ISSN 0514–7492

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 60
номер 5
2024

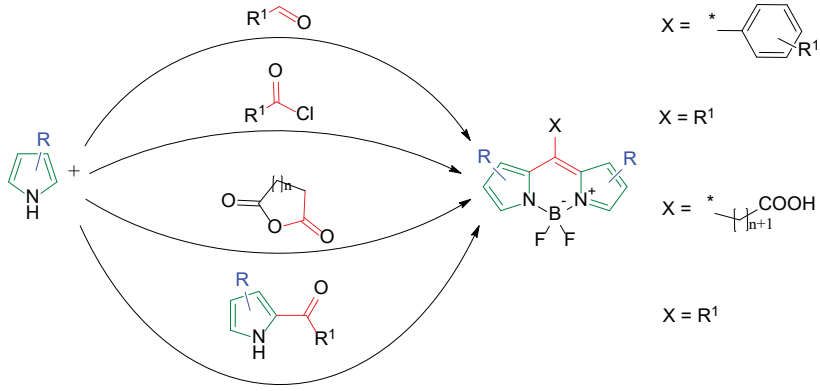
300 лет Российская Академия Наук

НАУКА
1727

СОДЕРЖАНИЕ

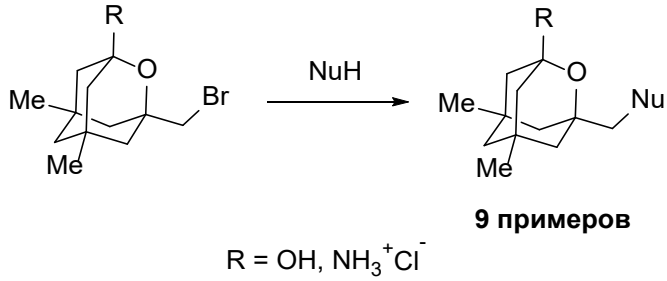
Том 60, номер 5, 2024

Особенности синтеза F_2-BODIPY
Краснопёров А.И., Ларкина Е.А. 543

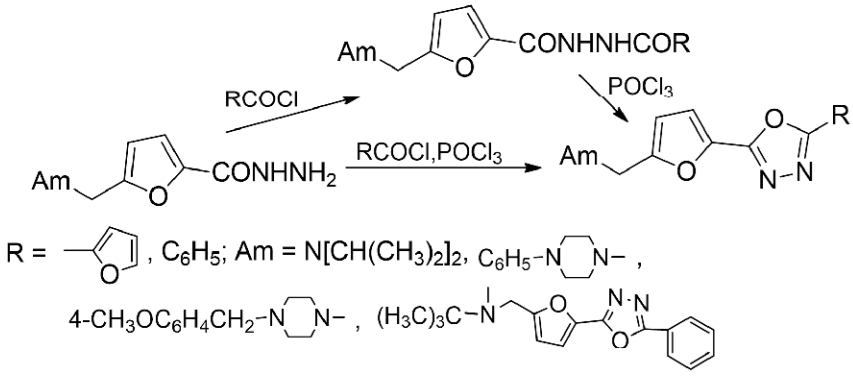


Реакции 5(4*H*)-оксазолонов, с участием кремнийорганических реагентов
Топузян В.О., Оганесян А.А. 562

3-Бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол в реакциях нуклеофильного замещения
Ивлева Е.А. Хатмуллина Ю.Э., Заборская М.С., Симатова Е.В., Базарова Д.А., Климочкин Ю.Н. 605

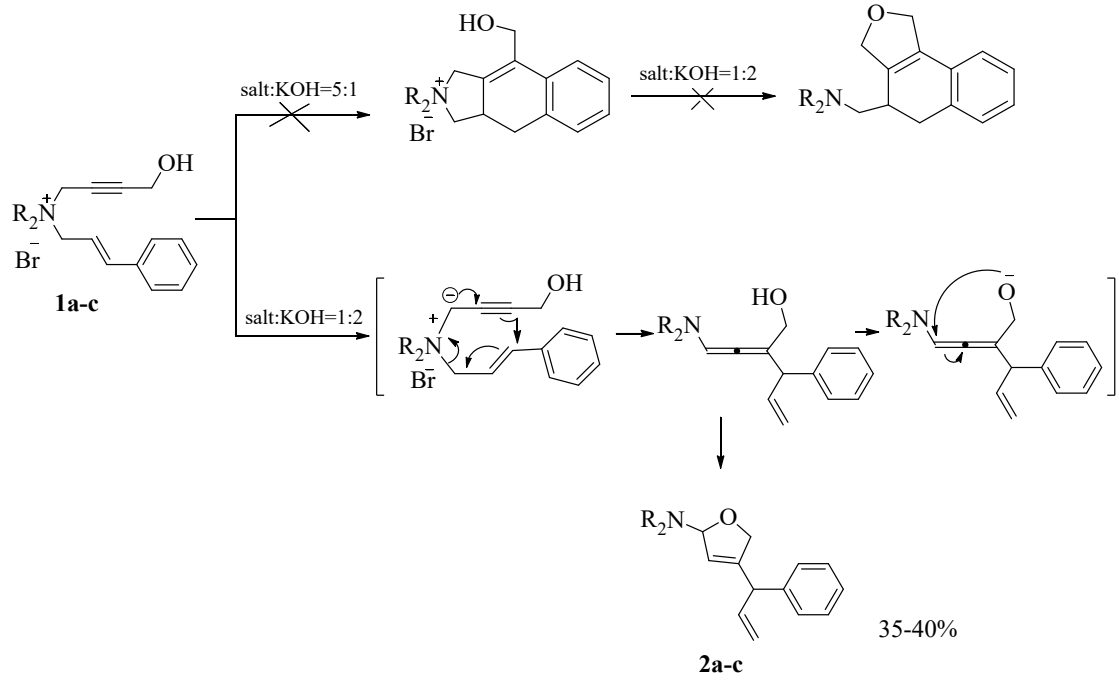


Синтез и антиоксидантная активность производных фурана, содержащих 1,3,4-оксадиазольный цикл
Агекян А.А., Паносян Г.А., Бунятян Ж.М., Мурадян Р.Е., Мкрян Г.Г. 614



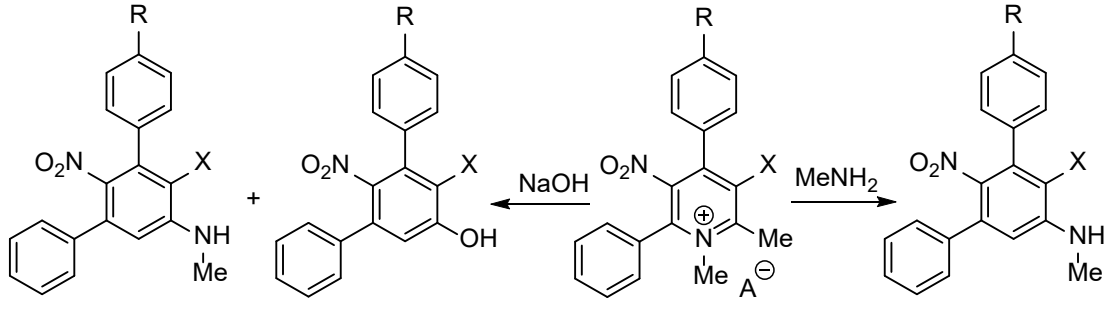
Синтез моноаллиловых эфиров α-гликолей
Талыбов Г.М. 623

Перегруппировка-циклизация бромидов диалкил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония в присутствии водной щелочи
Геворгян А.Р., Чухаджян Э.О. 627



1a-c, 2a-c: R = Et (**a**), Pr (**b**), R_2 = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ (**c**)

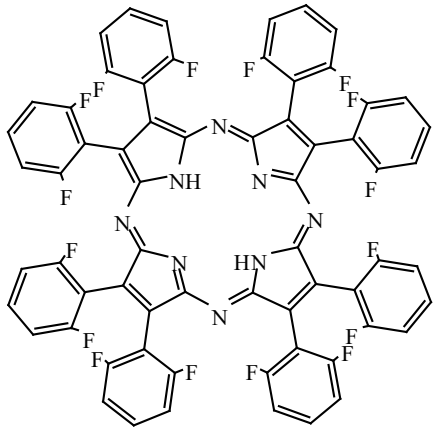
Синтез замещенных *мета*-терфенилов
Куратова А.К., Якушев Л.В., Прохоров Д.А., Глиздинская Л.В., Сагитуллина Г.П. 632



R = H, OMe, X = CN, Ac, CO-c-Pr, COAr

Реакционная способность окта(2,6-дифторфенил)порфиразина
в кислотно-основном взаимодействии с азотсодержащими органическими основаниями
Петров О.А., Гамов Г.А., Чижова Н.В., Мамардашвили Н.Ж. 646

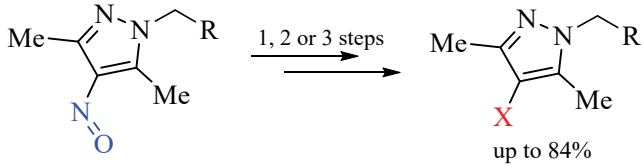
$$H_2Pa(C_6H_3F_2)_8 + 2B \longrightarrow H_2Pa(C_6H_3F_2)_8 \cdot 2B$$



$H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$

B: Morph; Pip; $BuNH_2$; t-$BuNH_2$; Et_2NH; Et_3N в C_6H_6.

Модификация *N*-функционализированных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов
Боброва А.В., Голенко Э.И., Оберенко А.В., Иваненко Т.Ю., Роот Е.В., Субоч Г.А. 654



up to 84%

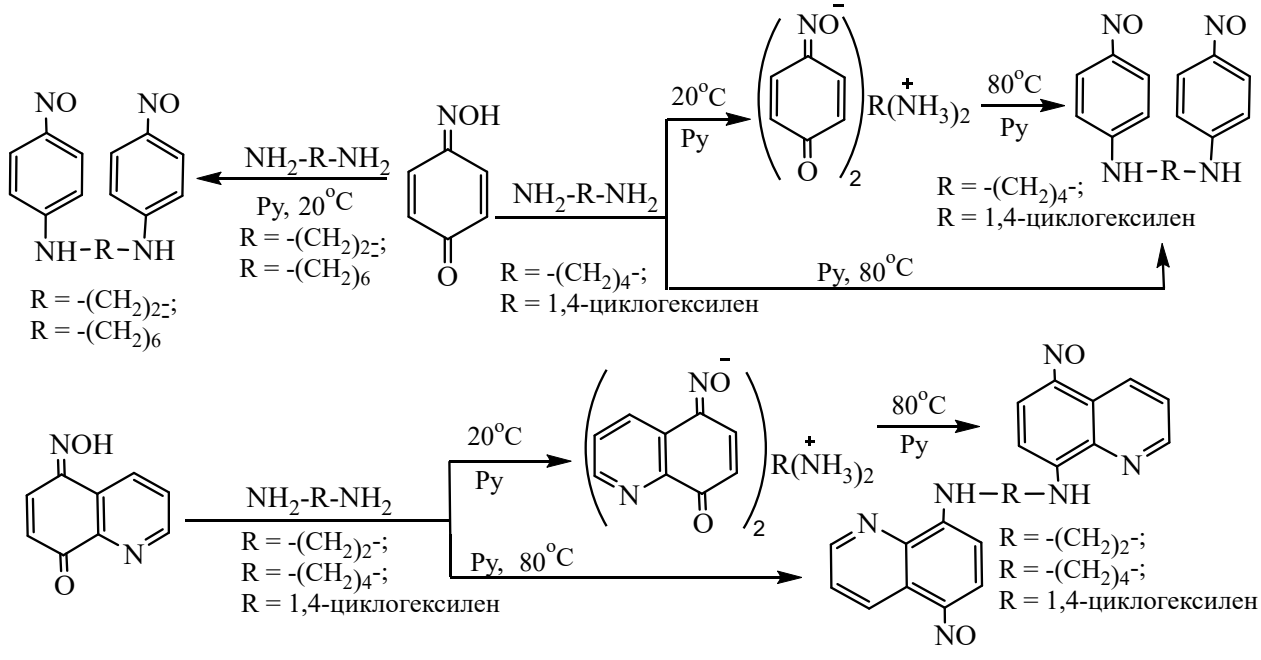
X = NO_2, NH_2, I, NHCOPh, N=CHAr, N=N-Ar

R = C(O)OEt, 4-NO_2-C_6H_4

Ar = 4-NO_2-C_6H_4, 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3$, 2-OH-1-naphthyl

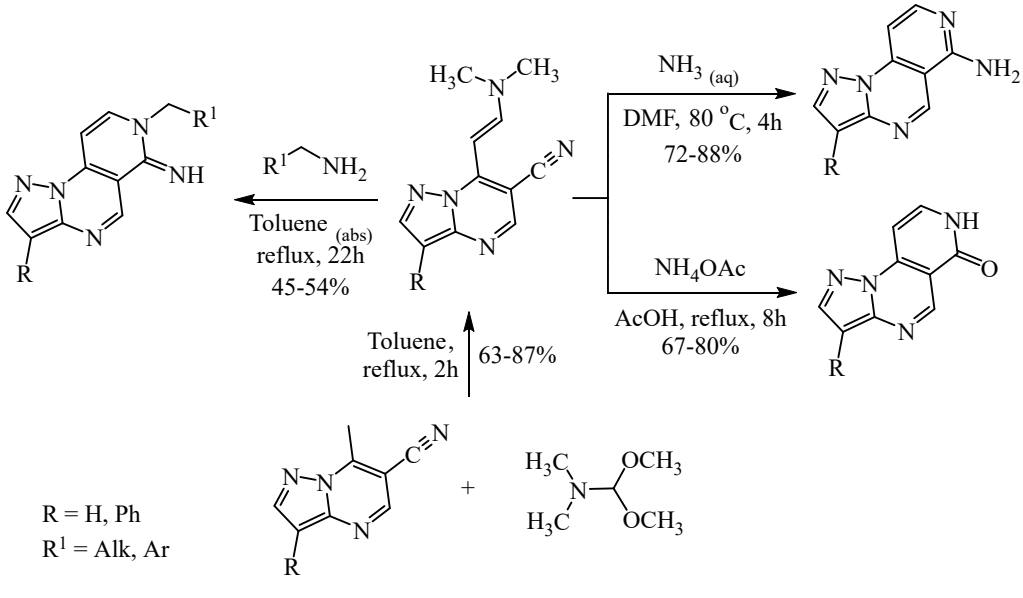
Взаимодействие монооксима 1,4-бензохинона и 5-(гидроксимино)хинолин-8(5*H*)-она с алкан- и циклоалкандиаминами

Гаврилова Н.А., Усольцева А.В., Семиченко Е.С., Иваненко Т.Ю., Кондрасенко А.А., Субоч Г.А. 660

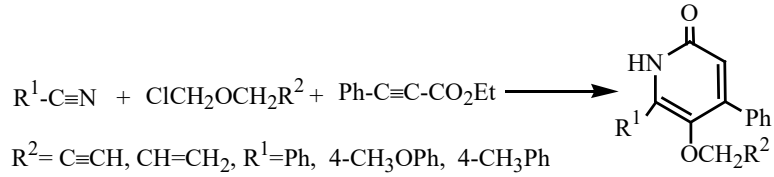


Синтез 7-(2-(диметиламино)винил)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов и их гетероциклизации с N1 синтонами

