetic screening constants calculated by the GIAO method. The nonspecific solvation with dimethyl sulfoxide and methanol within the polarized continuum model (IEFPCM) was taken into account both in optimizing the molecular geometry and in calculating the magnetic screening constants. The calculated chemical shifts of the ^1H nuclei for 4-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]aniline are in good agreement with the experimental ones obtained in DMSO-d_6 as well as CD_3OD solutions. Linear correlations were obtained between the calculated and experimental data.

Keywords: thyronamines, DFT, chemical shift, NMR spectra

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КЕТОГРУППЫ В СИНТЕЗЕ МОНО- И ДИАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗО[*b*]БЕНЗО[4,5]ТИЕНО[2,3-*d*]ТИОФЕНА

© 2024 г. И. О. Гудкова^а, Е. А. Сорокина^а, Е. А. Заборин^а, М. С. Полинская^а,
О. В. Борщев^а, С. А. Пономаренко^{а, б, *}

^аИнститут синтетических полимерных материалов РАН,
Россия, 117393 Москва, ул. Профсоюзная, 70

^бМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1с3

*e-mail: ponomarenko@ispm.ru

Поступила в редакцию 10.12.2023 г.

После доработки 22.12.2023 г.

Принята к публикации 24.12.2023 г.

Синтезированы моно- и диоктилзамещенные производные бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофена – **С8-ВТВТ** и **С8-ВТВТ-С8**, широко используемые в качестве органических полупроводников для изготовления различных устройств органической электроники. Получение целевых молекул осуществляли в 2 этапа – ацилирование бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофена (ВТВТ) по Фриделю—Крафтсу и последующее восстановление кетогруппы. Поскольку лимитирующей стадией получения таких соединений является восстановление, были исследованы различные подходы к восстановлению ацилзамещенных производных ВТВТ и предложены возможные механизмы этих реакций. Показано, что наиболее эффективное восстановление протекает с использованием гидразингидрата.

Ключевые слова: бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен, восстановление кетогруппы, реакция ацилирования по Фриделю—Крафтсу, синтез органических полупроводников

DOI: 10.31857/S0514749224070021 EDN: RCEOZL

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время органические полупроводники являются одними из наиболее перспективных материалов для применения в различных устройствах микроэлектроники. Такая востребованность объясняется наличием большого разнообразия органических соединений, способных проявлять полупроводниковые свойства и при этом обладающих возможностью тонкой настройки оптоэлектронных характеристик [1, 2]. Такие соединения используются в качестве активных слоев в различных оптоэлектронных устройствах, таких как органические светоизлучающие диоды [3], органические фотовольтаические элементы [4], органические полевые транзисторы (ОПТ) [5] и различные сенсоры на их основе [6, 7]. С этой целью значительные усилия

были сосредоточены на разработке новых органических полупроводников, обладающих высокой проводимостью и устойчивостью на воздухе [8, 9]. Основными достоинствами органических полупроводников являются их гибкость, низкая стоимость, растворимость, способность к кристаллизации из растворов и возможность получения тонких пленок с высокой кристалличностью с помощью простых производственных процессов [10]. Кроме того, органические полупроводниковые материалы отличаются простой и относительно дешевой технологией изготовления органических электронных устройств, например, с использованием печатных и других растворных методов. Эффективные ОПТ могут быть изготовлены на основе монослоя органического полупроводника, способного к самос-

ния количества побочного продукта дизамещения в положениях 3 и 8 ядра ВТВТ необходимо проводить реакцию при низкой температуре (-70°C). Соединение **2** очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием горячего толуола в качестве элюента и подогреваемой колонки. В результате были получены исходный ВТВТ **1** (7%), монозамещенный 1-(бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен-2-ил)пропан-1-он (**3**) (19%) и целевой 1,1'-(бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен-2,7-диил)бис(пропан-1-он) (**2**) с конечным выходом 67%.

Получение соединения **3** проводили также по методу Фриделя—Крафтса при пониженной температуре (-70°C). В таких условиях преимущественно образуется монозамещенный **С8-ВТВТ**. Очистку соединения **3** проводили методом перекристаллизации из толуола, в результате был получен 1-(бен-

зо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен-2-ил)пропан-1-он (**3**) с выходом 82%. Важно отметить, что при проведении реакции при пониженной температуре не образуются побочные продукты замещения в другие положения ароматических колец (рис. 1) [30]. Кроме того, реакция моноацилирования открывает широкие возможности для получения несимметричных производных ВТВТ модификацией положения 7 ароматической системы [31].

Полученные кетоны **2** и **3** были охарактеризованы методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и данными элементного анализа. В ^1H ЯМР спектрах полученных кетонов в области сильного поля в районе 3.05 м.д. наблюдаются сигналы CH_2 -групп при карбонильной группе и 2 мультиплета в области 1.72—1.84 м.д. и 1.26—1.36 м.д., соответствующие водородам алкильной цепи.

На второй стадии синтеза **С8-ВТВТ** и **С8-ВТВТ-С8** осуществляли реакцию восстановления кетогруппы. Согласно литературным данным, восстановление производных ВТВТ можно проводить с использованием боргидрида натрия (NaBH_4) в присутствии AlCl_3 [17, 32], алюмогидрида лития (LiAlH_4) [33] или гидрата гидразина [34]. На практике во всех 3 реакциях происходит образование ряда промежуточных и побочных продуктов, а в некоторых случаях и вовсе не удавалось выделить целевой **С8-ВТВТ-С8** (схема 2).

Восстановление кетогруппы с использованием NaBH_4 в присутствии AlCl_3 проводили в свежеперегнанном ТГФ в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 18–26 ч, контроль за ходом реакции осуществляли методами ТСХ и ГПХ с диодным матричным детектором, который позволяет различать вещества в смеси как по гидродинамическому радиусу, так и по максимуму поглощения сопряженного фрагмента молекулы. При проведении реакции наблюдалось постадийное восстановление — от образования промежуточного первичного спирта до полностью восстановленного алкана. Как промежуточный, так и конечный продукты хорошо разделяются на пластине ТСХ (элюент — толуол), где значение R_f спирта ($R_f = 0.2$) гораздо меньше, чем кетона ($R_f = 0.44$) и конечного продукта ($R_f = 0.87$) [17]. В качестве побочного продукта образуются более высокомолекулярные примеси, при этом не выявлена явная

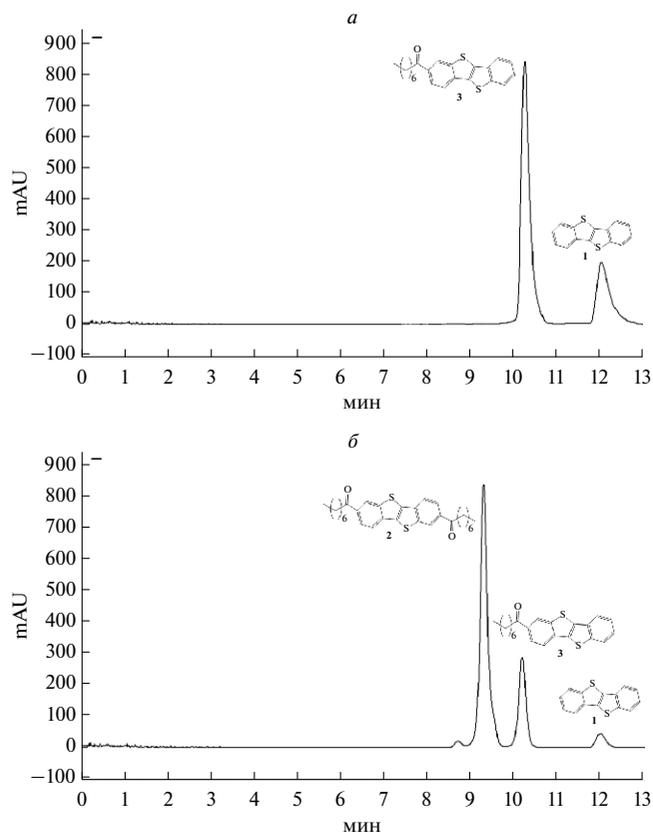
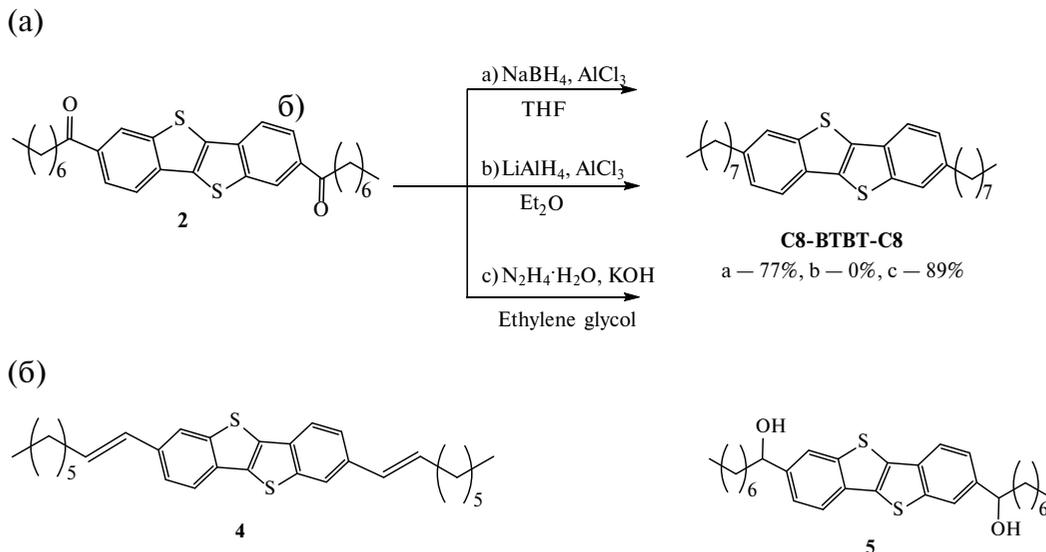


Рис. 1. Кривые ГПХ соединений **2** (а) и **3** (б). На хроматограмме (б) самый левый пик соответствует побочному продукту замещения по положениям 3 и 8 ядра ВТВТ. По оси абсцисс — время, мин; по оси ординат — оптическая плотность вещества, mAU

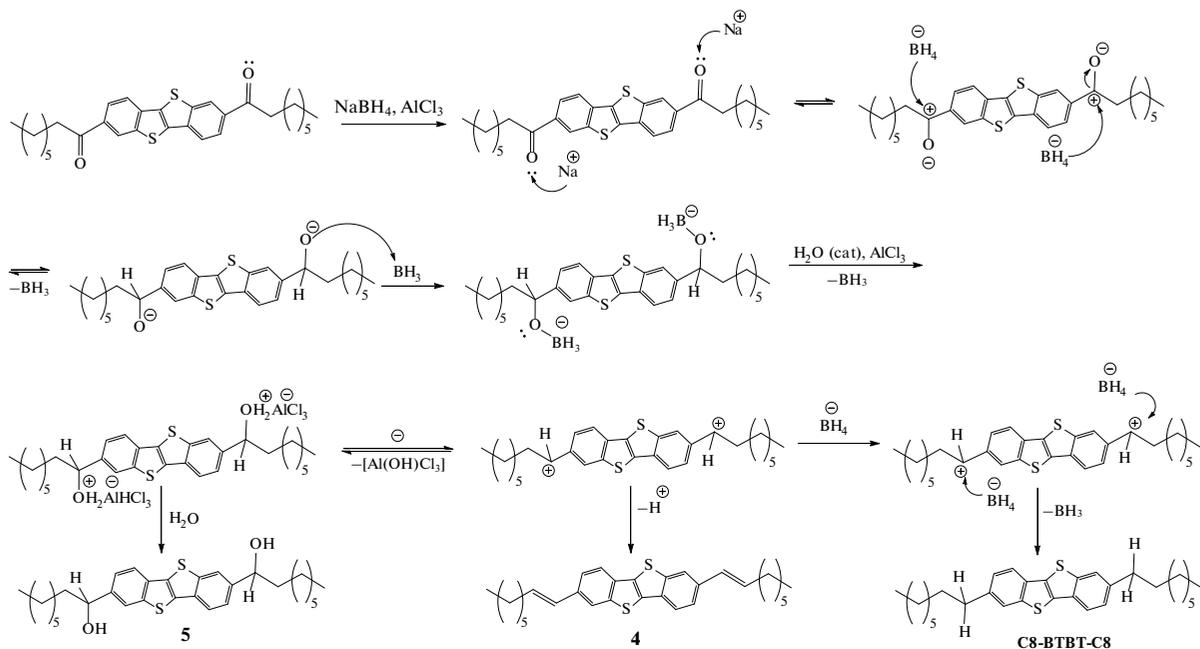
Схема 2.

Синтез целевого соединения C8-ВТВТ-C8 (а) и побочные продукты 4, 5, выделенные из реакционной массы после синтеза (б)



причина их образования. Попытки оптимизации процесса при изменении параметров проведения реакции – времени кипячения, избытка/недостатка реагентов, времени хранения реактивов и т.д. – не дали положительных результатов. Однако использование тщательно осушенного ТГФ (содержание

воды 18 ppm) позволило снизить содержание высокомолекулярных примесей до 15% согласно данным ГПХ анализа. При длительном кипячении реакционной смеси с NaBH_4 и AlCl_3 образуется смесь целевого **C8-ВТВТ-C8** и побочного 2,7-ди(окт-1-ен-1-ил)бензо[*b*]бензо[4,5]тиено [2,3-*d*]тиофен (**4**) в

Схема 3. Предполагаемый механизм реакции восстановления соединения **2** в смеси NaBH_4 и AlCl_3 

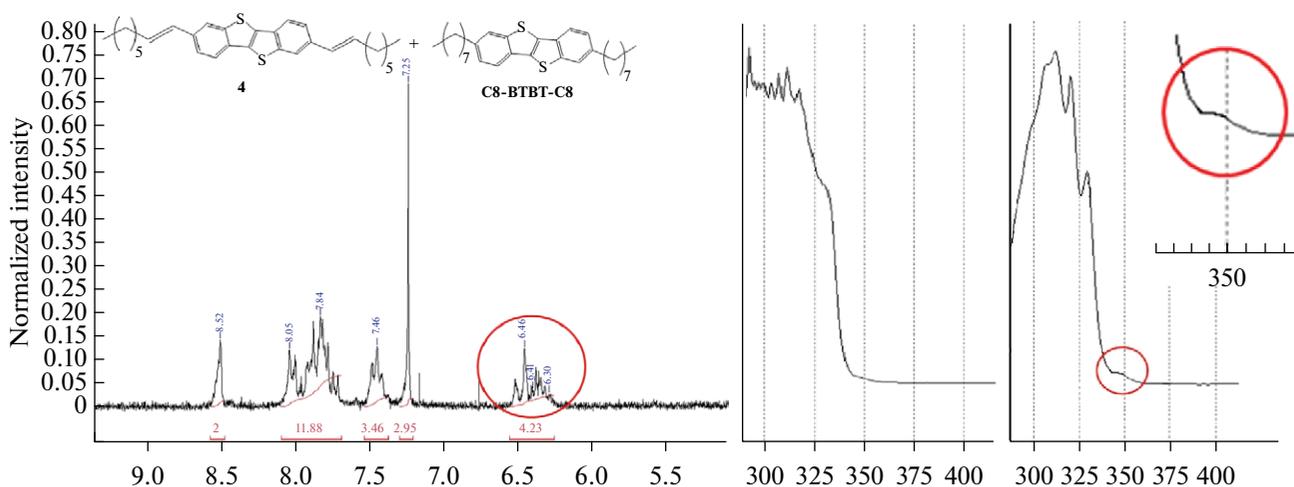


Рис. 2. Фрагмент спектра ^1H ЯМР смеси **C8-BTBT-C8** и промежуточного продукта **4** с характерными сигналами (а); фрагмент спектра поглощения побочного соединения **4** с двойной связью (слева) и спектр поглощения целевого **C8-BTBT-C8** (справа) (b). По оси абсцисс — длина волн, нм; по оси ординат — интенсивность поглощения, отн. ед.

соотношении 1 : 1 (схема 2), что предположительно может быть объяснено следующим механизмом реакции (схема 3).

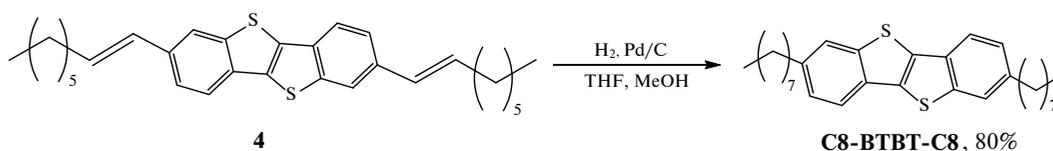
На первом этапе происходит атака кислорода солюбилизированным ионом натрия с разрывом двойной связи и образованием положительного заряда на карбонильном углероде. Затем происходит нуклеофильное присоединение гидрид-аниона от BN_4^- к электрофильному центру с последующим образованием органоборного производного [35] за счет образования связи кислород-бор. Наличие каталитического количества воды в реакции приводит к замещению связи $\text{O}-\text{B}$ на связь $\text{O}-\text{H}$, а AlCl_3 , являясь сильной кислотой Льюиса, образует комплекс с кислородом с последующим отщеплением иона состава $[\text{Al}(\text{OH})\text{Cl}_3]^-$, что приводит к образованию карбокатиона, который в условиях недостатка боргидрид-аниона, способен самопроизвольно выбросить протон с образованием побочного диалкена **4**. Такой процесс протекает очень быстро и является типичным примером реакции мономолекулярного элиминирования. С другой стороны, полученный

карбокатион способен присоединить еще один гидрид-анион с образованием целевого соединения **C8-BTBT-C8** [32, 35].

В спектре ^1H ЯМР данной смеси характерными сигналами являются дуплет при 6.46 м.д. и мультиплет при 6.30—6.41 м.д., что соответствует водородам при 2 двойных связях (рис. 2, а). Также подтверждением наличия двойной связи в структуре молекулы является пик поглощения с длиной волны 350 нм (рис. 2, b).

Поскольку в результате реакции образовалась смесь целевого **C8-BTBT-C8** и побочного соединения **4** в примерном соотношении 1 : 1, то для увеличения выхода была проведена реакция гидрирования соединения **4**. В качестве восстановителя использовали водород на палладиевом катализаторе, при пропускании водорода через раствор исходного 2,7-ди(окт-1-ен-1-ил)бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофена в смеси ТГФ-метанол (5 : 1) при комнатной температуре в течение 30 ч удалось получить целевой **C8-BTBT-C8** с выходом 80% (схема 4).

Схема 4. Восстановление двойной связи в соединении **4**



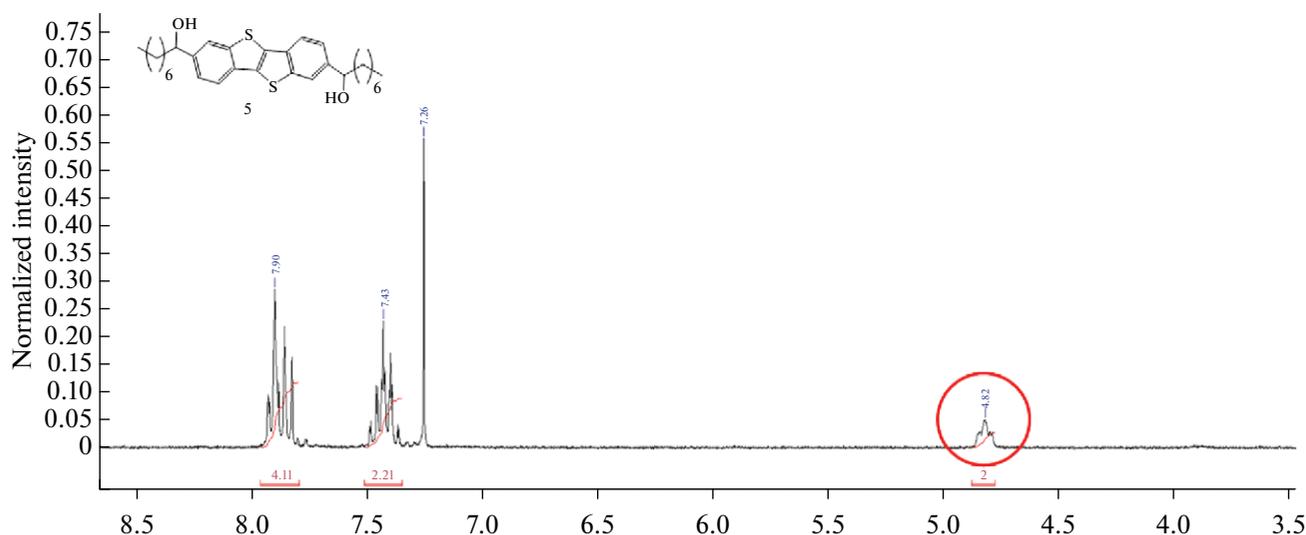


Рис. 3. Фрагмент спектра ^1H ЯМР спирта **5** – 1,1'-(бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен-2,7-диил)бис(октан-1-ола)

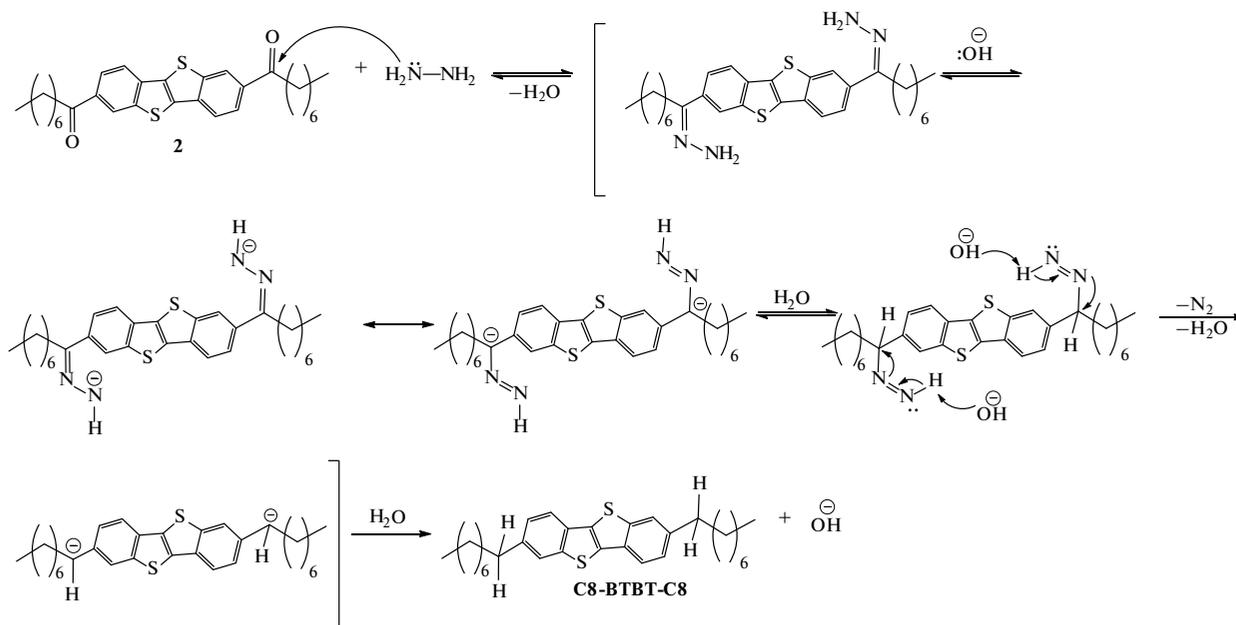
Второй способ – восстановление с использованием смеси LiAlH_4 и AlCl_3 в диэтиловом эфире – не дал положительных результатов. При использовании смеси мелкодисперсного LiAlH_4 и AlCl_3 в максимально сухом эфире (содержание воды ~ 18 ppm) восстановление проходило до образования побочного продукта 1,1'-(бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен-2,7-диил)бис(октан-1-ола) (**5**), что подтверждается данными ^1H ЯМР– спектроскопии (рис. 3). Следует обратить внимание, что после выделения 1,1'-(бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен-2,7-диил)бис(октан-1-ола) (**5**) и последующего восстановления в тех же условиях образовывался целевой **C8-ВТВТ-C8**, однако оптимизация условий с увеличением количества LiAlH_4 и AlCl_3 , вводимых на первой стадии, не изменило основного продукта реакции, а получить целевой **C8-ВТВТ-C8** не удалось.

Третий способ – восстановление с использованием $\text{N}_2\text{H}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ – оказался наиболее эффективным. Реакцию восстановления проводили при десятикратном избытке $\text{N}_2\text{H}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ к смеси исходного соединения **2** и щелочи в этиленгликоле, после чего реакционную смесь перемешивали при кипении в течение 4 ч. Контроль за полнотой прохождения реакции осуществляли с помощью ТСХ. В результате очистки методом флэш–хроматографии в толуоле был получен целевой **C8-ВТВТ-C8** с

выходом 89%. Предполагаемый механизм реакции показан на схеме 5.

На первом этапе реакции происходит образование гидразона, а затем гидразон-аниона в результате депротонирования конечного азота с помощью основания, что приводит к созданию новой углерод–водородной связи на углеродном конце в делокализованном анионе гидразона. Такой захват протона происходит согласованным образом с вызванным растворителем выделением второго протона на азотном конце. Заключительной стадией восстановления является распад диимидного аниона в присутствии воды, потеря молекулы азота, что приводит к образованию карбаниона, который подвергается быстрой и необратимой кислотно–щелочной реакции под действием воды с образованием алкана [36]. Согласно литературным данным [34], при недостатке щелочи возможно образование побочных продуктов реакции (моно– и дигидразидов), но в таком случае целевое соединение легко очищается с помощью колоночной хроматографии.

Восстановление монозамещенного соединения **3** проводили с использованием системы $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$. Для этого к суспензии алюмогидрида лития и AlCl_3 в диэтиловом эфире прикапывали раствор исходного соединения **3** в дихлорметане. Смесь перемешивали под аргоном при комнатной температуре в течение 15 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли

Схема 5. Предполагаемый механизм реакции восстановления соединения **2** по методу Кижнера—Вольфа.

методом ТСХ. Содержание воды в используемых растворителях составляло: в дихлорметане ~ 13 ppm, в диэтиловом эфире ~ 18 ppm. В результате был получен целевой **C8-BTVT** с выходом 82 % (схема 6).

Предполагаемый механизм реакции восстановления [37—39] приведен на схеме 7. На первом этапе образуется активный хлоралюмогидрид (HAlCl_2). Далее сольбилизованный ион лития атакует кислород с разрывом двойной связи и образованием положительного заряда на карбонильном углероде. После чего происходит нуклеофильное присоединение гидрид-аниона к электрофильному центру с последующим образованием комплекса с AlCl_2^+ . На следующем этапе происходит отщепление частицы состава $[\text{AlOCl}_2]^-$, что приводит к образованию карбокатиона, который в условиях недостатка гидрид-аниона способен к самопроизвольному отщеплению протона с образованием побочного

алкена (однако выделить такой продукт не удалось, что можно объяснить большим избытком HAlCl_2 в реакции). На заключительной стадии происходит присоединение гидрид-аниона к карбокатиону с получением целевого **C8-BTVT**.

Такой метод был также опробован для восстановления дизамещенного соединения **2**, однако осуществить восстановление в одну стадию не удалось. При использовании LiAlH_4 реакция протекает до образования промежуточного спирта **5** и дальнейшее восстановление не идет, несмотря на избыток смеси $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$.

Второй способ восстановления с использованием $\text{N}_2\text{H}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ оказался наиболее эффективным и для моноацилзамещенного ВТВТ. Прикапывали пятикратный избыток $\text{N}_2\text{H}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ к смеси исходного соединения **3** и щелочи в этиленгликоле. В результате очистки колоночной хроматографией на

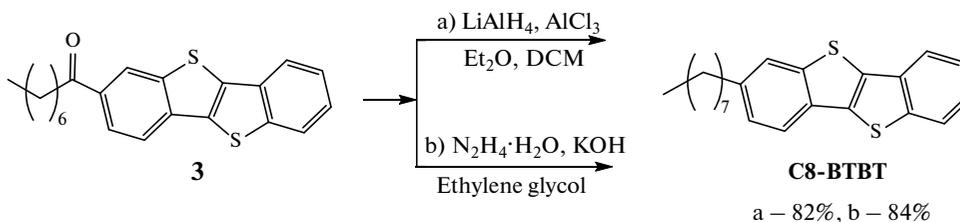
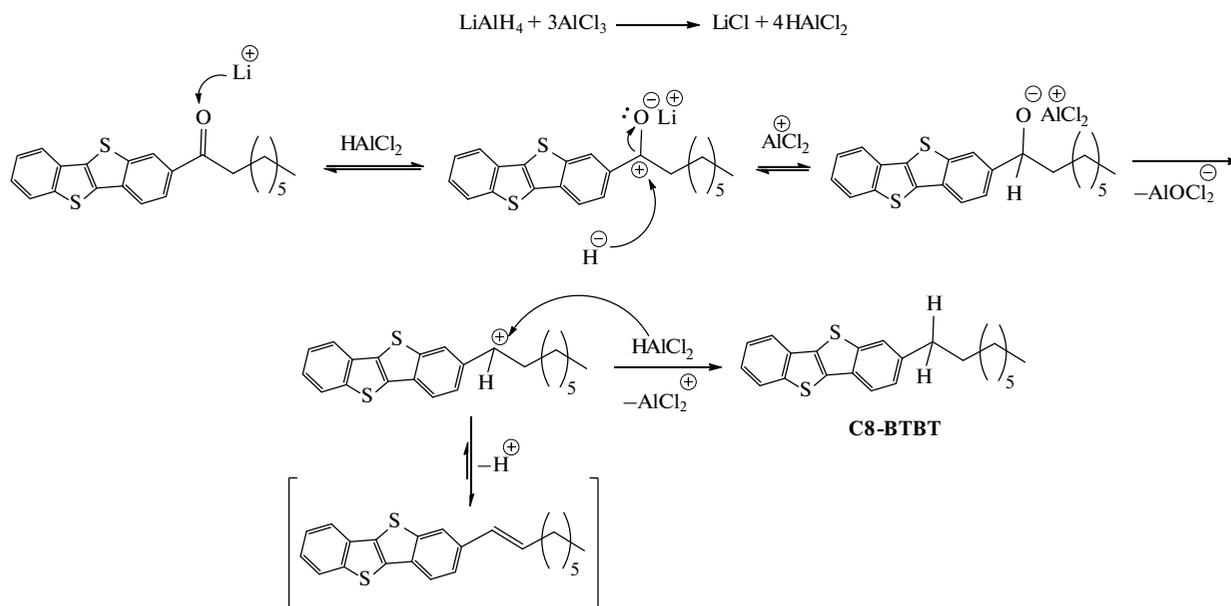
Схема 6. Синтез соединения **C8-BTVT**

Схема 7. Предполагаемый механизм реакции восстановления соединения **3** в смеси LiAlH_4 , AlCl_3



силикагеле в циклогексане был получен целевой **C8-BTBT** с выходом 84%.