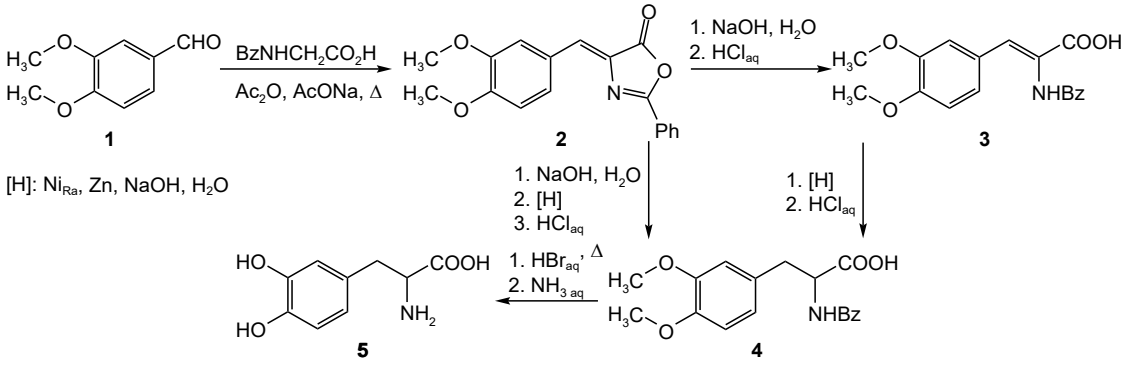
Поликарчук В.А., Деркачев М.С., Шихалиев Х.С. 672



Трехкомпонентный синтез тризамещенных пиридин-2(1H)-онов
Талыбов Г.М. 683



Синтез D,L-2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты
Барабанов М.А., Мартьянов Г.С., Кодесс М.И., Ежикова М.А., Слепухин П.А., Пестов А.В. 688



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Агекян А.А.	614	Кодесс М.И.	688	Сагитуллина Г.П.	632
Базарова Д.А.	605	Кондрасенко А.А.	660	Семиченко Е.С.	660
Барабанов М.А.	688	Краснопёров А.И.	543	Симатова Е.В.	605
Боброва А.В.	654	Куратова А.К.	632	Слепухин П.А.	688
Буниатян Ж.М.	614	Ларкина Е.А.	543	Субоч Г.А.	654
Гаврилова Н.А.	660	Мамардашвили Н.Ж.	646	Субоч Г.А.	660
Гамов Г.А.	646	Мартьянов Г.С.	688	Талыбов Г.М.	623
Геворгян А.Р.	627	Мкрян Г.Г.	614	Талыбов Г.М.	683
Глиздинская Л.В.	632	Мурадян Р.Е.	614	Топузян В.О.	562
Голенко Э.И.	654	Оберенко А.В.	654	Усольцева А.В.	660
Деркачев М.С.	672	Оганесян А.А.	562	Хатмуллина Ю.Э.	605
Ежикова М.А.	688	Паносян Г.А.	614	Чижова Н.В.	646
Заборская М.С.	605	Пестов А.В.	688	Чухаджян Э.О.	627
Иваненко Т.Ю.	654	Петров О.А.	646	Шихалиев Х.С.	672
Иваненко Т.Ю.	660	Поликарчук В.А.	672	Якушев Л.В.	632
Ивлева Е.А.	605	Прохоров Д.А.	632		
Климочкин Ю.Н.	605	Роот Е.В.	654		

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 543–561

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.749:546.273,54.052,54.057

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА F_2-BODIPY

© 2024 г. А. И. Краснопёров*, Е. А. Ларкина

МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, 119571, Россия, г. Москва, просп. Вернадского, 86
**e-mail: krasnopyorov13@bk.ru*

Поступила в редакцию 28.08.2023 г.
После доработки 10.09.2023 г.
Принята к публикации 12.09.2023 г.

Производные BODIPY (4,4-дифтор-4-бор-3*a*,4*a*-диаза-*S*-индацена) благодаря высоким молярным коэффициентам экстинкции и квантовым выходам флуоресценции, фотохимической стабильности приобрели популярность как оптические сенсоры в области биовизуализации и детектирования различных аналитов. Молекулы BODIPY различаются заместителями не только при *мезо*-атоме углерода, но и при атоме бора. В обзорной статье представлена информация о различных подходах к синтезу производных BODIPY и методах получения "классических" BODIPY, в которых атом бора имеет в качестве заместителей 2 атома фтора (F_2-BODIPY). Рассмотрены преимущества и ограничения методов синтеза, проанализировано использование реагентов, частота их применения. На основании данных литературы предложены механизмы реакций синтеза производных BODIPY, уделено внимание причинам, влияющим на выход производных BODIPY, в том числе низкой устойчивости реагентов, образованию побочных продуктов, влиянию воды.

Ключевые слова: BODIPY, F_2-BODIPY, методы синтеза, синтез F_2-BODIPY, особенности синтеза F_2-BODIPY

DOI: 10.31857/S0514749224050011 **EDN:** RDPKRY

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ
1. "КЛАССИЧЕСКИЕ" И "НЕКЛАССИЧЕСКИЕ" BODIPY
2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА F_2-BODIPY
2.1. Синтез производных BODIPY из пирролов и бензальдегидов
2.2. Синтез производных BODIPY из пирролов и хлорангидридов кислот
2.3. Синтез производных BODIPY из пирролов со свободным α-положением и 2-кетопирролов
2.4. Синтез производных BODIPY из пирролов и ангидридов дикислот
3. ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ НИЗКИХ ВЫХОДОВ ЦЕЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ BODIPY
3.1. Полимеризация пирролов
3.2. Разнообразие пиррольных продуктов
3.3. Влияние воды
ЗАКЛЮЧЕНИЕ
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

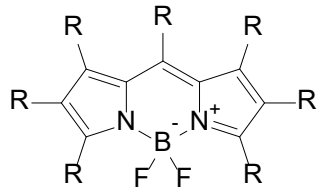


Рис. 1. Структура производных BODIPY. Заместители (R) могут быть одинаковыми или различными

ВВЕДЕНИЕ

Соединения класса BODIPY (в литературе их также называют бордипиррометенами, бордипирролилметенами) представляют собой производные 4,4-дифтор-4-бор-3*a*,4*a*-диаза-*S*-индацена (рис. 1). Данный класс веществ стал известен благодаря Трейбсу и Кройцеру [1], которые в 1968 г. впервые синтезировали 9 бордипиррометенов. Бордипирролилметены имеют полосы поглощения и излучения преимущественно в видимой области спектра

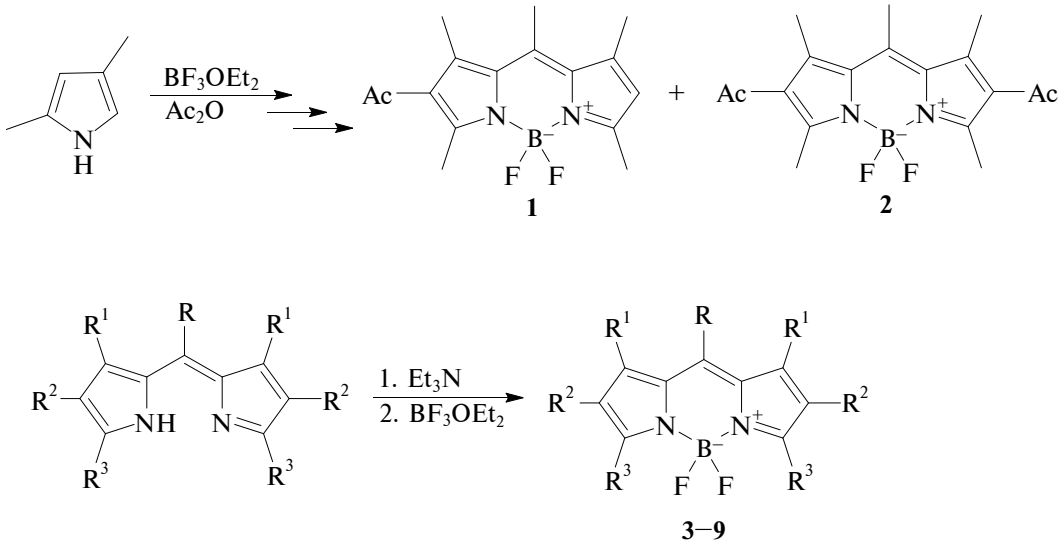
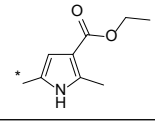


Таблица. Соединения класса BODIPY, синтезированные Трейбсом и Кройцером [1]

Соединение	R^1	R^2	R^3	R	Выход, %
3	Me	H	Me	H	55
4	Me	COOEt	Me	Me	67
5	Me	COOEt	Me	H	80
6	Me	COOEt	Me	Et	71
7	H	COOEt	Me	H	70
8	H	COOEt	Me		75
9	Me	COOEt	Me	CN	60

* – место присоединения заместителя к ядру BODIPY.

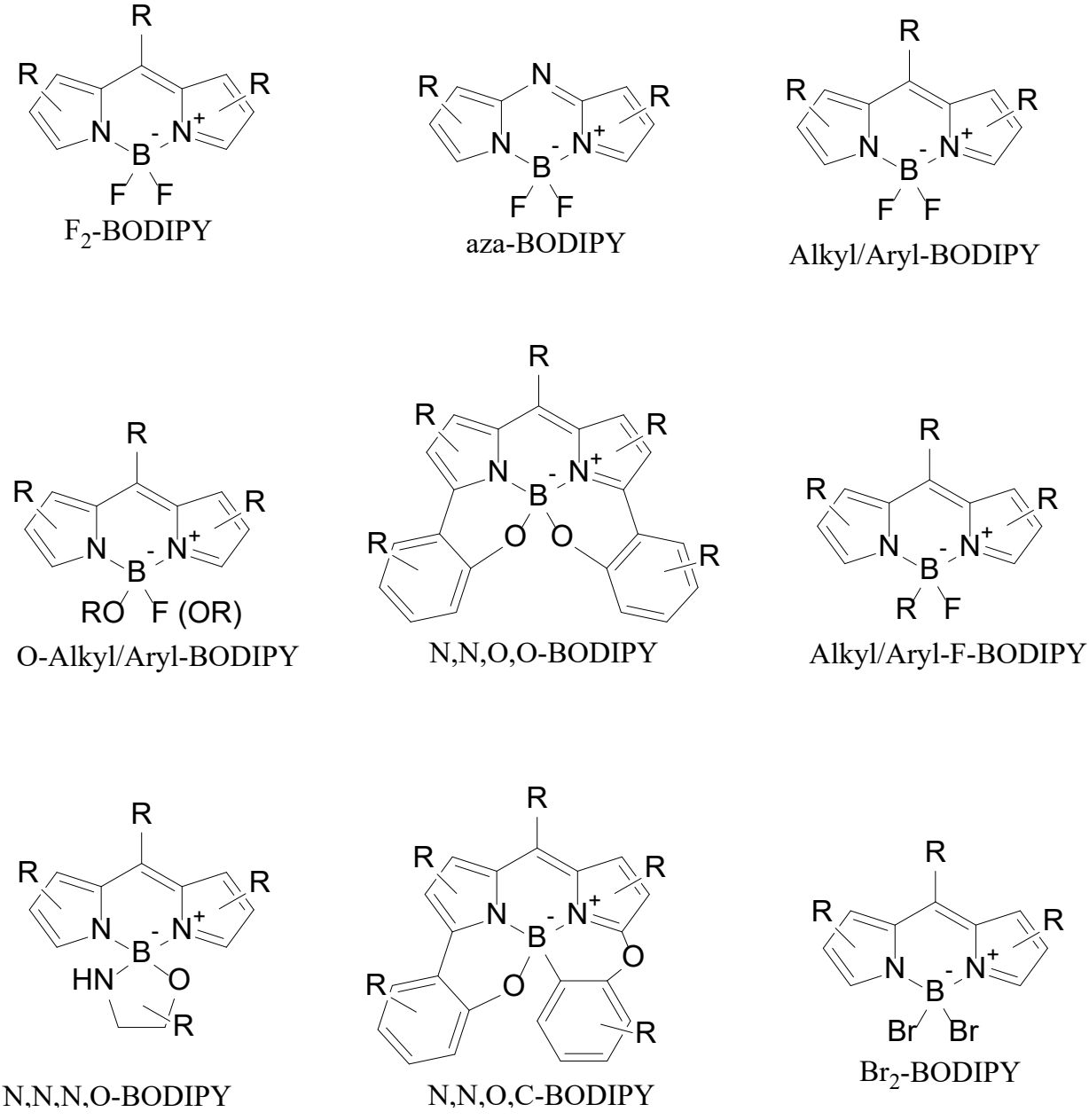


Рис. 2. Структуры различных подклассов BODIPY. Заместители вокруг индаценового ядра (R) могут быть одинаковыми или различными

[2, 3], а полностью незамещенный бордипиррометен – в области около 500 нм [4, 5]. Кроме того, производные этого класса обладают высокими молярными коэффициентами экстинкции, высокими квантовыми выходами флуоресценции, хорошей растворимостью в органических растворителях, высокой проницаемостью клеточных мембран, низкой цитотоксичностью, а также фотохимической стабильностью [6].

Благодаря своим “настраиваемым” фотофизическим свойствам, производные BODIPY являются перспективными объектами исследования в различных сферах науки и техники. В подтверждение этого можно привести примеры применения данных соединений в качестве средств для фотодинамической терапии [7, 8], зондов различных ионов [9], флуоресцентных визуализаторов протекающих в живой клетке процессов [10], в том числе в ре-

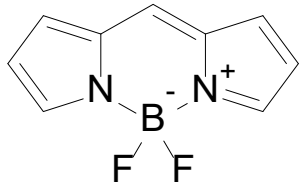


Рис. 3. Структура полностью незамещенного BODIPY

зультате конъюгации с белками [11], а также оптоэлектронных элементов [12].

Существует большое количество исследований, посвященных синтезу BODIPY, созданию новых подклассов BODIPY или химическим модификациям уже известных производных [13–15]. В связи с этим мы посчитали необходимым обобщить имеющуюся информацию по методам синтеза, возможным механизмам и влиянию условий реакций при получении "классических" производных BODIPY, в которых при атоме бора находятся 2 атома фтора, а в *мезо*-положении ядра находится атом углерода.

1. "КЛАССИЧЕСКИЕ" И "НЕКЛАССИЧЕСКИЕ" BODIPY

Бордипирролилметены (таблица) стали широко использоваться лишь в 70-х гг. XX века. Попытка рассмотреть химический состав BODIPY, синтез, а также спектроскопические свойства производных этого класса предпринята в 2007 г. [2].

В настоящее время известно большое количество подклассов бордипирролилметенов (рис. 2) [13–16]. Из многообразия подклассов, представленных на рис. 2, принято выделять 2 типа производных BODIPY: "классические" и "неклассические". К первому типу относятся производные BODIPY, в которых атом бора имеет в качестве заместителей 2 атома фтора, а также в *мезо*-положении находится атом углерода (F_2-BODIPY); к "неклассическим" относятся производные, у которых замещены атомы фтора при боре и/или углерод в *мезо*-положении ядра на другие группы или атомы.

Многообразие и методы синтеза "неклассических" производных подробно рассмотрены в обзорах [13–16]. Однако для синтеза зачастую требуются "классические" бордипиррометены, поэтому будет полезно рассмотреть подходы, используемые при формировании ядра F_2-BODIPY.

Особое место среди производных BODIPY занимает полностью незамещенный BODIPY (рис. 3), поскольку, несмотря на его "классическую" структуру, методы его синтеза кардинально отличаются от традиционно применяемых для получения замещенных F_2-BODIPY. Не будем останавливаться на синтезе данного соединения, поскольку этот вопрос освещен ранее [14, 16].

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА F_2-BODIPY

Первоначально синтез BODIPY осуществляли из пиррола со свободным положением 2 (т.е. α-положением) и пиррол-2-карбальдегида [17]. После 1996 г. метод [17] потерял свое безоговорочное лидерство и уступил место новым более простым подходам.