Все полученные соединения охарактеризованы различными физико-химическими методами, включая ^1H - и ^{13}C - ЯМР спектроскопию и элементный анализ. В спектрах ^1H ЯМР целевых соединений **C8-BTBT** и **C8-BTBT-C8** наблюдается смещение триплета CH_2 -группы при бензольном кольце BTBT в область более сильного поля -2.74 м.д. по сравнению с триплетом при карбонильной группе (3.05 м.д.), а также смещение ароматических протонов в более сильное поле на ~ 0.6 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре «Bruker WP-250 SY» на частоте 250 МГц с использованием сигнала $\text{DMSO}-d_6$ (2.49 м.д.) и ацетон- d_6 (2.04 м.д.) в качестве внутреннего стандарта. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре «Bruker Avance II 300» на частоте 75 МГц. В случае спектроскопии ЯМР ^1H анализируемые соединения брали в виде 1%-ных растворов в CDCl_3 . В случае спектроскопии ЯМР ^{13}C анализируемые соединения брали в виде 5%-ных растворов в CDCl_3 . Затем спектры обрабатывались на компьютере с использованием программного обеспечения «ACD Labs».

Анализ методом геля-проникающей хроматографии (ГПХ) соединений проводили на хроматографической системе: Shimadzu с рефрактометром RID10AVP, диодной матрицей SPD-M10AVP, колонкой длиной 300 мм и диаметром 7.8 мм (300×7.8 мм) (Phenomenex, США), заполненной сорбентом the Phenogel (Phenomenex, США), размер пор 500 Å, температура термостатирования $-40^\circ\text{C} \pm 0.1^\circ\text{C}$, элюент – тетрагидрофуран (ТГФ).

В работе использовали коммерчески доступные реагенты: хлорид алюминия (Sigma-aldrich, 99%), алюмогидрид лития (Thermo Scientific, 98%), боргидрид натрия (Sigma-Aldrich, 98%), $\text{N}_2\text{H}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (Реахим, 99%), KOH (ЭККОС-1, ЧДА), Pd/C (Acros Organics, 5% Pd), сульфат натрия безводный (АО «Ленреактив», ХЧ). В качестве растворителей использовали перегнанный толуол (АО «Вектон», ЧДА), дихлорметан (АО «Вектон», ЧДА), тетрагидрофуран («ЭККОС-1», ХЧ), циклогексан («ЭККОС-1», ЧДА), диэтиловый эфир (АО «Вектон», ЧДА), этиленгликоль («ЭККОС-1», ХЧ), метанол (АО «База № 1 Химреактивов», ХЧ), водород класс Б (АО «Линде Газ Рус», 99.99%).

1,1'-(Бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен-2,7-дил)бис(октан-1-он) (2). Трехгорлую колбу объемом 1000 мл, воздушный холодильник и кран для ввода/вывода аргона из холодильника предва-

рительно сушили в сушильном шкафу при 150 °С и собирали горячими в токе аргона. Колбу, содержащую 5.02 г (20.9 ммоль) соединения **1**, вакуумировали и аргонировали 3 раза. Затем добавляли в реакционную смесь 500 мл сухого дихлорметана, охлаждали до 5 °С и прибавляли 6.97 г (52.3 ммоль) $AlCl_3$. Полученную реакционную смесь перемешивали при 5 °С в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до -78 °С и прикапывали 8.5 г (52.3 ммоль) октаноилхлорида. После окончания прикапывания реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при низкой температуре (-78 °С), после чего охлаждающую баню убрали и оставляли при перемешивании до достижения комнатной температуры. После 14 ч перемешивания при комнатной температуре смесь выливали в 400 мл ледяной воды и 300 мл дихлорметана, промывали дистиллированной водой (3 × 300 мл), объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , после чего растворитель упаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент — горячий толуол, $R_f = 0,44$). Выход 6.90 г (67%). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.89—0.92 м (6H), 1.25—1.44 м (16H), 1.79—1.85 м (4H), 3.05 т (4H, J 7.4 Гц), 7.80—8.07 м (4H), 8.50 д (2H, J 0.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 199.25, 143.00, 136.31, 135.92, 134.72, 132.94, 124.94, 124.57, 38.89, 31.75, 29.44, 29.15, 24.65, 22.61, 13.95. Найдено, %: C 73.16; H 7.39; S 13.01. $C_{30}H_{36}O_2S_2$. Вычислено, %: C 73.13; H 7.36; S 13.02.

1-(Бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен-2-ил)октан-1-он (3). Трехгорлую колбу объемом 1000 мл, воздушный холодильник и кран для ввода/вывода аргона из холодильника предварительно сушили в сушильном шкафу при 150 °С и собирали в токе аргона. Готовили раствор 2.5 г (10.4 ммоль) соединения **1** в 300 мл сухого дихлорметана. После чего охлаждали реакционную смесь до -10 °С и прибавляли 1.67 г (12.5 ммоль) сухого $AlCl_3$. Реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 1 ч, после чего охлаждали до -70 °С. После охлаждения прикапывали 2.03 г (12.5 ммоль) октаноилхлорида. После окончания прикапывания реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при низкой температуре (-70 °С). Контроль за ходом реакции осуществляли методами ТСХ и ГПХ. По-

сле окончания реакции в реакционную смесь прибавляли 10 мл дистиллированной воды. После этого реакционную смесь выливали в 200 мл ледяной воды и 100 мл дихлорметана. Полученную смесь промывали дистиллированной водой (3 × 300 мл), объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , после чего растворитель упаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный продукт очищали методом перекристаллизации из толуола. Выход 3.13 г (82%). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.92—0.98 м (3H), 1.40—1.45 м (8H), 1.79—1.88 м (2H), 3.07 т (2H, J 7.3 Гц), 7.43—7.53 м (2H), 7.91—7.97 м (3H), 8.04—8.08 м (1H), 8.56 д (1H, J 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 199.58, 143.02, 137.30, 136.31, 135.86, 134.88, 134.76, 134.47, 132.90, 124.82, 124.15, 121.98, 121.49, 38.92, 31.81, 29.43, 29.10, 22.76, 14.11. Найдено, %: C 72.12; H 6.09; S 17.41. $C_{22}H_{22}OS_2$. Вычислено, %: C 72.09; H 6.05; S 17.50.

2,7-Диоктилбензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен (С8-ВТВТ-С8). *И способ.* Трехгорлую колбу объемом 100 мл, обратный холодильник и кран для ввода/вывода аргона из холодильника предварительно сушили в сушильном шкафу при 150 °С и собирали горячими в токе аргона. Добавляли в реакционную колбу 1.00 г (2.0 ммоль) соединения **2** и 20 мл сухого ТГФ. Затем осторожно прибавляли 0.384 г (10 ммоль) $NaBH_4$ и 0.677 г (5.0 ммоль) $AlCl_3$. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем нагревали до кипения и перемешивали еще в течение 26 ч. После завершения реакции добавляли 10 мл воды. Затем реакционную смесь выливали в 300 мл ледяной воды и 300 мл диэтилового эфира, после чего промывали дистиллированной водой (3 × 200 мл), объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент — толуол, $R_f = 0.87$). Выход 0.726 г (77%).

И способ. Трехгорлую колбу объемом 500 мл и обратный холодильник предварительно сушили в сушильном шкафу при 150 °С и собирали горячими в токе аргона. К раствору 2.34 г (4.7 ммоль) соединения **2** в 150 мл этиленгликоля при перемешивании прибавляли 0.91 г (16 ммоль) КОН. Реакционную массу нагревали до температуры кипения этиленгликоля

(197 °С) и прикапывали 3.5 мл (59 ммоль) 80%-ного раствора гидразина, затем смесь кипятили в течение 4 ч в токе аргона. После окончания реакции полученный раствор охлаждали до комнатной температуры. Для продукта реакции смесь выливали в 300 мл ледяной воды с добавлением 16 мл (16 моль) 1М соляной кислоты и 300 мл диэтилового эфира. Органическую фракцию промывали дистиллированной водой (3 × 200 мл), объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – толуол), $R_f = 0.87$. Выход 1.96 г (89%), т.пл. = 109–111 °С (108–113 °С [40]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.85–0.90 м (6H), 1.21–1.32 м (20H), 1.63–1.71 м (4H), 2.75 т (4H, *J* 7.8 Гц), 7.28 с (2H), 7.70–7.78 м (4H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 142.35, 140.04, 132.49, 131.14, 125.80, 123.30, 121.04, 36.11, 31.88, 31.73, 29.49, 29.32, 29.26, 22.67, 14.12. Найдено, %: С 77.58; Н 8.72; S 13.78. С₃₀H₄₀S₂. Вычислено, %: С 77.53; Н 8.67; S 13.80.

2-Октилбензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен (С8-ВТВТ). *I способ.* Двугорлую (500 мл) и одnogорлые колбы сушили в сушильном шкафу при 150 °С, затем в двугорлой колбе в токе аргона готовили суспензию из 0.85 г (22.5 ммоль) алюмогидрида лития в 13 мл диэтилового эфира. В одnogорлой колбе готовили раствор 1.51 г (11.3 ммоль) хлорида алюминия в 20 мл диэтилового эфира, после чего прикапывали его к суспензии алюмогидрида лития. В отдельной колбе готовили раствор исходного соединения **3** (1,65 г, 4,5 ммоль) в 300 мл дихлорметана, а затем прикапывали к смеси алюмогидрида лития и хлорида алюминия. Реакционную смесь перемешивали в токе аргона при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем реакционную смесь выливали в 200 мл ледяной воды и 100 мл дихлорметана. Полученную реакционную смесь промывали дистиллированной водой (3 × 200 мл), объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, после чего растворитель упаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – циклогексан, $R_f = 0.75$). Выход 1.30 г (82%).

II способ. Одnogорлую колбу объемом 250 мл и обратный холодильник предварительно сушили в сушильном шкафу при 150 °С и собирали горячими в токе аргона. К раствору 2.0 г (5.46 ммоль) соединения **3** в 100 мл этиленгликоля при перемешивании прибавляли 0.61 г (10.9 ммоль) КОН. Реакционную массу нагревали до температуры кипения этиленгликоля (197 °С) и прикапывали пятикратный избыток 1.66 мл (34.12 ммоль) 80%-ного раствора гидрата гидразина, после чего смесь кипятили в течение 4 ч в токе аргона. После окончания реакции полученный раствор охлаждали до комнатной температуры. Для выделения продукта реакции смесь выливали в 220 мл ледяной воды с добавлением 8 мл (8.0 моль) 1М соляной кислоты и 220 мл диэтилового эфира. Полученную органическую фазу промывали дистиллированной водой (3 × 150 мл), объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, после чего растворитель упаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – циклогексан, $R_f = 0.75$). Выход 1.61 г (84%), т.пл. = 99–101 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.87–0.93 м (3H), 1.30–1.35 м (10H), 1.66–1.74 м (2H), 2.74 т (2H, *J* 7.8 Гц), 7.18–7.29 м (1H), 7.37–7.47 м (2H), 7.71–7.92 м (4H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 142.52, 142.41, 142.33, 140.04, 132.48, 125.80, 125.71, 123.30, 123.19, 122.80, 122.03, 121.95, 121.24, 121.10, 36.10, 31.90, 31.73, 29.49, 29.32, 29.26, 22.67, 14.12. Найдено, %: С 74.86; Н 6.93; S 18.16. С₂₂H₂₄S₂. Вычислено, %: С 74.95; Н 6.86; S 18.19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен и оптимизирован синтез соединений **С8-ВТВТ** и **С8-ВТВТ-С8**, применяемых для изготовления различных устройств органической электроники. Получение целевых молекул осуществляли в 2 этапа – ацилирование ВТВТ по Фриделю–Крафтсу с последующим восстановлением кетогруппы. Лимитирующей стадией получения целевых соединений является реакция восстановления ацилзамещенных производных ВТВТ. В ходе работы были опробованы различные подходы к восстановлению, а именно – с использованием NaBH₄/AlCl₃, LiAlH₄/AlCl₃ и N₂H₄ × H₂O – и предложены возможные механизмы протекания реакций. Идентифицированы промежуточные продукты – 2,7-ди(окт-1-ен-1-ил)бензо[*b*]бензо[4,5]

тиено[2,3-*d*]тиофен и 1,1'-(бензо[*b*]бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен-2,7-диил)бис(октан-1-ол), которые могут быть восстановлены до целевого соединения **C8-ВТВТ-C8**. Показано, что наиболее эффективным способом восстановления кетогрупп до алкана с образованием молекул **C8-ВТВТ** и **C8-ВТВТ-C8** является использование гидрата гидразина, поскольку в этом случае образуется минимальное количество побочных продуктов, а протекание реакции меньше зависит от качества растворителей и реактивов. Кроме того, установлено, что для восстановления монопроизводного **C8-ВТВТ** также подходит метод с использованием алюмогидрида лития, а для получения дизамещенного производного **C8-ВТВТ-C8** можно использовать боргидрид натрия, однако при длительном кипячении реакционной смеси образуется побочный продукт, требующий дополнительного восстановления.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность с.н.с., к.х.н. Г.В. Черкаеву (ИСПМ РАН) за регистрацию спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда проект № 19-73-30028.

ЯМР спектры регистрировали с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Центр исследования полимеров» ИСПМ РАН при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема FFSM-2021-0005).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bronstein H., Nielsen C.B., Schroeder B.C., McCulloch I. *Nat. Rev. Chem.* **2020**, *4*, 66–77. doi 10.1038/s41570-019-0152-9
- Can A., Facchetti A., Usta H. *J. Mater. Chem. C*, **2022**, *10*, 8496–8535. doi 10.1039/d2tc00684g
- Wong M.Y., Zysman-Colman E. *Adv. Mater.* **2017**, *29*, 1605444. doi 10.1002/adma.201605444
- Ma S., Zhang H., Feng K., Guo X. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200222. doi 10.1002/chem.202200222
- Mei J., Diao Y., Appleton A. L., Fang L., Bao Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6724–6746. doi 10.1021/ja400881n
- Wang Y., Zhang J., Zhang S., Huang J. *Polym. Int.* **2021**, *70*, 414–425. doi 10.1002/pi.6095
- Шапошник П.А., Запуниди С.А., Шестаков М.В., Агина Е.В., Пономаренко С.А. *Успехи химии*, **2020**, *89* (12), 1483–1506 / Shaposhnik P.A., Zapunidi S.A., Shestakov M.V., Agina E.V., Ponomarenko S.A. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 1483–1506. doi 10.1070/RCR4973
- Cortizo-Lacalle D., Gozalvez C., Olano M., Sun X., Melle-Franco M., Hueso L.E., Mateo-Alonso A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5902–5905. doi 10.1021/acs.orglett.5b03099
- Nguyen T.P., Roy P., Shim J.H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 8658–8667. doi 10.1039/c7cp07044f
- Minemawari H., Yamada T., Matsui H., Tsutsumi J., Haas S., Chiba R., Kumai R., Hasegawa T. *Nature* **2011**, *475*, 364–367. doi 10.1038/nature10313
- Jiang C. *Crystals*, **2020**, *10*, 727. doi 10.3390/cryst10090727
- Borshchev O.V., Ponomarenko S.A. *Polym. Sci. Ser. C*, **2014**, *56*, 33–48. doi 10.1134/S1811238214010044
- Сизов А.С., Агина Е.В., Пономаренко С.А. *Успехи химии*, **2018**, *87*, 1226–1264 / Sizov A.S., Agina E.V., Ponomarenko S.A. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 1226–1264. doi 10.1070/RCR4839
- He Y., Xu W., Murtaza I., Zhang D., He C., Zhu Y., Meng H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 95149–95155. doi 10.1039/C6RA22999A
- Chaeyoung Y.S., Ho D., Chae W., Earmme T., Kim C., Seo S.-Y. *Synth. Met.* **2022**, *285*, 117022. doi 10.1016/j.synthmet.2022.117173
- Xie P., Liu T., Sun J., Yang J. *Adv. Funct. Mater.* **2022**, *32*, 2200843. doi 10.1002/adfm.202200843
- Borshchev O.V., Sizov A.S., Agina E.V., Bessonov A.A., Ponomarenko S.A. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 885–888. doi 10.1039/c6cc08654c
- Сулейманова А.А., Таланов М.О., Масаев Д.Н., Прудников Н.В., Боршев О.В., Полинская М.С., Скородецкий М.С., Пономаренко С.А., Емельянов А.В., Демин В.А., Фейгин Л.А., Ерохин В.В. *Росс. нано-*

- технол.* **2021**, *16* (6), 787–792.
doi 10.1134/S1992722321060248
19. Prudnikov N.V., Malakhova Y.N., Emelyanov A.V., Borshchev O.V., Skorotetcky M.S., Polinskaya M.S., Peregudova S.M., Barteneva V.M., Demin V.A., Feigin L.A., Chvalun S.N., Ponomarenko S.A., Erokhin V.V. *Phys. Status Solidi RRL*, **2022**, *16*, 2100471.
doi 10.1002/pssr.202100471
 20. Trul A.A., Chekusova V.P., Polinskaya M.S., Kiselev A.N., Agina E.V., Ponomarenko S.A. *Sens. Actuators B Chem.* **2020**, *321*, 128609.
doi 10.1016/j.snb.2020.128609
 21. Anisimov D.S., Chekusova V.P., Trul A.A., Abramov A.A., Borshchev O.V., Agina E.V., Ponomarenko S.A. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 10683.
doi 10.1038/s41598-021-88569-x
 22. Takimiya K., Nakano M., Sugino H., Osaka I. *Synth. Met.* **2016**, *217*, 68–78.
doi 10.1016/j.synthmet.2016.02.018
 23. Takimiya K., Osaka I., Mori T., Nakano M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1493–1502.
doi 10.1021/ar400282g
 24. Ebata H., Izawa T., Miyazaki E., Takimiya K., Ikeda M., Kuwabara H., Yui T., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15732–15733,
doi 10.1021/ja074841i
 25. Elgazzara E., Ozdemirb M., Ustab H., Al-Ghamdic A. A., Dered A., El-Tantawya F., Yakuphanoglu F. *Synth. Met.* **2015**, *210*, 288–296.
doi 10.1016/j.synthmet.2015.10.008
 26. Grigoriadis C., Niebel C., Ruzié C., Geerts Y.H., Floudas G. *J. Phys. Chem. B.* **2014**, *118*, 1443–1451.
doi 10.1021/jp412422e
 27. Yuan Y., Giri G., Ayzner A.L., Zoombelt A.P., Mannsfeld S.C.B., Chen J., Nordlund D., Toney M.F., Huang J., Bao Z. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3005.
doi 10.1038/ncomms4005
 28. Košata B., Kozmik V., Svoboda J., Novotaná Vanák P., Glogarvá M. *Liq. Cryst.* **2003**, *30*, 603–610.
doi 10.1080/0267829031000097484
 29. Amin A. Y., Reuter K., Meyer-Friedrichsen T., Halik M. *Langmuir*, **2011**, *27*, 15340–15344.
doi 10.1021/la203041x
 30. Košata B., Kozmik V., Svoboda J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 645–664.
doi 10.1135/cccc20020645
 31. Poimanova E.Y., Shaposhnik P.A., Anisimov D.S., Zavyalova E.G., Trul A.A., Skorotetcky M.S., Borshchev O.V., Vinnitskiy D.Z., Polinskaya M.S., Krylov V.B., Nifantiev N.E., Agina E.V., Ponomarenko S.A. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2022**, *14*, 16462–16476.
doi 10.1021/acsami.1c24109
 32. Ono A., Suzuki N., Kamimura J. *Synthesis*, **1987**, *8*, 736–738.
doi 10.1055/s-1987-28068
 33. Combe C.M.S., Biniek L., Schroedera C. B., McCulloch I., *J. Mater. Chem. C.* **2014**, *2*, 538–541.
doi 10.1039/C3TC32058H
 34. Li Y., Liu C., Lee M.V., Xu Y., Wang X., Shi Y., Tsukagoshi K. *J. Mater. Chem. C.* **2013**, *1*, 1352–1358.
doi 10.1039/c2tc00384h
 35. Brown H.C., Rao B.C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (24), 6423–6428.
doi 10.1021/ja01533a023
 36. Taber D.F., Stachel S.J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (7), 903–906.
doi 10.1016/s0040-4039(00)91571-5
 37. Nystrom R.F., Berger C.R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (11), 2896–2898.
doi 10.1021/ja01544a075
 38. Brown B.R., White A.M.S. *J. Chem. Soc.* **1957**, *759*, 3755–3757.
doi 10.1039/jr9570003755
 39. Conover L.H., Tarbell D.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72* (8), 3586–3588.
doi 10.1021/ja01164a073
 40. Xie P., Liu T., Sun J., Yang J. *Adv. Funct. Mater.* **2022**, *32*, 220084.
doi 10.1002/adfm.202200843P

Peculiarities of the Ketogroup Reduction in the Synthesis of Mono- and Dialkyl-Substituted Derivatives of Benzo[*b*]Benzo[4,5]-Thieno[2,3-*d*]Thiophene

I. O. Gudkova^a, E. A. Sorokina^a, E. A. Zaborin^a, M. S. Polinskaya^a,
O. V. Borshchev^a, and S. A. Ponomarenko^{a, b, *}

^a*Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials, Russian Academy of Sciences,
ul. Profsoyuznaya, 70, Moscow, 117393 Russia*

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

**e-mail: ponomarenko@ispm.ru*

Received December 10, 2023; revised December 22, 2023; accepted December 24, 2023

Mono- and dioctyl-substituted benzo[*b*]benzo[4,5]-thieno[2,3-*d*]thiophene derivatives, **C8-BTBT** and **C8-BTBT-C8**, have been synthesized, widely used as organic semiconductors for the manufacture of various organic electronics devices. The preparation of target molecules was carried out in 2 stages: acylation of BTBT according to Friedel—Crafts and subsequent reduction of the ketogroup. Since the rate-limiting step in the preparation of such compounds is reduction, various approaches to the reduction of acyl-substituted BTBT derivatives have been investigated and possible mechanisms for these reactions have been proposed. It has been shown that the most effective reduction occurs using hydrazine hydrate.

Keywords: benzo[*b*]benzo[4,5]thieno[2,3-*d*]thiophene, ketone group reduction, Friedel—Crafts acylation reaction, organic semiconductors synthesis

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ. XX¹. 1-[(3,5-ДИФТОРАДАМАНТАН-1-ИЛ)]-3-R-МОЧЕВИНЫ И СИММЕТРИЧНЫЕ ДИМОЧЕВИНЫ

© 2024 г. Б. П. Гладких^a, Д. В. Данилов^a, В. С. Дьяченко^{a, b},
В. В. Бурмистров^a, Г. М. Бутов^{a, b, *}, И. А. Новаков^a

^aФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ,
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

^b«Волжский политехнический институт» (филиал) ФГБОУ ВО ВолгГТУ,
Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а

*e-mail: butov@post.volpi.ru

Поступила в редакцию 04.12.2023 г.

После доработки 18.12.2023 г.

Принята к публикации 20.12.2023 г.

Разработан способ получения (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата из 3,5-дифторадамантан-1 карбоновой кислоты и дифенилфосфорил азиды с использованием на одной из стадий синтеза нового фторирующего агента – реактива Исикавы. Реакцией (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата с алифатическими диаминами и *транс*-4-амино(циклогексилокси)бензойной кислотой синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины и димочевины с выходами 43–96%. Гидролизом (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата в присутствии каталитических количеств DBU получена симметричная 1,3-бис(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина с выходом 47%. Установлено влияние количества атомов фтора в адамантильном заместителе на температуру плавления и липофильность мочевины, что позволяет целенаправленно регулировать эти важные свойства мочевины как потенциальных ингибиторов ферментов.

Ключевые слова: производные адамантана, изоцианат, мочевина, фтор, растворимая эпоксидгидролаза, hsEH

DOI: 10.31857/S0514749224070033, EDN: RCDDRJ

ВВЕДЕНИЕ

Ввиду своего размера и электронной конфигурации, атом фтора является изостером не только атома водорода и метильной группы, но также и неподеленной пары электронов, и в некоторых случаях может заменять карбонильную и нитрильную группу [2]. Неудивительно, что введение атомов фтора стало популярным подходом в медицинской химии [3].

Введение атомов фтора в узловые положения адамантильного фрагмента могут устранить ряд фармакокинетических недостатков соединений, не содержащих таких атомов. Например, быстрый метаболизм *in vivo* адамантилсодержащих ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы (sEH) [4] уреидного типа и их структурных аналогов [5, 6] связан с быстрым метаболизмом узловых положений адамантана под действием цитохромов P450 [7]. Соединения, содержащие в своей структуре 3-фтор-адамантильный (рис. 1, А) или 3,5,7-трифторада-

¹Сообщение XIX см. [1].

мантильный фрагмент (рис. 1, **B**), были в первой группе кандидатов на клинические исследования блокаторов sEH, так как обладали меньшей активностью по сравнению с нефторированным аналогом (рис. 1, **C**) [8]. Однако в качестве основного кандидата было выбрано соединение **AR9281** (рис. 1, **C**), содержащее незамещенный адамантильный заместитель. Хотя ингибирующая активность **AR9281** была в 7 раз выше, чем 3-фторадамантильного (**A**) аналога, и в 15 раз выше, чем 3,5,7-трифторадамантильного (**B**) аналога, проблемы с быстрым метаболизмом в итоге привели к провалу испытаний.

В другом исследовании, посвященном разработке антагонистов рецептора P2X₇ на основе адамантилсодержащих бензамидов (рис. 2), проводилось всестороннее сравнение свойств соединений при последовательной замене всех атомов водорода в узловых положениях адамантильного фрагмента на атомы фтора (рис. 2, **D**, **E**, **H**) [9]. Установлено, что соединение, содержащее 3,5,7-триметиладамантильный фрагмент (рис. 2, **H**), в 4-8 раз более стабильно в различных органах и тканях и в 5-8 раз более устойчиво к действию цитохромов CYP1A2, CYP2C9 и CYP2C19, чем незамещенный аналог. Однако, как и в случае ингибиторов hsEH, наблю-

далось снижение активности более чем в 3 раза при переходе от незамещенного адамантильного заместителя к 3,5,7-трифторадамантильному (**H**).

Таким образом, введение атомов фтора в адамантильный фрагмент позволяет регулировать фармакокинетические параметры молекулы и ее биологическую активность. В связи с этим представляет интерес синтез и исследование свойств соединений, содержащих от 2 и более атомов фтора в узловых положениях адамантана. Ранее нами были получены 1,3-дизамещенные мочевины и симметричные димочевины, содержащие 3-фторадамантильный фрагмент [10, 11]. Такие мочевины проявили в отношении sEH очень высокую ингибирующую активность, значения которой для некоторых соединений находились за пределами измерений в 0.04 нмоль/л. В связи с этим данная работа посвящена синтезу и исследованию свойств симметричных мочевины и димочевина, содержащих 3,5-дифторадамантильный заместитель.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Используемая в работе схема синтеза целевых соединений, основанная на последовательном окислении адамантильной группы в узловых поло-

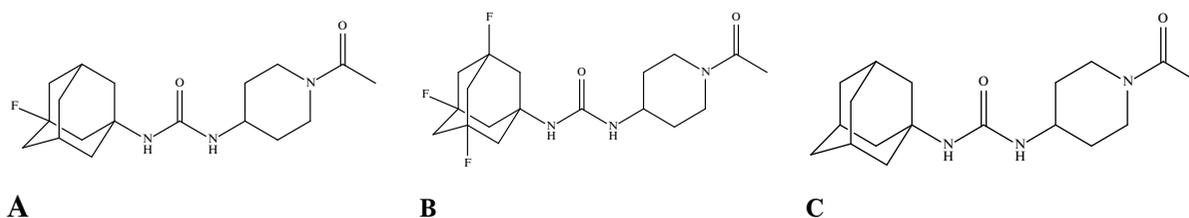


Рис. 1. 1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-3-адамантан-1-илмочевина (**A**) и ее фторированные аналоги (**B**, **C**) — соединения — кандидаты на клинические исследования

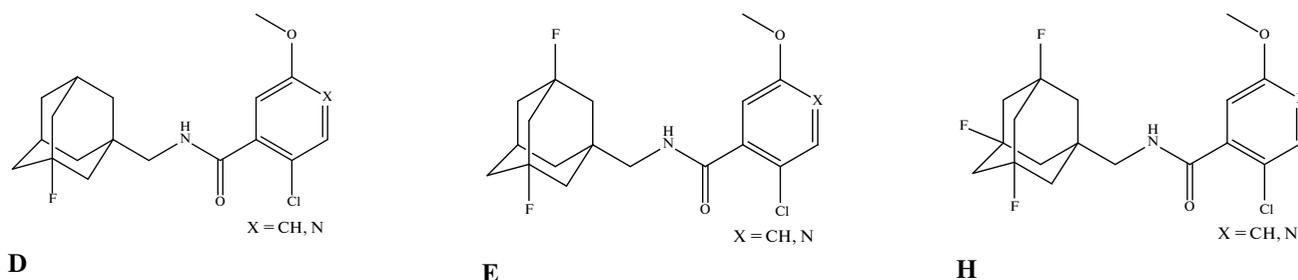


Рис. 2. Структуры антагонистов рецептора P2X₇, содержащих адамантильный заместитель

жениях и ее дальнейшего фторирования, опирается на метод из литературы [9, 12], однако имеет ряд усовершенствований. Прежде всего, фторирующий реагент трифторид диэтиламиносеры (DAST), который требовал предварительного охлаждения реакционной массы до -78°C , был заменен на *N,N*-диэтил-1,1,2,3,3,3-гексафторпропиламин (реагент Исикавы), что позволило проводить реакцию в мягких условиях.