В настоящее время синтезируют BODIPY из незамещенных по α-положению пирролов и соединений, имеющих атом углерода, формирующий метиленовый мостик, таких как 2-кетопирролы [1, 17], бензальдегиды [18, 19], ангидриды (хлорангидриды [20], ангидриды дикислот [2, 21]). Каждый из методов синтеза имеет свои преимущества и ограничения, с помощью одних удобнее синтезировать только симметричные бордипирролилметены, а с помощью других – как симметричные, так и несимметричные.

В общем синтез BODIPY можно условно разделить на 2 стадии: образование дипирролилметена из пиррола и источника *мезо*-атома углерода (схема 1, **a**), образование бордипирролилметена из дипирролилметена (схема 1, **b**).

Схема 1. Стадии синтеза BODIPY

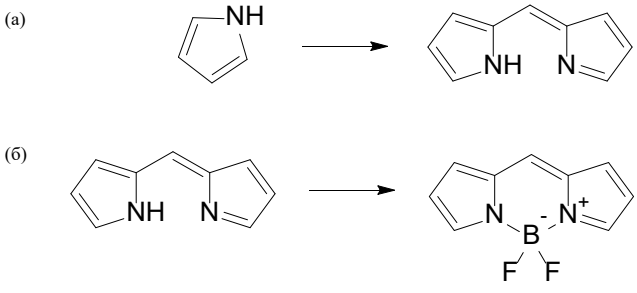


Схема 2. Синтез производных BODIPY из пирролов и бензальдегидов. Заместители (R, R^1-R^3) могут быть одинаковыми или различными

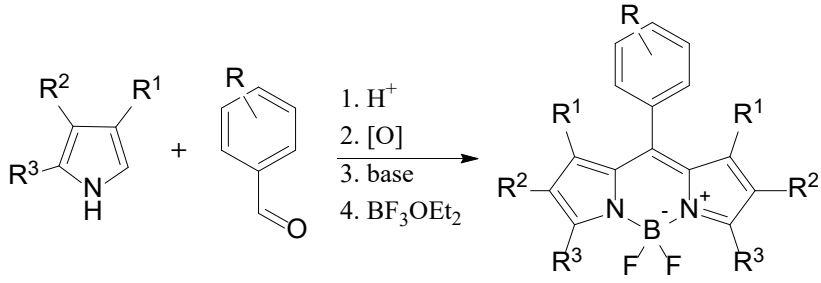
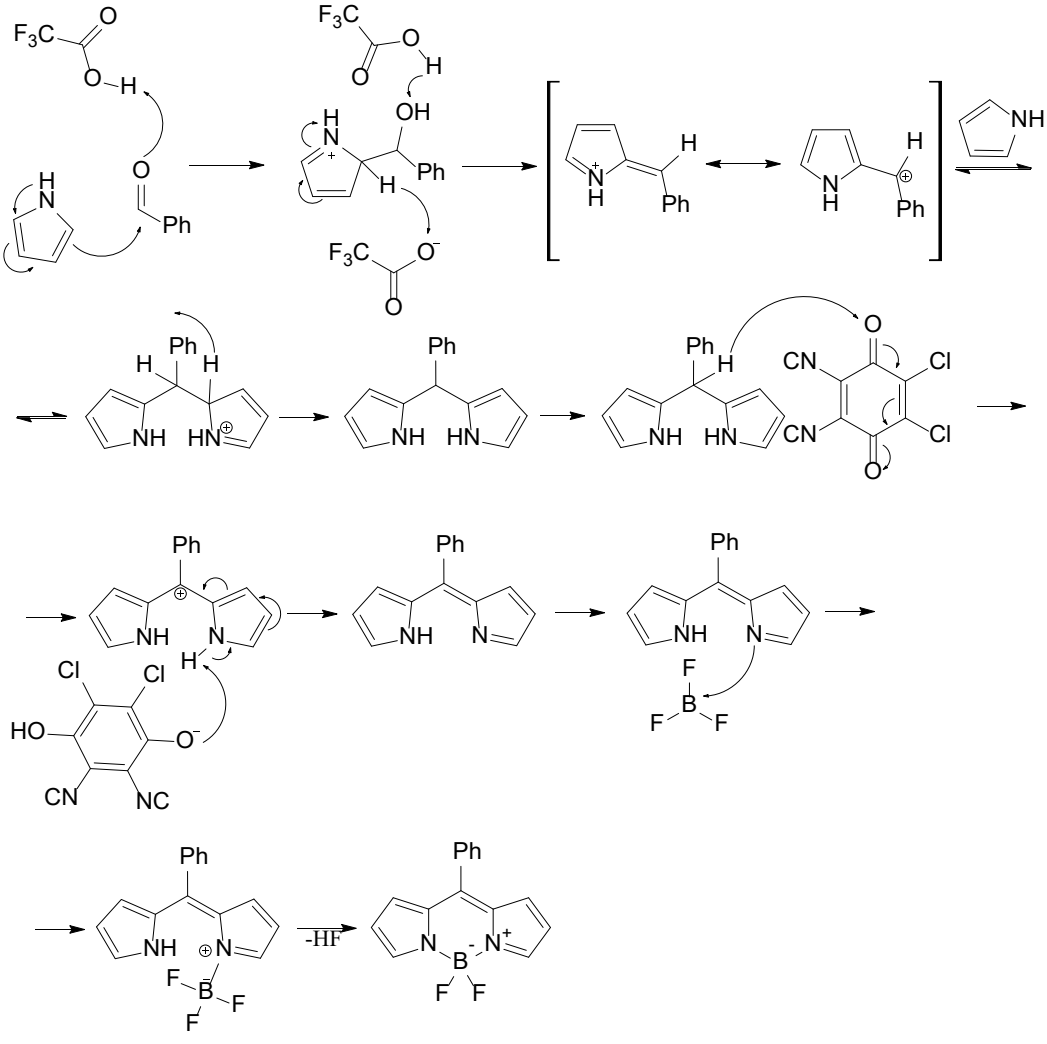


Схема 3. Предполагаемый механизм образования производных BODIPY из пирролов и бензальдегидов на основании [18, 19, 28, 29]



Для первой стадии за основу были взяты способы создания дипиррольных структур [22–27] из "порфириновой" химии. Синтез сложных по структуре или несимметричных порфиринов проводят через промежуточные дипирролилметаны или дипирролилметены. Вторая же стадия синтеза свойственна только синтезу бордипирролилметенов. На этом этапе всегда используется эфират трехфтористого бора (BF_3OEt_2) в присутствии основания, и отличие состоит только в количестве используемого BF_3OEt_2 и основания по отношению к источнику метиленового мостика. Также важно отметить то, что полный синтез BODIPY (обе стадии) в основном проводят в одной колбе без выделения промежуточных соединений.

2.1. Синтез производных BODIPY из пирролов и бензальдегидов

Метод синтеза из пирролов и бензальдегидов в настоящее время является одним из наиболее часто применяемых для создания симметричных BODIPY (схема 2) [18, 19].

В основе метода лежит конденсация ароматического альдегида с пирролом нужной структуры (обязательно со свободным α-положением) в присутствии кислотного катализатора (наиболее часто – трифторуксусной кислоты).

Образующийся при конденсации пиррола с бензальдегидом неустойчивый пиррилкарбинол протонируется и после дегидратации превращается в мезомерно стабилизированный ион азафульвения. Данный ион атакует вторая молекула пиррола с образованием промежуточного соединения, которое в итоге депротонируется до дипирролилметана (схема 3) [28].

Полученный дипирролилметан без выделения окисляют до соответствующего дипирролилметена с помощью "мягкого" окислителя, а затем добавляют основание (обычно третичный амин) и эфират трехфтористого бора (схема 3) [18, 19, 29]. Важно отметить, что в результате реакции получаются исключительно *мезо*-фенил-BODIPY, поскольку в качестве ароматического альдегида выступает бензальдегид с различными заместителями.

Изучено взаимодействие дипирролилметена с BF_3 [29], в результате которого образуется промежуточный продукт, сформированный за счет донорно-акцепторного взаимодействия неподеленной электронной пары пирроленинового атома азота с вакантной орбиталью на атоме бора в трифториде бора [29]. На основании данных ЯМР, электронной и ИК-спектроскопии, а также квантово-химических расчетов подтверждено формирование водородной связи между атомом водорода NH-группы и атомом фтора BF_3, что приводит к дополнительной стабилизации промежуточного донорно-акцепторного комплекса (ДАК) и создает условия для дальнейшего отщепления фтороводорода на последней стадии получения производного BODIPY. Однако активационный барьер для перехода ДАК в BODIPY достаточно высокий, и поэтому для увеличения скорости реакции необходимо повышение температуры. Кроме того, кинетические исследования позволили установить, что на скорость реакции также влияет концентрация третичного амина, так как он выполняет функцию акцептора образующейся фтороводородной кислоты [29].

Наиболее часто в качестве кислотного катализатора в синтезе производных BODIPY из пирролов и бензальдегидов используется трифторуксусная кислота (TFA) [30–41], хотя существуют и другие варианты катализаторов, пригодных для конденсации пиррола с ароматическими альдегидами. Так, например, помимо TFA, при синтезе дипирролилметанов можно использовать эфират трехфтористого бора (BF_3OEt_2), хлорид индия(III), бромид магния, а также катионообменные смолы [42–44]. В большинстве случаев при получении бордипирроллиметенов предпочитают применять TFA, которая, вероятно, способствует более легкому проведению синтеза по сравнению с другими катализаторами.

В качестве основания можно использовать практически любые третичные амины, однако чаще всего применяют триэтиламин (TEA) [18, 30–38] или реже – диизопропилэтиламин (DIPEA) [39, 40]. Что касается окислителя, то обычно используют более "мягкий", чем кислород воздуха, 3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) [30–36, 40] или 2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинон (*п*-хлоранил) [18, 37, 38, 41], отдавая предпочтение первому бензохинону.

Несмотря на то, что при синтезе BODIPY из пирролов и бензальдегидов наибольшее предпочтение отдается TEA и DDQ в качестве основания и окислителя, соответственно, все же возникает вопрос о возможности использования других веществ. Для ответа на данный вопрос [45] изучено влияние различных оснований и окислителей на выход конечного BODIPY. В качестве окислителей использовали *п*-хлоранил, DDQ, нитрат аммония церия ($Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$), а в качестве оснований – TEA, диазабициклоундецен (DBU), карбонат калия или гидроксид натрия. В результате установлено, что из окислителей наиболее эффективным является *п*-хлоранил, так как он дает более высокий выход BODIPY. По части выбора между неорганическими и органическими основаниями наиболее эффективными оказались TEA и DBU,

причем TEA наиболее предпочтителен, поскольку DBU обладает большей чувствительностью к воздуху [45].

К преимуществам рассмотренного метода синтеза можно отнести сравнительно небольшой избыток пиррола, возможность получения производных BODIPY, содержащих в *мезо*-положении практически любой ароматический заместитель (благодаря тому, что существует много коммерчески доступных бензальдегидов). К ограничениям же относится необходимость использования “мягкого” окислителя, а также невозможность получения несимметричных BODIPY.

В настоящее время изучаются возможности применения в различных областях производных *мезо*-фенил-BODIPY, использующихся, например, для конъюгации с белками [46], в фотодинамической терапии [47–56], биологической визуализации [57], при детектировании фторид-ионов [58–61], цианид-ионов [62–64], гипохлорит-ионов [65–67] и ионов ртути [68].

Схема 4. Синтез производных BODIPY из пирролов и хлорангидридов кислот. Заместители (R, R^1-R^3) могут быть одинаковыми или различными

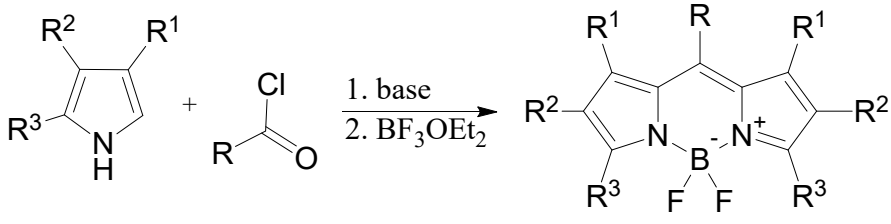
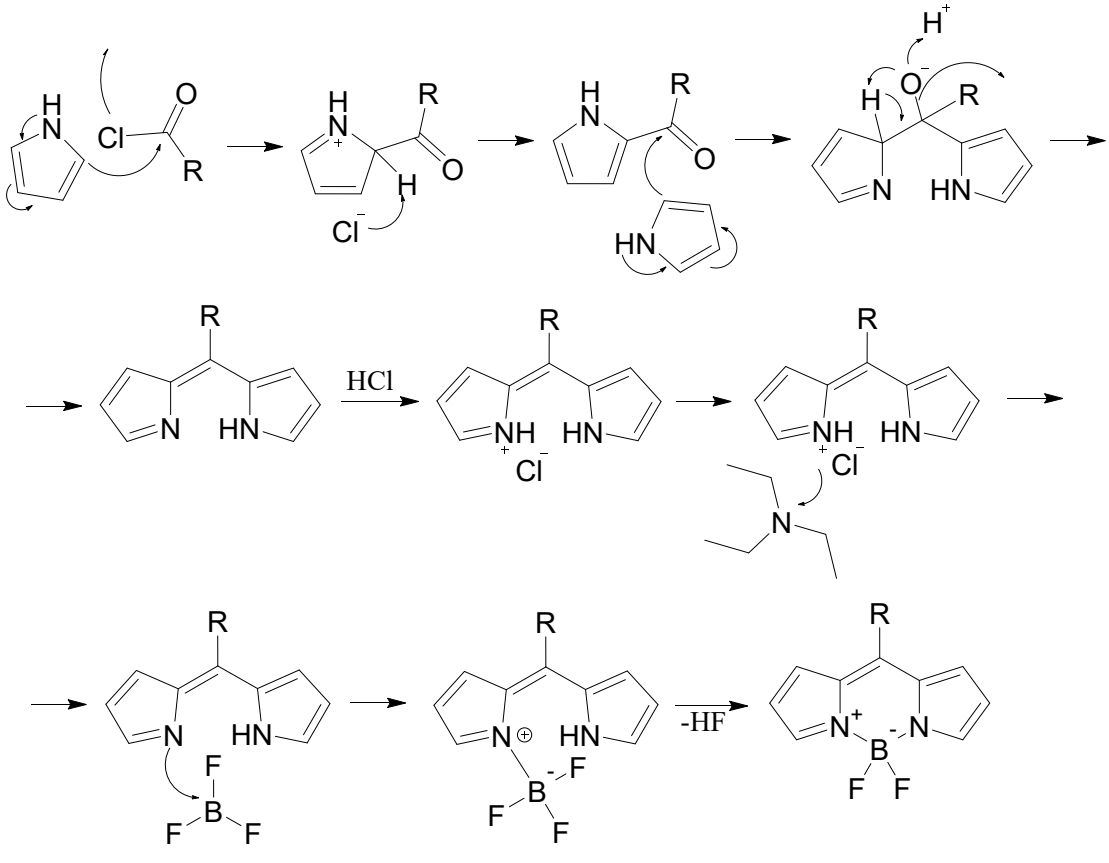


Схема 5. Предполагаемый механизм образования производных BODIPY из пирролов и хлорангидридов кислот на основании [28, 29, 71]



2.2. Синтез производных BODIPY из пирролов и хлорангидридов кислот

Метод синтеза из пирролов и хлорангидридов кислот для создания симметричных BODIPY представлен [20] в качестве альтернативы методу, предложенному ранее [18, 19] (из пирролов и бензальдегидов) (схема 4).

В основе метода лежит конденсация хлорангидрида кислоты с пирролом нужной структуры (обязательно незамещенным в α-положении). Вероятно, на первом этапе происходит ацилирование α-свободного пиррола (подобное замещение упоминалось ранее [1, 69, 70]) (схема 5). Данное предположение было подтверждено [71] при анализе реакционной смеси, содержащей хлорангидрид и пиррол, с помощью ЯМР спектроскопии. В спектрах присутствовали сигналы, соответствующие карбоновой кислоте и ее хлорангидриду, пирролу и ацилированному пирролу [71].

Ацилированный пиррол в дальнейшем вступает во взаимодействие со второй молекулой пиррола с образованием промежуточного соединения, которое превращается в дипирролилметен (схема 5).

К полученному дипирролилметену добавляют основание и BF_3OEt_2, в результате чего образуется бордипирролилметен [29]. Подробно образование продукта дипирролилметена с трифторидом бора описано выше (схема 5).

В качестве основания, как и в методе синтеза из пирролов и бензальдегидов, обычно используются такие третичные амины, как триэтиламин [72–76] и DIPEA [73, 74], причем первый из названных – чаще.

Стоит отметить, что [45] при сравнении методов синтеза производных BODIPY на основе бензальдегидов и хлорангидридов кислот было обнаружено, что в обоих случаях замена триэтиламина на DBU приводит к уменьшению выходов конечного BODIPY [45]. Также установлено, что в целом выходы производных BODIPY, полученных механохимическим синтезом из замещенных бензальдегидов, выше, чем из хлорангидридов замещенной бензойной кислоты [45].

К преимуществам рассматриваемого подхода можно отнести то, что при взаимодействии пиррола с хлорангидридом сразу образуется дипирролилметен, и в таком случае не надо проводить стадию окисления, а также можно синтезировать симметричные бордипирролилметены как с алифатическим, так и с ароматическим заместителем в *мезо*-положении ядра BODIPY. Однако есть и ограничения данного метода синтеза, которые заключаются не только в синтезе исключительно симметричных производных, но и в необходимо-

Схема 6. Синтез производных BODIPY из α-незамещенных пирролов и 2-кетопирролов. Заместители (R, R^1-R^6) могут быть одинаковыми или различными

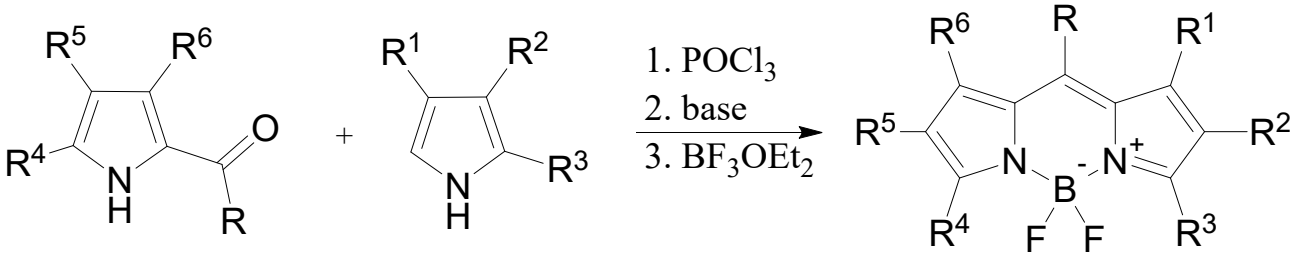
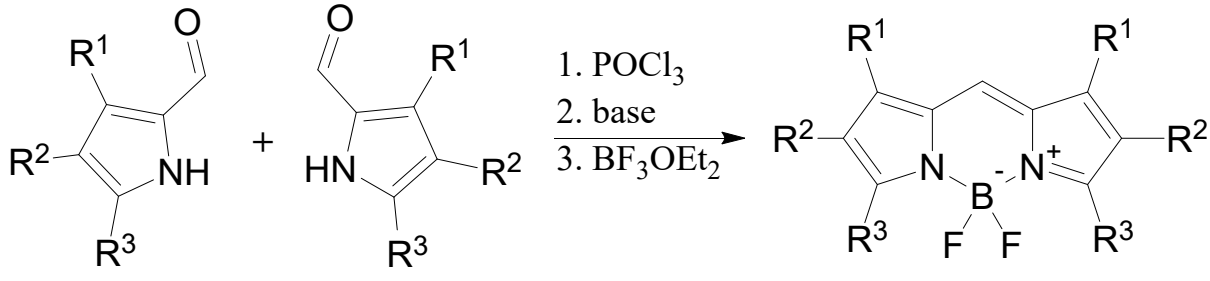


Схема 7. Синтез производных BODIPY из 2 пиррол-2-карбальдегидов. Заместители (R^1-R^3) могут быть одинаковыми или различными



сти предварительного получения соответствующих хлорангидридов, поскольку нет такого разнообразия коммерчески доступных хлорангидридов, как в случае бензальдегидов. Также необходимо отметить, что при применении данного подхода зачастую используют больший избыток третичного амина и эфирата трехфтористого бора [20, 72–76], чем для метода синтеза из пирролов и бензальдегидов [18, 19, 30–41].

Менее популярным является метод синтеза BODIPY из пирролов и хлорангидридов, чем из пирролов и бензальдегидов, но все же он используется, например, для создания флуоресцентных зондов [72–74] или высокоэффективных солнечных элементов [75, 76].

2.3. Синтез производных BODIPY из пирролов со свободным α-положением и 2-кетопирролов

Синтез производных BODIPY из пирролов и 2-кетопирроллов основан на конденсации 2-кетопиррола со вторым α-незамещенным пирролом в присутствии кислоты Льюиса (схема 6) [1, 16, 17]. Также может применяться как 2-кетопиррол, так и пиррол-2-карбальдегид, что позволяет получать не только симметричные и несимметричные *мезо*-замещенные, но и симметричные и несимметричные *мезо*-незамещенные производные BODIPY.

Также существует модификация описанного метода синтеза, которая позволяет синтезировать симметричные BODIPY со свободным *мезо*-положением из 2 пиррол-2-карбальдегидов (схема 7) [77].

Что касается механизма реакции, то в результате взаимодействия 2-кетопиррола с молекулой оксихлорида фосфора образуется хлорированный ион азафульвения (промежуточный винилог комплекса Вильсмейера), который в дальнейшем подвергается атаке незамещенным по α-положению пирролом с образованием промежуточного катиона дипирролилметена (схема 8) [28, 77].

Также показано [77], что оксихлорид фосфора непосредственно участвует в реакции, а при замене этого реагента на другую кислоту Льюиса (например, на трифторуксусную кислоту или эфират трехфтористого бора) катион дипирролилметена не образуется [77].

К образовавшемуся дипирролилметену без выделения добавляют третичный амин и эфират трехфтористого бора, в результате чего образуется BODIPY (схема 8) [29].

Чаще всего используют оксихлорид фосфора [78–80], однако иногда вместо $POCl_3$ применяется TFA [81, 82]. В качестве третичного амина, как и в

Схема 8. Предполагаемый механизм образования производных BODIPY из α-незамещённых пирролов и 2-кетопирролов на основании [28, 29, 77]

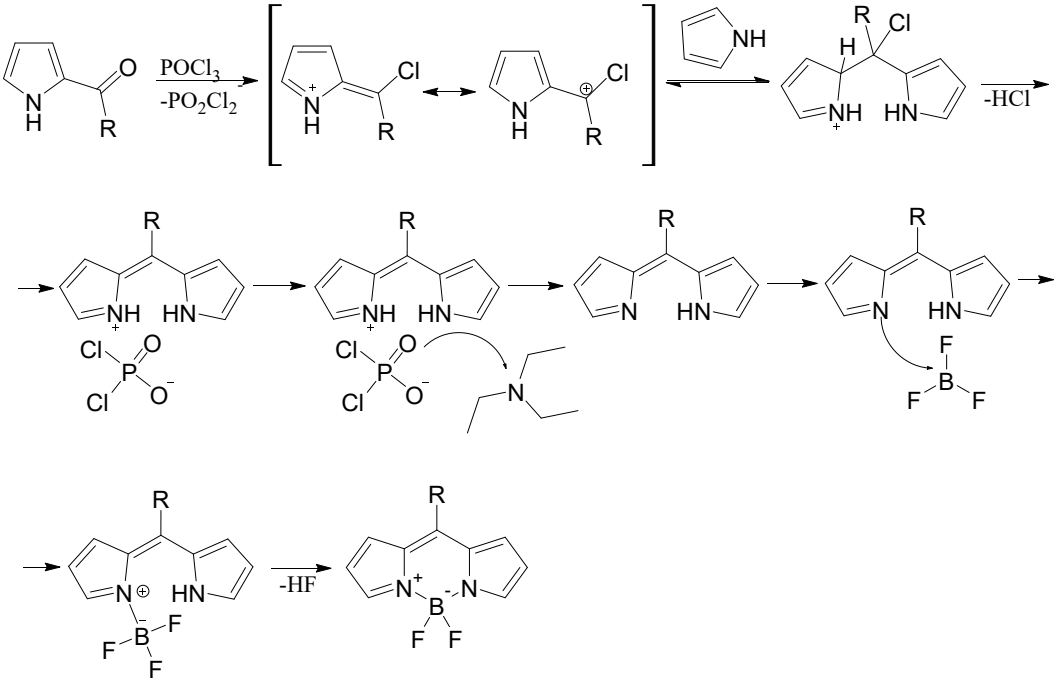


Схема 9. Синтез производных BODIPY из пирролов и ангидридов дикислот. Заместители (R^1-R^3) могут быть одинаковыми или различными

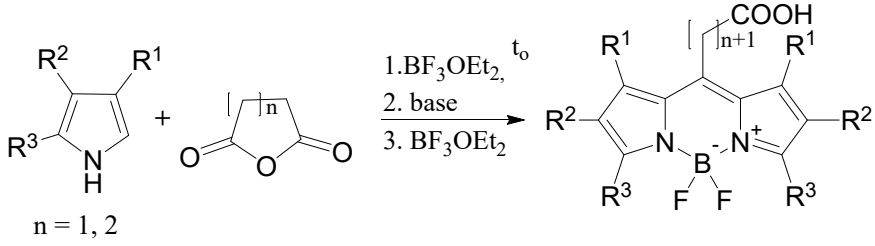
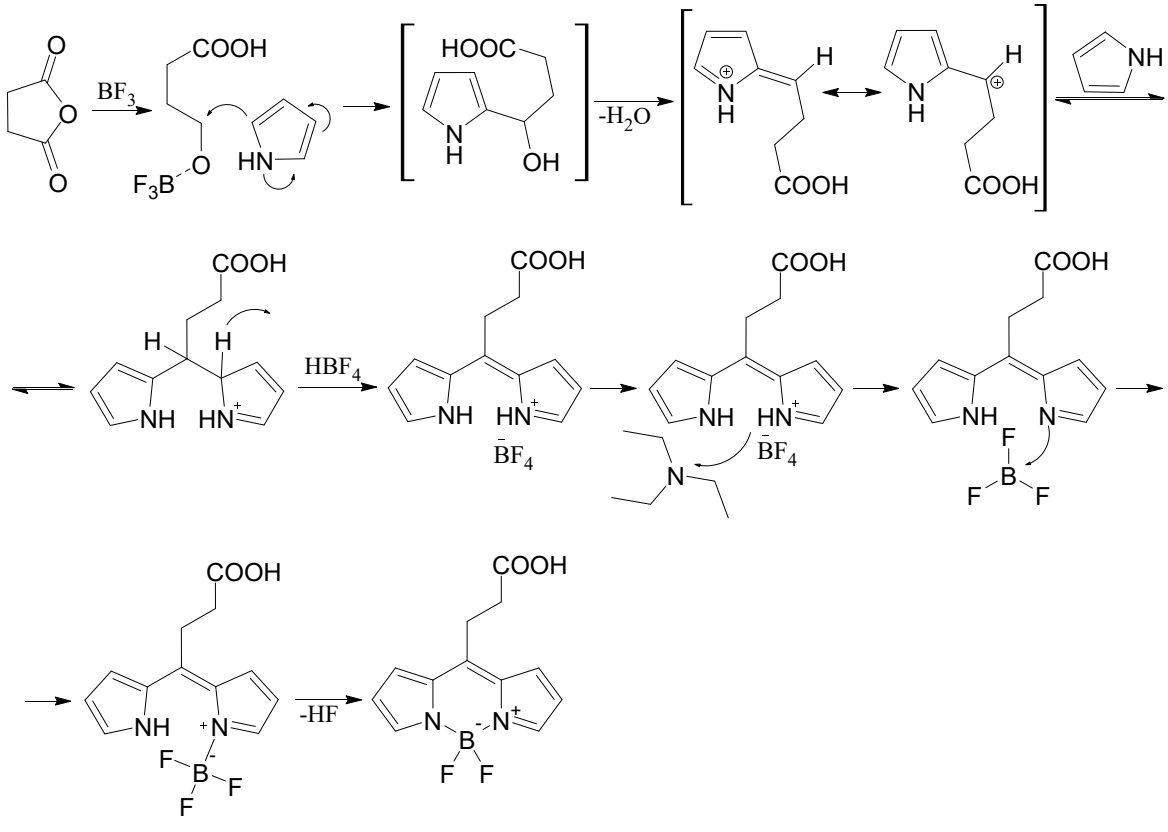


Схема 10. Предполагаемый механизм образования производных BODIPY из пирролов и ангидридов дикислот на основании [28, 29, 86, 87]



ранее описанных подходах, используют триэтиламин [78, 81, 82] или диизопропилэтиламин [79, 80].

Синтез из пирролов и 2-кетопирролов не требует проведения стадии окисления, с его помощью также можно синтезировать любые BODIPY. Однако, несмотря на свои преимущества, данный метод не пользуется большой популярностью, вероятно, в связи с трудностью модификации пирролов.

Все же рассмотренный метод применяется в синтезе красителей для флуоресцентной визуализации [78, 79, 81], в частности для изучения биологических процессов [80, 83–85], а также для фотодинамической терапии [82].

2.4. Синтез производных BODIPY из пирролов и ангидридов дикислот

Помимо ранее рассмотренных подходов в создании ядра BODIPY, существует еще один способ синтеза – из пирролов и ангидридов дикислот (схема 9) [2, 21].

В основе метода лежит нагревание ангидрида с пирролом нужной структуры (обязательно со свободным α-положением) в присутствии каталитического количества эфирата трехфтористого бора. В результате происходит раскрытие цикла ангидрида дикислоты (например, янтарного ангидрида) при атаке трифторидом бора с последующим образованием пиррилкарбинола, который превращается в ион азафульвения. Данный ион атакует вторая молекула пиррола, что в конечном итоге приводит к образованию дипирролилметена, вероятно, в форме тетрафторбората (схема 10) [28, 86, 87].

К образовавшемуся дипирролилметену добавляют третичный амин и BF_3OEt_2, в результате чего получается BODIPY (схема 10) [29].

В результате реакции можно сразу получить бордипирролилметен с карбоксильной группой в *мезо*-положении, которая позволяет конъюгировать бордипирролилметен с другими молекулами. Однако этот метод ограничен в разнообразии продуктов из-за небольшого выбора соответствующих ангидридов дикислот.

Используется метод синтеза из пирролов и ангидридов дикислот, например, при получении BODIPY для разработки флуоресцентных сенсоров протонов [88], а также спин-меченых аналогов холестерола [21] и олигонуклеотидов [89].

3. ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ НИЗКИХ ВЫХОДОВ ЦЕЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ BODIPY

Ранее были рассмотрены различные подходы к получению производных BODIPY, каждый из которых обладает своими преимуществами и ограничениями. Также нужно понимать, что у синтеза бордипирролилметенов есть свои особенности, которые распространяются на все ранее рассмотренные методы синтеза и влияют на выход целевых производных: полимеризация пирролов, наличие разнообразных пиррольных продуктов, присутствие воды.