На первой стадии 3-фтор(адамantan-1-ил)карбоновую кислоту (**1**) окисляли перманганатом калия в щелочной среде до [3-фтор-5-гидрокси(адамantan-1-ил)]карбоновой кислоты (**2**) (схема 1). Хотя выход на данной стадии составляет 45%, нам удалось разделить продукт реакции от примеси исходной кислоты **1**. Метод разделения основан на различной растворимости соединений **1** и **2** в системе этилацетат–метанол (20 : 1). Продукт реакции выпадал в осадок при концентрировании раствора и затем доочищался перекристаллизацией, а оставшаяся в растворе кислота **1** затем повторно вводили в реакцию окисления.

Полученную кислоту **2** действием реагента Исикавы (смесь *N,N*-диэтил-(1,1,2,3,3,3-гек-

сафлорпропил)амина и *N,N*-диэтил-(*E*)-пентафторпропенамина) переводили в фторангидрид 3,5-дифтор(адамantan-1-ил)карбоновой кислоты (**3**), (схема 2), который без выделения и очистки гидролизовали до 3,5-дифтор(адамantan-1-ил)карбоновой кислоты (**4**).

Обработкой кислоты **4** эквимольными количествами дифенилфосфорилиазида (DPPA) и эквимольным количеством триэтиламина был синтезирован (3,5-дифторадамantan-1-ил)изоцианат (**5**) с выходом 86% (схема 3).

Для синтеза 1,3-дизамещенных димочевин **7a–i** из изоцианата **5** были выбраны алифатические диамины **6a–i** (схема 4), а также амин, на основе которого ранее получены наиболее активные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы человека [4] – *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойная кислота (**6j**, схема 5). Ингибирующая активность димочевин в отношении sEH неоднократно подтверждалась ранее [6].

Характеристики синтезированных 1,3-дизамещенных димочевин **7a–k** и мочевины **7j–k** представлены в таблице.

Схема 1

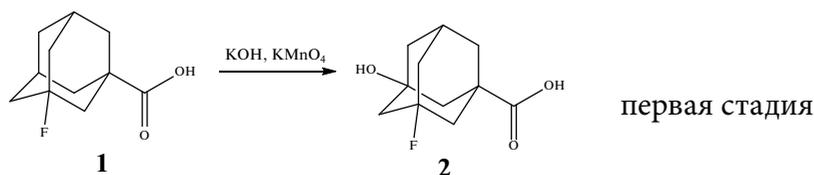


Схема 2

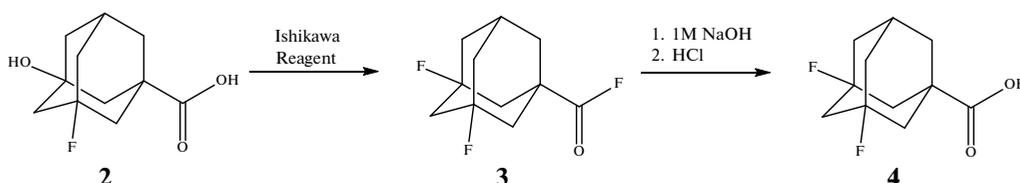


Схема 3

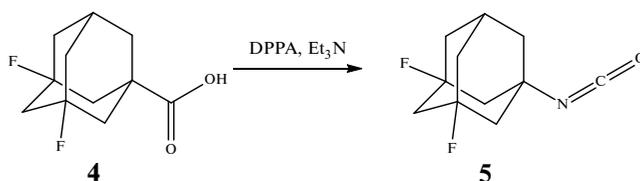
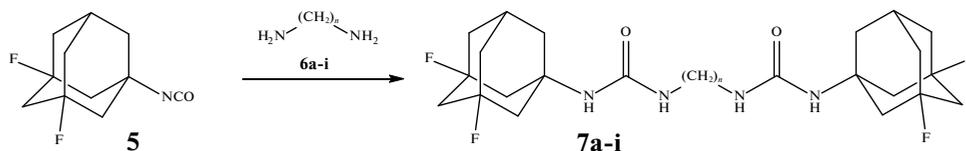


Схема 4


$n = 2$ (7a); $n = 3$ (7b); $n = 4$ (7c); $n = 5$ (7d); $n = 6$ (7e); $n = 7$ (7f); $n = 8$ (7g); $n = 9$ (7h); $n = 10$ (7i)

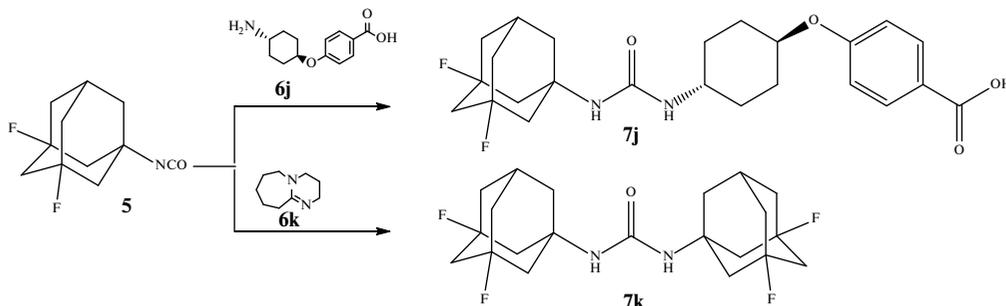
Схема 5


Таблица. Коэффициенты липофильности, температура плавления и выходы синтезированных соединений 7a–k

Соединение	n	Mr	logP*	$t_{пл}$, °C	Выход, %
7a	2	486	4.24	329–330	96
7b	3	500	4.51	261–262	67
7c	4	514	4.78	251–252	43
7d	5	528	5.29	254–255	60
7e	6	542	5.79	234–235	66
7f	7	556	6.30	245–246	64
7g	8	570	6.80	256–257	72
7h	9	584	7.31	193–194	73
7i	10	598	7.82	164–165	72
7j		448	4.79	301–302	72
7k		400	4.81	246–247	47

* Рассчитан с помощью программы Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>) © Molinspiration Cheminformatics.

Структуру полученных соединений подтверждали методами ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C , ^{19}F , и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H соединений 7b–i химический сдвиг протонов NH, расположенных ближе к алмазному фрагменту, находится в области 5.91 ± 0.1 м.д. и смещается в более

сильное поле с увеличением спейсера между мочевиными группами. Сигнал протонов NH, связанных с метиленовыми мостиками $-(\text{CH}_2)_n-$ между мочевиными группами, также уходит в более сильное поле по мере увеличения n (от 5.76 м.д. для $n = 2$ до 5.72 м.д. для $n = 10$).

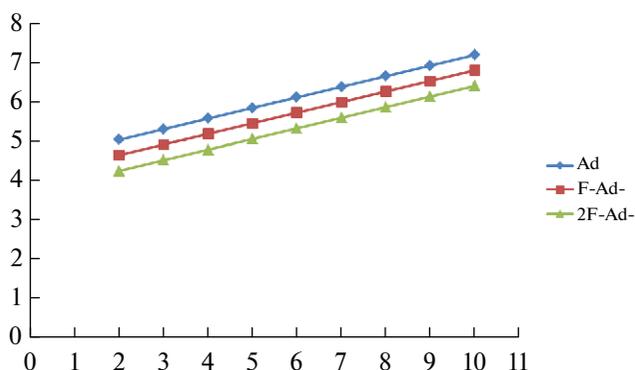


Рис. 3. Зависимость $\log P$ (ось Y) от числа метиленовых мостиков n (ось X) в димочевинах при различном содержании атомов фтора в алмазительном заместителе

В спектрах ЯМР ^{19}F атомы фтора в алмазительном фрагменте соединений **7a–k** характеризуются сигналом в области -134.97 ± 0.05 м.д. Ранее это наблюдалась и для других классов соединений (кислоты, эфиры, амиды и амины), содержащие 3,5-дифторадамантительный заместитель [9].

Рассчитанный коэффициент липофильности $\log P$ для димочевин **7a–i** находится в пределах 4.24–7.82. Значения липофильности снижаются на 0.2 единицы при введении каждого последующего атома фтора в молекулу. Так коэффициент липофильности 1,1'-(этан-1,2-диил)бис(3-(алмазтан-1-ил)мочевин) равен 5.03 [13], 1,1'-(этан-1,2-диил)бис(3-(3-фторадамантан-1-ил)мочевин) — 4.64 [11], а 1,1'-(этан-1,2-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевин) составляет 4.24. На рис. 3 представлены теоретические зависимости $\log P$ от числа метиленовых мостиков n в димочевинах. Из рис. 3 видно, что значения $\log P$ снижаются при последовательном введении атомов фтора, что будет, вероятно, способствовать увеличению растворимости соединений в воде.

Температуры плавления димочевин **6a–i** находятся в пределах 164–330 °С. При изменении длины n метиленового спейсера, связывающего мочевинные группы, от 2 до 3 метиленовых звеньев температура плавления снижается на 68 °С. При $n = 3–8$ температура плавления практически не изменяется и составляет 251 ± 16 °С, а при увеличении n до 9 и 10 наблюдается снижение температуры плавления на 63 и 29 °С соответственно.

Как видно из рис. 4, с введением второго атома фтора температура плавления мочевин увеличивается по сравнению с аналогами, содержащими один атом фтора, с общей тенденцией снижения при увеличении длины метиленовых мостиков.

Защита узловых положений алмазтана атомами фтора, вероятно, будет способствовать метаболической устойчивости и снижению образования метаболитов в организме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2), 1,2-диаминоэтан ($\geq 99\%$, CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан ($\geq 99\%$, CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан ($\geq 97\%$, CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4), 1,9-диаминононан (98%, CAS 646-24-2), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; *N,N*-диэтил-1,1,2,3,3,3-гексафторпропиламин (CAS 309-88-6) производства фирмы «Fluorochem» использовали без очистки. *транс*-4-Амино-(циклогексилокси)бензойная кислота получена по методике из литературы [4].

Строение полученных соединений подтверждали методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F -спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975»

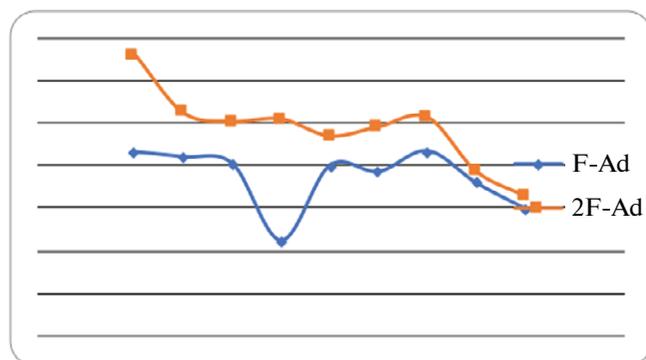


Рис. 4. Зависимость температуры плавления от числа метиленовых мостиков n в димочевинах при различном содержании атомов фтора в алмазительном заместителе F-Ad [11]

(Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F записывали на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО- d_6 ; калибровали по остаточным сигналам растворителя. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

3-Фтор-5-гидрокси(адамantan-1-ил)карбоновая кислота (2). К раствору 3.1 г (55 ммоль) КОН в 300 мл воды добавляли 8.0 г (50 ммоль) KMnO_4 . После нагревания полученного раствора до 50°C порционно прибавляли 10 г (50 ммоль) 3-фтор(адамantan-1-ил)карбоновой кислоты (**1**). Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали при этой температуре в течение 5 ч. После охлаждения добавляли 6 н. соляную кислоту до pH 8.0–9.0, а затем гидросульфит натрия. Выпавшую непрореагировавшую кислоту **1** отфильтровывали, фильтрат насыщали хлоридом натрия. Продукт дважды экстрагировали смесью растворителей (этилацетат–метанол, 20 : 1) с последующим отделением и концентрированием органического слоя. Выпавший осадок–сырец содержал 85% целевого продукта **2**, 8% исходной кислоты **1** и 7% 3-гидрокси(адамantan-1-ил)карбоновой кислоты. Чистую кислоту **2** получали перекристаллизацией сырца из этанола. Выход 4.86 г (22.7 ммоль, 45%). Непрореагировавшую кислоту **1** повторно вводили в реакцию окисления с получением еще 4.75 г (22.2 ммоль, 44%) кислоты **2**. Т.пл. $140\text{--}141^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 214 (38.0%, [M]), 196 (12.0%, [M-F] $^+$), 169 (100%, [M-COON] $^+$), 152 (16.0%, [Ad-F] $^+$). Найдено, %: C 61.70; H 7.10. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FO}_3$. Вычислено, %: C 61.67; H 7.06. M 214.24.

3,5-Дифтор(адамantan-1-ил)карбоновая кислота (4). К раствору 16.5 г (0.074 моль) реагента Исикавы в 100 мл дихлорметана в течение 1 ч при температуре $0\text{--}5^\circ\text{C}$ и перемешивании порционно прибавляли 3-фтор-5-гидрокси-1-адамантилкарбоновую кислоту (**2**) (8 г, 0.037 моль). Затем после добавления кислоты **2** реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 ч. После чего органический слой упаривали, концентрируя полученный фторангидрид **3**. Полученный фторангидрид без выделения и очист-

ки суспендировали в 1 М водном растворе NaOH (100 мл) и перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Полученный раствор промывали дихлорметаном (100 мл) и подкисляли соляной кислотой до pH 1.0. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (200 мл) и сушили. Далее кислоту **4** перекристаллизовывали из системы этилацетат–гексан. Выход 5.6 г (выход 70%), белые кристаллы, т.пл. $162\text{--}163^\circ\text{C}$ ($161\text{--}163^\circ\text{C}$ [9]). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 216 (20.0%, [M] $^+$), 171 (100%, [M-COON] $^+$), 151 (15.0%, [AdF] $^+$). Найдено, %: C 61.19; H 6.59. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.10; H 6.53. M 216.10.

(3,5-Дифторадамantan-1-ил)изоцианат (5). К смеси 5.0 г (0.023 моль) 3,5-дифтор(адамantan-1-ил)карбоновой кислоты (**3**) и 2.3 г (0.023 моль) триэтиламина в 50 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 6.3 г (0.023 моль) дифенилфосфорлазида при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 мин до полного прекращения выделения азота. Толуол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 4.2 г (86%), белые кристаллы, т.пл. $148\text{--}149^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 213 (100%, [M] $^+$), 171 (48.0%, [M-NCO] $^+$). Найдено, %: C 61.99; H 6.19; N 6.61. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C 61.96; H 6.15; N 6.59. M 213.10.

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(3-(3,5-дифторадамantan-1-ил)мочевина) (7a). К 0.2 г (0.94 ммоль) (3,5-дифторадамantan-1-ил)изоцианата (**5**) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.028 г (0.47 ммоль) 1,2-диаминоэтана (**6a**) и 0.15 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1 н. HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.218 г (96%), т.пл. $329\text{--}330^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.03 с (2H, 2 NHС), 5.76 с (2H, 2 NHСH $_2$), 2.98–2.87 м (4H, 2 NHСH $_2$), 2.42–1.34 м (26H, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 157.54, 94.28 д (J 14.6 Гц), 92.43 д (J 14.7 Гц), 54.02 т (J 13.0 Гц), 47.26 т (J 19.2 Гц), 46.43–45.25 м, 29.18 т (J 11.3 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: -134.94 (4F).

Найдено, %: С, 59.29; Н 7.10; N 11.58. $C_{24}H_{34}F_4N_4O_2$.
Вычислено, %: С 59.25; Н 7.04; N 11.52. *M* 486.26.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7b). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.035 г 1,3-диаминопропана (**6b**). Выход 0.157 г (67%), т.пл. 261–262 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.97 с (2Н, NH С), 5.74 т (2Н, J 5.9 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.93 к (4Н, J 6.3 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.57–1.54 м (26Н, 2 Ad), 1.38 п (2Н, J 6.7 Гц, $CH_2CH_2CH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 157.53, 94.29 д (J 14.5 Гц), 92.44 д (J 14.6 Гц), 53.99 т (J 13.1 Гц), 47.27 т (J 19.0 Гц), 46.61–45.57 м, 36.71, 29.18 т (J 11.3 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: –134.92 (4F). Найдено, %: С 59.98; Н 7.24; N 11.17. $C_{25}H_{36}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 59.99; Н 7.25; N 11.19. *M* 500.28.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7c). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.041 г 1,4-диаминобутана (**6c**). Выход 0.103 г (43%), т.пл. 251–252 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.90 с (2Н, NH С), 5.74 т (2Н, J 5.7 Гц, $NHCH_2$), 2.92 к (4Н, J 5.7 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.41–1.61 м (26Н, Ad), 1.30 к (4Н, J 3.2 Гц, 2 $NHCH_2CH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 156.98, 93.82 д (J 14.5 Гц), 91.97 д (J 14.6 Гц), 53.51 т (J 13.0 Гц), 46.80 т (J 19.0 Гц), 46.08–44.73 м, 38.59, 28.73 т (J 11.4 Гц), 27.53. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: –134.95 (4F). Найдено, %: С 60.70; Н 7.47; N 10.93. $C_{26}H_{38}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 60.68; Н 7.44; N 10.89. *M* 514.29.

1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7d). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.047 г 1,5-диаминопентана (**6d**). Выход 0.148 г (60%), т.пл. 254–255 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.90 с (2Н, 2 NH С), 5.73 с (2Н, 2 $NHCH_2$), 3.00–2.84 м (4Н, 2 $NHCH_2$), 2.43–1.59 м (26Н, Ad), 1.32 п (4Н, J 7.3 Гц 2 $CH_2CH_2CH_2$), 1.26–1.12 м (2Н, $CH_2CH_2CH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 157.45, 94.28 д (J 14.7 Гц), 92.43 д (J 14.4 Гц), 53.96 т (J 13.0 Гц), 47.27 т (J 19.0 Гц), 46.54–45.76 м, 30.10, 29.19 т (J 11.3 Гц), 24.27. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: –134.94 (4F). Найдено, %: С 61.39; Н 7.66; N 10.64. $C_{27}H_{40}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 61.35; Н 7.63; N 10.60. *M* 528.31.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7e). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.055 г 1,6-диаминогексана (**6e**). Выход 0.168 г (66%), т.пл. 234–235 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.89 с (2Н, 2 NH С), 5.72 т (J 5.6 Гц, 2Н, 2 $NHCH_2$), 2.92 к (4Н, J 6.2 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.41–1.41 м (26Н, Ad), 1.38–1.14 м (8Н, Alk). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 157.45, 94.29 д (J 14.6 Гц), 92.44 д (J 14.6 Гц), 53.96 т (J 13.1 Гц), 47.26 т (J 19.0 Гц), 46.52–45.66 м, 39.17, 30.35, 29.19 т (J 11.3 Гц), 27.38, 26.58, 26.30, 25.94. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: –134.93 (4F). Найдено, %: С 61.99; Н 7.82; N 10.34. $C_{28}H_{42}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 61.97; Н 7.80; N 10.32. *M* 542.32.

1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7f). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.061 г 1,7-диаминогептана (**6f**). Выход 0.167 г (64%), т.пл. 245–246 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.87 с (2Н, 2 NH С), 5.70 т (2Н, J 5.6 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.92 к (4Н, J 6.5 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.43–1.42 м (26Н, Ad), 1.38–1.13 м (10Н, Alk). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 157.44, 94.28 д (J 14.8 Гц), 92.43 д (J 14.6 Гц), 53.96 т (J 13.0 Гц), 47.26 т (J 19.1 Гц), 46.45–45.47 м, 39.22, 30.34, 29.30, 29.19, 29.08, 28.97, 26.86. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: –134.94 (4F). Найдено, %: С 62.60; Н 7.99; N 10.10. $C_{29}H_{44}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 62.57; Н 7.97; N 10.06. *M* 556.34.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7g). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.067 г 1,8-диаминооктана (**6g**). Выход 0.192 г (72%), т.пл. 256–257 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.88 с (2Н, 2 NH С), 5.71 т (2Н, J 5.7 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.92 к (4Н, J 6.4 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.41–1.42 м (26Н, Ad), 1.40–1.12 м (12Н, Alk). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 157.44, 94.28 д (J 14.5 Гц), 92.43 д (J 14.6 Гц), 53.96 т (J 13.0 Гц), 47.27 т (J 19.0 Гц), 46.59–45.61 м, 39.22, 30.37, 29.21, 29.13 т (J 11.3 Гц), 26.80. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: –134.95 (4F). Найдено, %: С 63.17; Н 8.16; N 9.84. $C_{30}H_{46}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 63.14; Н 8.12; N 9.82. *M* 570.36.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7h). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.074 г 1,9-диами-

нонона (**6h**). Выход 0.201 г (73%), т.пл. 193–194 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 5.89 с (2H, 2 NHС), 5.72 т (2H, J 5.7 Гц, 2 NHCH₂), 2.92 к (4H, J 6.4 Гц, 2 NHCH₂), 2.42–1.40 м (26H, Ad), 1.38–1.16 м (14H, Alk). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 157.45, 94.27 д (J 14.7 Гц), 92.42 д (J 14.8 Гц), 53.96 т (J 13.1 Гц), 47.27 т (J 18.9 Гц), 46.50–45.57 м, 39.21, 30.39, 29.48, 29.16, 26.83. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: –134.96 (4F). Найдено, %: С 63.70; Н 8.30; N 9.60. C₃₁H₄₈F₄N₄O₂. Вычислено, %: С 63.68; Н 8.27; N 9.58. M 584.37.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7i). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.08 г 1,10-диаминодекана (**6i**). Выход 0.202 г (72%), т.пл. 164–165 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 5.96 с (2H, 2 NHС), 5.74 т (2H, J 5.66 Гц, 2 NHCH₂), 2.88 т (4H, J 6.8 Гц, NHCH₂), 2.39–1.57 м (26H, Ad), 1.36–1.09 м (16H, Alk). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 157.78, 94.41 д (J 14.6 Гц), 92.56 д (J 14.6 Гц), 53.94 т (J 13.1 Гц), 47.11 т (J 19.0 Гц), 46.27–45.70 м, 30.08, 29.24, 29.07, 29.03, 26.63. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: –134.79 (4F). Найдено, %: С 64.21; Н 8.44; N 9.40. C₃₂H₅₀F₄N₄O₂. Вычислено, %: С 64.19; Н 8.42; N 9.36. M 598.39.

4-((4-(3-(3,5-Дифторадамантан-1-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойная кислота (7j). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.331 г *транс*-4-(циклогексил)окси)бензойной кислоты (**6j**). Выход 0.302 г (72%), т.пл. 301–302 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 12.59 с (1H, COOH), 7.93–7.79 м (2H, 2 СНССООН), 7.07–6.95 м (2H, СНС(О)СН), 4.52–4.32 м (1H, ОСН), 3.06 с (1H, NHСН), 2.43–0.97 м (21H, Ad + Су). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 167.39, 161.33, 156.55, 131.83, 123.29, 115.57, 94.25 д (J 14.5 Гц), 92.40 д (J 14.8 Гц), 74.25, 53.97 т (J 13.0 Гц), 48.66, 47.33 т (J 17.8 Гц), 46.46–45.59 м, 29.32, 29.11 д (J 11.5 Гц), 28.29. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: –134.99 (4F). Найдено, %: С 64.29; Н 6.30; N 6.28. C₂₄H₃₀F₂N₂O₄. Вычислено, %: С 64.27; Н 6.74; N 6.25. M 448.22.

1,3-Бис(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина (7k). К 0.2 г (0.93 ммоль) изоцианата **5** в 5 мл водного ТГФ (содержание воды 5%) добавляли 20 мкл (0.13 ммоль) 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (**DBU**).

Смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч, добавляли 5 мл 1 н. HCl и перемешивали 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.152 г (47%), белое твердое вещество, т.пл. 246–247 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 5.83 с (2H, NHС), 2.42–1.38 м (26H, 2 Ad). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 156.46, 94.23 д (J 14.7 Гц), 92.38 д (J 14.7 Гц), 53.97 т (J 13.1 Гц), 47.23 т (J 19.0 Гц), 46.10–45.65 м, 39.23, 29.17 т (J 11.4 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: –135.02 (4F). Найдено, %: С 63.02; Н 7.02; N 6.97. C₂₁H₂₈F₄N₂O. Вычислено, %: С 62.99; Н 7.05; N 7.00. M 400.46.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан способ получения (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата из 3,5-дифторадамантан-1-карбоновой кислоты и дифенилфосфорилзида с использованием на одной из стадий синтеза нового фторирующего агента – реактива Исикавы. Реакцией (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата с алифатическими диаминами и *транс*-4-амино(циклогексил)окси)бензойной кислотой синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины и димочевины с выходами 43–96%. Гидролизом (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата в присутствии каталитических количеств DBU была получена симметричная 1,3-бис(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина с выходом 47%. Установлено влияние числа атомов фтора в адамантильном заместителе на температуру плавления, липофильность и водорастворимость мочевины, что позволяет целенаправленно регулировать эти важные свойства мочевины как потенциальных ингибиторов ферментов. При увеличении числа атомов фтора в адамантильном заместителе липофильность молекулы снижается. Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20123).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Борис Павлович Гладких,
ORCID: 0000-0001-6271-0479

Владимир Сергеевич Дьяченко,
ORCID: 000-0002-6209-7106

Дмитрий Владимирович Данилов,
ORCID: 0000-0001-8734-2617

Владимир Владимирович Бурмистров,
ORCID: 0000-0002-8547-9166

Геннадий Михайлович Бутов,
ORCID: 0000-0002-0839-4513

Иван Александрович Новаков,
ORCID: 0000-0002-0980-6591

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Burmistrov V.V., Kuznetsov Y.P., Novikov V.V., Abbas Saef M.H., Davidenko A.V., Vernigora A.A., Butov G.M. *Russ J. Org Chem.* **2024**, *60*, 403–409. doi 10.1134/S1070428024030059
- Meanwell N.A. *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 5822–5880. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01788
- Richardson P. *Expert Opin. Drug Discov.*, **2021**, *16*, 1261–1286. doi 10.1080/17460441.2021.1933427
- Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
- Codony S., Valverde E., Leiva R., Brea J., Loza M.I., Morisseau C., Hammock B.D., Vázquez S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 115078. doi 10.1016/j.bmc.2019.115078
- Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Дьяченко В.С. *ЖОрХ*, **2017**, *53*, 965–968 [Burmistrov, V.V., Butov, G.M., D'yachenko, V.S. *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, **2017**, *53*, 977–980]. doi 10.1134/S107042801707003X
- Lee K.S.S., Liu J.-Y., Wagner K.M., Pakhomova S., Dong H., Morisseau C., Fu S.H., Yang J., Wang P., Ulu A., Mate C.A., Nguyen L.V., Hwang S.H., Edin M.L., Mara A.A., Wulff H., Newcomer M.E., Zeldin D.C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 7016–7030. doi 10.1021/jm500694p
- Anandan S.-K., Webb H.K., Chen D., Wang Yi-X. (J.), Aavula B.R., Cases S., Cheng Yi., Do Z.N., Mehra U., Tran V., Vincelette J., Waszczuk J., White K., Wong K.R., Zhang Le-N., Jones P.D., Hammock B.D., Patel D.V., Whitcomb R., MacIntyre D.E., Sabry J., Gless R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 983–988. doi 10.1016/j.bmcl.2010.12.042
- Wilkinson Sh.M., Barron M.L., O'Brien-Brown J., Janssen B., Stokes L., Werry E.L., Chishty M., Skarratt K K., Ong J.A., Hibbs D.E., Vugts D.J., Fuller S., Windhorst A.D., Kassiou M. *ACS Chem. Neurosci.*, **2017**, *8*, 2374–2380. doi 10.1021/acschemneuro.7b00272
- Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН. Сер. хим.*, **2022**, *1*, 107–113. [Danilov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed. (Engl. Transl.)*, **2022**, *1*, 107–113.] doi 10.1007/s11172-022-3383-8
- Гладких Б.П., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН. Сер. хим.*, **2022**, *9*, 1998–2005. [Gladkikh B.P., Danilov D.V., Dyachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed. (Engl. Transl.)*, **2022**, *9*, 1998–2005.] doi 10.1007/s11172-022-3620-1
- Jasys V. J., Lombardo F., Appleton T.A., Bordner J., Ziliox M., Volkmann R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *3*, 466–473. doi 10.1021/ja992652x
- Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Питушкин Д.А., Морисье К., Хэммок Б.Д., *Изв. АН. Сер. хим.*, **2015**, *64*, 1569–1575 [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V., Pitushkin D.A., Morisseau C., Hammock B.D., *Russ. Chem. Bull.*, **2015**, *64*, 1569–1575]. doi 10.1007/s11172-015-1043-y

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and Their Isosteric Analogues Containing Polycyclic Fragments: XX. 1-[(3,5-Difluoroadamantan-1-yl)]-3-R-Ureas and Symmetric Diureas

**B. P. Gladkikh^a, D. V. Danilov^a, V. S. Dyachenko^b, V. V. Burmistrov^a,
G. M. Butov^{a, b, *}, and I. A. Novakov^a**

^aVolgograd State Technical University (VSTU), prosp. Lenina 28, Volgograd, 400005 Russia

^bVolzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, ul. Engelsa 42a, Volzhsky, 404121 Russia

*e-mail: butov@post.volpi.ru

Received December 4, 2023; revised December 18, 2023; accepted December 20, 2023

A method has been developed for the production of (3,5-difluoroadamantan-1-yl) isocyanate from 3,5-difluoroadamantan-1 carboxylic acid and diphenylphosphoryl azide, using a new fluorinating agent, the Ishikawa reagent, at one of the synthesis stages. Reaction of (3,5-difluoroadamantan-1-yl)isocyanate with aliphatic diamines and trans-4-amino(cyclohexyloxy)A series of 1,3-disubstituted urea and dimourea with yields of 43-96% was synthesized with benzoic acid. By hydrolysis of (3,5-difluoroadamantan-1-yl)isocyanate in the presence of catalytic amounts of DBU, a symmetrical 1,3-bis(3,5-difluoroadamantan-1-yl) was obtained urea with a yield of 47%. The influence of the number of fluorine atoms in the adamantane substituent on the melting temperatures and lipophilicity of urea has been established, which makes it possible to purposefully regulate these important properties of urea as potential enzyme inhibitors.