Несоблюдение температурного режима при синтезе BODIPY может негативно повлиять на выход целевого бордипирролилметена. В большинстве из ранее рассмотренных примеров синтеза необходимо добавлять реагенты при небольшом охлаждении, однако сам синтез следует проводить при комнатной температуре. Данную особенность можно объяснить тем, что активационный барьер для перехода донорно-акцепторного комплекса дипирролилметена в BODIPY достаточно высокий, и поэтому для увеличения скорости реакции необходимо повышение температуры выше 0°C [29].

Стоит отметить, что выделение и очистка производных BODIPY обычно является непростой задачей из-за наличия большого количества побочных продуктов и зачастую подразумевает использование колоночной хроматографии [17–89]. Показано [45], что в случае синтеза из пирролов и бензальдегидов можно проводить экстракцию реакционной смеси водным раствором Na_2CO_3 перед проведением колоночной хроматографии. Утверждают [45], что образовавшиеся в результате реакции продукты восстановления бензохинона при взаимодействии с водным раствором карбоната натрия превращаются в соответствующие натриевые соли, которые легче переходят в водную фазу, следовательно, возможно облегчить процесс выделения BODIPY с помощью колоночной хроматографии. Также рекомендуется [45] избегать интенсивного встряхивания при проведении экстракции, поскольку это

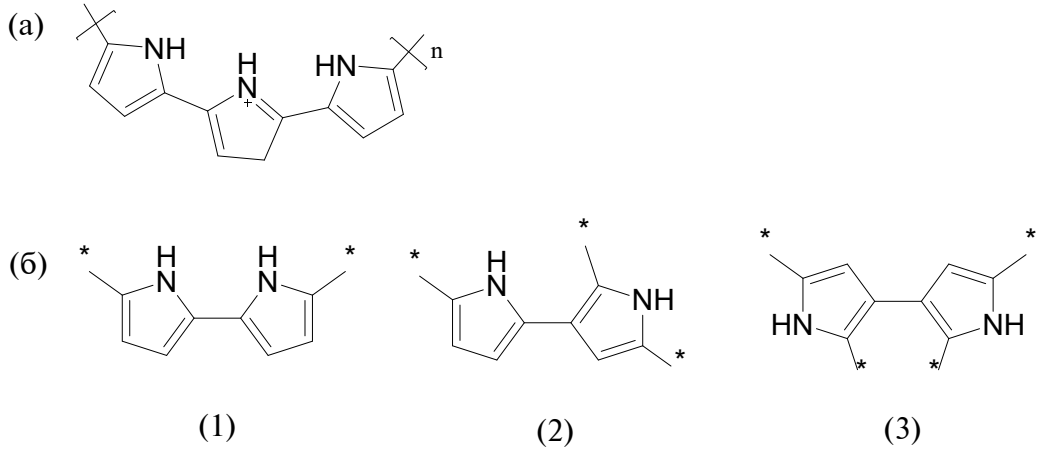


Рис. 4. Полипирролы. *a*) Основной продукт полимеризации; *b*) Структуры связей внутри полипирролов: (*1*) α,α'-связи, (*2*) α,β'-связи, (*3*) β,β'-связи; * – место присоединения связей к полипиррольной цепи

приведет к появлению устойчивых эмульсий, что значительно удлинит процесс выделения и снизит общую эффективность очистки.

3.1. Полимеризация пирролов

Как было ранее упомянуто, для синтеза производных BODIPY нужны пирролы хотя бы с одним свободным α-положением и источники *мезо*-атома углерода. Бензальдегиды, хлорангидриды, ангидриды дикислот являются довольно устойчивыми соединениями при обычных условиях хранения. Пирролы со свободными α-положениями неустойчивы при хранении, поскольку вступают в реакции электрофильного замещения с другой молекулой пиррола с образованием полипирролов (рис. 4, *a*) [90, 91]. Именно по этой причине, если необходимо создать дипиррольные конструкции с полностью незамещенным пирролом, проводят синтез при более чем 25-кратном мольном избытке пиррола по отношению к соединению-источнику *мезо*-атома (в реакциях пиррол выполняет роль как растворителя, так и реагента) [25, 42, 43, 92, 93], непрореагировавшие излишки которого отгоняют при пониженном давлении.

Ранее считали, что полимеризация может протекать исключительно по α-положениям, однако позже было обнаружено, что возможно образование различных кросс-сшивок, т.е. помимо α,α'-связей внутри полипиррола появляются α,β'- и β,β'-связи (рис. 4, *b*) [94–96].

Процесс полимеризации пирролов протекает самопроизвольно, однако его можно замедлить. Так при изучении [96] кинетики образования полипирролов установлено, что на этот процесс влияют температура и наличие окислителя (наличие последнего можно нивелировать, если хранить пирролы в инертной атмосфере, например, аргона). При температуре около 5°C константа скорости полимеризации меньше, чем при 20°C [96]. Из этого можно сделать вывод о том, что скорость образования полипиррола будет тем ниже, чем ниже температура, при которой хранится пиррол.

3.2. Разнообразие пиррольных продуктов

Помимо полимеризации до соответствующих полипирролов, в зависимости от условий реакции возможно образование других побочных продуктов пиррольной природы, кроме дипирролилметанов и дипирролилметенов (рис. 5) [25, 27, 97].

В зависимости от метода синтеза дипиррометенов (если не рассматривать стадию комплексообразования, схема 1) количество побочных продуктов, представленных на рис. 5, будет различаться [25, 27, 97]. Так, например, при одностадийном процессе доля трипирролилметанов, биланов, биладиенов-a,c, порфириногенов, порфиринов будет гораздо ниже, чем при двухстадийном.

Также стоит отметить, что, если конденсация пирролов с источниками *мезо*-атома протекает в кислой среде (в присутствии HCl или HBr), дипирролилметаны подвергаются внутримолекулярной конденсации с образованием пирролоиндолизинов (рис. 6) [27].

Ситуация с обилием побочных продуктов пиррольной природы усугубляется еще и тем, что все производные, представленные на рис. 5, могут иметь до 3 геометрических изомеров (рис. 7) [25, 27, 28, 97]. Разумеется, чем менее замещенный пиррол был использован в синтезе BODIPY, тем большее количество изомеров (рис. 7) может образоваться для его производных (рис. 5).

Существование такого большого количества побочных полипиррольных структур можно объяснить “излишней” реакционной способностью пиррольных фрагментов [90, 91]. Конечно, в случае работы с 2,4-дизамещенными или 2,3,4-тризамещенными пирролами количество побочных продуктов (рис. 4 и 5) будет меньше, чем для полностью незамещенного пиррола. Если же в заместителе, который находится в *мезо*-положении дипиррольной структуры, будет присутствовать реакционноспособная группа, например, NH_2-группа в анилине, то возможно образование сополимеров (рис. 8) [98].

Еще одним примером побочных пиррольных продуктов, образующихся при синтезе производных BODIPY, являются дифторпирролооксаборолы (рис. 9) [99]. Данные производные присутствуют в малом количестве в реакционной смеси, полученной при синтезе из пирролов и хлорангидридов/2-кетопирролов, тем самым усложняя процесс выделения целевых бордипирролилметенов [99].

Дифторпирролооксаборолы (рис. 9) представляют собой класс флуоресцентных красителей, которые обладают [99–102], по сравнению с производными BODIPY, сходными значениями квантовых выходов флуоресценции, меньшими коэффициентами молярной экстинкции, максимумами полос поглощения, сдвинутыми в сторону коротких длин волн, а также большими сдвигами Стокса.

3.3. Влияние воды

Присутствие воды в реакционной смеси в большинстве случаев негативно влияет на протекание реакций в органическом синтезе. Большой ее избыток, который появляется либо по причине недостаточной “сухости” реактивов или растворителей, либо как продукт при взаимодействии компонен-

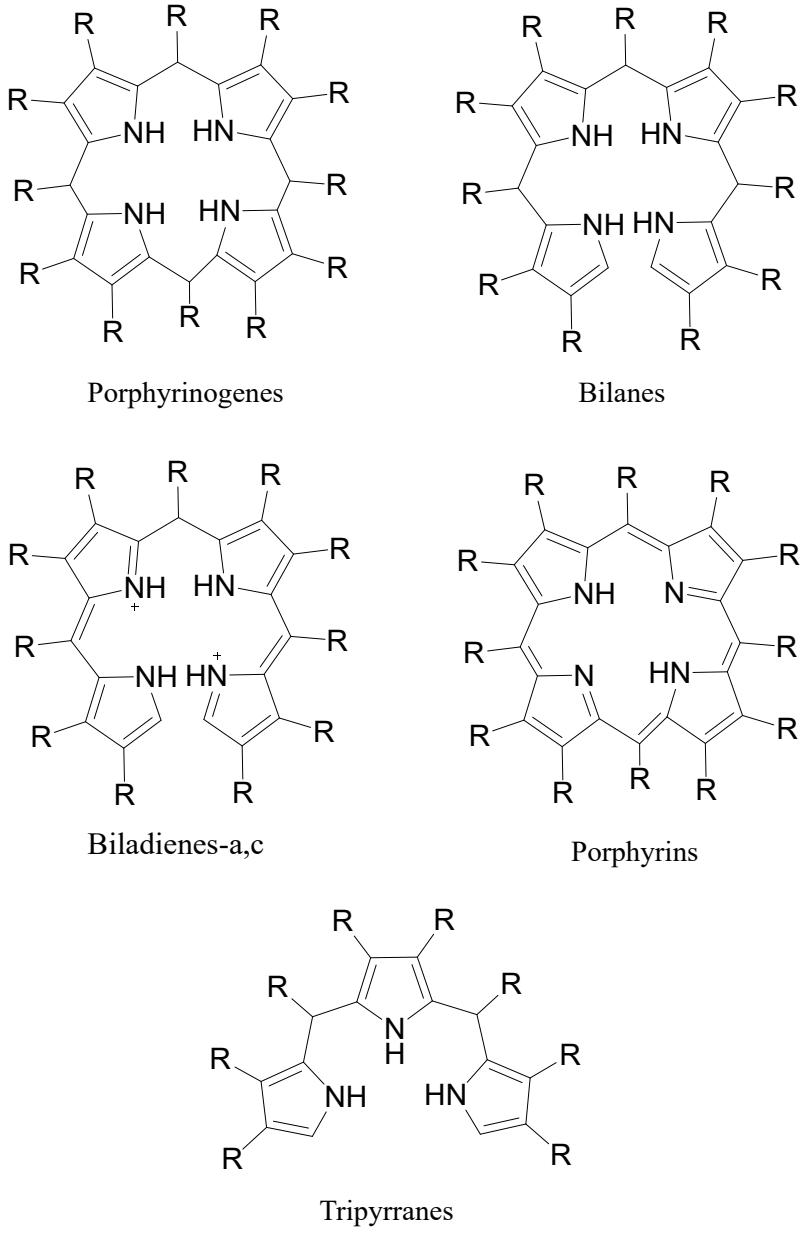


Рис. 5. Структуры различных пиррольных продуктов. Заместители (R) могут быть одинаковыми или различными

тов реакции, зачастую приводит к тому, что реакция дальше не идет. Химия производных BODIPY не стала исключением, однако возможно минимизировать вклад воды в "торможение" реакции или "спасти" заведомо испорченную реакционную смесь.

Эфират трехфтористого бора является кислотой Льюиса и представляет собой комплексное соединение, которое находится в динамическом равновесии (схема 11) [87]. BF_3OEt_2 широко применяется в органическом синтезе для гидроксили-

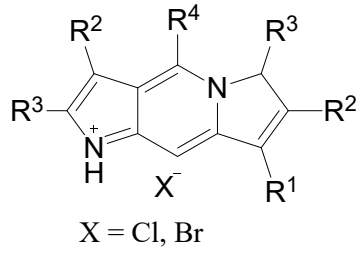


Рис. 6. Структура пирролоиндолизинов. Заместители (R^1–R^4) могут быть одинаковыми или различными

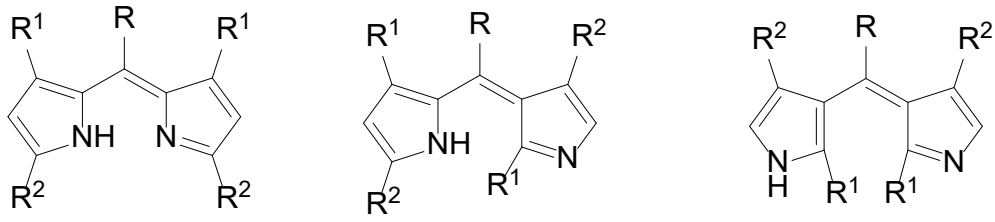


Рис. 7. Структуры дипирролилметенов: (*1*) αα'-дипирролилметен, (*2*) αβ'-дипирролилметен, (*3*) ββ'-дипирролилметен. Заместители (R, R^1, R^2) могут быть одинаковыми или различными

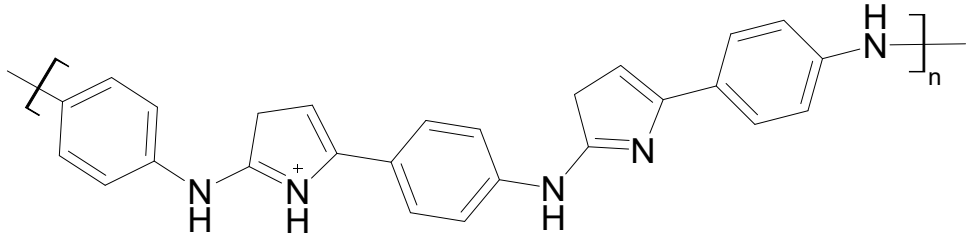


Рис. 8. Структура сополимеров пиррола и анилина

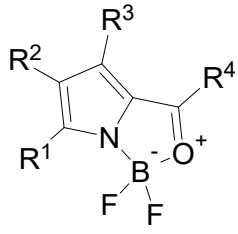
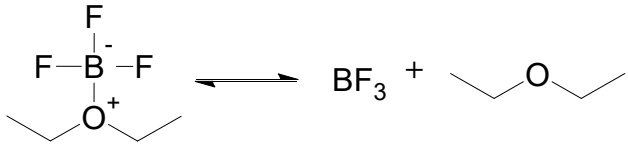


Рис. 9. Структура дифторпирролооксаборолов. Заместители (R^1-R^4) могут быть одинаковыми или различными

Схема 11. Динамическое равновесие BF_3OEt_2



рования двойной связи, расщепления эпоксидов, этерификации кислот, циклизации органических соединений, кетализации, тиокетализации, алкилирования многих классов органических веществ [87, 103], а в химии производных BODIPY данное комплексное соединение используется в качестве источника трифторида бора.

Согласно [29], бордипирролилметены образуются при атаке дипирролилметеном трифторида бора с отщеплением HF. В свою очередь, если в реакционной смеси присутствует большое количество воды, то BF_3 взаимодействует с ней, что приводит к образованию водного аддукта $BF_3 \cdot H_2O$, в дальнейшем разлагающегося на HF, тетрафторборную (HBF_4) и борную ($B(OH)_3$) кислоты, которые при взаимодействии со сформированным ядром BODIPY могут его “разрушить” [104, 105].

При проведении исследования [106] влияния влаги на процесс “сборки” ядра BODIPY выяснили, что излишнее количество воды в реакционной смеси влияет негативно. Так, например, при ее 3-кратном мольном избытке по отношению к BODIPY происходит разрушение бордипиррометенового комплекса с образованием соли – тетрафторбората дипирролилметена (схема 12) [106].

Несмотря на то, что в случае большого избытка влаги в реакционной смеси вместо BODIPY образуется тетрафторборат дипирролилметена, существует способ предотвратить этот путь и, тем самым, “спасти” реакцию. Обнаружено [106], что для этого нужно вновь добавить избыток третичного амина и эфирата трехфтористого бора в реакционную смесь. Третичный амин свяжет весь тетрафторборат и переведет дипирролилметен в форму

Схема 12. Образование тетрафторбората дипирролилметена.
Заместители (R, R^1, R^2) могут быть одинаковыми или различными

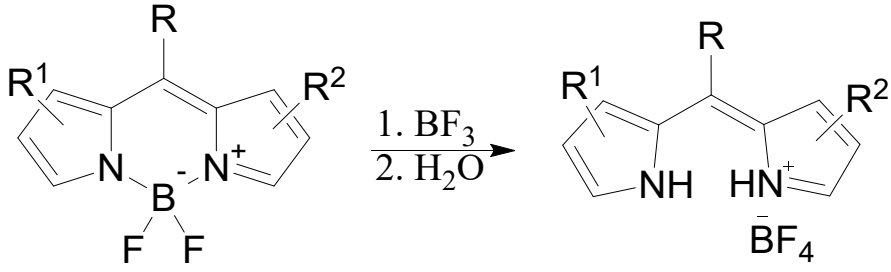
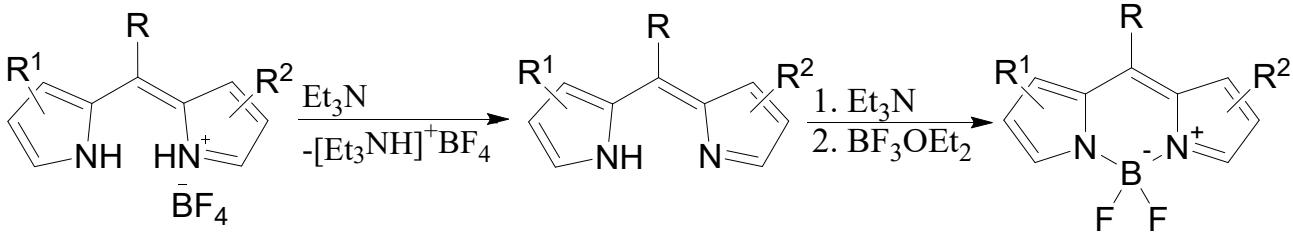


Схема 13. "Спасение" реакции. Заместители (R, R^1, R^2) могут быть одинаковыми или различными



свободного основания для того, чтобы BF_3OEt_2 вновь смог образовать комплекс (схема 13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В синтезе BODIPY для получения симметричных молекул следует выбирать либо синтез из пирролов и бензальдегидов, либо синтез из пирролов и хлорангидридов. Для получения несимметричных производных наиболее рационально использовать метод с использованием пирролов со свободным α-положением и 2-кетопирролов, поскольку он позволяет создать любую конструкцию BODIPY. При любом из представленных методов в ходе синтеза потенциально образуется большое количество побочных продуктов, что затрудняет выделение целевого BODIPY. Для минимизации образования побочных продуктов в большинстве случаев рекомендуется добавлять охлажденные реактивы (несмотря на то, что сама реакция проводится без понижения температуры), проводить реакцию в инертной атмосфере, а также не допускать излишней влаги в реакционной смеси, особенно на стадии "сборки" бордипирролилметенового ядра.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснопёров Андрей Иванович,
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-5912-1785

Ларкина Екатерина Александровна,
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8823-3156

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Treibs A., Kreuzer F.-H. *Lieb. Ann.* **1968**, *718* (3), 208–223. doi 10.1002/jlac.19687180119
2. Loudet A., Burgess K. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 4891–4932. doi 10.1021/cr078381n
3. Liu Z., Jiang Z., Yan M., Wang X. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 712–728. doi 10.3389/fchem.2019.00712
4. Arroyo I.J., Hu R., Merino G., Tang B.Z., Pena-Cabrera E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (15), 5719–5722. doi 10.1021/jo901014w
5. Tram K., Yan H., Jenkins H.A., Vassiliev S., Bruce D. *Dyes Pigm.* **2009**, *82* (3), 392–395. doi 10.1016/j.dyepig.2009.03.001
6. Uppal T., Bhupathiraju N.V.S.D.K., Vincente M.G.H. *Tetrahedron*. **2013**, *69* (23), 4687–4693. doi 10.1016/j.tet.2013.03.082

7. Zhang W., Ahmed A., Cong H., Wang S., Shen Y., Yu B. *Dyes Pigm.* **2021**, *185*, 108937–108970. doi 10.1016/j.dyepig.2020.108937
8. Kamkaew A., Lim S.H., Lee H.B., Kiew L.V., Chung L.Y., Burgess K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (1), 77–88. doi 10.1039/C2CS35216H
9. Wang L., Ding H., Ran X., Tang H., Cao D. *Dyes Pigm.* **2020**, *172*, 107857–107870. doi 10.1016/j.dyepig.2019.107857
10. Мартынов В.И., Пахомов А.А. *Усп. хим.* **2021**, *90* (10), 1213–1262 [Martynov V.I., Pakhomov A.A. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90* (10), 1213–1262] doi 10.1070/RCR4985
11. Rezende L. C. D., Emery F. S. *Orbital.* **2013**, *5* (1), 62–83. doi 10.17807/orbital.v5i1.482
12. Poddar M., Misra R. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *421*, 213462-213484. doi 10.1016/j.ccr.2020.213462
13. Boens N., Verbelen B., Dehaen W. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (30), 6577-6595. doi 10.1002/ejoc.201500682
14. Boens N., Verbelen B., Ortiz M.J., Jiao L., Dehaen W. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *399*, 213024–213108. doi 10.1016/j.ccr.2019.213024
15. Clarke R.G., Hall M.J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, *128*, 181–261. doi 10.1016/BS.AIHCH.2018.12.001
16. Loudet A., Burgess K. *Handb. Por. Sci.* **2010**, *8*, 1–164. doi 10.1142/9789814307246_0009
17. Wories H., Koek J.H., Lodder G., Lugtenburg J. *Rec. Trav. Chim.* **1985**, *104*(11), 288–291. doi 10.1002/recl.19851041104
18. Wagner R.W., Lindsey J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (21), 9759–9760. doi 10.1021/ja00100a055
19. Wagner R.W., Lindsey J.S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (7), 1373–1380. doi 10.1351/pac199668071373
20. Chen J., Burghart A., Derecskei-Kovacs A., Burgess K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (10), 2900–2906. doi 10.1021/jo991927o
21. Li Z., Mintzer E., Bittman R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (4), 1718–1721. doi 10.1021/jo052029x
22. Rothemund P. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58* (4), 625–627. doi 10.1021/ja01295a027
23. Adler A.D., Longo F.R., Finarelli J.D., Goldmacher J., Assour J., Korsakoff L. *J. Org. Chem.* **1967**, *32* (2), 476. doi 10.1021/jo01288a053
24. Lindsey J.S. *Metalloporphyrins Catalyzed Oxidations*. **1994**, 49–86. doi 10.1007/978-94-017-2247-6_2
25. Lindsey J.S. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43* (2), 300–311. doi 10.1021/ar900212t
26. Arsenault G.P., Bullock E., MacDonald S.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (16), 4384–4389. doi 10.1021/ja01501a066
27. Mironov A.F., Evstigneeva R.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1976**, *12*, 249–260. doi 10.1007/BF00479558
28. Gossauer A. Reaktivität der Pyrrole. In: *Die Chemie der Pyrrole*. Berlin: Springer. **1974**, 105–167. doi 10.1007/978-3-642-51118-9_3
29. Румянцев Е.В., Марфин Ю.С. *Росс. хим. ж.* **2017**, *61* (3), 143-162 [Rumyantsev E.V., Marfin Y.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 2682–2699] doi 10.1134/S1070363219120454
30. Yamada K., Toyota T., Takakura K., Ishimaru M., Sugawara T. *New J. Chem.* **2001**, *25* (5), 667–669. doi 10.1039/B100757M
31. Prusty D.K., Kwak M., Wildeman J., Heemann A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51* (47), 11894–11898. doi 10.1002/anie.201206006
32. Hecht M., Kraus W., Rurack K. *Analyst.* **2013**, *138* (1), 325–332. doi 10.1039/C2AN35860C
33. Huang C., Quian Y. *Optical Materials*. **2019**, *92*, 53–59. doi 10.1016/j.optmat.2019.04.012
34. Chen J., Cui Y., Song K., Liu T., Zhou L., Bao B., Wang R., Wang L. *Biomater. Sci.* **2021**, *9* (6), 2115–2123. doi 10.1039/D0BM01863E
35. Porcu P., Vonlanthen M., González-Méndez I., Ruiu A., Rivera E. *Molecules*. **2018**, *23* (9), 2298–2230. doi 10.3390/molecules23092289
36. Tekdaş D.A., Viswanathan G., Topal S.Z., Looi C.Y., Wong W.F., Tan G.M.Y., Zorlu Y., Gürek A.G., Lee Y.B., Dumoulin F. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (9), 2665–2670. doi 10.1039/C5OB02477C
37. Kubheka G., Mack J., Kobayashi N., Kimura M., Nyokong T. *J. Porphyr. Phthalocyanin.* **2017**, *21*, 523–531. doi 10.1142/S1088424617500511
38. Molupe N., Babu B., Oluwole D.O., Prinsloo E., Gai L., Shen Z., Mack J., Nyokong T. *J. Porphyr. Phthalocyanin.* **2020**, *24*, 973–984. doi 10.1142/S1088424619501773
39. Murale D.P., Haque M.M., Hong K.T., Lee J.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2021**, *42* (1), 111–114. doi 10.1002/bkcs.12166

40. Zou J., Li L., Zhu J., Li X., Yang Z., Huang W., Chen X. *Adv. Mater.* **2021**, *33* (44), 2103627–2103636. doi 10.1002/adma.202103627

41. Wang L., Fang G., Cao D. *Sens. Actuators B Chem.* **2015**, *207*, 849–857. doi 10.1016/j.snb.2014.10.110

42. Pereira N.A.M., Pinho e Melo T.M.V.D. *J. Org. Chem.* **2014**, *46* (3), 183–213. doi 10.1080/00304948.2014.903140

43. Dudicˇ M., Lhota´k P., Kra´l V., Lang K., Stibor I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (32), 5949–5952. doi 10.1016/S0040-4039(99)01181-8

44. Laha J.K., Dhanalekshmi S., Taniguchi M., Ambroise A., Lindsey J.S. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7* (6), 799–812. doi 10.1021/op034083q

45. Jameson L.P., Dzyuba S.V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 786–790. doi 10.3762/bjoc.9.89

46. Amorim V.G., Melo S.M.G., Leite R.F., Coutinho P.A. *Dyes Pigm.* **2020**, *182*, 108646–108671. doi 10.1016/j.dyepig.2020.108646

47. Hu W., Zhang X.-F., Lu X., Lan S., Tian D., Li T., Wang K., Zhao S., Feng M., Zhang J. *J. Lumin.* **2018**, *194*, 185–192. doi 10.1016/j.jlumin.2017.10.018

48. Caruso E., Malacarne M. C., Marras E., Papa E., Bertato L., Banfi S., Gariboldi M.B. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28* (21), 115737–115746. doi 10.1016/j.bmc.2020.115737

49. Agazzi M.L., Ballatore M.B., Durantini A.M., Durantini E.N., Tome A.C. *J. Photochem. Photobiol. C* **2019**, *40*, 21–48. doi 10.1016/j.jphotochemrev.2019.04.001

50. Gibbs J.H., Robins L.T., Zhou Z., Bobadova-Parvanova P., Cottam M., McCandless G.T., Fronczek F.R., Vicente M.G.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (18), 5770–5781. doi 10.1016/j.bmc.2013.07.017

51. Caruso E., Gariboldi M., Sangion A., Gramatica P., Banfi S. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* **2017**, *167*, 269–281. doi 10.1016/j.jphotobiol.2017.01.012

52. Gibbs J.H., Zhou Z., Kessel D., Fronczel F.R., Pakhomova S., Vicente M.G.H. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* **2015**, *145*, 35–47. doi 10.1016/j.jphotobiol.2015.02.006

53. Caruso E., Banfi S., Barbieri P., Leva B., Orlandi V.T. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* **2012**, *114*, 44–51. doi 10.1016/j.jphotobiol.2012.05.007

54. Prasannan D., Raghav D., Sujatha S., Hareendrakrishna Kumar H., Rathinasamy K., Arunkumar C. *RSC Adv.* **2016**, *6*(84), 80808–80824. doi 10.1039/C6RA12258B

55. Lincoln R., Durantini A.M., Greene L.E., Martinez S.R., Knox R., Becerra M.C., Cosa G. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2017**, *16* (2), 178–184. doi 10.1039/C6PP00166A

56. Wu W., Guo H., Wu W., Ji S., Zhao J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (17), 7056–7064. doi 10.1021/jo200990y

57. Gao J., Luan T., Lv J., Yang M., Li H., Yuan Z. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* **2023**, *241*, 112666. doi 10.1016/j.jphotobiol.2023.112666

58. Ashokkumar P., Weißhoff H., Kraus W., Rurack K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53* (8), 2225–229. doi 10.1002/anie.201307848

59. Wang J., Hou Y., Li C., Zhang B., Wang X. *Sens. Actuators B Chem.* **2011**, *157* (2), 586–593. doi 10.1016/j.snb.2011.05.027

60. Li Q., Guo Y., Chen Y. *Indian J. Chem.* **2018**, *57*, 186–191. http://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/43625

61. Dixit S., Agarwal N. *J. Photochem. Photobiol. A* **2017**, *345*, 66–71. doi 10.1016/j.jphotochem.2017.04.018

62. Yu Y., Shu T., Yu B., Deng Y., Fu C., Gao Y., Dong C., Ruan Y. *Sens. Actuators B Chem.* **2018**, *255*, 3170–3178. doi 10.1016/j.snb.2017.09.142

63. Wang L., Li L., Cao D. *Sens. Actuators B Chem.* **2017**, *239*, 1307–1317. doi 10.1016/j.snb.2016.09.112

64. Fu C., Wang Z., Rao C., Li Z., Chen L., Zhu T., Yi F., Yao Z.-J., Liu C. *Dyes Pigm.* **2019**, *170*, 107598–107604. doi 10.1016/j.dyepig.2019.107598

65. Soni D., Duvva N., Badgurjar D., Roy T.K., Nimesh S., Arya G., Giribabu L., Chitta R. *Chem. Asian. J.* **2018**, *13*, 1594–1608. doi 10.1002/asia.201800349

66. Wang C., Qian Y. *J. Lumin.* **2019**, *210*, 261–268. doi 10.1016/j.jlumin.2019.02.044

67. Kang J., Huo F., Zhang Y., Chao J. *Sens. Actuators B Chem.* **2018**, *273*, 1532–1538. doi 10.1016/j.snb.2018.07.072

68. Kumar B., Saraf P., Sarkar M., Kumar D. *Tetrahedron.* **2023**, *137*, 133380. doi 10.1016/j.tet.2023.133380

69. Treibs A., Reitsam F. *Lieb. Ann.* **1958**, *611* (1), 194–205. doi 10.1002/jlac.19586110118

70. Treibs A., Reitsam F. *Lieb. Ann.* **1958**. *611* (1), 205–223. doi 10.1002/jlac.19586110119

71. Strandheim K.O. In: *Synthesis and Characterization of BODIPY Dyes for Optoelectronic Application*. NTNU. **2019**. https://ntnuopen.ntnu.no/ntnu-xmlui/handle/11250/2634477

72. Badon I.W., Lee J., Vales T.P., Cho B.K., Kim H.-J. *J. Photochem. Photobiol. A* **2019**, *377*, 214–219. doi 10.1016/j.jphotochem.2019.03.050