Keywords: adamantane derivatives, isocyanate, urea, fluorine, soluble epoxide hydrolase, hSEH

ВОЗМОЖНЫЕ СКЕЛЕТНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ПИРИДИНА И ФОСФИНИНА ПРИ ИХ ТЕРМИЧЕСКОЙ ИЗОМЕРИЗАЦИИ

© 2024 г. О. Б. Томилин, Л. В. Фомина, Е. В. Родионова*

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарева,
Россия, 430005 Саранск, ул. Большевикская, 68
*e-mail: rodionova_j87@mail.ru

Поступила в редакцию 30.11.2023 г.

После доработки 10.12.2023 г.

Принята к публикации 12.12.2023 г.

Исходя из свойств сопряженной системы p -электронов в циклических полиенах, найдены возможные пространственные структуры переходных состояний реакций термической изомеризации пиридина и фосфинина в бескислородной атмосфере. Существование переходных состояний обуславливается различными уровнями стабилизационного эффекта сопряжения p -электронов. Определение пространственных и электронных характеристик переходных состояний пиридина и фосфинина проводили методом DFT/B3LYP/6-31G*. Построены схемы и рассчитаны потенциальные барьеры реакций термической изомеризации пиридина и фосфинина. Исследование реакционной способности пиридина и фосфинина в процессах термической изомеризации показало снижение степени ароматичности фосфинина по сравнению с пиридином.

Ключевые слова: фосфинин, пиридин, сопряжение, молекулярные графы, основное состояние, переходное состояние, потенциальный барьер, термическая изомеризация

DOI: 10.31857/S0514749224070044, EDN: RBUIHP

ВВЕДЕНИЕ

При исследовании кинетики химических реакций и реакционной способности молекул возникает проблема поиска переходных состояний. Разработан метод [1] прогнозирования возможных пространственных структур переходных состояний [N]-аннуленов, основанный на разбиении сопряженной системы электронов исходной молекулы на подсистемы различной протяженности. Суммарный стабилизирующий эффект совокупности образовавшихся сопряженных подсистем меньше, чем стабилизирующий эффект исходной сопряженной системы. Однако он оказывается достаточным, чтобы реализовалось то или иное переходное состояние. Предложенный метод успешно использовался для описания реакций термической изомеризации бензола и циклооктатетраена [1, 2]. Соответствие

полученных [1, 2] теоретических результатов и экспериментальных данных стимулирует дальнейшую проверку указанного метода на примере гетероциклических ароматических соединений, а именно пиридина и фосфинина.

К настоящему времени методы получения и физико-химические свойства пиридина и фосфинина хорошо изучены. Однако сравнение относительной ароматичности этих гетероциклов остается актуальным вопросом для обсуждения.

Известно, что ароматические свойства соединения определяются совокупностью структурных, энергетических и магнитных характеристик — критериев ароматичности, наиболее информативными из которых являются величина альтернирования связей, резонансная энергия стабилизации (RE)

и ядерно-независимый химический сдвиг (NICS). [3, 4] Для оценки ароматичности молекул с сопряженными π -связями [3, 4] был разработан критерий ароматичности, основанный на статистическом анализе отклонений в порядках связей. Рассчитанные [3, 4] индексы бензола (100), пиридина (86) и фосфинина (74) свидетельствует о снижении ароматичности в указанном ряду соединений. Применение в качестве критерия ароматичности величины резонансной энергии стабилизации (RE), рассчитанной ранее [5, 6], приводят к противоположному результату при сравнительной оценке степени сопряжения и ароматичности пиридина и фосфинина. По данным [5], величины RE бензола, пиридина и фосфинина соответственно равны 33.35; 30.82 и 31.48 ккал/моль. Значения RE, полученные ранее [6], составляют 107 кДж/моль для пиридина и 109 кДж/моль для фосфинина. Сопоставление величин RE, представленных в [5, 6], свидетельствует об уменьшении ароматичности в ряду бензол > фосфинин > пиридин.

Также рассчитаны [5] значения NICS, которые для бензола, пиридина и фосфинина равны -7.4 ; -6.3 ; -6.4 , соответственно. Отрицательные величины NICS подтверждают ароматический характер указанных соединений. Однако сравнение NICS пиридина и фосфинина между собой, по мнению авторов [5], не является корректным.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что использование различных критериев приводит к неоднозначным или противоречивым выводам о влиянии гетероатомов на эффекты сопряжения в молекулах пиридина и фосфинина. Для прояснения указанного вопроса в настоящей работе проведено исследование процессов термической изомеризации пиридина C_5H_5N и фосфинина C_5H_5P в инертной среде. Поскольку термодинамическая устойчивость молекулярных

систем C_5H_5N и C_5H_5P к скелетной изомеризации под действием температуры усиливается имеющимся π -электронным сопряжением, реакционную способность пиридина и фосфинина в реакциях термической изомеризации можно рассматривать в качестве степени ароматичности исследуемых гетероциклов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы и модели

Согласно данным [1], для бензола можно построить 6 изоспектральных молекулярных графов, которые отличаются числом L инверсии знака в структуре нижней связывающей молекулярной орбитали сопряженной системы p -электронов. В образующихся изоспектральных графах реализуется четное число ребер L с величиной связанности -1 ($L = 0, 2, 4, 6$). На рис. 1 показан пример базового и молекулярного графов [6]-аннулена. Ребра с отрицательными значениями связанности в базовом графе показаны пунктирными линиями. Соединение ребрами с положительными величинами связанности «висячих» вершин базового графа генерирует замкнутый молекулярный изоспектральный граф.

В случае гетероциклических аналогов бензола каждый базовый изоспектральный граф с заданным L ($L \geq 2$) может порождать несколько структур, отличающихся расположением гетероатома. Таким образом, для молекул пиридина и фосфинина можно построить 12 различных изоспектральных молекулярных графов (рис. 2).

Каждому плоскому изоспектральному молекулярному графу (рис. 2) соответствует неплоское пе-

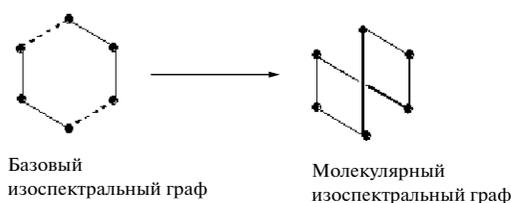


Рис. 1. Пример изоспектральных графов для [6]-аннулена

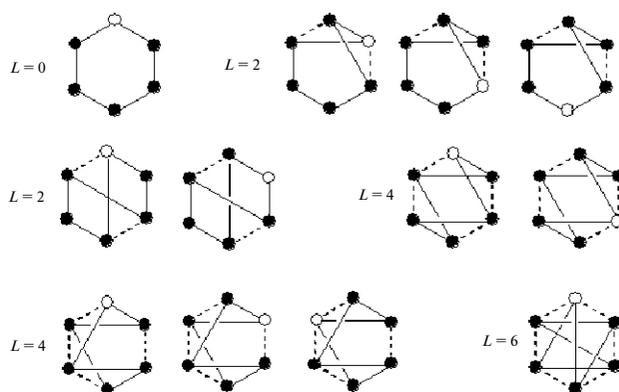


Рис. 2. Изоспектральные графы C_5H_5X ($X = N, P$)

реходное состояние с сохраняющейся ориентацией p_z -АО (атомная орбиталь), стабилизированное различными уровнями эффекта сопряжения p -электронов.

Для всех 12 графов были рассчитаны пространственные структуры основных и переходных состояний, соответствующие молекулярным системам C_5H_5N и C_5H_5P . Расчеты проводили методом DFT/V3LYP в базе 6-31G* с использованием пакета прикладных программ Firefly [7]. Характер экстремальных точек на поверхности потенциальной энергии определяли на основании анализа собственных значений оператора Гесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Валентные изомеры пиридина и фосфинина

Из литературных данных известно о существовании 4 классических валентно-конформационных изомеров бензола: трицикло[3.1.0.0^{2,6}]гекс-3-ена (бензвалена), бицикло[2.2.0]гекса-2,5-диена (бензола Дьюара), тетрацикло[2.2.0.0^{2,6}.0^{3,5}]гексана (призмана) и 1-(циклопроп-2-енил)циклопроп-2-ена [8–12]. Также теоретически предсказано существование изоструктурных соединений и для гетероциклических аналогов бензола, в которых одна или несколько СН групп замещены на гетероатом [13–16].

В настоящей работе проведены расчеты изомеров C_5H_5X ($X = N, P$), структурные формулы которых представлены на рис. 3. Как видно из рис. 3, изомеры **2.1**, **2.2**, **2.3** являются аналогами бензвалена с различными положениями гетероатома X. Молекулы **3.1** и **3.2** принадлежат к структурному типу бензола Дьюара. При этом соединения типа **3.1** имеют мостиковую связь C–C и не имеют элементов симметрии, тогда как соединения типа **3.2** имеют мостиковую связь C–X и плоскость симметрии. Изомер **4** в структурном отношении представляет собой шестиатомный цикл, в котором 5 атомов лежат в одной плоскости, а один атом углерода выходит из плоскости. Соединение **5** соответствует гетероатомному призмону. Молекулы **6.1** и **6.2** принадлежат к семейству бициклопропенилов.

Сравнительный анализ полной энергии валентно-конформационных изомеров пиридина показал, что устойчивость рассмотренных молекуляр-

ных систем уменьшается в ряду плоский пиридин **1**, азабензвален **2.3**, азабензвален **2.1**, C–C пиридин Дьюара **3.1**, C–N пиридин Дьюара **3.2**, азабензвален **2.2**, изомер **4**, азабициклопропенил **6.1**, азапризман **5**, азабициклопропенил **6.2**. Интересно отметить, что во всех сериях изоструктурных изомеров C_5H_5N наиболее устойчивыми являются такие молекулярные системы, в которых атом азота находится в состоянии sp^2 -, а не sp^3 -гибридизации. Например, C–C связанный пиридин Дьюара является более стабильным по сравнению с C–N изомером, что полностью согласуется с имеющимися экспериментальными данными.

В случае изомеров фосфинина указанная закономерность характерна только для фосфабициклопропенилов. В сериях фосфабензваленов и фосфининов Дьюара с различными положениями атома фосфора в циклах наиболее устойчивыми являются молекулярные системы, в которых атом фосфора исключен из сопряженной системы p -электронов и находится в состоянии sp^3 -гибридизации. Устойчивость изомеров фосфинина уменьшается в ряду плоский фосфинин **1**, фосфабензвален **2.1**, фосфабензвален **2.2**, фосфинин Дьюара **3.2**, фосфабензвален **2.3**, фосфинин Дьюара **3.1**, изомер **4**, фосфапризман **5**, фосфабициклопропенилы **6.1** и **6.2**.

В настоящее время из всех неплюских изомеров C_5H_5X ($X = N, P$) экспериментально получен только пиридин Дьюара C_5H_5N (**3.1**), образующийся при фотолизе пиридина в ацетонитриле [17]. Однако

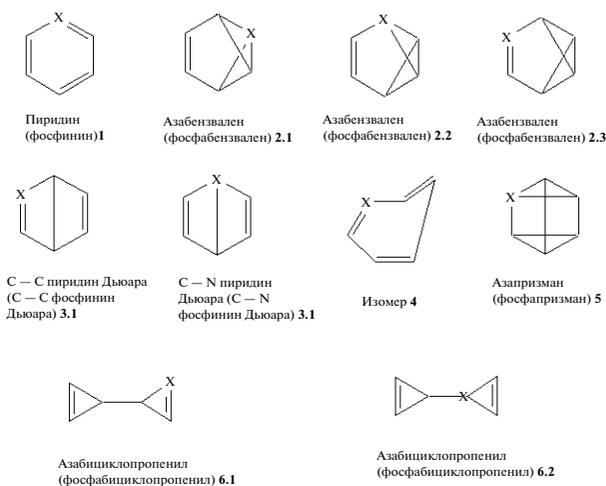


Рис. 3. Структурные формулы валентно-конформационных изомеров пиридина (фосфинина)

имеется большое количество экспериментальных данных, касающихся методов синтеза и свойств ряда замещенных валентно-конформационных изомеров пиридина и фосфинина. Получены и идентифицированы замещенные пиридин-2 Дьюара **3.1** [18-22], азапризман [18], фосфабензвален **2.2** [23], фосфинин-2 Дьюара **3.1** [23-25], фосфинин-1 Дьюара **3.2** [23,25] и фосфапризман **5** [23].

В. Переходные состояния пиридина и фосфинина

При исследовании поверхности потенциальной энергии (ППЭ) пиридина C_5H_5N и фосфинина C_3H_5P определены структуры переходных состояний, соответствующие всем изоспектральным графам молекул для $L = 2, 4$ и 6 . Для графа с $L = 0$ переходные состояния не обнаружены. В этом случае реализуется безузловая структура нижней связывающей молекулярной орбитали сопряженной системы p -электронов, и найденные стационарные точки являются глобальными минимумами, соот-

ветствующими плоским ароматическим молекулам пиридина и фосфинина **1**.

Рассчитанные пространственные структуры и величины полной энергии основных (**1**) и переходных состояний $n.m\#$ ($n = 2-6$, $m = 1-3$) молекул C_5H_5X ($X = N, P$), порождаемые молекулярными графами с различным числом L , показаны на рис. 4.

Как видно из рис. 4, с ростом L полная энергия переходных состояний как пиридина, так и фосфинина увеличивается. Таким образом, увеличение числа узлов в структуре нижней связывающей молекулярной орбитали сопряженной системы p -электронов приводит к ослаблению сопряжения и снижению относительной стабильности рассмотренных молекулярных систем C_5H_5X ($X = N, P$).

Г. Пути термической изомеризации пиридина и фосфинина

На основании анализа пространственных и электронных характеристик переходных состоя-

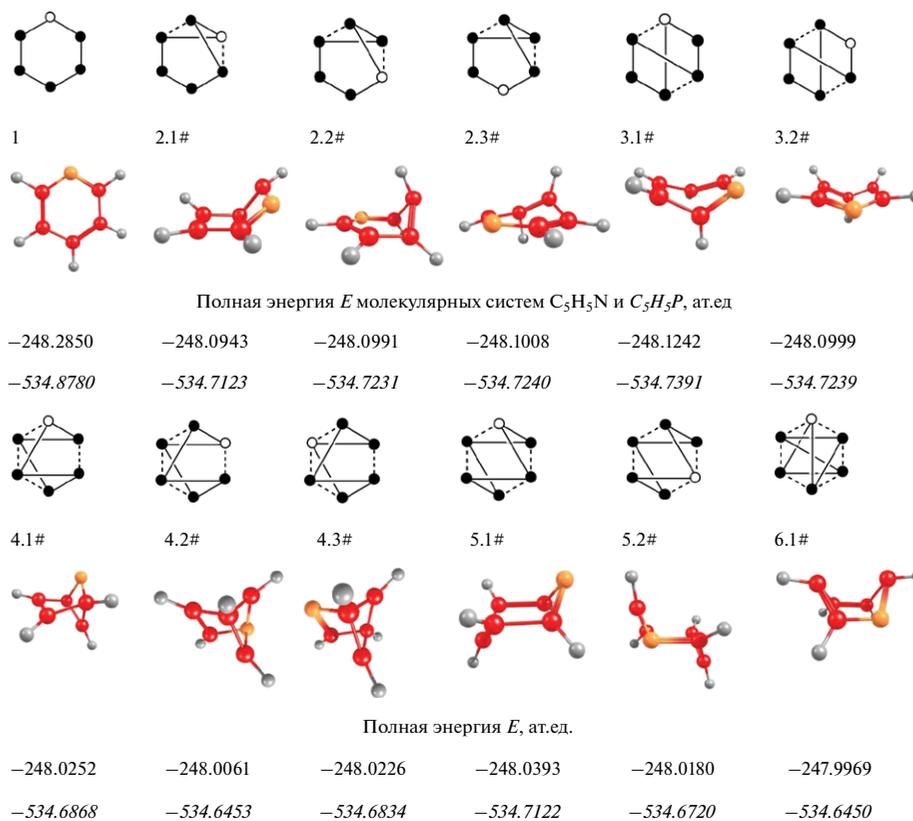


Рис. 4. Пространственные структуры и величины полной энергии основного и переходных состояний молекул C_5H_5X ($X = N, P$), порождаемые молекулярными графами с различным числом L . Значения полной энергии основного и переходных состояний фосфинина обозначены курсивом

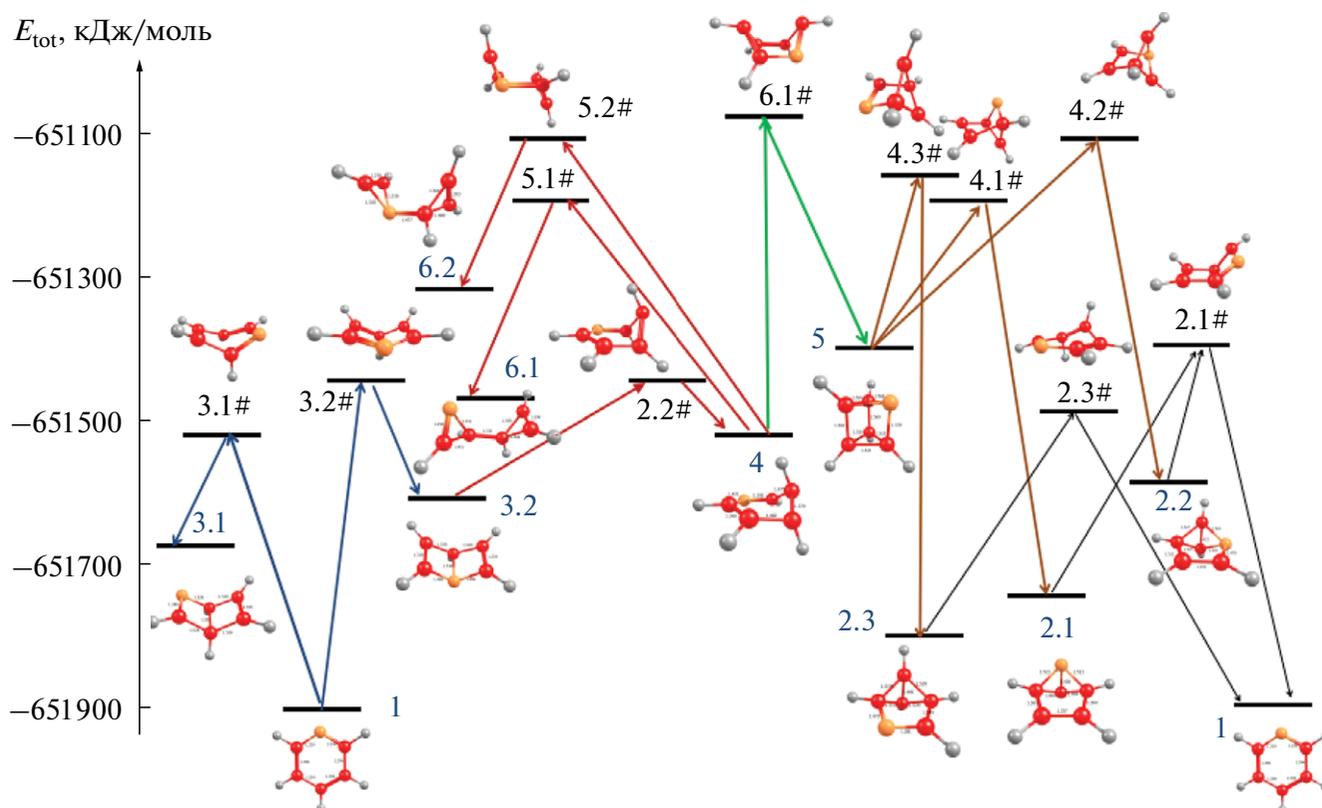


Рис. 5. Пути возможных скелетных трансформаций пиридина

ний были построены возможные пути скелетных трансформаций пиридина и фосфинина, которые могут осуществляться под действием температуры в инертной атмосфере. Достоверность полученных направлений реакций подтверждается структурным соответствием реагентов и переходных состояний, а также анализом траекторий указанных реакций на ППЭ. На рис. 5 показаны пути термической изомеризации пиридина. Пути скелетных трансформаций фосфинина, представленные на рис. 6, в целом соответствуют схеме, установленной для молекулы пиридина.

Для оценки возможностей практической реализации показанных на рис. 5 и 6 процессов были рассчитаны величины их потенциальных барьеров $\Delta E(n.m\#-k)$, определяемые как разность полной энергии переходного состояния $n.m\#$ и основного состояния к молекулярной системы C_5H_5X для $X = N, P$ (таблица).

С целью сравнительного анализа степени ароматичности гетероциклов C_5H_5X ($X = N, P$) были

рассмотрены все возможные процессы скелетной трансформации плоских молекул пиридина и фосфинина (реакции деароматизации). Потенциальные барьеры $\Delta E(n.m\#-1)$ реакций деароматизации C_5H_5X ($X = N, P$) определяли как разность полной энергии переходного состояния $n.m\#$ и плоского гетероцикла **1**. Расчеты показали, что $\Delta E(n.m\#-1)$ процессов изомеризации пиридина через образование всех прогнозируемых переходных состояний меняются в интервале 421.95–756.29 кДж/моль. Эти значения достаточно близки к величинам потенциальных барьеров реакций скелетной трансформации бензола, которые согласно литературным данным [1] составляют 452.38–716.51 кДж/моль. Для фосфинина величины $\Delta E(n.m\#-1)$ составляют 364.59–611.65 кДж/моль. Снижение энергетических затрат в реакциях деароматизации молекул бензола, пиридина и фосфинина может свидетельствовать об ослаблении степени ароматичности в указанном ряду молекул.

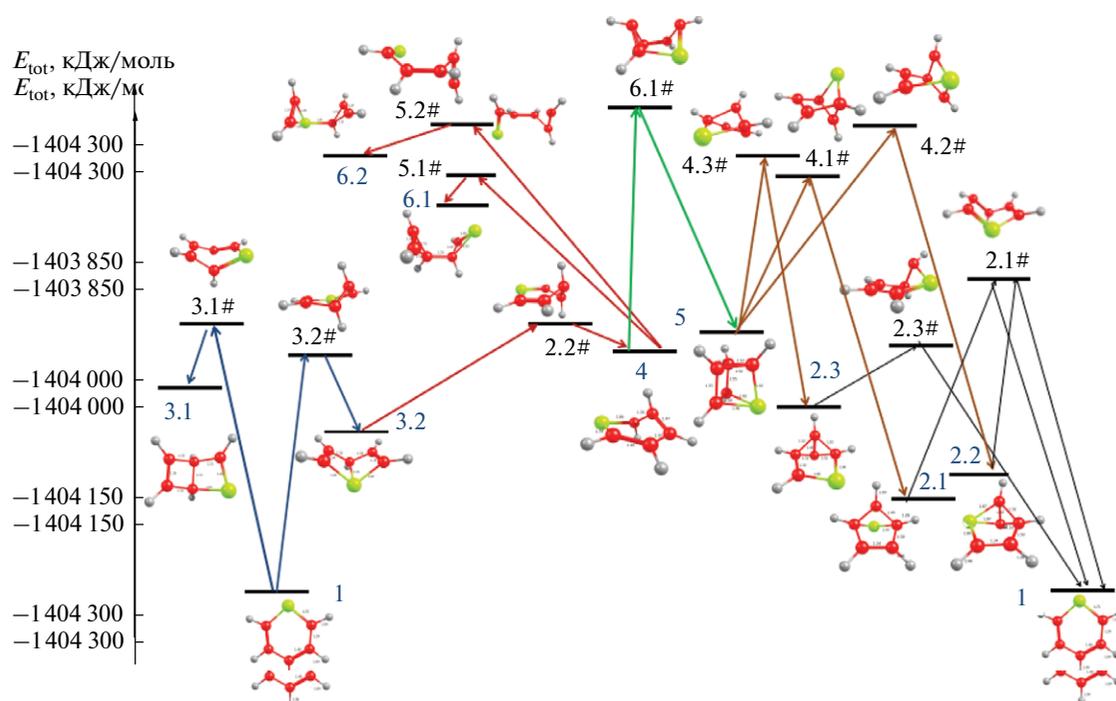


Рис. 6. Пути возможных скелетных трансформаций фосфинина

Таблица. Величины потенциальных барьеров ΔE скелетной трансформации пиридина и фосфинина в соответствии с рис. 5 и 6

Соединение	Энергия $\Delta E(n.m\#-k)$, кДж/моль				
	$\Delta E(2.1\#-1)$	$\Delta E(2.2\#-1)$	$\Delta E(2.3\#-1)$	$\Delta E(3.1\#-1)$	$\Delta E(3.2\#-1)$
C_5H_5N	500.52	488.03	483.63	421.95	485.80
C_5H_5P	434.95	404.50	364.59	406.60	404.24
	$\Delta E(4.1\#-1)$	$\Delta E(4.2\#-1)$	$\Delta E(4.3\#-1)$	$\Delta E(5.1\#-1)$	$\Delta E(5.2\#-1)$
C_5H_5N	681.99	732,13	688.94	644.91	701.06
C_5H_5P	501.90	610.86	510.83	435.22	540.76
	$\Delta E(6.1\#-1)$	$\Delta E(2.1\#-2.1)$	$\Delta E(2.1\#-2.2)$	$\Delta E(2.2\#-3.2)$	$\Delta E(2.2\#-4)$
C_5H_5N	756.29	173.91	105.98	117.18	40.12
C_5H_5P	611,65	194,54	223.35	155.29	39.46
	$\Delta E(2.3\#-2.3)$	$\Delta E(3.1\#-3.1)$	$\Delta E(3.2\#-3.2)$	$\Delta E(4.1\#-2.1)$	$\Delta E(4.1\#-5)$
C_5H_5N	183,38	90,88	114,96	355.38	161.92
C_5H_5P	81.73	123.29	155.02	290.30	118.80
	$\Delta E(4.2\#-2.2)$	$\Delta E(4.2\#-5)$	$\Delta E(4.3\#-2.3)$	$\Delta E(4.3\#-5)$	$\Delta E(5.1\#-4)$
C_5H_5N	337,59	212,07	388.69	168.88	197.01
C_5H_5P	370,45	227.76	227.97	127.73	70.18
	$\Delta E(5.1\#-6.1)$	$\Delta E(5.2\#-4)$	$\Delta E(5.2\#-6.2)$	$\Delta E(6.1\#-4)$	$\Delta E(6.1\#-5)$
C_5H_5N	175.18	253.16	68.60	308.38	236.22
C_5H_5P	5.97	175.72	84.73	246.61	228.25

Отметим, что все значения потенциальных барьеров $\Delta E(n.m\#-1)$ деароматизации молекул пиридина и фосфинина достаточно высоки. При этом минимальное значение потенциального барьера для азотного гетероцикла C_5H_5N соответствует изомеризации плоской молекулы в пиридин Дьюара **3.1** ($\Delta E(3.1\#-1) = 421,95$ кДж/моль) (таблица, рис. 5). В случае фосфинина C_5H_5P наименьшие значения имеют потенциальные барьеры изомеризации плоской молекулы в фосфинин Дьюара **3.2** ($\Delta E(3.2\#-1) = 404,24$ кДж/моль) и фосфабензвален **2.3** ($\Delta E(2.3\#-1) = 364,59$ кДж/моль). И хотя экспериментальных данных, подтверждающих возможность получения пиридинов и фосфининов Дьюара, в условиях термолиза ароматических молекул найдено не было, однако известно, что пиридин Дьюара **3.1** может быть синтезирован из плоского пиридина фотохимическим методом [18]. Косвенным подтверждением способности плоского фосфинина к термической перестройке в фосфинин Дьюара может служить реакция термической перегруппировки замещенного фосфинина Дьюара **3.1** в фосфинин Дьюара **3.2** [23]. Как установлено [23], нагревание высокозамещенного фосфинина Дьюара **3.1** общей формулы $C_5(R^1)_4(CO_2R)P$, где $R = \text{метил}$, $R^1 = \text{метил}$ или *трет*-бутил, в течение 4 дней в отсутствие растворителя при 160°C приводит к получению соответствующего замещенного фосфинина Дьюара **3.2** с выходом 44% [23]. Предполагают [23], что интермедиатом реакции термической перегруппировки замещенных фосфининов Дьюара друг в друга является ароматический фосфинин. Высказанное [23] предположение согласуется с тем фактом, что плоский фосфинин $C_5(R^1)_4(CO_2R)P$, получаемый фотохимическим путем из соответствующего фосфинина Дьюара **3.2** ($\lambda \geq 280$ нм, $CDCl_3$), может подвергаться обратной изомеризации в термических условиях (160°C).

Другие известные изомеры пиридина и фосфинина – азапризман **5**, фосфапризман **5** и фосфабензвален **2.2** – не могут быть синтезированы непосредственно из ароматических плоских гетероциклов, что подтверждается отсутствием литературных данных. Однако замещенные аза- и фосфапризмы могут быть получены из соответствующих изомеров Дьюара. Например, при облучении C–N связанного пиридина Дьюара общей формулы

$C_5(R)_4(CO_2R)N$, где $R = CH_3$, в дейтерохлороформе образуется азапризман с выходом 92% [18]. Структура азапризмана была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Полученный азапризман далее подвергается высокоселективной (85%) изомеризации в пиридин **1** в 1,2-дидейтеротетрахлорэтаноле как при термическом (140°C), так и при фотохимическом воздействии [18]. Замещенные фосфинины Дьюара **3.2** при облучении в течение 4 ч при -40°C подвергаются быстрому внутримолекулярному присоединению с образованием в качестве основного продукта фосфапризмана **5** с выходом 40% [23]. В условиях более длительного фотолиза вторичными продуктами фосфапризмана являются фосфабензвалены, которые при 20°C подвергаются термической изомеризации в фосфинин **1**.

Описанные выше реакции подтверждают механизмы скелетных трансформаций пиридина Дьюара и фосфинина Дьюара, приведенные на рис. 5 и 6, соответственно. Как видно из рис. 5, азапризман **5** образуется из пиридина Дьюара **3.2**. При этом промежуточным соединением является изомер **4**. Полученный азапризман **5** может подвергаться дальнейшей структурной перестройке с образованием азабензваленов **2.1**, **2.2** и **2.3**.