73. Pakhomov A.A., Kononevich Y.N., Stukalova M.V., Svidchenko E.A., Surin N.M., Cherkaev G.V., Shchegolikhina O.I., Martynov V.I., Muzafarov A.M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (9), 979–982. doi 10.1016/j.tetlet.2016.01.059

74. Pakhomov A.A., Deyev I.E., Ratnikova N.M., Chumakov S.P., Mironiuk V.B., Kononevich Y.N., Muzafarov A.M., Martynov V.I. *Biotechniques*. **2017**, *63* (2), 77–80. doi 10.2144/000114577

75. Lin H.-Y., Huang W.-C., Chen Y.-C., Chou H.-H., Hsu C.-Y., Lin J.T., Lin H.-W. *Chem. Commun*. **2012**, *48* (71), 8913–9815. doi 10.1039/C2CC34286C

76. Kaplan N., Taşcı E., Emrullahoğlu M., Gökce H., Tuğluoğlu N., Eymur S. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* **2021**, *32* (12), 16739–16747. doi 10.1007/s10854-021-06231-8

77. Wu L., Burgess K. *Chem. Commun*. **2008**, *40*, 4933–4935. doi 10.1039/b810503k

78. Jiao L., Yu C., Liu M., Wu Y., Cong K., Meng K., Wang Y., Hao E. *J. Org. Chem*. **2010**, *75* (17), 6035–6038. doi 10.1021/jo101164a

79. Netz N., Diez-Poza C., Barbero A., Opatz T. *Eur. J. Org. Chem*. **2017**, *31*, 4580–4599. doi 10.1002/ejoc.201700773

80. Kim K., Kwon H., Choi D., Lim T., Min L., Son S.-H., Byun Y. *Bioorg. Chem*. **2019**, *89*, 102990–102999. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102990

81. Zhang X.-F., Zhang G.O., Zhu J. *J. Fluoresc.* **2019**, *29* (2), 407–416. doi 10.1007/s10895-019-02349-5

82. Arellano-Reyes R.A., Prabhakaran A., Sia R.C.E., Guthmuller J., Jha K.K., Yang T., Dietzek-Ivanšić B., McKee V., Keyes T.E. *Chem. Eur. J. Chem*. **2023**, *29* (24). doi 10.1002/chem.202300239

83. Srinivasan Y., Guzikowski A.P., Haugland R.P., Angelides K.J. *J. Neurosci*. **1990**, *10* (3), 985–995. doi 10.1523/JNEUROSCI.10-03-00985.1990

84. Barton A.C., Kang H.C., Rinaudo M.S., Monsma F.J. Jr., Stewart-Fram R.M., Macinko J.A. Jr., Haugland R.P., Ariano M.A., Siblley D.R. *Brain Res.* **1991**, *547* (2), 199–207. doi 10.1016/0006-8993(91)90963-V

85. Ariano M.A., Kang H.C., Haugland R.P., Sibley D.R. *Brain Res.* **1991**, *547* (2), 208–222. doi 10.1016/0006-8993(91)90964-w

86. Freindorf M., Kraka E. *Catalysts*. **2022**, *12* (4), 415–446. doi 10.3390/catal12040415

87. Cornel V., Lovely C.J. *EROS,* **2007**, 1–16. doi 10.1002/9780470842898.rb249.pub2

88. Thivierge C., Han J., Jenkins R.M. Burgess K. *J. Org. Chem*. **2011**, *76* (13), 5219–5228. doi 10.1021/jo2005654

89. Белобрицкая Е.Е, Неунылова М.В., Василисков В.А., Румянцева В.Д., Чудинов А.В., Заседателев А.С. *Биоорг. хим*. **2007**, *33* (6), 664-666 [Belobritskaya E.E, Neunylova M.V., Vasiliskov V.A., Rumiantseva V.D., Chudinov A.V., Zasedatelev A.S. *Russ. J. Bioorg. Chem*. **2007**, *33* (6), 617–619] doi 10.1134/S1068162007060155

90. Gupta R.R., Kumar M., Gupta V. *Heterocyclic Chemistry*. Berlin: Springer, **1999**, 3–179. doi 10.1007/978-3-662-07757-3_2

91. Kanazawa K.K., Diaz A.F., Geiss R.H., Gill W.D., Kwak J.F., Logan J.A., Rabolt J.F., Street G.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1979**, *19*, 854–855. doi 10.1039/C39790000854

92. Lee C.-H., Lindsey J.S. *Tetrahedron*. **1994**, *50* (39), 11427–11440. doi 10.1016/S0040-4020(01)89282-6

93. Littler B.J., Miller M.A., Hung C.-H., Wagner R.W., O'Shea D.F., Boyle P.D., Lindsey J.S. *J. Org. Chem*. **1999**, *64* (4), 1391–1396. doi 10.1021/jo982015+

94. Cadby A.J., Yang C., Holdcoft S., Bradley D.D.C., Lane P.A. *Adv. Mater.* **2002**, *14* (1), 57–60. doi 10.1002/1521-4095(20020104)14:1<57::AID-ADMA57>3.0.CO;2-0

95. Thomas R., Durix S., Sinturel C., Omonov T., Goossens S., Groeninckx G., Moldenaers P., Thomas S. *Polymer*. **2007**, *48* (6), 1695–1710. doi 10.1016/j.polymer.2007.01.018

96. Tan Y., Ghandi K. *Synth. Met.* **2013**, *175*, 183–191. doi 10.1016/j.synthmet.2013.05.014

97. Singh R.S., Paitandi R.P., Gupta R.K., Pandey D.S. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *414*, 213269–213321. doi 10.1016/j.ccr.2020.213269

98. Maruthapandi M., Gedanken A. *Polymers*. **2019**, *11* (8), 1240–1255.
doi 10.3390/polym11081240

99. Chen J., Burghart A., Wan C.-W., Thai L., Ortiz C., Reibenspies J., Burgess K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (14), 2303–2307.
doi 10.1016/S0040-4039(00)00166-0

100. Bröring M., Krüger R., Kleeberg C. *Z. Anorg. Allg. Chem*. **2008**, *634* (9), 1555–1559.
doi 10.1002/zaac.200800112

101. Benniston A.C., Sirbu D., Turta C., Probert M.R., Clegg W. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2014**, *2014* (36), 6212–6219.
doi 10.1002/ejic.201402752

102. Li T., Gu W., Yu C., Lv X., Wang H., Hao E., Jiao L. *Chinese J. Chem*. **2016**, *34* (10), 989–996.
doi 10.1002/cjoc.201600500

103. Banerjee A.K., Maldonado A., Arrieche D.A., Bedoya L., Vera W.J., Cabrea E.V., Poon P.S. *Bioorg. Org. Chem*. **2019**, *3* (1), 1–9.
doi 10.15406/mojboc.2019.03.00090

104. Wamser C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (1), 409–416.
doi 10.1021/ja01145a134

105. Lundrigan T., Cameron T.S., Thompson A. *Chem. Commun*. **2014**, *50* (53), 7028–7031.
doi 10.1039/C4CC02706J

106. Beh M.H.R., Douglas K.I.B., House K.T.E., Murphy A.C., Sinclair J.S.T., Thompson A. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 11473–11479.
doi 10.1039/C6OB02238C

Features of F_2-BODIPY Synthesis

A. I. Krasnopyorov* and E. A. Larkina

MIREA – Russian Technological University, Institute of Fine Chemical Technologies named after M.V. Lomonosov, 119571, Russia, Moscow, prosp. Vernadsky, 86
**e-mail: krasnopyorov13@bk.ru*

Received August 28, 2023; revised September 10, 2023; accepted September 12, 2023

BODIPY derivatives (4,4-difluoro-4-boron-3*a*,4*a*-diaza-*S*-indacene) due to their high molar extinction coefficients and fluorescence quantum yields and photochemical stability have gained popularity as optical sensors in the field of bioimaging and detection of various analytes. BODIPY molecules differ in substituents not only at the *meso*-carbon atom, but also at the boron atom. The review article provides information on various approaches to the synthesis of BODIPY derivatives and methods for obtaining "classical" BODIPY, in which the boron atom has 2 fluorine atoms as substituents (F_2-BODIPY). The advantages and limitations of synthesis methods are considered, the use of reagents and the frequency of their use are analyzed. Based on literature data, reaction mechanisms for the synthesis of BODIPY derivatives are proposed, attention is paid to the reasons affecting the yield of BODIPY derivatives, including low stability of reagents, the formation of by-products, and the influence of water.

Keywords: BODIPY, F_2-BODIPY, methods of synthesis, synthesis of F_2-BODIPY, features of synthesis F_2-BODIPY

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 562–604

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.787

РЕАКЦИИ 5(4*H*)-ОКСАЗОЛОНОВ, С УЧАСТИЕМ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ РЕАГЕНТОВ

© 2024 г. В. О. Топузян*, А. А. Оганесян

Институт тонкой органической химии научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, Республика Армении, г. Ереван, пр. Азатутяна, 26
**e-mail: vtop@web.am*

Поступила в редакцию 27.12.2023 г.
После доработки 06.02.2024 г.
Принята к публикации 08.02.2024 г.

В обзоре приведены сведения о реакциях насыщенных и ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов с различными кремнийорганическими реагентами. Рассмотрены примеры получения гетероциклических соединений, 4,4-дизамещенных 5(4*H*)-оксазолонов, α,α-дизамещенных α-аминокислот и их эфиров. Для некоторых процессов приведены механизмы превращений. Представлены примеры синтеза биологически активных и природных соединений на основе реакций с участием 5(4*H*)-оксазолонов и кремнийорганических реагентов.

Ключевые слова: насыщенные 5(4*H*)-оксазолоны, ненасыщенные 5(4*H*)-оксазолоны, кремнийорганические реагенты, органокатализаторы, гетероциклические соединения, α,α-дизамещенные аминокислоты

DOI: 10.31857/S0514749224050025 **EDN:** RDMGCS

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ
РЕАКЦИИ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С НАСЫЩЕННЫМИ 5(4*H*)-ОКСАЗОЛОНАМИ
Синтез гетероциклов
Синтез имидазолов
Синтез оксазолидинов
Синтез лактонов
Синтез триазоиндолин-2-она
Синтез азафосфолов и азафосфоленов
Синтез производных пролина и оксазопиридина
Синтез и превращения О-силилированных 5(4H)-оксазолонов
Алкилирование C^4-положения насыщенных 5(4H)-оксазолонов
Синтез эфиров α,α-дизамещенных α-аминокислот
РЕАКЦИИ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С НЕНАСЫЩЕННЫМИ 5(4*H*)-ОКСАЗОЛОНАМИ
2.1.Синтез 4(H)-имидазол-4-онов
2.2.Реакция с силилфосфанами
2.3.Реакция с фенилдиметилсиланом
2.4.Реакция с силилированными непредельными соединениями
3. КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИЕ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРЫ В РЕАКЦИЯХ 5(4*H*)-ОКСАЗОЛОНОВ

ВВЕДЕНИЕ

5(4*H*)-Оксазолоны являются легкодоступными и стабильными соединениями и вызывают все больший интерес в качестве перспективного ряда строительных блоков для создания разнообразных органических соединений. В последние 20–30 лет увеличилось количество исследований, нацеленных на изучение возможности применения как насыщенных, так и ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов для синтеза различных классов соединений с участием кремнийорганических реагентов. Существуют примеры получения с помощью этих реакций гетероциклических соединений (включая производные имидазолов, имидазолонов, макроциклических лактонов, 1,2,3-триазолов и т.д.), 4,4-дизамещенных 5(4*H*)-оксазолонов, α,α-дизамещенных α-аминокислот и их эфиров. Для некоторых процессов приведены механизмы превращений. Представлены примеры синтеза биологически активных и природных соединений на основе реакций с участием 5(4*H*)-оксазолонов и кремнийорганических реагентов. Методы синтеза, разработанные на основе 5(4*H*)-оксазолонов с участием кремнийорганических реагентов, могут расширить области их практического использования.

РЕАКЦИИ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С НАСЫЩЕННЫМИ 5(4*H*)-ОКСАЗОЛОНАМИ

Взаимодействие насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов (**1**) с тризамещенным хлорсиланом в зависимости от условий реакции протекает в 2 направлениях – *N*- или *O*-силилирование (схема 1).

В первом случае получается мюнхенон (**2**), который может реагировать как 1,3-диполь, участвуя в реакциях циклоприсоединения, образуя пятичленные гетероциклические соединения.

O-Замещенные продукты оксазолонов – силилоксиоксазолы **3** – также являются хорошими синтонами для синтеза различных классов соединений. В некоторых реакциях хлорсиланы способствуют проявлению нуклеофильной природы оксазолона **1** при образовании производных α-аминокислот **4** (схема 1).

Синтез гетероциклов 1.1.1. Синтез имидазолов

Возможность насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов участвовать в качестве 1,3-диполярных агентов в реакциях циклоприсоединения использовали при