Образование фосфапризмана из фосфинина Дьюара осуществляется аналогично в 2 стадии (рис. 6) через образование промежуточного соединения **4**. Фосфапризман **5** может подвергаться дальнейшей изомеризации с образованием фосфабензваленов **2.1**, **2.2** и **2.3**.

В работе также исследовали возможность протекания обратных процессов термической изомеризации неароматических изомеров C_5H_5X ($X = N, P$) в соответствующие ароматические соединения **1** (реакций ароматизации). В соответствии со схемами, представленными на рис. 5, 6, реакциям ароматизации могут подвергаться гетероциклические соединения, принадлежащие к структурным типам бензола Дьюара и бензвалена. Превращение других валентно-конформационных изомеров C_5H_5X ($X = N, P$) в ароматические соединения осуществляется в результате многостадийных процессов. Потенциальные барьеры реакций термической ароматизации

тизации пиридинов Дьюара **3.1** и **3.2** составляют $\Delta E(3.1\#-3.1) = 90.88$ и $\Delta E(3.2\#-3.2) = 114.94$ кДж/моль, соответственно. Эти величины достаточно близки величине потенциального барьера бензола (99.51 кДж/моль) [1]. Величины потенциальных барьеров скелетной трансформации фосфининов Дьюара **3.1** и **3.2** в фосфинин составляют 123.29 и 155.02 кДж/моль соответственно. Таким образом, фосфинины Дьюара C_5H_5P обладают большей термической стабильностью в реакциях ароматизации по сравнению с бензолом Дьюара и пиридинами Дьюара **3.1** и **3.2**. В этом случае неудивительно, что термическая ароматизация фосфинина Дьюара $C_5(R^1)_4(CO_2R)P$, где R = метил, R^1 = метил или *трет*-бутил [23], протекает в более жестких условиях ($t = 160^\circ C$), чем ароматизация азотсодержащего аналога ($t = 140^\circ C$) [18].

Сравнительный анализ потенциальных барьеров $\Delta E(2.1\#-2.1)$ и $\Delta E(2.1\#-2.2)$ аза- и фосфабензваленов показал, что азотсодержащие соединения **2.1** и **2.2** легче превращаются в ароматический изомер, чем их фосфорсодержащие аналоги. Таким образом, увеличение ароматичности пиридина по сравнению с фосфинином приводит к меньшей термической стабильности его изомеров **2.1** и **2.2** в реакциях термической ароматизации. В случае изомера **2.3** указанная выше закономерность не соблюдается, что связано с некоторым отличием структуры фосфорсодержащих и азотсодержащих переходных состояний 2.1#. Переходное состояние 2.1# общей формулы C_5H_5N содержит 5 компланарных атомов. При замене атома азота на атом фосфора один атом углерода выходит из плоскости, уменьшая протяженность сопряженной подсистемы p -электронов, что усиливает тенденцию к структурной перестройке в ароматический фосфинин.

Данные таблицы показывают, что в ряду валентно-конформационных изомеров пиридина наименее стабильным является изомер **4**. Изомер **4** подвергается быстрой структурной перестройке в пиридин Дьюара **3.1** с потенциальным барьером $\Delta E(2.2\#-4)$, составляющим всего 40.12 кДж/моль, и не может быть получен в устойчивом состоянии. Причем, согласно схеме, приведенной на рис. 5, для изомера **4** возможны еще 3 параллельные

реакции термической изомеризации с образованием азабициклопропенила **6.1** ($\Delta E(5.1\#-4) = 197.01$ кДж/моль), азабициклопропенила **6.2** ($\Delta E(5.2\#-4) = 253.16$ кДж/моль) и азапризмана **5** ($\Delta E(6.1\#-4) = 308.38$ кДж/моль). Однако, протекание указанных реакций менее предпочтительно, так как их энергии активации выше.

Среди валентно-конформационных изомеров фосфинина наименее устойчивыми являются фосфабициклопропенил **5.1** ($\Delta E(5.1\#-6.1) = 5.97$ кДж/моль) и изомер **4** ($\Delta E(2.2\#-4) = 39.46$ кДж/моль). При воздействии температуры они легко превращаются в фосфинин Дьюара **3.2** и далее в плоский фосфинин. Неудивительно, что литературных данных о существовании этих изомеров нами не найдено. Термическая стабильность азабензваленов и фосфабензваленов несколько выше. Из литературы известно [23], что замещенные фосфабензвалены могут быть получены из фосфапризмана в условиях фотолиза. Но уже при $20^\circ C$ они подвергаются термической изомеризации в фосфинин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Найдены пространственные структуры возможных переходных состояний при термической изомеризации пиридина и фосфинина, стабилизированных различными уровнями эффекта сопряжения p -электронов. Эффект сопряжения уменьшается с увеличением числа узлов в нижней связывающей молекулярной орбитали сопряженной системы p -электронов переходных состояний C_5H_5X ($X = N, P$), что сказывается на относительной стабильности рассмотренных молекулярных систем.

Предложены возможные пути и построены схемы прямых и обратных реакций, протекающих при термической изомеризации пиридина и фосфинина. Рассчитаны потенциальные барьеры указанных реакций. Анализ величин потенциальных барьеров показал, что устойчивость к скелетной изомеризации под действием температуры уменьшается в ряду бензол, пиридин, фосфинин. Этот факт указывает на снижение степени ароматичности фосфинина, по сравнению с пиридином и бензолом, и позволяет объяснить более жесткие условия реакций термической ароматизации фосфининов Дьюара $C_5(R^1)_4(CO_2R)P$ (R = метил, R^1 = метил, *трет*-бу-

тил) [23] по сравнению с реакциями ароматизации их азотсодержащих аналогов ($t = 140^\circ\text{C}$) [18].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Томили́н Олег Борисович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1570-230X>

Фомина Людмила Владиславовна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3971-6714>

Родионова Евгения Валерьевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7921-2732>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Родионова Е.В., Томили́н О.Б., Фомина Л.В. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 135–142. [Rodionova E.V., Tomilin O.B., Fomina L.V., *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 135–142.] doi 10.1134/S1070428021020019
2. Томили́н О.Б., Фомина Л.В., Родионова Е.В. *ЖОрХ*. **2022**, *58*, 392–405. [Tomilin O.B., Fomina L.V., Rodionova E.V., *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 392–405.] doi 10.31857/S0514749222040048
3. Bird C.W. *Tetrahedron*. **1990**, *46* (16), 5697–5702. doi 10.1016/S0040-4020(01)87768-1
4. Bird C.W. *Tetrahedron*. **1986**, *42* (1), 89–92. doi 10.1016/S0040-4020(01)87405-6
5. Bachrach S. M. *J. Organometal. Chem.* **2002**, *643*, 39–46. doi 10.1016/S0022-328X(01)01144-5
6. Dewar M. J. S., Holder A. J. *Heterocycles*. **1986**, *28*, 1135–1156.
7. Granovsky A.A., Firefly Version 8; <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.
8. Tokoyama H., Yamakado H., Maeda S., Ohno K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1284–1290. doi 10.1246/bcsj.20150088
9. Wu B., Wang J., Liu X., Zhu R. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1–8. doi 10.1038/s41467-021-24054-3
10. Katz T.J., Roth R.J., Acton N., Carnahan E.J. *Org. Chem.* **1999**, *64* (20), 7663–7664. doi 10.1021/jo990883g
11. Katz T.J., Acton N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2738–2739. doi 10.1021/ja00789a084
12. Billups W., Haley M., Boese R., Bläser D. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 10693–10700. doi 10.1016/S0040-4020(01)89261-9
13. Ota K., Kinjo R. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 2558–2574. doi 10.1002/asia.202000535
14. Yavari I., Dehghan S., Nikpoor-Nezhati M. *Phosphorus, Sulfur Silicon* **2003**, *178* (4), 869–880. doi 10.1080/104265003077798
15. Nakamura T., Mesuda A., Kudo T. *Organometal.* **2020**, *39*, 3041–3049. doi 10.1021/acs.organomet.0c00440
16. Priyakumar U.D., Dinadayalane T.C., Sastry G.N. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *336*, 343–348. doi 10.1016/S0009-2614(01)00148-8
17. Kudoh S., Takayanagi M., Nakata M. *J. Photochem. Photobiol. A*. **1999**, *123* (1-3), 25–30. doi 10.1016/S1010-6030(99)00035
18. Hees, U., Vogelbacher U.-J., Michels G., Regitz M. *Tetrahedron*. **1989**, *45* (10), 3115–3130. doi 10.1016/S0040-4020(01)80138
19. Johnstone E., Sodeau J.R. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95* (1), 165–169. doi 10.1021/j100154a033
20. Pavlik J.W., Kebedeb N. *ARKIVOC*. **2018**, *VI*, 254–271. doi 10.24820/ark.5550190.p010.748
21. Maurizio A. *Curr. Org. Chem.* **2021**, *25*, 1659–1685. doi 10.2174/1385272825666210706124855
22. Nistanaki S.K., Nelson H.M. *ACS Macro Lett.* **2020**, *9*, 731–735. doi 10.1021/acsmacrolett.0c00227
23. Blatter K., Rösch W., Vogelbacher U.-J., Fink J., Regitz M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 85–86. doi 10.1002/Anie.198700851
24. Mathey F. *Modern Heterocycl. Chem.* **2011**, 2071–2116. doi 10.1002/9783527637737.ch23
25. Fink J., Rösch W., Vogelbacher U.-J., Regitz M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 280–282. doi 10.1002/anie.198602801

Possible Skeletal Transformations of Pyridine and Phosphinine During Their Thermal Isomerization

O. B. Tomilin, L. V. Fomina, and E. V. Rodionova*

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

**e-mail: rodionova_j87@mail.ru*

Received November 30, 2023; revised December 10, 2023; accepted December 12, 2023

Based on the properties of the of p-electron conjugated system in cyclic polyenes, possible spatial structures of the transition states of the thermal isomerization reactions of pyridine and phosphinine in an oxygen-free atmosphere were found. The existence of transition states is determined by different levels of the stabilization effect of the p-electron conjugation. The determination of the spatial and electronic characteristics of the transition states of pyridine and phosphinine was carried out by the DFT/B3LYP/6-31G* method. Schemes were constructed and potential barriers of the thermal isomerization reactions of pyridine and phosphinine were calculated. A study of the reactivity of the pyridine and the phosphinine in thermal isomerization processes showed a decrease in the degree of aromaticity of phosphinine compared to pyridine.

Keywords: phosphinine, pyridine, conjugation, molecular graphs, ground state, transition state, potential barrier, thermal isomerization

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОЕ С(7)–Н АРИЛИРОВАНИЕ 2-(ГЕТЕРО)АРИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ АРИЛГАЛОГЕНИДАМИ В УСЛОВИЯХ РУТЕНИЕВОГО КАТАЛИЗА

© 2024 г. К. Е. Шепеленко*, И. Г. Гнатюк, В.М. Чернышев**

Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) им. М.И. Платова,
Россия, 346428 Новочеркасск, ул. Просвещения, 132

*e-mail: kon1990@bk.ru

**e-mail: chern13@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.12.2023 г.

После доработки 15.12.2023 г.

Принята к публикации 17.12.2023 г.

Обнаружена необычная направленность реакций С–Н арилирования 2-(гетеро)арил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов (гетеро)арилгалогенидами при катализе комплексами Ru(II). Реакция протекает с активацией связи С(7)–Н, а не α-С–Н связи (гетеро)арильного заместителя в положении 2 триазолопиримидинового бицикла. Арилированием 2-замещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов (гетеро)арилбромидами получен ряд 7-(гетеро)арилированных продуктов с хорошими выходами.

Ключевые слова: рутений, С–Н арилирование, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины

DOI: 10.31857/S0514749224070052 **EDN:** RBMNOQ

ВВЕДЕНИЕ

[1,2,4]Триазоло[1,5-*a*]пиримидины (далее триазолопиримидины) обладают широким спектром биологической активности [1, 2], в том числе противораковой [3], антибактериальной [4–6], противовирусной [7], включая ВИЧ [8], антигипогликемической [9] и др. [2, 10]. Кроме того, триазолопиримидины используются как фунгициды [11, 12] и гербициды [13] в сельском хозяйстве и активно исследуются при создании новых пестицидов. Также некоторые триазолопиримидины представляют интерес в качестве перспективных флуоро- и механофоров [14], материалов светодиодов (OLED) [15], лигандов для синтеза координационных соединений и металлолекарственных средств [16, 17], синтонов для получения полициклонденсированных гетероциклов [18]. Существенное влияние на свойства триазолопиримидинов могут оказывать арильные группы в положении 7 триазолопиримидинового бицикла [14, 19].

Одним из эффективных общих подходов к синтезу биологически активных соединений является С–Н функционализация биологически активных гетероциклов, так называемых скаффолдов, которая часто реализуется в условиях металлокомплексного катализа [20–22]. Хотя существует разнообразие эффективных путей синтеза и функционализации триазолопиримидинов [2, 23–25], подходы к селективному С–Н арилированию пока разработаны в существенно меньшей степени и основаны преимущественно на использовании арилнуклеофилов в качестве арилирующих агентов. Например, предложены некаталитические методы С(7)–Н арилирования пиримидинового фрагмента магний- [26, 27] и цинкорганическими соединениями [28]. Также описаны методы окислительного арилирования (гетеро)аренами при катализе соединениями палладия [29], никеля [30], кобальта [31] и родия [19]. К недостаткам этих подходов можно отнести использование дорогостоящих металлоорганических сое-

динений и, зачастую, необходимость применения избытка солей серебра. Во многих случаях также необходимо наличие направляющей группы в арилирующем агенте [19, 31]. Подходы, основанные на использовании более доступных электрофильных арилирующих агентов, пока ограничены примерами С(7)–Н арилирования триазолопиримидинов арилйодидами при катализе комплексами меди с фенантролином [14] и арилхлоридами при катализе фосфиновыми комплексами палладия [32].

Для С–Н арилирования сложных гетероциклических субстратов часто используют катализ соединениями рутения [33–35]. При этом *N*-донорный гетероциклический фрагмент молекулы субстрата обычно играет роль направляющей группы, а арильная группа входит в (гетеро)ароматический заместитель [36–39]. Однако арилирование триазолопиримидинов в условиях рутениевого катализа не исследовалось. Мы предположили, что рутениевый катализ мог бы позволить селективно арировать 2-арил- и 2-гетероарил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины с активацией связи С–Н (гетеро)арильного заместителя в положении 2 триазолопиримидинового бицикла.

В настоящей работе исследовано С–Н арилирование 2-(гетеро)арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов арилгалогенидами при катализе комплексами рутения(II). В результате была обнаружена необычная для рутениевого катализа направленность реакций С–Н арилирования и предложена новая каталитическая система для селективного С(7)–Н арилирования триазолопиримидинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние лигандов и других условий исследовано на примере арилирования 2-фурил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина (**1a**) бромбензолом (схема 1, табл. 1). Мы обнаружили, что во всех исследован-

ных условиях реакция протекает селективно, однако арильная группа вводится не в фурановое ядро, а в пиримидиновое, т.е. реакция протекает с активацией связи С(7)–Н триазолопиримидинового бицикла.

При проведении реакции в присутствии $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ (7 мол. %), триметилуксусной кислоты (PivOH, 30 мол. %) в качестве карбоксилатного лиганда, промотирующего С–Н активацию [40], и карбоната калия (2 экв.) в качестве основания в таких растворителях как 1,4-диоксан, толуол, ацетонитрил или ДМФА, продукт **2a** образовывался с низким выходом (табл. 1, эксперименты 1–4). При переходе к *N,N*-диметилацетамиду (DMA) выход продукта **2a** значительно увеличился, а повышение температуры реакции до 150 °С и загрузки PivOH до 40 мол. % позволило получить продукт **2a** с выходом 74% (табл. 1, эксперимент 7). Однако дальнейшее увеличение загрузки триметилуксусной кислоты не привело к увеличению выхода **2a**. Также в качестве оснований были исследованы KO^tBu , KOH , Na_2CO_3 , однако в этом случае реакция либо не протекала, либо выход продукта был значительно ниже, чем в случае K_2CO_3 (табл. 1, эксперименты 9–11).

Реакция с хлорбензолом протекала очень медленно, в реакционной смеси обнаруживались лишь следы продукта **2a** (табл. 1, эксперимент 13), тогда как в реакции с йодбензолом выход соединения **2a** составил 79% (эксперимент 12). Также вместо пивалоиловой кислоты были протестированы другие лиганды – *N*-гетероциклические карбены (вводили в реакцию в виде солей-пролигандов $\text{IMes}\cdot\text{HCl}$ и $\text{IPr}\cdot\text{HCl}$), трифенилфосфин и 2,2-дипиридил, однако в присутствии этих лигандов выход продукта **2a** оказался значительно ниже (эксперименты 14–17). Также выход соединения **2a** снижался до 14% в отсутствие пивалоиловой кислоты (эксперимент 18), что говорит о высокой вероятности реали-

Схема 1

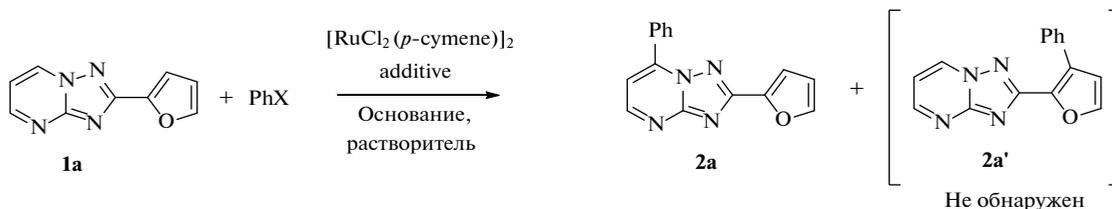


Таблица 1. Оптимизация условий реакции

Эксперимент	Добавка, (мол. %)	Растворитель	Основание,	T, °C	X	Выход 2a , % ^b
1	PivOH(30)	1,4-Диоксан	K ₂ CO ₃	100	Br	10
2	PivOH(30)	Толуол	K ₂ CO ₃	100	Br	7
3	PivOH(30)	Ацетонитрил	K ₂ CO ₃	80	Br	0
4	PivOH(30)	ДМФА	K ₂ CO ₃	100	Br	12
5	PivOH(30)	DMA	K ₂ CO ₃	100	Br	41
6	PivOH(30)	DMA	K ₂ CO ₃	150	Br	59
7	PivOH(40)	DMA	K ₂ CO ₃	150	Br	74
8	PivOH(60)	DMA	K ₂ CO ₃	150	Br	73
9	PivOH(40)	DMA	KOH	150	Br	0
10	PivOH(40)	DMA	Na ₂ CO ₃	150	Br	40
11	PivOH(40)	DMA	KO ^t Bu	150	Br	0
12	PivOH(30)	DMA	K ₂ CO ₃	150	I	79
13	PivOH(30)	DMA	K ₂ CO ₃	150	Cl	следы
14	Bipy ^b , 30	DMA	K ₂ CO ₃	150	Br	0
15	PPh ₃ , 30	DMA	K ₂ CO ₃	150	Br	0
16	IMes·HCl ^c	DMA	K ₂ CO ₃	150	Br	22
17	IPr·HCl ^d	DMA	K ₂ CO ₃	150	Br	21
18	none	DMA	K ₂ CO ₃	150	Br	14
19	PivOH(40)	DMA	K ₂ CO ₃	150	Br	59 ^e
20	PivOH(40)	DMA	K ₂ CO ₃	150	Br	76 ^f

Реагенты и условия: **1a** (0.25 ммоль), PhX (0.5 ммоль), [RuCl₂(*p*-сумене)]₂ (0.0125–0.025 ммоль), основание (0.5 ммоль), добавка (0.1 ммоль), растворитель 2 мл.

^aВыходы определены методом ЯМР спектроскопии.

^bbipy = 2,2'-бипиридин, ^cIMes·HCl = 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолия хлорид, ^dIPr·HCl = 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолия хлорид, ^e[RuCl₂(*p*-сумене)]₂ – 5 мол. %, ^f[RuCl₂(*p*-сумене)]₂ – 10 мол. %

зации согласованного механизма C–H активации при содействии карбоксилат-аниона, так называемого CMD катализа [40]. Уменьшение загрузки [RuCl₂(*p*-сумене)]₂ до 5 мол. % привело к снижению выхода продукта **2a** до 59%, увеличение же загрузки до 10 мол. % к существенному росту выхода продукта не привело (табл. 1, эксперименты 19, 20). Таким образом, условия, указанные в табл. 1 для эксперимента 7, были приняты в качестве оптимальных.

В оптимизированных условиях в реакцию вводили арилбромиды, содержащие различные заместители в положении 3 и 4, а также 3-бромпиридин (схема 2, табл. 2). Стоит отметить, что структура арилбромида практически не оказывала влияния на выход продуктов арилирования, который составил 54–72%. Реакция толерантна к заместителям CF₃, Cl и F в арилбромиде, что может в последующем ис-

Схема 2

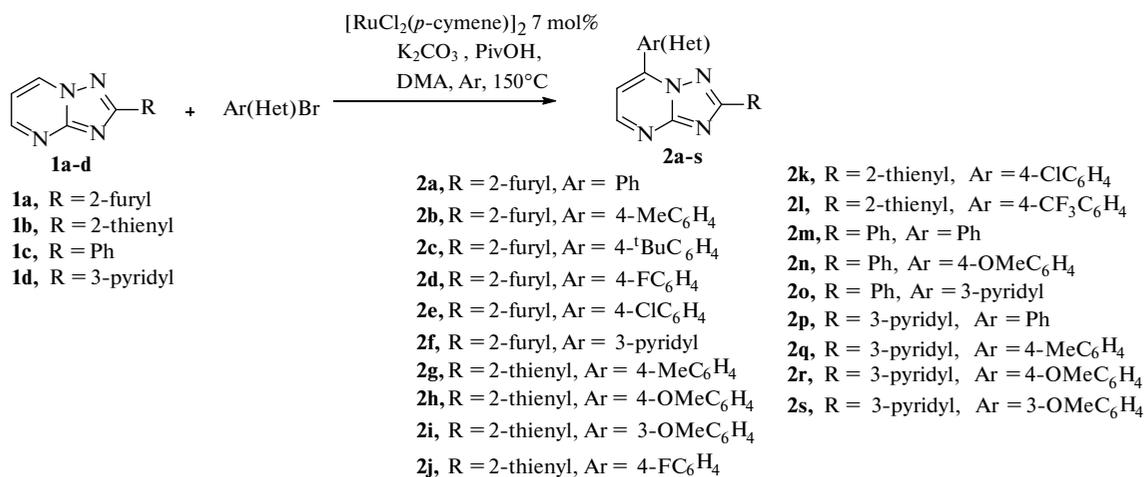


Таблица 2. Выход продуктов арилирования 2a–s

Соединение	R	Ar(Het)	Выход, %
2a	Фуран-2-ил	Ph	72
2b		4-MeC ₆ H ₄	65
2c		4- ^t BuC ₆ H ₄	69
2d		4-FC ₆ H ₄	54
2e		4-ClC ₆ H ₄	68
2f		3-pyridyl	61
2g	Тиофен-2-ил	4-MeC ₆ H ₄	62
2h		4-OMeC ₆ H ₄	64
2i		3-OMeC ₆ H ₄	66
2j		4-FC ₆ H ₄	59
2k		4-ClC ₆ H ₄	64
2l		4-CF ₃ C ₆ H ₄	54
2m	Фенил	Ph	71
2n		4-OMeC ₆ H ₄	66
2o		3-pyridyl	58
2p	Пиридин-3-ил	Ph	63
2q		4-MeC ₆ H ₄	58
2r		4-OMeC ₆ H ₄	62
2s		3-OMeC ₆ H ₄	59

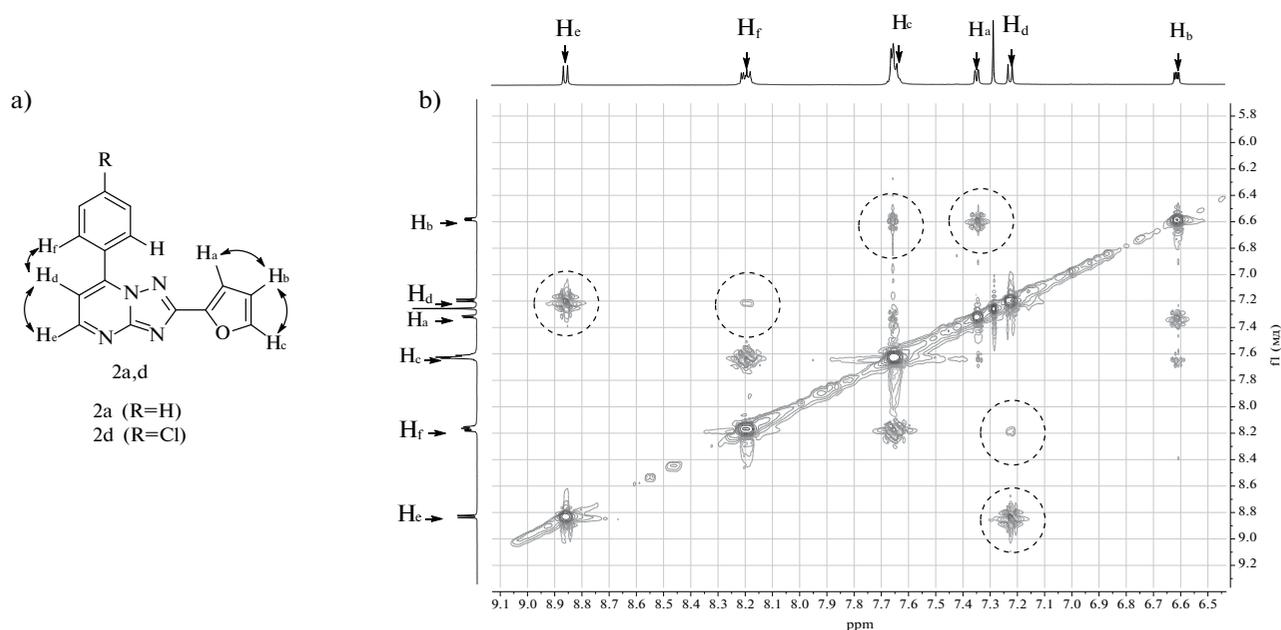


Рисунок. Схемы ключевых корреляций в спектрах ^1H – ^1H NOESY соединений **2a** и **2d** (a), фрагмент спектра ^1H – ^1H NOESY соединения **2a** (b)

пользоваться для функционализации полученных продуктов.

Структура полученных соединений **2a–s** была доказана методами спектроскопии ^1H и ^{13}C ЯМР (включая двумерные корреляционные спектры) и масс-спектрометрии высокого разрешения. Позиционная селективность арилирования однозначно доказана спектрами NOESY (рисунок), в которых наблюдается корреляционный пик между сигналами *ortho*-протонов 7-арильной группы (H_f , рисунок) и сигналом Н-6 триазолопиримидинового бицикла (H_b , рисунок).

Следует отметить, что наблюдаемая направленность арилирования является необычной для 2-(гетеро)арилазолов, в качестве которых можно рассматривать и соединения **1**. Например, в аналогичных условиях арилирование 2-фурилбензимидазолов и аналогичных соединений протекает в положении 3 фуранового ядра [39], тогда как арилирование 2-фурил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина (**1a**) протекает в аннелированный пиримидиновый цикл, а не в фурановое ядро, как мы первоначально ожидали. Одна из основных причин наблюдаемой направленности С–Н арилирования может заключаться в высокой кислотности связи С(7)–Н триазолопи-

римидинового фрагмента [32] и, как следствие, в более высокой реакционной способности пиримидинового ядра по сравнению с 2-(гетеро)арильным заместителем на стадии С–Н активации в субстратах **1a–d**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance Neo (США) (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м.д. для ^1H , 77.16 м.д. для ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения получены на спектрометре «Bruker maXis Q-TOF» с ионизацией методом электрораспыления (ESI). Температуры плавления веществ определены в запаянных капиллярах на приборе ПТП. Для препаративной колоночной хроматографии использовали Silica gel 60 (Merck). Растворители предварительно перегоняли, тщательно обезвоживали стандартными методами и дегазировали продувкой аргоном.

2-(Тиюфен-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (**1b**) [25], 2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (**1c**) [25], 2-(пиридин-3-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (**1d**) [25], 3-(фуран-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-амин [41] синтезированы по

методикам из литературы, все остальные реагенты коммерчески доступны.

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

2-(Фуран-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (1a). Смесь 0.90 г (6 ммоль) 3-(фуран-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-амина, 1.31 г (8 ммоль) 1,1,3,3-тетраметоксипропана и 1 мл уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали и упаривали в вакууме, полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь CH_2Cl_2 –EtOAc (3 : 1), в качестве элюента. Выход 0.73 г (65%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 200–201 °С. Спектр ЯМР ^1H (DM-SO- d_6), δ , м.д.: 6.74 д.д. (J 3.4, 1.8 Гц, Ar), 7.27 д.д. (1*H*, J 3.4, 0.8 Гц, Ar), 7.37 д.д. (1*H*, J 6.8, 4.4 Гц, Ar), 7.97 д.д. (1*H*, J 1.8, 0.8 Гц, Ar), 8.88 д.д. (1*H*, J 4.4, 1.9 Гц, Ar), 9.41 д.д. (1*H*, J 6.8, 1.9 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 111.1, 112.3, 112.5, 137.4, 145.5, 145.6, 155.2, 155.8, 157.6. Масс-спектр: найдено 187.0616, m/z [$M + \text{H}$] $^+$; Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_4\text{O}^+$ 187.0614.

Соединения 2a–s. *Общая методика.* Смесь соединения **1a** 0.047 г (0.25 ммоль), **1b**, 0.051 г (0.25 ммоль), **1c** 0.049 г (0.25 ммоль), или **1d** 0.049 г (0.25 ммоль), соответствующего арилбромида (0.5 ммоль), 0.011 г (0.0175 ммоль) $[\text{RuCl}_2(p\text{-сумене})_2]$ 0.069 г (0.5 ммоль) K_2CO_3 , 2.5 мл *N,N*-диметилацетамида и 0.077 г (0.075 ммоль) триметилуксусной кислоты перемешивали в атмосфере аргона 24 ч при 150 °С. По окончании реакции смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и упаривали, после чего смесь очищали с использованием колоночной хроматографии (SiO_2 /дихлорметан–этилацетат, 3 : 1).

2-(Фуран-2-ил)-7-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2a). Выход 0.047 г (72%), бесцветные кристаллы, т.пл. 174–175 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.59 д.д. (1*H*, J 3.4, 1.8 Гц, Ar), 7.20 д.д. (1*H*, J 4.6 Гц, Ar), 7.32 д.д. (1*H*, J 3.5, 0.8 Гц, Ar), 7.57–7.67 м (4*H*, Ar), 8.12–8.21 м (2*H*, Ar), 8.84 д.д. (1*H*, J 4.6 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 109.2, 112.1, 113.1, 129.2, 129.5, 129.9, 132.1, 144.8, 146.1, 148.2, 154.5, 158.8. Масс-спектр: найдено 263.0925, m/z [$M + \text{H}$] $^+$; Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}^+$ 263.0927.

2-(Фуран-2-ил)-7-(*пара*-толил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2b). Выход 0.045 г (65%), бесцветные кристаллы, т.пл. 186–187 °С. Спектр ЯМР

^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.47 с (3*H*, CH_3), 6.57 уш.с (1*H*, Ar), 7.17 д (1*H*, J 4.7 Гц, Ar), 7.30 д (1*H*, J 3.5 Гц, Ar), 7.41 д (2*H*, J 7.9 Гц, Ar), 7.62 с (1*H*, Ar), 8.08 д (2*H*, J 7.9 Гц, Ar), 8.79 д (1*H*, J 4.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.8, 108.8, 112.1, 113.0, 126.9, 129.5, 129.8, 142.8, 144.7, 146.2, 148.3, 154.4, 157.1, 158.7. Масс-спектр: найдено 277.1083, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}^+$ 277.1084.

2-(Фуран-2-ил)-7-(4-*трет*-бутилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2c). Выход 0.054 г (68%), бесцветные кристаллы, т.пл. 238–239 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.40 с (9*H*), 6.58 д.д. (1*H*, J 3.4, 1.8 Гц, Ar), 7.19 д (1*H*, J 4.7 Гц, Ar), 7.30–7.36 м (1*H*, Ar), 7.61–7.66 м (3*H*, Ar), 8.12–8.15 м (2*H*, Ar), 8.80 д (1*H*, J 4.7 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 31.1, 35.2, 108.7, 112.0, 112.9, 126.1, 126.8, 129.2, 144.7, 146.1, 148.1, 154.4, 155.7, 158.6. Масс-спектр: найдено 319.1558, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}^+$ 319.1553.

2-(Фуран-2-ил)-7-(4-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2d). Выход 0.038 г (54%), бесцветные кристаллы, т.пл. 201–202 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.59 д.д. (1*H*, J 3.5, 1.8 Гц, Ar), 7.17 д (1*H*, J 4.7 Гц, Ar), 7.28–7.36 м (2*H*, Ar), 7.64 д.д. (1*H*, J 1.8, 0.8 Гц, Ar), 8.13–8.28 м (2*H*, Ar), 8.83 д (1*H*, J 4.7 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 108.8, 112.0, 113.1, 115.1, 115.2, 116.3, 116.5, 125.8, 125.9, 131.7, 131.9, 143.3, 144.8, 145.9, 147.0, 154.4, 157.0, 163.1, 166.5. Масс-спектр: найдено 281.0843, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_4\text{O}^+$ 281.0833.

2-(Фуран-2-ил)-7-(4-хлорфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2e). Выход 0.050 г (68%), бесцветные кристаллы, т.пл. 220–221 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.59 д.д. (1*H*, J 3.5, 1.8 Гц, Ar), 7.18 д (1*H*, J 4.6 Гц, Ar), 7.32 д (1*H*, J 3.4 Гц, Ar), 7.55–7.66 м (3*H*, Ar), 8.08–8.21 м (2*H*, Ar), 8.83 д (1*H*, J 4.6 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 108.8, 112.0, 113.2, 128.1, 129.4, 130.7, 138.3, 142.8, 144.8, 145.9, 154.4, 156.9, 158.7. Масс-спектр: найдено 297.0530, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{O}^+$ 297.0538.

2-(Фуран-2-ил)-7-(пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2f). Выход 0.040 г (61%), бесцветные кристаллы, т.пл. 233–235 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.59 д.д. (1*H*, J 3.5, 1.8 Гц, Ar), 7.25 д (1*H*, J 4.3 Гц, Ar), 7.32 д.д. (1*H*, J 3.5, 0.8 Гц, Ar), 7.54–7.64 м (2*H*, Ar), 8.65 д.д.д. (1*H*, J 8.1, 2.4, 1.7 Гц, Ar), 8.81–8.89 м (2*H*, Ar), 9.28 д.д. (1*H*, J 2.4, 0.9 Гц,

Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 109.1, 112.2, 113.4, 123.8, 126.3, 137.1, 145.0, 145.1, 145.8, 149.8, 152.6, 154.6, 157.0, 159.0. Масс-спектр: найдено 264.0876, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}^+$ 264.0880.

2-(Теофен-2-ил)-7-(пара-толил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2g). Выход 0.045 г (62%), бесцветные кристаллы, т.пл. 155–156°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.49 с (3H, CH_3), 7.11–7.23 м (2H, Ar), 7.38–7.45 м (2H, Ar), 7.47 д.д. (1H, J 5.0, 1.2 Гц, Ar), 7.99 д.д. (1H, J 3.7, 1.2 Гц, Ar), 8.08–8.16 м (2H, Ar), 8.77 д (1H, J 4.7 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.8, 108.5, 127.0, 128.1, 128.8, 128.9, 129.5, 129.8, 133.6, 142.8, 147.8, 154.1, 157.3, 162.1. Масс-спектр: найдено 293.0853, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{S}^+$ 293.0855.

2-(Теофен-2-ил)-7-(4-метоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2h). Выход 0.049 г (64%), бесцветные кристаллы, т.пл. 143–144°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.92 с (3H, OMe), 7.06–7.19 м (4H, Ar), 7.46 д.д. (1H, J 5.0, 1.2 Гц, Ar), 7.99 д.д. (1H, J 3.7, 1.2 Гц, Ar), 8.17–8.28 м (2H, Ar), 8.73 д (1H, J 4.8 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.6, 107.9, 114.4, 121.9, 128.0, 128.6, 128.8, 131.4, 133.6, 147.4, 153.9, 157.2, 161.9, 162.6. Масс-спектр: найдено 309.0806, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}^+$ 309.0805.

2-(Теофен-2-ил)-7-(3-метоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2i). Выход 0.051 г (66%), бесцветные кристаллы, т.пл. 129–130°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.94 с (3H, OMe), 7.15–7.23 м (3H, Ar), 7.46–7.50 м (1H, Ar), 7.53 д (1H, J 8.1 Гц, Ar), 7.67–7.74 м (1H, Ar), 7.88 д.д. (1H, J 2.6, 1.7 Гц, Ar), 8.00 д.д. (1H, J 3.7, 1.2 Гц, Ar), 8.80 д (1H, J 4.7 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.7, 108.9, 114.9, 118.2, 121.8, 128.2, 128.9, 129.0, 130.2, 131.0, 133.6, 147.5, 154.2, 157.3, 159.9, 162.2. Масс-спектр: найдено 309.0804, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}^+$ 309.0805.

2-(Теофен-2-ил)-7-(4-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2j). Выход 0.044 г (59%), бесцветные кристаллы, т.пл. 174–175°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.10–7.22 м (1H, Ar), 7.30–7.35 м (2H, Ar), 7.49 д.д. (1H, J 5.0, 1.2 Гц, Ar), 8.00 д.д. (1H, J 3.7, 1.2 Гц, Ar), 8.21–8.31 м (2H, Ar), 8.80 д (1H, J 4.7 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 108.6, 116.1, 116.4, 125.9, 125.9, 128.1, 128.9, 129.0, 131.8, 131.9, 133.3, 154.1, 162.2, 163.1, 166.2. Масс-спектр: найдено

297.0610, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_4\text{S}^+$ 297.0605.

2-(Теофен-2-ил)-7-(4-хлорфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2k). Выход 0.050 г (64%), бесцветные кристаллы, т.пл. 210–211°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.13–7.21 м (2H, Ar), 7.49 д.д. (J 5.0, 1.2 Гц, 1H), 7.57–7.66 м (2H, Ar), 7.99 д.д. (1H, J 3.7, 1.2 Гц, Ar), 8.12–8.21 м (2H, Ar), 8.81 д (1H, J 4.7 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 108.7, 128.2, 128.2, 129.0, 129.1, 129.4, 130.9, 133.4, 138.4, 146.5, 154.2, 157.2, 162.3. Масс-спектр: найдено 313.0309, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{S}^+$ 313.0309.

2-(Теофен-2-ил)-7-(4-трифторметилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2l). Выход 0.047 г (54%), бесцветные кристаллы, т.пл. 160–161°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.14–7.24 м (2H, Ar), 7.48–7.52 м (1H, Ar), 7.90 д (2H, J 7.9 Гц, Ar), 7.95–8.04 м (1H, Ar), 8.32 д (2H, J 8.2 Гц, Ar), 8.85 д.д. (1H, J 4.6, 2.5 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 109.3, 126.0, 126.1, 126.1, 126.2, 128.2, 129.2, 129.3, 130.0, 133.2, 146.1, 154.3, 157.1, 162.5. Масс-спектр: найдено 347.0568, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}^+$ 347.0573.

2,7-Дифенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2m). Выход 0.048 г (71%), бесцветные кристаллы, т.пл. 166–167°C (165–167°C [14]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.20 д (1H, J 4.6 Гц, Ar), 7.44–7.54 м (3H, Ar), 7.59–7.68 м (3H, Ar), 8.18–8.24 м (2H, Ar), 8.35–8.41 м (2H, Ar), 8.81 д (1H, J 4.6 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 108.8, 127.7, 128.7, 128.9, 129.5, 129.9, 130.5, 130.7, 131.9, 147.8, 154.0, 157.3, 165.8. Спектральные характеристики продукта идентичны описанным [14].

7-(4-Метоксифенил)-2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2n). Выход 0.050 г (66%), бесцветные кристаллы, т.пл. 152–153°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.93 с (3H, OMe), 7.07–7.18 м (3H, Ar), 7.49 д.д. (3H, J 5.1, 2.0 Гц, Ar), 8.23–8.32 м (2H, Ar), 8.34–8.43 м (2H, Ar), 8.76 д (1H, J 4.7 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 108.6, 116.1, 116.4, 125.9, 125.9, 128.1, 128.9, 129.0, 131.8, 131.9, 133.3, 154.1, 162.2, 163.1, 166.2. Масс-спектр: найдено 303.1243, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}^+$ 303.1240.

7-(Пиридин-3-ил)-2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2o). Выход 0.040 г (58%),

бесцветные кристаллы, т.пл. 193–194 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.25 д (1H, J 4.6 Гц, Ar), 7.45–7.50 м (3H, Ar), 7.59 д.д.д (1H, J 8.1, 4.9, 0.9 Гц, Ar), 8.33–8.40 м (2H, Ar), 8.67 д.д.д (1H, J 8.1, 2.4, 1.7 Гц, Ar), 8.83–8.88 м (2H, Ar), 9.37 д.д (1H, J 2.4, 0.9 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 108.7, 123.5, 126.3, 127.7, 128.7, 130.2, 130.9, 137.0, 144.8, 149.8, 152.4, 154.1, 157.1, 166.1. Масс-спектр: найдено 274.1090, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5^+$ 274.1087.

2-(Пиридин-3-ил)-7-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-пиримидин (2p). Выход 0.043 г (63%), бесцветные кристаллы, т.пл. 207–208 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.22–7.26 м (1H, Ar), 7.44 с (1H, Ar), 7.61–7.70 м (3H, Ar), 8.18–8.25 м (2H, Ar), 8.64 д (1H, J 8.0 Гц, Ar), 8.73 с (1H, Ar), 8.87 д (1H, J 4.6 Гц, Ar), 9.59 с (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 109.3, 123.7, 129.1, 129.6, 129.8, 132.2, 135.1, 148.2, 149.1, 151.6, 154.6, 157.4. Масс-спектр: найдено 274.1087, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5^+$ 274.1087.

2-(Пиридин-3-ил)-7-(*пара*-толил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2q). Выход 0.044 г (58%), бесцветные кристаллы, т.пл. 209–210 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.93 с (3H, OMe), 7.19 д.д (1H, J 8.0, 2.8 Гц, Ar), 7.44 д.д (1H, J 8.0, 4.6 Гц, Ar), 7.55 т (1H, J 8.0 Гц, Ar), 7.72 д (1H, J 7.9 Гц, Ar), 7.81–7.88 м (1H, Ar), 8.63 д.д (1H, J 8.0, 2.1 Гц, Ar), 8.72 с (1H, Ar), 8.86 д (1H, J 4.5 Гц, Ar), 9.59 уш.с (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.6, 109.2, 115.0, 117.9, 121.7, 130.1, 130.8, 135.0, 147.8, 149.0, 151.4, 154.4, 157.3, 159.8, 163.6. Масс-спектр: найдено 288.1243, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5^+$ 288.1244.

2-(Пиридин-3-ил)-7-(4-метоксифенил)-[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2r). Выход 0.047 г (62%), бесцветные кристаллы, т.пл. 209–210 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.95 с (3H, OMe), 7.11–7.18 м (2H, Ar), 7.22 д (1H, J 4.7 Гц, Ar), 7.44 д.д.д (1H, J 7.9, 4.9, 0.9 Гц, Ar), 8.22–8.32 м (2H, Ar), 8.65 д.т (1H, J 7.9, 2.0 Гц, Ar), 8.73 д.д (1H, J 4.8, 1.7 Гц, Ar), 8.81 д (1H, J 4.7 Гц, Ar), 9.60 д.д (1H, J 2.2, 0.9 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.6, 108.1, 114.5, 121.7, 123.6, 126.7, 131.4, 135.0, 144.6, 145.1, 149.0, 151.4, 154.3, 157.4, 162.7. Масс-спектр: найдено 304.1194, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}^+$ 304.1193.

2-(Пиридин-3-ил)-7-(3-метоксифенил)-[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2s). Выход 0.045 г (59%),

бесцветные кристаллы, т.пл. 169–170 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.93 с (3H, OMe), 7.19 д.д (1H, J 8.0, 2.8 Гц, Ar), 7.44 д.д (1H, J 8.0, 4.6 Гц, Ar), 7.55 т (1H, J 8.0 Гц, Ar), 7.72 д (1H, J 7.9 Гц, Ar), 7.81–7.88 м (1H, Ar), 8.63 д.д (1H, J 8.0, 2.1 Гц, Ar), 8.72 с (1H, Ar), 8.86 д (1H, J 4.5 Гц, Ar), 9.59 уш.с (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.7, 109.3, 115.2, 118.0, 121.9, 123.7, 126.7, 130.3, 130.9, 135.1, 148.0, 149.1, 151.6, 154.6, 159.9, 163.8. Масс-спектр: найдено 304.1192, m/z [$M + \text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}^+$ 304.1193.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Арилирование 2-(гетеро)арил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов арилгалогенидами в условиях рутениевого катализа протекает селективно в положении 7 триазолопиримидинового бицикла, при этом 2-(гет)арильный фрагмент в реакцию не вступает, несмотря на избыток арилирующего агента. Наблюдаемая селективность не зависит от типа арильного фрагмента в положении 2 гетероциклической системы и является первым примером С(7)-арилирования 2-(гет)арил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов в положении 7 в условиях рутениевого катализа. Предложена эффективная каталитическая система и синтезирован ряд ранее неописанных 7-арилзамещенных триазолопиримидинов с выходами 54–72%.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность академику РАН В.П. Ананикову за плодотворное обсуждение результатов работы и ценные замечания. Также авторы благодарят ЦКП «Нанотехнологии» ЮР-ГПУ (НПИ) и ЦКП ИОХ РАН за проведение аналитических экспериментов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (проект МК-171.2022.1.3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шепеленко Константин Евгеньевич,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-5095>

Гнатюк Ирина Геннадьевна,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8772-6372>

Чернышев Виктор Михайлович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9182-8564>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Oukoloff K., Lucero B., Francisco K.R., Brunden K.R., Ballatore C. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *165*, 332–346. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.027
- Merugu S.R., Cherukupalli S., Karpoornath R., *Chem. Biodivers.* **2022**, *19*, e202200291. doi: 10.1002/cbdv.202200291
- Huo J.-L., Wang S., Yuan X.-H., Yu B., Zhao W., Liu H.-M., *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *211*, 113108. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.113108
- Wang H., Lee M., Peng Z., Blázquez B., Lastochkin E., Kumarasiri M., Bouley R., Chang M., Mobashery S., *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4194–4203. doi: 10.1021/jm501831g
- Yang F., Yu L.-Z., Diao P.-C., Jian X.-E., Zhou M.-F., Jiang C.-S., You W.-W., Ma W.-F., Zhao P.-L., *Bioorg. Chem.* **2019**, *92*, 103260. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103260
- El-Gendy M.M.A., Shaaban M., Shaaban K.A., El-Bondkly A.M., Laatsch H., *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 149–157. doi: 10.1038/ja.2008.124
- Pismataro M.C., Felicetti T., Bertagnin C., Nizi M.G., Bonomini A., Barreca M.L., Cecchetti V., Jochmans D., De Jonghe S., Neyts J., Loregian A., Tabarrini O., Massari S., *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *221*, 113494. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113494
- Desantis J., Massari S., Corona A., Astolfi A., Sabatini S., Manfroni G., Palazzotti D., Cecchetti V., Pannecouque C., Tramontano E., Tabarrini O., *Molecules* **2020**, *25*, 1183. doi: 10.3390/molecules25051183
- Brigance R.P., Meng W., Fura A., Harrity T., Wang A., Zahler R., Kirby M. S., Hamann L. G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4395–4398. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.06.063
- Pinheiro S., Pinheiro E.M.C., Muri E.M.F., Pessôa J.C., Cadorini M.A., Greco S., *J. Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1751–1776. doi: 10.1007/s00044-020-02609-1
- Hu M., Liu X., Dong F., Xu J., Li S., Xu H., Zheng Y., *Food Chem.* **2015**, *175*, 395–400. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.11.158
- Zhu X., Zhang M., Liu J., Ge J., Yang G., *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 3377–3386. doi: 10.1021/acs.jafc.5b00228
- Tétard-Jones C., Edwards R., *Pest. Manage. Sci.* **2016**, *72*, 203–209. doi: 10.1002/ps.4147
- Wu J., Cheng Y., Lan J., Wu D., Qian S., Yan L., He Z., Li X., Wang K., Zou B., You J., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12803–12812. doi: 10.1021/jacs.6b03890
- Su R., Zhao Y., Yang F., Duan L., Lan J., Bin Z., You J., *Sci. Bull.* **2021**, *66*, 441–448. doi: 10.1016/j.scib.2020.08.023
- Salas J.M., Angustias Romero M., Purificación Sánchez M., Quirós M., *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193*, 1119–1142. doi: 10.1016/S0010-8545(99)00004-1
- Łakomska I., Fandzloch M., *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *327–328*, 221–241. doi: 10.1016/j.ccr.2016.04.014
- Pyatakov D.A., Sokolov A.N., Astakhov A.V., Chernenko A.Y., Fakhruddinov A.N., Rybakov V.B., Chernyshev V.V., Chernyshev V.M., *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10694–10709. doi: 10.1021/acs.joc.5b01908
- Zhang M., Cheng R., Lan J., Zhang H., Yan L., Pu X., Huang Z., Wu D., You J., *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4058–4062. doi: 10.1021/acs.orglett.9b01238
- Wencel-Delord J., Glorius F., *Nat. Chem.* **2013**, *5*, p. 369–375. doi: 10.1038/nchem.1607.
- Guillemard L., Kaplaneris N., Ackermann L., Johansson M. J., *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5*, 522–545. doi: 10.1038/s41570-021-00300-6
- Josephitis C.M., Nguyen H.M.H., McNally A., *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 7655–7691. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00881
- Fischer G., Chapter One – Recent advances in 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine chemistry. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press, **2019**, *128*, 1–101. doi: 10.1016/bs.aihch.2018.10.002
- Kaushik P., Kumar R., Khokhar S., Dhiman S., Kamal R., *ChemistrySelect* **2023**, *8*, e202301534. doi: 10.1002/slct.202301534
- Khazipov O.V., Shepelenko K.E., Pasyukov D.V., Chesnokov V.V., Soliev S.B., Chernyshev V.M., Ananikov V.P., *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2515–2524. doi: 10.1039/D1QO00309G
- Rasputin N.A., Demina N.S., Irgashev R.A., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N., *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5500–5508. doi: 10.1016/j.tet.2017.07.042
- Rasputin N.A., Demina N.S., Irgashev R.A., Shchepochkin A.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N., *ARKIVOC* **2020**, *2020*, 330–343. doi: 10.24820/ark.5550190.p011.247
- Balkenhohl M., Jangra H., Makarov I. S., Yang S.-M., Zipse H., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*,

- 4992–14999.
doi: 10.1002/anie.202005372
29. Nguyen T.V.Q., Poli L., Garrison A.T., *Chem. Commun.* **2022**, 58, 827–830.
doi: 10.1039/D1CC06337E
30. Cheng Y., Wu Y., Tan G., You J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 12275–12279.
57. doi: 10.1002/anie.201606529
31. Tan G., He S., Huang X., Liao X., Cheng Y., You J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10414–10418.
59. doi: 10.1002/anie.201604580
32. Nguyen T.V.Q., *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202301485.
doi: 10.1002/chem.202301485
33. Singh K.S., *Catalysts* **2019**, 9, 173.
doi: 10.3390/catal9020173
34. Arockiam P.B., Bruneau C., Dixneuf P.H., *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5879–5918. 64.
doi: 10.1021/cr300153j
35. Simonetti M., Cannas D.M., Just-Baringo X., Vitorica-Yrezabal I.J., Larrosa I., *Nat. Chem.* **2018**, 10, 724–731.
doi: 10.1038/s41557-018-0062-3
36. Ackermann L., Vicente R., Potukuchi H.K., Pirovano V., *Org. Lett.* **2010**, 12, 5032–5035.
doi: 10.1021/ol102187e
37. Zha G.-F., Qin H.-L., Kantchev E.A.B., *RSC Adv.* **2016**, 6, 30875–30885.
doi: 10.1039/c6ra02742c
38. Murali K., Machado L.A., Carvalho R.L., Pedrosa L.F., Mukherjee R., Da Silva Júnior E.N., Maiti D., *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 12453–12508.
doi: 10.1002/chem.202101004
39. Shepelenko K.E., Nikolaeva K.A., Gnatiuk I.G., Garanzha O.G., Alexandrov A.A., Minyaev M.E., Chernyshev V.M., *Mendeleev Commun.* **2022**, 32, 485–487.
doi: 10.1016/j.mencom.2022.07.018
40. Ackermann L., *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315–1345.
doi: 10.1021/cr100412j
41. Dolzhenko A.V., Pastorin G., Dolzhenko A. V., Chui W. K., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2124–2128. 78.
doi: 10.1016/j.tetlet.2009.02.172

Regioselective C(7)–H Arylation of 2-(Het)aryl [1,2,4]- triazolo[1,5-*a*]pyrimidines by Aryl Halides under Ruthenium Catalysis

K. E. Shepelenko*, I. G. Gnatiuk, and V. M. Chernyshev**

^a Platov South-Russian State Polytechnic University (NPI), Prosveschenya, 132, 346428 Novocherkassk, Russia

*e-mail: kon1990@bk.ru

**e-mail: chern13@yandex.ru

Received December 2, 2023; revised December 15, 2023; accepted December 17, 2023

An unusual selectivity of C–H arylation reactions of 2-(hetero)aryl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with (hetero)aryl halides catalyzed by Ru(II) complexes was revealed. The reaction proceeds with activation of the C(7)–H bond rather than the α -C–H bond of the (hetero)aryl substituent at position 2 of the triazolopyrimidine. Arylation of 2-substituted [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with (hetero)aryl bromides afforded a series of 7-(hetero)arylated products in good yields.

Keywords: ruthenium, C–H arylation, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines

НОВЫЕ КРОСС-СОПРЯЖЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХЛОРЦИКЛОПЕНТЕНОНОВ, СОДЕРЖАЩИЕ ПРИ С-3 ФРАГМЕНТЫ АМИНОКИСЛОТ

© 2024 г. Л. С. Хасанова, В. А. Егоров, М. Ф. Абдуллин, Ф. А. Гималова*

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69

*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 17.11.2023 г.

После доработки 26.11.2023 г.

Принята к публикации 27.11.2023 г.

Реакцией 5-алленил-2,3,5-трихлорциклопентенона с метиловыми эфирами глицина, L-метионина, L-лейцина и L-тирозина получены соответствующие Ad_NE-аддукты, окислительным расщеплением алленового фрагмента которых синтезированы новые 4-карбоксиметилиденовые производные.

Ключевые слова: 5-алленил-2,3,5-трихлорциклопентенон, глицин, L-метионин, L-лейцин, L-тирозин, гидрохлориды метиловых эфиров, реакции Ad_NE-замещения, окислительное расщепление

DOI: 10.31857/S0514749224070062 EDN: RBMCXA

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в выяснении молекулярных механизмов и клеточной биологии вирусов, грипп продолжает оставаться наиболее серьезным респираторным заболеванием, затрагивающим миллионы людей во всем мире. Особую опасность для здоровья представляют распространенные в последнее время штаммы вируса гриппа H1N1 (свиной грипп) и H1N5 (птичий грипп).

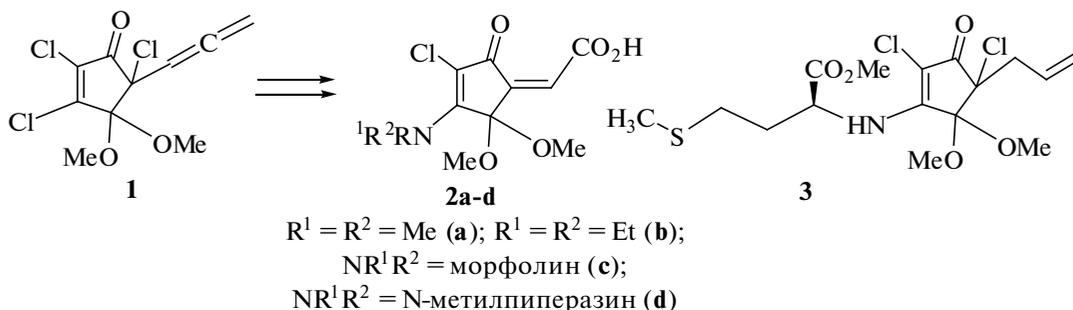
Основным методом профилактики гриппа является вакцинация, благодаря которой возможно достижение частичного успеха в борьбе с эпидемией

гриппа. Однако из-за широкого распространения вирусных заболеваний и быстрой мутации вируса гриппа рекомендовано применение противовирусных препаратов, которые оказывают непосредственное воздействие на репродукцию вируса [1] и рассматриваются как экономически эффективный вариант снижения риска быстрого распространения пандемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами на основе 3-аминопроизводных 5-алленилтрихлорциклопентенона **1** [2] были синтезированы соединения **2a–d** (схема 1), среди ко-

Схема 1



торых кислота **2a** проявила высокую активность в отношении вируса табачной мозаики [3, 4]. Кроме того, соединение **3**, полученное взаимодействием 5-аллил-2,3,5-трихлорциклопентенона с метиловым эфиром L-метионина [5, 6], проявило активность в отношении вируса H1N1, сравнимую с активностью арбидола при меньшей токсичности [7].

В данной работе нами осуществлен синтез новых производных хлорциклопентенонов, сочетающих в своей структуре аминокислотный и карбоксиметилиденные фрагменты. Для осуществления этой задачи вначале были получены соединения **4–7** взаимодействием трихлорциклопентенона **1** с гидрохлоридами метиловых эфиров глицина, L-метионина, L-лейцина и L-тирозина в разработанных ранее условиях [5, 6] в метаноле в присутствии избытка K_2CO_3 или KOH (схема 2).

Полученные производные **4, 5** после окислительного расщепления в алленовой части действием системы $RuCl_3$ (кат.)– $NaIO_4$ в смеси CCl_4 –ацетонитрил–вода [3, 8] привели к разного типа функцио-

нализированным кросс-сопряженным циклопентенонам **8, 9** с умеренными выходами. При этом тиометильная группа в исходном соединении **5** окисляется до сульфона в полученной кислоте **9**, что подтверждается сдвигом сигнала метильной группы у атома серы в спектре ПМР в слабое поле (синглет при 2.96 м.д. вместо сигнала при 2.07 м.д. в исходном соединении **5**) и сигналом молекулярного иона с m/z 426 [$M + H$] в масс-спектре соединения **9**.

Исключительно селективное генерирование тризамещенной Z-конфигурации экзоциклической двойной связи в соединениях **8, 9** связано с образованием внутримолекулярной водородной связи, как показано на схеме 2, что нами ранее было подтверждено рентгеноструктурным анализом (РСА) соединения **2a** [9].

Выход соответствующих кислот при окислении соединений **6** и **7** с использованием системы $RuCl_3$ (кат.)– $NaIO_4$ оказался очень низким, поэтому для их окисления была использована система OsO_4 (кат.)– $NaIO_4$ в смеси ТГФ–вода, при этом

Схема 2

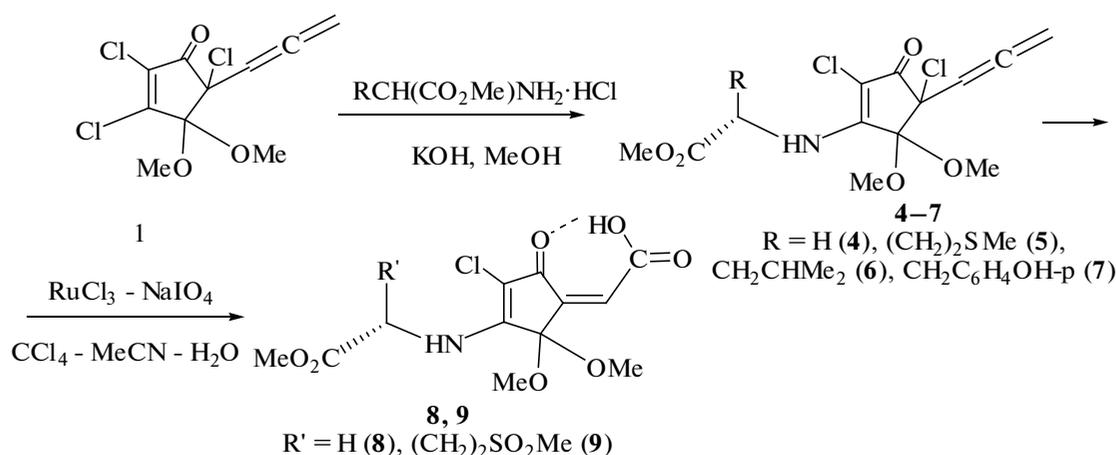
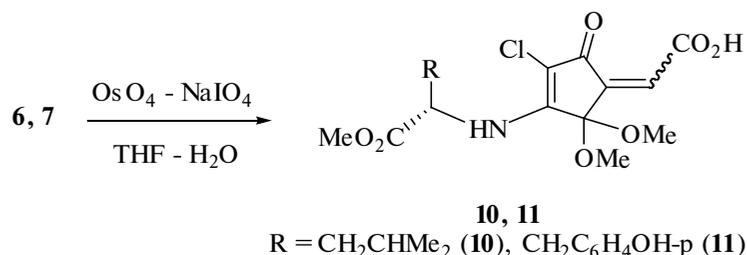


Схема 3



получается смесь *Z,E*-изомеров кислот **10** и **11** (схема 3).

Структура полученных соединений доказана данными спектров ЯМР и масс-спектрометрии. Кислоты **8–11** представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных средств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре «Shimadzu IR Prestige-21» (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300 (Германия) [рабочие частоты 300.13 (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C)] или Bruker AVANCE-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 или ацетоне- d_6 , в спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl_3 , ацетона- d_6 (δ_{H} 77.00 и 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ^1H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl_3 , ацетоне- d_6 (δ_{H} 7.27 и 2.07 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro EA 3100» (Италия). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония), шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил–вода, 95 : 5, в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура капилляра интерфейса 250С, напряжение на капилляре интерфейса 5 В. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азота) 1.5 л/мин для ХИАД. Напряжение на высокочастотных линзах (Q-аггау) 5 В. Углы оптического вращения измерены на приборе «Perkin-Elmer-341» (США). Температуру плавления определяли на приборе Voetius (РНМК 05 VEB Wagetchnik Rapido, Германия). Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1.0 г вещества).

Метил-N-[2,4-дихлор-5,5-диметокси-3-оксо-4-(пропа-1,2-диен-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил]глицинат (4). К перемешиваемой суспензии 0.197 г

(1.75 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицина в 2 мл CH_2Cl_2 прибавляли 0.24 г (1.75 ммоль) безводного K_2CO_3 , массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Затем осадок отфильтровывали, из раствора упаривали CH_2Cl_2 , остаток растворяли в 5 мл метанола, добавляли раствор 0.2 г (0.71 ммоль) соединения **1** в 2 мл метанола, реакционную массу перемешивали до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ, ~24 ч). Затем в реакционную массу прибавляли 5–6 мл воды, метанол упаривали, водный слой подкисляли 1 н. раствором HCl до pH 4.0 и экстрагировали хлороформом (4×10 мл). Объединенные экстракты промывали раствором NaCl , сушили MgSO_4 , упаривали. Продукт выделяли кристаллизацией из смеси этилацетат–петролейный эфир (20 : 1). Выход 0.13 г (58%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 150–151° С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3343, 2492, 1958, 1757, 1715, 1624, 1605, 1462, 1414, 1377, 1366, 1281, 1217, 1182, 1142, 1076, 1038, 991, 974, 957, 885, 856, 810, 752, 714, 619. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.47 с (3H, OCH_3), 3.30 с (3H, OCH_3), 3.76 с (3H, CO_2CH_3), 4.49 д (1H, J 8.2 Гц, CH_2), 4.59 д (2H, J 8.2 Гц, CH_2), 5.03 д (2H, J 6.6 Гц, $=\text{CH}_2$), 5.55 т (1H, J 6.7 Гц, $=\text{CH}$), 7.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 45.40 (CH_2), 51.90 (OCH_3), 52.22 (OCH_3), 52.84 (CO_2CH_3), 54.37 (CHN), 72.49 (C^4), 79.65 ($=\text{CH}_2$), 91.62 ($=\text{CH}$), 98.52 (C^5), 102.93 (C^2), 161.09 (C^1), 170.54 (CO_2Me), 186.00 (C^3), 210.01 ($=\text{C}=\text{C}$). Масс-спектр (APCI), m/z (%): 300 [$M - \text{Cl}$] $^+$ (100), 336 [$M + \text{H}$] $^+$ (55). Найдено, %: С 47.04; Н 4.35; Cl 20.79; N 4.39. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 46.65; Н 4.50; Cl 21.09; N 4.17.

Метил-N-[2,4-дихлор-5,5-диметокси-3-оксо-4-(пропа-1,2-диен-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил]-L-метионинат (5). К раствору 87 мг (0.5 ммоль) метилового эфира L-метионина в 10 мл метанола добавляли 0.02 г (0.35 ммоль) КОН и 0.05 мл (0.35 ммоль) триэтиламина, массу перемешивали 15 мин. Затем прибавляли 0.10 г (0.35 ммоль) алленилкетона **1** и реакционную массу перемешивали до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ). В реакционную массу добавляли 5–6 мл воды, метанол упаривали, водный слой подкисляли 1 н. раствором HCl до pH 4.0 и экстрагировали хлороформом (4×10 мл). Объединенные экстракты промывали раствором NaCl , сушили MgSO_4 , упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2

(EtOAc—петролейный эфир, 1 : 10) и получали 55 мг (54%) соединения **5** в виде смеси диастереомеров (~3 : 2, ЯМР ^1H). Вязкое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3308, 2953, 2841, 1956, 1749, 1595, 1526, 1437, 1362, 1306, 1175, 1119, 1069, 999, 854, 750, 714, 615. Масс-спектр (APCI), m/z (%): 410 (411, 412) [$M + \text{H}$] $^+$ (55), 374 [$M\text{H} - \text{Cl}$] $^+$ (100%). Найдено, %: C 47.12; H 5.35; Cl 17.66; N 3.38; S 8.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 46.84; H 5.16; Cl 17.28; N 3.41; S 7.82.

Основной диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.07 с (3H, CH_3), 2.21–2.28 м (2H, CH_2), 2.54 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2), 3.44 с (6H, OCH_3), 3.81 с (3H, CO_2CH_3), 5.01–5.05 м (2H, $=\text{CH}_2$), 5.17 м (1H, CHN), 5.45 т (1H, J 6.6 Гц, $=\text{CH}$), 6.25–6.27 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.46 (CH_3), 29.27 и 32.36 (CH_2), 51.81 и 52.15 (OCH_3), 53.07 (CO_2CH_3), 54.79 (CHN), 71.99 (C^4), 79.92 ($=\text{CH}_2$), 91.22 ($=\text{CH}$), 98.85 (C^5), 102.20 (C^2), 158.92 (C^1), 171.42 (CO_2Me), 186.70 (C^3), 208.76 ($=\text{C}=\text{C}$).

Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.07 с (3H, CH_3), 2.14–2.17 м (2H, CH_2), 2.53 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2), 3.44 с (3H) и 3.45 с (3H, OCH_3), 3.81 с (3H, CO_2CH_3), 5.01–5.05 м (2H, $=\text{CH}_2$), 5.17 м (1H, CHN), 5.53 т (1H, J 6.6 Гц, $=\text{CH}$), 6.25–6.27 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.49 (CH_3), 29.27 и 32.54 (CH_2), 51.66 и 52.13 (OCH_3), 53.07 (CO_2CH_3), 54.66 (CHN), 70.55 (C^4), 79.68 ($=\text{CH}_2$), 90.16 ($=\text{CH}$), 98.85 (C^5), 101.89 (C^2), 158.54 (C^1), 171.10 (CO_2Me), 186.24 (C^3), 209.39 ($=\text{C}=\text{C}$).

Метил-*N*-[2,4-дихлор-5,5-диметокси-3-оксо-4-(пропа-1,2-диен-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил]-L-лейцинат (6) получен аналогично соединению **5** из 0.1 г (0.35 ммоль) соединения **1** и 95 мг (0.52 ммоль) гидрохлорида метилового эфира L-лейцина в виде смеси диастереомеров (соотношение ~4 : 3). Выход 80 мг (54%). Белые кристаллы, т.пл. 172–173 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3277, 2955, 2843, 1959, 1749, 1595, 1526, 1437, 1369, 1269, 1215, 1182, 1152, 1072, 1043, 980, 926, 860, 814, 748, 714, 619. Масс-спектр (APCI), m/z (%): 392 (393, 394) [$M + \text{H}$] $^+$ (100), 356 [$M - \text{Cl}$] (26). Найдено, %: C 51.79; H 5.69; Cl 18.40; N 3.44. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 52.05; H 5.91; Cl 18.08; N 3.57.

Основной диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.96 д (3H, J 6.10 Гц, CH_3), 0.97 д (3H, J 5.90 Гц, CH_3), 1.69–1.72 м (2H, CH_2), 1.73–1.79 м (1H, CH),

3.45 с (6H, OCH_3), 3.77 с (3H, CO_2CH_3), 5.01 д (2H, J 6.60 Гц, $=\text{CH}_2$), 5.05–5.07 м (1H, NCH), 5.53 т (1H, J 6.60 Гц, $=\text{CH}$), 5.79–5.83 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.58 (2CH_3), 24.87 (CH), 42.32 (CH_2), 52.05 (OCH_3), 52.80 (CO_2CH_3), 54.37 (CHN), 70.80 (C^4), 79.71 ($=\text{CH}_2$), 90.40 ($=\text{CH}$), 98.74 (C^5), 102.12 (C^2), 159.07 (C^1), 172.37 (CO_2Me), 186.27 (C^3), 208.86 ($=\text{C}=\text{C}$).

Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.94 д (3H, J 6.10 Гц, CH_3), 0.97 д (3H, J 5.90 Гц, CH_3), 1.69–1.72 м (2H, CH_2), 1.73–1.79 м (1H, CH), 3.43 с (6H, OCH_3), 3.77 с (3H, CO_2CH_3), 5.03 д (2H, J 6.70 Гц, $=\text{CH}_2$), 5.05–5.07 м (1H, NCH), 5.45 т (1H, J 6.70 Гц, $=\text{CH}$), 5.79–5.83 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.01 (2CH_3), 24.87 (CH), 42.47 (CH_2), 51.79 (OCH_3), 52.42 (CO_2CH_3), 54.37 (CHN), 71.87 (C^4), 79.87 ($=\text{CH}_2$), 91.22 ($=\text{CH}$), 98.74 (C^5), 102.12 (C^2), 158.72 (C^1), 172.35 (CO_2Me), 186.68 (C^3), 209.36 ($=\text{C}=\text{C}$).

Метил-*N*-(2,4-дихлор-5,5-диметокси-3-оксо-4-пропа-1,2-диен-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-L-тирозинат (7) получен аналогично соединению **5** из 0.1 г (0.35 ммоль) соединения **1**, 0.12 г (0.52 ммоль) гидрохлорида метилового эфира L-тирозина и 40 мг КОН. Выход 102 мг (72%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 126–127 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3354, 3277, 2989, 2952, 2843, 1959, 1734, 1718, 1595, 1616, 1595, 1587, 1516, 1444, 1366, 1244, 1220, 1182, 1179, 1116, 1072, 1044, 978, 847, 813, 737, 715, 703. Масс-спектр (APCI), m/z (%): 442 (443, 444) [$M + \text{H}$] $^+$ (65), 406 [$M - \text{Cl}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 54.57; H 4.66; Cl 16.29; N 3.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 54.31; H 4.79; Cl 16.03; N 3.17.

Основной диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.12 д (2H, J 4.1 Гц, CH_2), 3.31 с (6H, OCH_3), 3.75 с (3H, OCH_3), 4.99 д (2H, J 6.2 Гц, $=\text{CH}_2$), 5.27 уш.с (1H, NCH), 5.42 т (1H, J 6.3 Гц, $=\text{CH}$), 6.04 уш.с (1H, NH), 6.82 д (2H, J 6.0 Гц, Ph), 6.95 д (2H, J 6.8 Гц, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 38.59 (CH_2), 51.77 и 52.07 (OCH_3), 52.95 (CO_2CH_3), 56.19 (CHN), 70.64 (C^4), 79.77 ($=\text{CH}_2$), 90.06 ($=\text{CH}$), 98.65 (C^5), 102.03 (C^2), 115.96 (C_{Ar}^2 , C_{Ar}^6), 125.16 (C_{Ar}^1), 130.30 (C_{Ar}^3 , C_{Ar}^5), 156.03 (C_{Ar}^4), 159.51 (C^1), 171.03 (CO_2Me), 187.22 (C^3), 208.83 ($=\text{C}=\text{C}$).

Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.12 д (2H, J 4.1 Гц, CH_2), 3.31 с (3H) и 3.34 с (3H, OCH_3), 3.75 с (3H, OCH_3), 4.97–4.98 м (2H, $=\text{CH}_2$),

5.27 уш.с (1H, NCH), 5.53 т (1H, J 6.2 Гц, =CH), 6.04 уш.с (1H, NH), 6.82 д (2H, J 6.0 Гц, Ph), 6.95 д (2H, J 6.8 Гц, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 38.37 (CH_2), 51.57 и 51.95 (OCH_3), 52.95 (CO_2CH_3), 56.38 (CHN), 72.04 (C^4), 80.08 ($=\text{CH}_2$), 91.16 ($=\text{CH}$), 98.65 (C^5), 101.75 (C^2), 115.94 (C^2_{Ar} , C^6_{Ar}), 125.42 (C^1_{Ar}), 130.46 (C^3_{Ar} , C^5_{Ar}), 156.03 (C^4_{Ar}), 159.42 (C^1), 171.75 (CO_2Me), 187.66 (C^3), 209.44 ($=\text{C}=\text{C}$).

Метил-N-[(4Z)-4-(карбоксиметилен)-2-хлор-5,5-диметокси-3-оксо-1-циклопент-1-ен-1-ил]-глицинат (8). К перемешиваемой суспензии 0.13 г (0.36 ммоль) дихлорциклопентенона **4** и 0.17 г (0.79 ммоль) NaIO_4 в 10 мл смеси $\text{CCl}_4\text{—MeCN—H}_2\text{O}$ (2 : 2 : 3 об.) прибавляли ~4 мг $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 4–5 ч. К реакционной смеси прибавляли 10 мл CH_2Cl_2 , органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (4 \times 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO_4 , отфильтровывали, упаривали, остаток кристаллизовали из эфира. Выход 0.03 г (32%). Белый порошок, т.пл. 130–132.5°. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.32 с (6H, OCH_3), 3.88 с (3H, OCH_3), 4.52 д (2H, J 5.5 Гц, NCH_2), 6.28 с (1H, =CH), 6.59 уш.с (1H, NH), 14.99 уш.с (1H, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 44.46 (NCH_2), 52.42 (2 OCH_3), 53.18 (CO_2CH_3), 101.50 (C^5), 124.50 (C^2), 125.94 ($=\text{CH}$), 145.60 (C^4), 155.10 (C^1), 169.30 (CO_2H), 174.55 (CO_2Me), 188.60 (C^3). Масс-спектр (APCI), m/z (%): 320 (321) [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 45.34; Н 4.23; Cl 11.38; N 4.50. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_7$. Вычислено, %: С 45.08; Н 4.41; Cl 11.09; N 4.38.

(2Z)-[2,2-Диметокси-3-(1-метоксикарбонил-3-метилсульфонилпропил)амино-5-оксо-4-хлорциклопент-3-ен-1-илиден]уксусная кислота (9). Получали аналогично соединению **8** из 49.5 мг (0.13 ммоль) дихлорциклопентенона **5** и 60 мг (0.28 ммоль) NaIO_4 с добавлением ~2 мг $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Выход 25 мг (49%). Белый порошок, т. пл. 98–100°C. $[\alpha]_D^{20}$ –18° (с 0.5, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3286, 3053, 2954, 2928, 2848, 1739, 1696, 1604, 1533, 1456, 1437, 1418, 1407, 1377, 1297, 1275, 1236, 1218, 1180, 1132, 1099, 1080, 966, 734, 703. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.51–2.52 м (2H, CH_2), 2.96 с (3H, CH_3), 3.19–3.22 м (2H, CH_2), 3.47 с (6H, OCH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 5.17–5.19 м (1H, CHN), 6.24 уш.с (1H, NH), 6.45 с (1H, =CH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.18 (CH_2), 41.04 (CH_3), 50.28 (CH_2), 52.02 и 52.29 (OCH_3), 53.56 (CO_2CH_3), 54.82 (CHN), 102.15 (C^2), 112.02 (C^4), 125.56 ($=\text{CH}$), 138.58 (C^1), 158.89 (C^3), 170.19 (CO_2H), 174.27 (CO_2Me), 190.40 (C^5). Масс-спектр (APCI), m/z (%): 426 (427, 428) [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 41.99; Н 4.55; Cl 8.61; N 3.02; S 7.84. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_9\text{S}$. Вычислено, %: С 42.31; Н 4.73; Cl 8.33; N 3.29; S 7.53.

Метил-N-[(4Z)-4-карбоксиметилен-5,5-диметокси-3-оксо-2-хлор-1-циклопент-1-ен-1-ил]-L-лейцинат (10). К перемешиваемому раствору 82 мг (0.19 ммоль) соединения **6** в 10 мл смеси ТГФ– H_2O (3 : 1) прибавляли 3 мг OsO_4 и по истечении 15 мин наблюдали почернение реакционной массы, затем прибавляли по каплям раствор 0.2 г (0.95 ммоль) NaIO_4 в 5 мл H_2O . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, выпавший осадок NaIO_3 отфильтровывали, ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (3 \times 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl , сушили MgSO_4 , растворитель упаривали. Остаток очищали кристаллизацией из диэтилового эфира. Выход 46 мг (60%) в виде смеси изомеров в соотношении 2 : 1 (по интегральной интенсивности протонов CHN-фрагмента). Бесцветные кристаллы, т.пл. 179–181°C. $[\alpha]_D^{20} + 54^\circ$ (с 0.5, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3237, 2926, 1751, 1715, 1595, 1547, 1537, 1462, 1456, 1377, 1271, 1151, 1105, 964, 901, 721, 633. Масс-спектр (APCI), m/z (%): 376 (377, 378) [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 51.45; Н 5.78; Cl 9.81; N 3.66. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_7$. Вычислено, %: С 51.14; Н 5.90; Cl 9.43; N 3.73.

Основной изомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.98–1.02 м (6H, CH_3), 1.68–1.71 м (2H, CH_2), 1.83–1.87 (1H, CH), 3.20 с (3H, OCH_3), 3.34 с (3H, OCH_3), 3.80 с (3H, OCH_3), 5.04–5.09 м (1H, NCH), 6.21 д (1H, J 10.1 Гц, NH), 6.24 с (1H, =CH), 15.0 уш.с (1H, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.73 и 22.64 (CH_3), 24.94 (CH), 42.60 (CH_2), 52.48 и 52.70 (OCH_3), 52.88 (CO_2CH_3), 55.23 (CHN), 102.18 (C^5), 111.32 (C^2), 125.94 ($=\text{CH}$), 138.83 (C^4), 163.43 (C^1), 164.54 (CO_2H), 172.06 (CO_2Me), 181.44 (C^3).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.98–1.02 м (6H, CH_3), 1.73–1.81 м (2H, CH_2), 1.83–1.87 (1H, CH), 3.27 с (3H, OCH_3), 3.30 с (3H, OCH_3), 3.82 с (3H, OCH_3), 5.16–5.20 м (1H, NCH), 6.32 д (1H, J 10.1 Гц, NH), 6.27 с (1H, =CH), 15.0 уш.с (1H,

CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.65 и 22.61 (CH₃), 24.94 (CH), 41.93 (CH₂), 52.25 и 52.51 (OCH₃), 53.23 (CO₂CH₃), 54.50 (CHN), 101.83 (C⁵), 108.20 (C²), 126.43 (=CH), 137.26 (C⁴), 161.65 (C¹), 164.43 (CO₂H), 171.39 (CO₂Me), 183.87 (C³).

Метил-N-[(4Z)-4-(карбоксиметил)-5,5-диметокси-3-оксо-2-хлор-1-циклопент-1-ен-1-ил]-L-тирозинат (11) получен аналогично соединению **10** из 90 мг (0.22 ммоль) соединения **7** с использованием 0.23 г (1.10 ммоль) NaIO₄ и 3 мг OsO₄. Остаток очищали кристаллизацией из смеси этилацетат–петролейный эфир. Выход 30 мг (31%) в виде смеси диастереомеров (соотношение ~4 : 3). Бесцветные кристаллы, т.пл. 114–117°C; [α]_D²⁰ +11° (с 1.0, MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3198, 3081, 3012, 2954, 2839, 1739, 1715, 1662, 1591, 1576, 1516, 1447, 1394, 1350, 1266, 1218, 1196, 1176, 1097, 993, 963, 830, 760, 764, 748, 665. Масс-спектр (APCI), m/z (%): 426 (427, 428) [M + H]⁺ (80). Найдено, %: C 53.26; H 4.55; Cl 8.66; N 3.16. C₁₉H₂₀ClNO₈. Вычислено, %: C 53.59; H 4.73; Cl 8.33; N 3.29.

Основной изомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.00–3.05 м (1H, CH₂), 3.11–3.18 м (1H, CH₂), 3.28 с (3H, OCH₃), 3.54 с (3H, OCH₃), 3.81 с (3H, OCH₃), 5.37–5.39 м (1H, NCH), 6.22 с (1H, =CH), 6.26 уш.с (1H, OH), 6.41 д (1H, J 8.6 Гц, NH), 6.78–6.82 м (2H, H_{Ar}), 6.94 д (1H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 6.99–7.03 м (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 38.40 (CH₂), 51.22 и 52.25 (OCH₃), 52.59 (CO₂CH₃), 56.08 (CHN), 102.10 (C⁵), 109.50 (C²), 116.08 (C_{Ar}), 124.90 (C_{Ar}), 130.54 (=CH), 130.76 (C_{Ar}), 138.82 (C⁴), 149.10 (C_{Ar}), 155.74 (C¹), 161.40 (CO₂H), 170.05 (CO₂Me), 182.20 (C³).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.00–3.05 м (1H, CH₂), 3.11–3.18 м (1H, CH₂), 3.22 с (3H, OCH₃), 3.50 с (3H, OCH₃), 3.83 с (3H, OCH₃), 5.23–5.25 м (1H, NCH), 6.23 с (1H, =CH), 6.28 уш.с (1H, OH), 6.32 д (1H, J 8.8 Гц, NH), 6.78–6.82 м (2H, H_{Ar}), 6.94 д (1H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 6.99–7.03 м (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 42.13 (CH₂), 51.28 и 52.25 (OCH₃), 53.21 (CO₂CH₃), 56.08 (CHN), 102.10 (C⁵), 109.50 (C²), 115.92 (C_{Ar}), 124.90 (C_{Ar}), 130.24 (C_{Ar}), 130.54 (=CH), 138.50 (C⁴), 149.10 (C_{Ar}), 155.74 (C¹), 161.60 (CO₂H), 170.08 (CO₂Me), 182.20 (C³).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 7 2024

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействием 5-алленил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она (**1**) с метиловыми эфирами глицина, L-метионина, L-лейцина и L-тирозина получены новые аминокислотные производные, окислительным расщеплением алленового фрагмента которых синтезированы соответствующие 4-карбоксиметилпроизводные **8–10**, представляющие интерес как потенциальные противовирусные и противоопухолевые соединения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261–4 государственного задания УфИХ УФИЦ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Виктор Анатольевич,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9710-265X>

Хасанова Лидия Семеновна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7183-4200>

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

Гималова Фануза Арслановна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5176-1227>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Monto A.S. *Clin. Infect. Dis.*, **2008**, *47*, 346–348. doi 10.1086/589749
3. Ахметвалеев Р.Р., Акбутина Ф.А., Иванова Н.А., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**, 1417–1435. [Akhmetvaleev R.R., Akbutina F.A., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, *50*, 1489–1509.] doi 10.1023/A:1013038427455
5. Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 1646–1648. [Akbutina F.A., Torosyan S.A., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **1997**, *46*, 1569–1571.] doi 10.1007/BF02502941
7. Гилязетдинов Ш.Я., Юсупова З.Ф., Сайтова М.Ю., Зарудий Ф.С., Ахметвалеев Р.Р., Мифтахов М.С.,

- Акбутина Ф.А., Торосян С.А. Пат. 2144767 (1997). РФ. *Б.И.* **2000**, № 3.
8. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Торосян С.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2007**, 43 (7), 987–989. [Gimalova F.A., Egorov V.A., Torosyan S.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 981–983.] doi 10.1134/S1070428007070068.
10. Егоров В.А., Гималова Ф.А., Хасанова Л.С., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2015**, 51 (12), 1755–1758. [Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1721–1724.] doi 10.1134/S107042801512009X
12. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Мифтахов М.С., Еримбетов К.Т., Подгородниченко В.К. Пат. 2599792 (2015). РФ. *Б.И.* **2016**, № 29.
13. Хейнс А. *Методы окисления органических соединений.* М: Мир, **1988**, 163–164. [Haines A.H., *Metody oksisleniya organicheskikh soedineniy* (Methods for the Oxidation of Organic Compounds), Moscow: Mir, **1988**, 163–164].
14. Чертанова Л.И., Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Халилов Л.М., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 1979–1981 [Chertanova L.F., Akbutina F.A., Torosyan S.A., Khalilov L.M., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull.*, **1997**, 46, 1875–1877.] doi: 10.1007/BF02503776

New Cross-Conjugated Chlorocyclopentenone Derivatives Containing Amino Acids Fragments at C-3

L. S. Khasanova, V. A. Egorov, M. F. Abdullin, and F. A. Gimalova*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: fangim@anrb.ru

Received November 17, 2023; revised November 26, 2023; accepted November 27, 2023

The reaction of 5-allenyl-2,3,5-trichlorocyclopentenone with methyl esters of glycine, L-methionine, L-leucine and L-tyrosine produced the corresponding Ad_NE adducts, the oxidative cleavage of the allene fragment of which produced new 4-carboxymethylidene derivatives.

Keywords: 5-allenyl-2,3,5-trichlorocyclopentenone, glycine, L-methionine, L-leucine, L-tyrosine, methyl ester hydrochlorides, Ad_NE substitution reactions, oxidative cleavage

МЕТОД СИНТЕЗА [2,4-ДИХЛОР-6-(3,5-ДИХЛОР-2-ГИДРОКСИБЕНЗАМИДО) ФЕНОКСИ]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2024 г. В. Г. Дударев*, М. И. Васендин, А. В. Москвин

*«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14*

**e-mail: vladimir.dudarev@pharminnotech.com*

Поступила в редакцию 03.02.2024 г.

После доработки 26.02.2024 г.

Принята к публикации 29.02.2024 г.

Предложен метод синтеза анилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты, содержащего в анилиновом фрагменте карбоксиметоксигруппу в *орто*-положении к амидной группе. В качестве промежуточного соединения получен 2-(2-нитро-4,6-дихлорфеноксид)-*N,N*-диметилацетамид, нитрогруппа которого восстановлена до аминогруппы и ацилирована 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлоридом с последующим избирательным щелочным гидролизом защитной *N,N*-диметиламидной группы. В отсутствие защиты карбоксильной группы в реакции с 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлоридом образуется в основном 6,8-дихлор-2*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-он.

Ключевые слова: салициланилиды, восстановление нитрогруппы, алкилирование нитрофенолов, межфазный катализ, ацилирование, защитные группы

DOI: 10.31857/S0514749224070074 EDN: RBIIIG

ВВЕДЕНИЕ

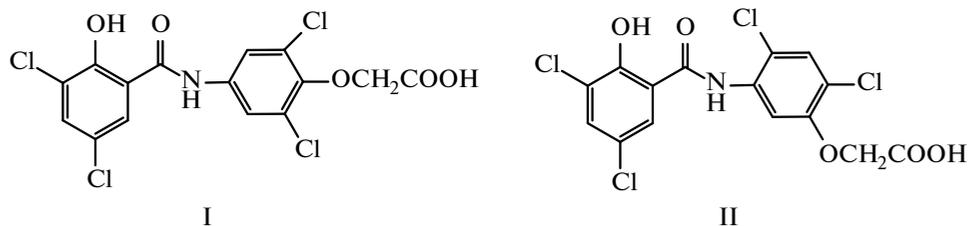
Галогенированные салициланилиды обладают антигельминтной активностью, способностью блокировать ферменты, ответственные за развитие опухолей [1–3] и воспалительных процессов [4], эффективны в отношении микобактерий туберкулеза [5], бактерий ботулизма и различных вирусов [6–9]. Большинство соединений ряда салициланилидов мало растворимы в воде, что может являться причиной их малой биодоступности и эффективности [10]. Ранее [11] нами были синтезированы 2 изомерных анилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты, содержащих карбоксиметоксигруппу в анилиновом фрагменте: [2,4-дихлор-5-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо)феноксид]уксусная кислота (I) и [2,6-дихлор-4-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо)феноксид]уксусная кислота (II) (рисунок), которые предполагается использовать в виде водорастворимых солей.

Данное сообщение описывает синтез [2,4-дихлор-6-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо)феноксид]уксусной кислоты, которая является изомером 2 ранее полученных соединений [11] и имеет *орто*-расположение карбоксиметокси- и амидной групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В синтезе целевого салициланилида **5** были использованы 2 пути, в которых исходным реагентом выступал 2-нитро-4,6-дихлорфенолят калия (**1**). Соединение **1** алкилировали избытком метилхлоридом (схема 1) при температуре кипения реакционной массы (128–130 °C). Оказалось, что реакция завершается в 2 раза быстрее (в течение 6 ч), чем ранее проведенная реакция с его изомером – 4-нитро-2,6-дихлорфенолятом калия [11] (в течение 12 ч). Более высокую реакционную способность нитрофенолята **1** можно объяснить меньшим электроноакцепторным действием нитрогруппы в *орто*-по-

Схема



Рисунок

ложении в результате нарушения копланарности с бензольным кольцом. Реакция алкилирования сильно ускоряется межфазными катализаторами, например в присутствии 2 мол. % бромиды тетрабутиламмония она завершается в течение 40 мин. После отгонки избытка метилхлорацетата и кристаллизации из водного этанола метиловый эфир **2** был получен с выходом 92–94%.

Метиловый эфир **2** гидролизовали водным раствором KOH (схема 1) при 40–45 °С в течение 20 мин, полученный раствор подкисляли HCl до pH 1.0 и получали нитрокислоту **3** с выходом 92–94%, температура плавления которой совпадает с температурой плавления из литературы [12] (спектральные данные в литературе отсутствуют).

При выборе реагента для восстановления нитрокислоты **3** мы предполагали, что неустойчивая 2-амино-4,6-дихлорфеноксиуксусная кислота бу-

дет легко циклизироваться с образованием ранее описанного 6,8-дихлор-2*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-она [12], поэтому восстановление нитрогруппы проводили в щелочной среде. Нитрокислоту **3** растворяли в водном растворе триэтиламина и обрабатывали гидразингидратом с использованием скелетного никелевого катализатора (никеля Ренея) при 45–50 °С (схема 2). После отделения катализатора раствор триэтиламмониевой соли 2-амино-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты концентрировали в вакууме и использовали для ацилирования 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлоридом **4**.

При получении хлорангирида **4** мы ориентировались на методики из литературы [13, 14], в которых 3,5-дихлорсалициловую кислоту обрабатывают избытком хлористого тионила в присутствии инертных растворителей (толуола, дихлорметана или хлороформа) при температуре от 40 до 90 °С. Однако

Схема 1

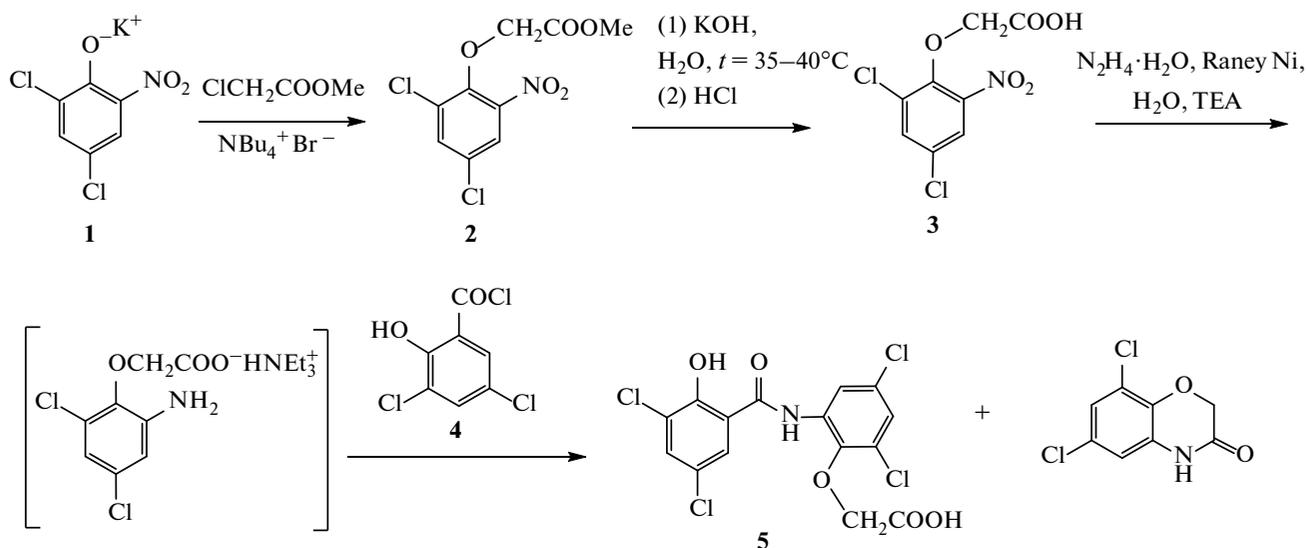
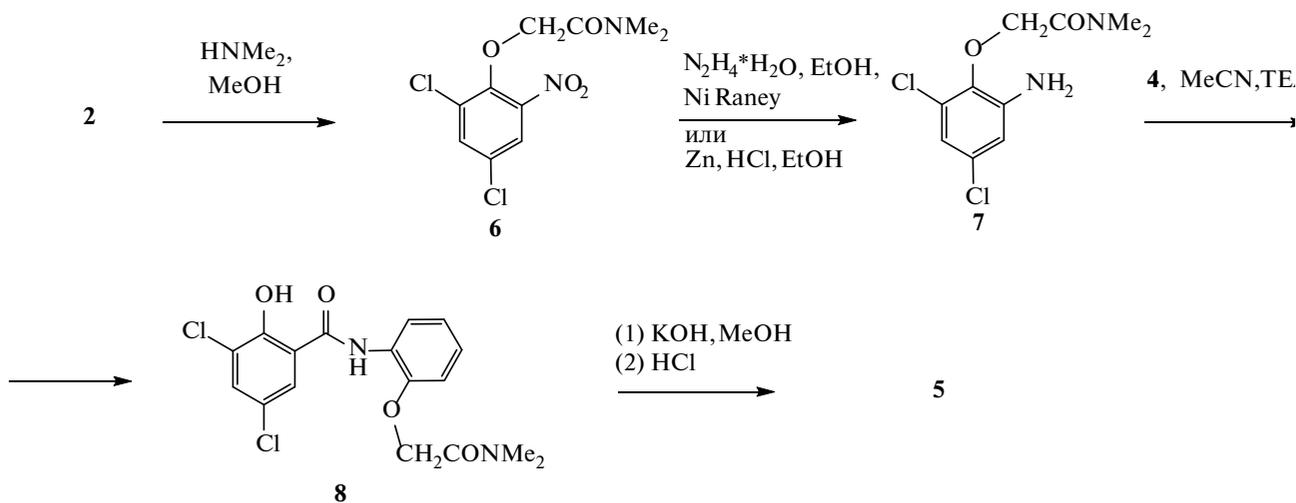


Схема 2



эксперименты, проведенные при температуре 40°C , показали, что реакция протекала слишком медленно (более 4 ч). Поэтому была предложена модификация, в которой 3,5-дихлорсалициловую кислоту обрабатывали 3-кратным количеством тионилхлорида без растворителя при $55\text{--}60^\circ\text{C}$ в течение не более 15–20 мин. Увеличение выдержки до 4–5 ч при данной температуре, как показано нами ранее [11], способствует межмолекулярному самоацилированию 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлорида (4) и полному превращению его в 2-[(3,5-дихлор-2-гидроксибензоил)окси]-3,5-дихлорбензойную кислоту.

Далее свежеприготовленный 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлорид (4) прибавляли к сконцентрированному раствору триэтиламониевой соли 2-амино-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты с добавлением ацетонитрила при 0°C . Реакционную массу разбавляли водой, достигали значений pH 6.0–7.0 добавлением KHCO_3 и выделяли с выходом 60–65% побочный продукт 6,8-дихлор-2*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-он, который нерастворим в слабощелочной среде. Его спектр ЯМР ^1H содержит 2 дублетных сигнала бензольного кольца при 6.87 и 7.21 м.д., синглет метиленовой группы при 4.73 м.д. и синглет амидного протона при 11.00 м.д., а температура плавления $266\text{--}267^\circ\text{C}$ совпадает с приведенной в литературе (т.пл. 268°C [12]). Далее из полученного фильтрата выделяли салициланилид 5

в виде осадка, доводя с помощью HCl значение pH раствора до 1.0, однако, к сожалению, после очистки из этилацетата выход соединения 5 не превышает 20%.

Согласно литературным данным, *N,N*-диалкиламида 2-аминофеноксиуксусной кислоты более устойчивы в реакции внутримолекулярного самоацилирования [15, 16]. Поэтому для повышения выхода целевого салициланилида 5 мы предварительно защищали карбоксильную группу нитрокислоты 3, переводя ее в *N,N*-диметиламид. Для этого использовали второй путь синтеза (схема 2), в котором метиловый эфир 2 обрабатывали метанольным раствором диметиламина при комнатной температуре, и после отгонки растворителя и очистки из водного этанола нитро-*N,N*-диметиламид 6 получали с выходом 85%. Далее проводили восстановление нитрогруппы соединения 6 гидразингидратом в этаноле с использованием никеля Ренея. Полное восстановление до амина происходило при температуре не менее $50\text{--}55^\circ\text{C}$, реакция сопровождалась заметной внутримолекулярной циклизацией amino-*N,N*-диметиламида 7 в побочный продукт 6,8-дихлор-2*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-он, и поэтому выход amino-*N,N*-диметиламида 7 составил только 58%. Более подходящим методом оказалось восстановление цинковой пылью в смеси соляной кислоты и этанола, которое легко протекает при комнатной температуре, и в результате amino-*N,N*-диметиламид 7 был получен с более высоким выходом 91%.

Амино-*N,N*-диметиламид **7** ацилировали 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлоридом (**4**) в среде ацетонитрила с использованием в качестве акцептора протонов триэтиламина. Выход салициланилида **8** составил 84%. Соединение **8** является *N,N*-диметиламидом целевого салициланилида **5**.

Установлено, что *N,N*-диметиламидная группа соединения **8** избирательно гидролизует метанольным раствором КОН при 60–65 °С, что позволяет получить целевой салициланилид **5** с хорошим выходом. При этом не затрагивается амидная связь анилида, что можно объяснить снижением положительного заряда на карбонильном атоме углерода остатка 3,5-дихлорсалициловой кислоты вследствие ионизации фенольной группы в щелочной среде, а также пространственными препятствиями.

Метиловый эфир **2** и амиды **5–8** ранее не были описаны, а для нитрокислоты **3** в литературе отсутствуют спектральные данные. Строение этих веществ было доказано с использованием спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , состав определен с помощью элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H соединений **2, 3, 5–8** имеются синглетные сигналы протонов метиленовой группы в области 4.73–5.06 м.д., а в спектре метилового эфира **2** – также синглетный сигнал протонов метоксигруппы при 3.70 м.д. В спектрах ЯМР ^1H амидов **6–8** присутствуют 2 синглетных сигнала диметиламиногруппы в области 2.80–2.94 м.д., а в спектре аминок-*N,N*-диметиламида **7** – синглет протонов аминогруппы при 6.09 м.д. В спектре ЯМР ^1H салициланилида **5** протоны амидной, фенольной и карбоксильной групп образуют единый сильно уширенный сигнал в области 10.50–13.00 м.д. Синглетный сигнал протона амидной группы салициланилида **8** находится в более слабом поле (12.29 м.д.) по сравнению с соответствующим сигналом в области 10.70–11.05 м.д. в спектрах ранее синтезированных салициланилидов [11] (рисунок). Согласно литературным данным [17], химический сдвиг амидного протона некоторых салициланилидов в спектрах ЯМР ^1H может находиться в более слабом поле благодаря наличию внутримолекулярных водородных связей, в том числе с заместителем в *орто*-положении анилинового фрагмента. Конформация соединений **5** и **8**, полученная нами в результате моделирования с использованием программы Chem3D из пакета

ChemOffice, показала возможность образования водородных связей амидного протона не только с атомами кислорода фенольной и алкоксигруппы, но и алифатической карбонильной группы.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **5–8** имеют сигналы атомов углерода одной или 2 амидных групп в области 165.6–169.5 м.д., а спектры нитрокислоты **3** и салициланилида **5** – сигнал углерода карбоксильной группы в области 169.2–172.0 м.д.

Для ИК спектра метилового эфира **2** наиболее характерна полоса валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ сложноэфирной группы при 1760 cm^{-1} . Наличие карбоксильной группы в соединениях **3** и **5** подтверждается присутствием в их спектрах полосы поглощения в области 1708–1729 cm^{-1} , соответствующей валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{O}$. В ИК спектрах соединений **5–8** присутствуют полосы валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ амидных групп в области 1636–1658 cm^{-1} .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE-400 (Германия) с рабочей частотой 400 и 100 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно. В качестве растворителя использовали $\text{DMSO}-d_6$, сигналы которого служили внутренним стандартом. Элементный анализ проводили на приборе Vario EL cube (Германия). ИК спектры регистрировали в таблетках KBr на приборе Perkin Elmer Spectrum 3 FT-IR (США). Индивидуальность синтезированных соединений и полноту прохождения реакций устанавливали с помощью ТСХ на пластинах Silicagel 60 F254 (Merck, Германия), элюенты дихлорметан–уксусная кислота (50 : 1), этилацетат–уксусная кислота (50 : 1), детекция в УФ свете. Температуру плавления определяли на приборе EZ-Melt MPA-120 (Stanford Research Systems, США). 2-Нитро-4,6-дихлорфенолят калия получали обработкой 2-нитро-4,6-дихлорфенола (Alfa Aesar, >98%) водным раствором КОН [18]. Скелетный никелевый катализатор получали выщелачиванием никель-алюминиевого сплава (>99.9%, АО «Тулачермет») 20%-ным раствором NaOH при 50 °С [19]. Коммерческий метилхлорацетат (Alfa Aesar, >99%) очищали перегонкой над безводным Na_2CO_3 .

Метил-2-нитро-4,6-дихлорфеноксиацетат (2).

Смесь 12.3 г (50 ммоль) 2-нитро-4,6-дихлорфенолята калия (1), 22 мл (0.25 моль) метилхлорацетата и 0.32 г (1 ммоль) бромид тетрабутиламмония кипятили при перемешивании в течение 40 мин (контроль ТСХ). Избыток метилхлорацетата отгоняли в вакууме, остаток перемешивали с раствором 0.69 г (5 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл 40%-ного водного этанола, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 12.9 г (92 %), т.пл. 53–54 °С (петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1759 с (C=O), 1535 с, 1343 ср (NO_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.70 с (3H, CH_3), 4.85 с (2H, CH_2), 8.10 д.д (2H, $H^{аром^2}$, $H^{аром^3}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 52.5 (CH_3), 70.6 (CH_2), 124.4, 129.6, 130.4, 134.9, 145.7, 146.4 ($C_{аром}$), 168.3 ($CO_{эфир}$). Найдено, %: С 38.55; Н 2.48; N 4.93. $C_9H_7Cl_2NO_5$. Вычислено, %: С 38.60; Н 2.52; N 5.00.

2-Нитро-4,6-дихлорфеноксиуксусная кислота (3).

Мелкоизмельченный метиловый эфир 2 (1.3 г, 4.6 ммоль) интенсивно перемешивали с 9 мл 1 н. водного раствора (9.2 ммоль) КОН при 35–40 °С в течение 15–20 мин. Реакционную массу разбавляли 10 мл H_2O , отфильтровывали и подкисляли HCl до pH 1.0, выпавший осадок отфильтровывали, промывали H_2O и сушили на воздухе. Выход 1.1 г (93%), светло-желтый кристаллический порошок, т.пл. 128–129 °С (толуол) (128.0–128.5 °С [12]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1728 с (C=O), 1710 с (C=O), 1524 с, 1344 ср (NO_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.73 с (2H, CH_2), 8.09 с (2H, $H^{аром^3}$, $H^{аром^5}$), 13.14 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 70.4 (CH_2), 124.4 ($2C_{аром}$), 130.4 ($C_{аром}$), 134.8 ($C_{аром}$), 145.8 ($C_{аром}$), 146.5 ($C_{аром}$), 169.2 (COOH).

3,5-Дихлорсалициловая кислота. К смеси 13.8 г (0.1 моль) салициловой кислоты, 43 мл (0.5 моль) концентрированной соляной кислоты и 60 мл уксусной кислоты при перемешивании в течение 2 ч прикапывали 18.4 мл (0.25 моль) 40%-ного раствора H_2O_2 , поддерживая температуру реакционной массы в пределах 35–40 °С, и продолжали выдержку в тех же условиях еще в течение 1 ч. Выделившийся в результате хлорирования осадок отфильтровывали, промывали 60 мл 50%-ной уксусной кислоты и 150 мл воды, сушили при 100 °С и кристаллизовали из бутилацетата. Выход 16.1 г (78%), т.пл. 222–223 °С (222 °С [20]). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 7.72 с (1H, $H^{аром^4}$), 7.81 (1H, $H^{аром^6}$).

2-Гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлорид (4).

Смесь 1.4 г (6.5 ммоль) 3,5-дихлорсалициловой кислоты, 0.1 мл ДМФА и 1.5 мл (20 ммоль) тионилхлорида перемешивали при температуре 55–60 °С в течение 20 мин, при этом исходная кислота полностью растворялась и прекращалось выделение HCl и SO_2 . Избыток тионилхлорида отгоняли в вакууме при комнатной температуре, полученный хлорангидрид использовали свежеприготовленным. Выход 1.4 г (95%), т.пл. 77–80 °С (разл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 9.92 уш.с (1H, $OH_{фенол}$), 7.68 с (1H, $H^{аром^4}$), 7.98 с (1H, $H^{аром^6}$).

[2,4-Дихлор-6-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо) фенокси]уксусная кислота (5).

Нитрокислоту 3 (1.4 г, 5 ммоль) растворяли в смеси 0.7 мл (5 ммоль) ТЕА и 12 мл H_2O , прибавляли 0.5 г свежеприготовленного никеля Ренея и постепенно прибавляли по каплям при перемешивании 0.75 мл (15 ммоль) $N_2H_4 \cdot H_2O$, поддерживая температуру на уровне 45–50 °С. Реакцию проводили до прекращения газовыделения, катализатор отделяли, фильтрат концентрировали в вакууме при температуре не более 40 °С. Остаток перемешивали с 7 мл MeCN, охлаждали до 0 °С и прибавляли 1.4 г (6 ммоль) свежеприготовленного 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлорида (4), затем через 15–20 мин добавляли по каплям 0.7 мл (5 ммоль) ТЕА. Через 2 ч отгоняли в вакууме 2/3 растворителя, прибавляли 15 мл H_2O , довели значение pH до 7.0–8.0 с помощью $KHCO_3$, отфильтровывали осадок побочного продукта, фильтрат подкисляли HCl до pH 1.0, выпавший осадок кристаллизовали из EtOAc и сушили в вакууме. Выход 0.4 г (17%), белые игольчатые кристаллы т.пл. 238–240 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1718 с ($C=O_{кислота}$), 1638 с ($C=O_{амид}$), 1580 с ($NH_{амид}$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.76 с (2H, CH_2), 7.50 д (1H, $H^{аром^3}$, 4J 2.5 Гц), 7.83 д (1H, $H^{аром^4}$, 4J 2.5 Гц), 7.96 д (1H, $H^{аром^5}$, 4J 2.5 Гц), 8.20 д (2H, $H^{аром^6}$, 4J 2.5 Гц), 10.5–11.4 уш.с (1H, CONH; 1H, $NO_{фенол}$; 1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 65.7 (CH_2), 120.7, 121.5, 123.3, 123.6, 125.8, 127.6, 127.7, 129.1, 133.6, 133.7, 145.3, 153.9 ($C_{аром}$), 165.6 (CONH), 172.0 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 423,9162 [$M-H$] (вычислено для $C_{15}H_9Cl_4NO_5$: 423.9156). Найдено, %: С 42.34; Н 2.14; N 3.34. $C_{15}H_9Cl_4NO_5$. Вычислено, %: С 42.39; Н 2.13; N 3.30.

2-(2-Нитро-4,6-дихлорфенокси)-*N,N*-диметилацетамид (6). Метилловый эфир **2** (12.9 г, 46 ммоль) перемешивали с 28 мл 5 н. раствора (138 ммоль) диметиламина в MeOH при комнатной температуре в течение 3 ч. Избыток диметиламина и растворитель отгоняли в вакууме, остаток перемешивали с 100 мл 40%-ного водного EtOH, отфильтровывали выпавший осадок и сушили на воздухе. Выход 11.5 г (85%), светло-желтые иглы, т.пл. 87–88 °С (водный EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1659 с (C=O), 1534 с (NO₂), 1350 с (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.80 с (3H, N–CH₃), 2.90 с (3H, N–CH₃), 4.93 с (2H, CH₂), 8.10 д.д (2H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 34.8 (N–CH₃), 35.4 (N–CH₃), 71.0 (CH₂), 123.8, 128.5, 129.6, 134.2, 145.6, 146.6 (C_{аром}), 166.0 (CON(CH₃)₂). Найдено, %: С 41.03; Н 3.49; N 9.51. C₁₀H₁₀Cl₂N₂O₄. Вычислено, %: С 40.98; Н 3.44; N 9.56.

2-(2-Амино-4,6-дихлорфенокси)-*N,N*-диметилацетамид (7). Соединение **6** (11.5 г, 39 ммоль) смешивали с 80 мл EtOH, при температуре не выше 20 °С перемешивании прибавляли 50 мл (0.585 моль) 37% HCl и затем небольшими порциями 10.4 г (0.156 моль) цинковой пыли, после чего перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. По окончании реакции прибавляли 50 мл (0.66 моль) 25% раствора NH₃, экстрагировали дихлорметаном (2х 60 мл), органический слой промывали водой и отгоняли дихлорметан, остаток кристаллизовали из водного EtOH. Выход 9.3 г (91%), белые иглы, т.пл. 104–105 °С (разл.) (водный EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3402 ср (N–H), 1636 с (C=O), 1614 с (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.87 с (3H, N–CH₃), 2.89 с (3H, N–CH₃), 4.69 с (2H, CH₂), 6.09 с (2H, NH₂), 6.61 д (1H, H_{аром}, ⁴J 2.5 Гц), 6.65 д (1H, H_{аром}, ⁴J 2.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 35.1, 35.2 (N–CH₃), 70.8 (CH₂), 112.7, 114.5, 127.4, 128.9, 140.9, 144.9 (C_{аром}), 168.6 (CON(CH₃)₂). Найдено, %: С 45.60; Н 4.57; N 10.68. C₁₀H₁₂Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: С 45.65; Н 4.60; N 10.65.

3,5-Дихлор-*N*-{2-[2-(диметиламино)-2-оксоэтокси]фенил}-2-гидроксибензамид (8). К раствору 2.6 г (10 ммоль) соединения **7** в 25 мл MeCN при комнатной температуре прибавляли 2.3 г (10 ммоль) свежеприготовленного 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлорида (**4**). Через 20 мин

медленно прибавляли смесь 1.4 мл (10 ммоль) TEA и 5 мл MeCN при комнатной температуре. По окончании реакции отгоняли в вакууме 2/3 растворителя, прибавляли 10 мл H₂O, достигали значений pH 7.0–8.0 с помощью KHCO₃. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH и сушили на воздухе. Выход 3.2 г (84%), белые иглы, т.пл. 233–234 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1658 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.91 с (3H, N–CH₃), 2.94 с (3H, N–CH₃), 5.06 с (2H, CH₂), 7.53 д (1H, H_{аром}), 7.86 д (1H, H_{аром}), 8.15 д (1H, H_{аром}, ⁴J 2.5 Гц), 8.37 д (1H, H_{аром}, ⁴J 2.5 Гц), 12.29 с (1H, NH_{амид}), 12.53 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 35.2 (N–CH₃), 35.3 (N–CH₃), 71.9 (CH₂), 117.9, 121.2, 122.5, 122.7, 125.3, 126.5, 127.6, 128.4, 133.1, 133.5, 145.5, 155.1 (C_{аром}), 166.8 (CONH), 169.5 (CON(CH₃)₂). Найдено, %: С 45.11; Н 3.15; N 6.24. C₁₇H₁₄Cl₄N₂O₄. Вычислено, %: С 45.16; Н 3.12; N 6.20.

[2,4-Дихлор-6-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо)фенокси]уксусная кислота (5). К 3.2 г (8.4 ммоль) соединения **8** прибавляли 10 мл MeOH и 2.8 г (42 ммоль) KOH, перемешивали при 60–65 °С в течение 3 ч. По окончании гидролиза реакцию массу обрабатывали 15 мл H₂O и 0.3 г активированного угля, фильтровали и подкисляли HCl до pH 1.0, выпавший салициланилид **5** отфильтровывали и сушили на воздухе.

Выход 3.1 г (87%), белые иглы, т.пл. 237–239 °С (EtOAc). Спектральные данные аналогичны описанным выше. Найдено, %: С 42.43; Н 2.17; N 3.28. C₁₅H₉Cl₄NO₅. Вычислено, %: С 42.39; Н 2.13; N 3.30.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, [2,4-дихлор-6-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо)фенокси]уксусная кислота была синтезирована с применением 2 схем. Восстановление 2-нитро-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты в щелочной среде и ацилирование 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлоридом дает выход целевого салициланилида не более 20% в результате преимущественного внутримолекулярного самоацилирования 2-амино-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты. Использование ее *N,N*-диметиламида позволяет получить целевой салициланилид с более высоким выходом. В ходе работы получены и охарактеризованы несколько новых соединений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дударев Владимир Геннадьевич,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8003-3173>.

Москвин Андрей Вадимович,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9385>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Deng W., Guo Z., Guo Y., Feng Z., Jiang Y., Chu F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 469. doi:10.1016/j.bmcl.2005.06.088
- Gargantilla M., Persoons L., Kauerová T., del Río N., Daelemans D., Priego E.-M., Kollar P., Pérez-Pérez M.-J. *Pharmaceuticals.* **2022**, *15*, 835. doi:10.3390/ph15070835
- Steffen J. D., Coyle D. L., Damodaran K., Beroza P., Jacobson M. K. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5403. doi:10.1021/jm200325s
- Brown M.E., Fitzner J.N., Stevens T., Chin W., Wright C.D., Boyce J.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8760. doi:10.1016/j.bmc.2008.07.024
- Imramovský A., Pauk K., Pejchal V., Hanusek J. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2011**, *8*, 211. doi:10.2174/157019311795177808
- Patel E.N., Lin L., Sneller M.M., Eubanks L.M., Tepp W.H., Pellett S., Janda K.D. *ACS Infect. Dis.* **2022**, *8*, 1637. doi:10.1021/acsinfecdis.2c00230
- Blake S., Shaabani N., Eubanks L.M., Maruyama J., Manning J.T., Beutler N., Paessler S., Ji H., Tejjaro J.R., Janda K.D. *ACS Infect. Dis.* **2021**, *7*, 2229. doi:10.1021/acsinfecdis.1c00253
- Krátký M. and Vinšová J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 956. doi:10.2174/138955711797068382
- Xu J., Xue Y., Bolinger A.A., Li J., Zhou M., Chen H., Li H., Zhou J. *Med. Res. Rev.* **2023**, *43*, 897. doi:10.1002/med.21940
- Августинович Д.Ф., Вишниецкая Г.Б., Пирожкова Д.С., Цыганов М.А., Вавилин В.А., Пахарукова М.Ю., Шилов А.Г., Дударев В.Г., Мордвинов В.А. *Сиб. науч. мед. ж.* **2017**, *37*, 17.
- Дударев В.Г., Васендин М.И., Москвин А.В., Лисовский Д.С., Колотилова Н.В., Лалаев Б.Ю. *ЖОХ.* **2023**, *93*, 1822. doi 10.31857/S0044460X23120028 [Dudarev V.G., Vasendin M.I., Moskvina A.V., Lysovsky D.S., Kolotilova N.V., Lalaev B.Y. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, *93*, 3034.] doi: 10.1134/S1070363223120022
- Cavill G.W.K., Ford, D.L. *J. Chem. Soc.* **1954**, 565. doi: 10.1039/JR9540000565
- Sartori E., Maillet M., France Paugam M., Nicolai E., Lawrence M. Пат. 2005/0124664 A1 (**2005**). США. СА **2005**.
- Liu Y., Donner P.L., Pratt J.K., Jiang W.W., Ng T., Gracias V., Baumeister S., Wiedeman P. E., Traphagen L., Warrior U., Maring C., Kati W.M, Djuric S.W., Molla A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3173. doi:10.1016/j.bmcl.2008.04.068
- Nitta A., Iura Y., Inoue H., Sato I., Morihira K., Kubota H., Morokata T., Takeuchi M., Ohta M., Tsukamoto S., Imaoka T., Takahashi T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6876. doi:10.1016/j.bmcl.2012.09.035
- Seidenfaden W., Albert H. Пат. 867244 (**1953**). ГДР. СА **1953**.
- Suezawa H., Hirota M., Yuzuri T., Hamada Y., Takeuchi I., Suigura M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2335. doi:10.1246/bcsj.73.2335
- Vasiliev A.D., Solovyov L.A. *Acta Cryst.* **1999**, *C55*, IUC9900004. doi:10.1107/S0108270199099904
- Zhang J. *J. Mater. Sci.* **2019**, *54*, 14197. doi:10.1007/s10853-019-03864-3
- Sharma S.K. *Res. J. Chem. Sci.* **2015**, *5*, 54-73.

Synthetic Pathway of [2,4-Dichloro-6-(3,5-dichloro-2-hydroxybenzamido)phenoxy]- acetic Acid

V. G. Dudarev*, M. I. Vasendin, and A. V. Moskvin

*St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14 Professor Popov st., St. Petersburg, 197022 Russia
e-mail: vladimir.dudarev@pharminnotech.com

Received February 3, 2023; revised February 3 26, 2023; accepted February 29, 2023

Synthetic route of 3,5-dichlorosalicylic acid anilide containing carboxymethoxy-group in aniline fragment in *ortho*-position to amide group was proposed. The intermediate was 2-(2-nitro-4,6-dichlorophenoxy)-*N,N*-dimethylacetamide which was reduced to amine and acylated with 3,5-dichloro-2-hydroxybenzoyl chloride, and then protective *N,N*-dimethylamide group was selectively hydrolyzed in alkaline medium. Without protection of the carboxyl group, reaction with 3,5-dichloro-2-hydroxybenzoyl chloride affords mainly 6,8-dichloro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one.

Keywords: salicylanilides, reduction of nitro group, alkylation of nitrophenols, interphase catalysis, acylation, protecting groups