Схема 1

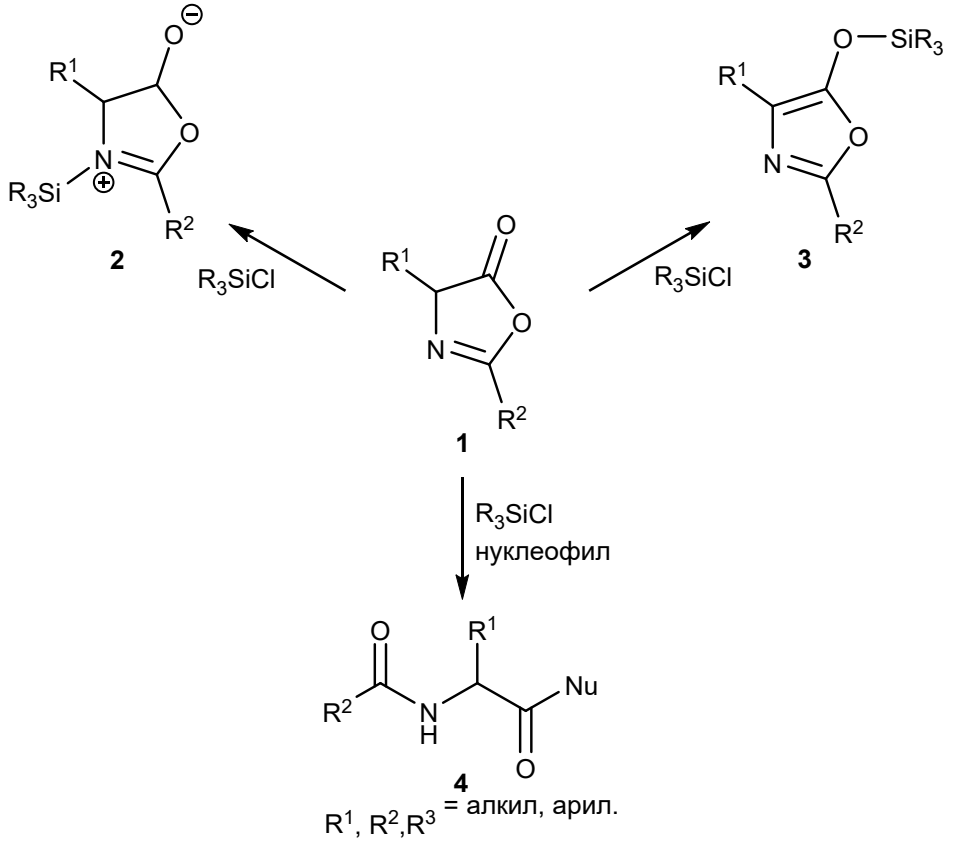
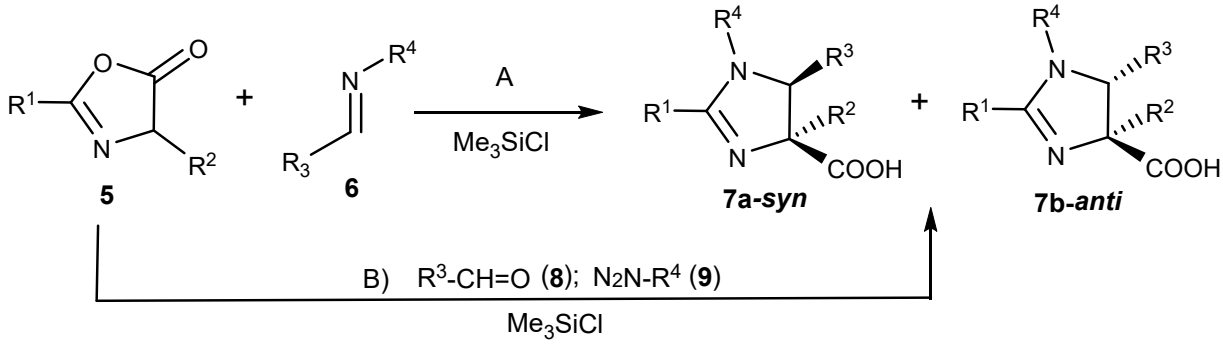
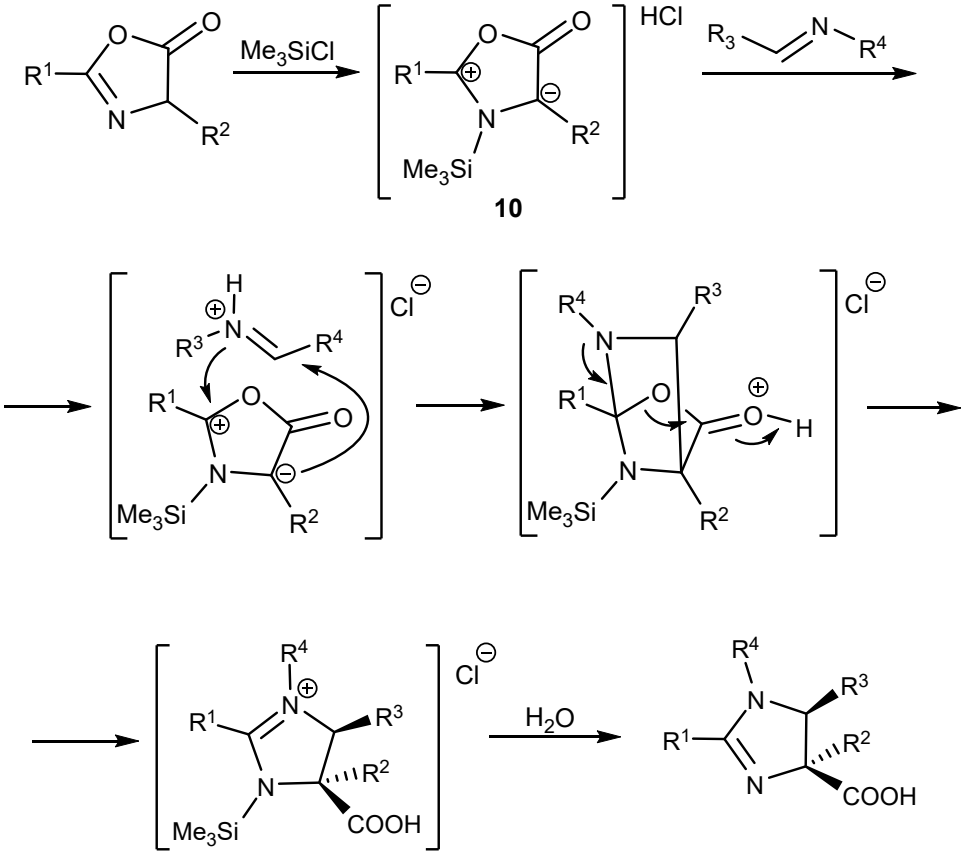


Схема 2



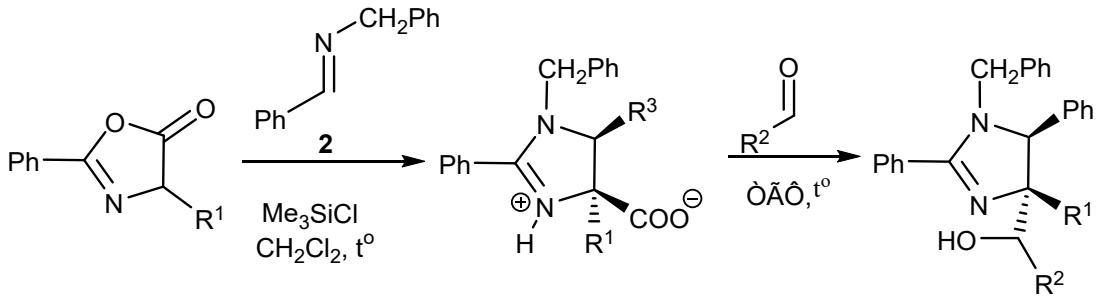
R^1 = C_6H_5, C_4H_9; R^2 = CH_3, C_6H_5, индолил-3-метил, CH_2CH_2COOMe; R^3 = C_6H_5, 4-$MeOC_6H_4$, 4-пиридил, COOEt; R^4 = $CH_2C_6H_5$, 4-FC_6H_4, CH_2COOMe, $CH(CH_3)COOMe$, CH_2CH_2COOEt.

Схема 3



разработке метода синтеза мультизамещенных имидазолов **7** [1–5]. Реакция 5(4*H*)-оксазолона **5** с енаминами **6** в присутствии триметилхлорсилана (ТМХС) (схема 2, путь А) в дихлорметане приводит к целевым имидазолам **7** с хорошими выходами. Процесс является высоко диастереоселективным. Исследования, посвященные возможности применения других силилорганических соединений [2], показали, что триэтилхлорсилан (ТЭХС) почти не уступает ТМХС, в то время как трифенилхлорсилан менее активен, а триметилсилиловый эфир трифторметилсульфокислоты (ТМСТф) не эффективен в качестве кислоты Льюиса для катализа этой реакции.

Схема 4



R^1 = C_6H_5, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, CH_3, $CH_2C_6H_5$; R_2 = C_6H_5, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$O_2NC_6H_4$, 2-фурил, $CH_2CH{=}CH_2$, C_3H_7.

Эта мультикомпонентная реакция с хорошими выходами (51-78%) была осуществлена также однореакторным способом – взаимодействием оксазолона **5**, альдегида **8** и амина **9** в присутствии ТМХС в дихлорметане (схема 2, путь В) [1–3]. Установлено, что заместители при оксазолоне **5** (R^1 и R^2) имеют существенное влияние на диастереоизомерную чистоту продукта [3–5].

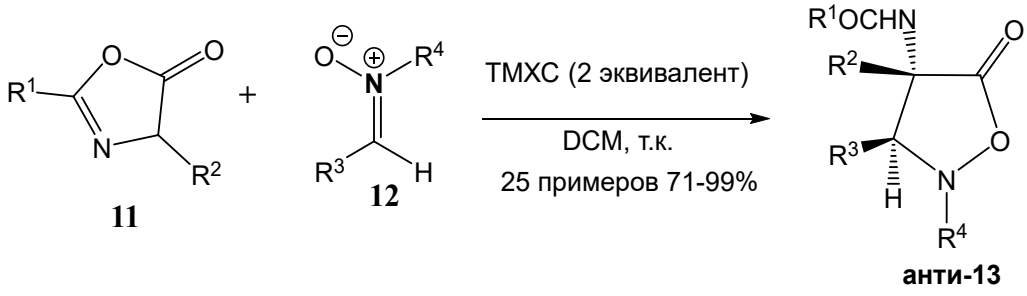
По данным [2], реакция протекает через образование *N*-силилированного аналога оксазолона – мюнхенона **10** (схема 3).

Метод был успешно применен для синтеза высокоэффективных физиологически активных полизамещенных имидазолов с различными биологическими свойствами [4]11], а также использовался при конверсии конфигурации четвертичного атома углерода в положении 4 имидазола (схема 4) [12].

1.1.2. Синтез изоксазолидинонов

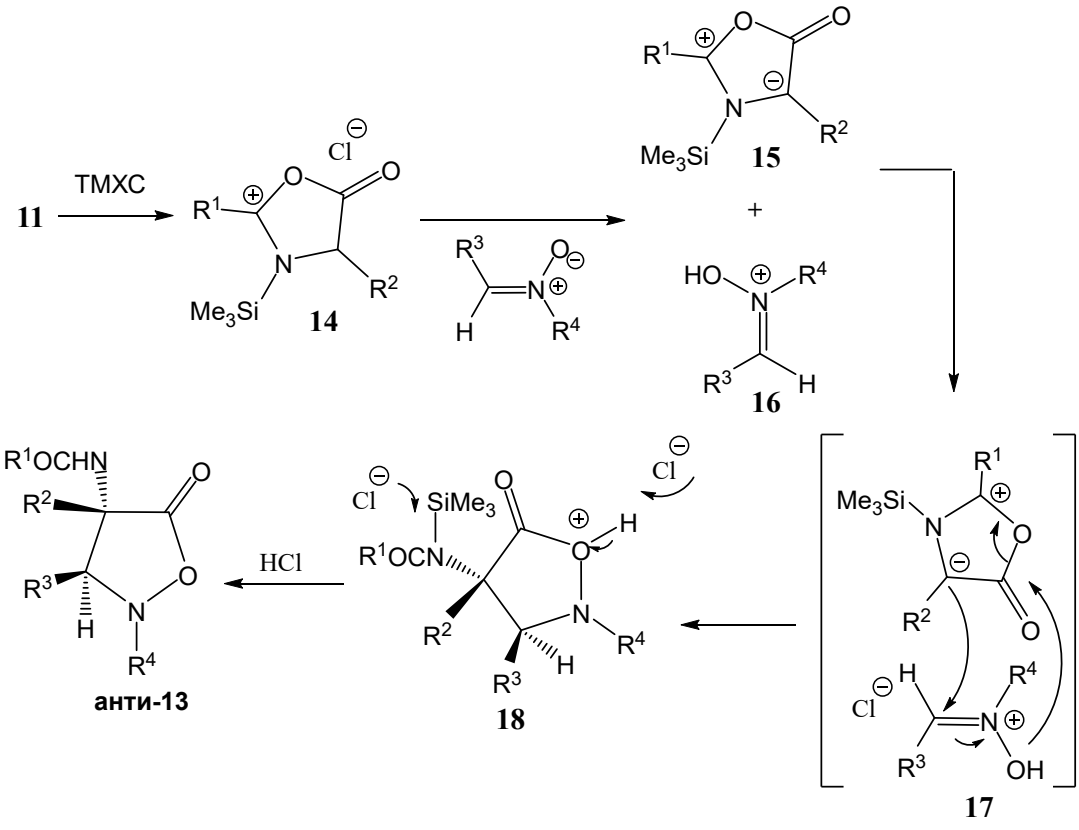
В присутствии таких кремнийорганических реагентов, как ТМХС или ТМСТф, протекает реакция [3+2]-циклоприсоединения насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **11** с нитронами **12** с образованием изоксазолидин-5-онов **13** с *анти*-конфигурацией (схема 5) [13]. Установлено, что наилучшие выходы (71–99%) получаются при применении ТМХС в дихлорметане. Полученные данные свидетельствуют о том, что заместители как в оксазолоне **11** (R^1, R^2), так и в нитроне **12** (R^3, R^4) влияют на выход реакции [3+2]-циклоприсоединения. Как правило, реакции 2-фенил-5-оксазолонов **11** (R^1 = Ph) с нитронами, содержащими в бензольной группе электроноотрицательные заместители (**12**: R^3 = C_6H_4 с 3-Br, 3-Cl, 4-Br, 4-Cl, 4-NO_2 заместителями), по сравнению с нитронами, в которых R^3 = 4-метил- или 4-метоксифенильные фрагменты, приводят к сравнительно высоким выходам окса-

Схема 5



R^1 = C_6H_5, 4-MeC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4,; R2 = CH_3, C_6H_5, $CH_2C_6H_5$;
R^3 = C_6H_5, 2-BrC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$O_2NC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2$,
2-фурил, 2-тиенил, 2-нафтил.

Схема 6



золидонов **13**. Между тем реакция циклоприсоединения 2-фенил-5-оксазолонов (**11**: $R^1 = C_6H_5$) лучше протекает с нитронами **12**, имеющими в положении 1 нафтильную (**12**: R^3 = нафтил) или стерически менее объемистую метильную (R^4 = Me) группу в положении 2 нитрона **12**. Реакции циклоприсоединения препятствовали фенильная (R^4 = Ph) и этильная (R^3 = Et) группы в положениях 1 и 2 реагента **12**.

Отмечается [13], что на выход продукта циклоприсоединения влияет также характер заместителей в оксазолоне **11**.

5(4*H*)-Оксазолоны **11** с электронодонорными заместителями в фенильной группе в положении 2 гетероцикла (**11**, $R^1 = 4\text{-}MeC_6H_4$) приводят к сравнительно более высоким выходам конечных продуктов **13**, чем оксазолоны с электроноакцепторными заместителями в той же фенильной группе (**11**, R^1 = 2-,3- или $4\text{-}ClC_6H_4$). Фенильный или метильный заместители в положении 4 оксазолона (R^2 = Ph, Me) снижают выход продуктов **13**, по сравнению с фенильной группой с электроноакцепторным заместителем (**11**, R^2 = 4-Br- или $4\text{-}ClC_6H_4$). Однако во всех случаях полученные оксазолидоны имеют высокую (20:1) энантиомерную чистоту.

Вероятно [13], реакция [3+2]-циклоприсоединения насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **11** с нитронами **12** протекает по схеме 6.

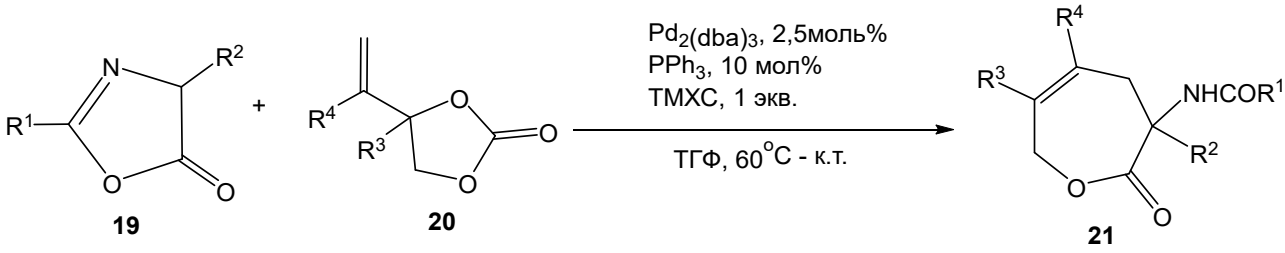
1.1.3. Синтез лактонов

Изучена [14] реакция насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **19** с 4-винилэтиленкарбонатами **20**. При этом установлено, что в присутствии ТМХС катализируемый смесью трис(дибензилиденацетон)дипалладия ($Pd_2(dba)_3$) и трифенилфосфи на процесс протекает с [5+2]-циклоприсоединением с выходами 67–99% лактонов **21** (схема 7).

Как правило, выход реакции [5+2]-циклоприсоединения сильно зависит от используемых субстратов **19** и **20**. Оксазолоны **19** с бензильным фрагментом в положении 4 ($R^2 = CH_2C_6H_5$) и с арильным фрагментом, содержащим электроноакцепторные заместители в положении 2 (R^1), в основном, приводят к хорошим результатам (67–99%).

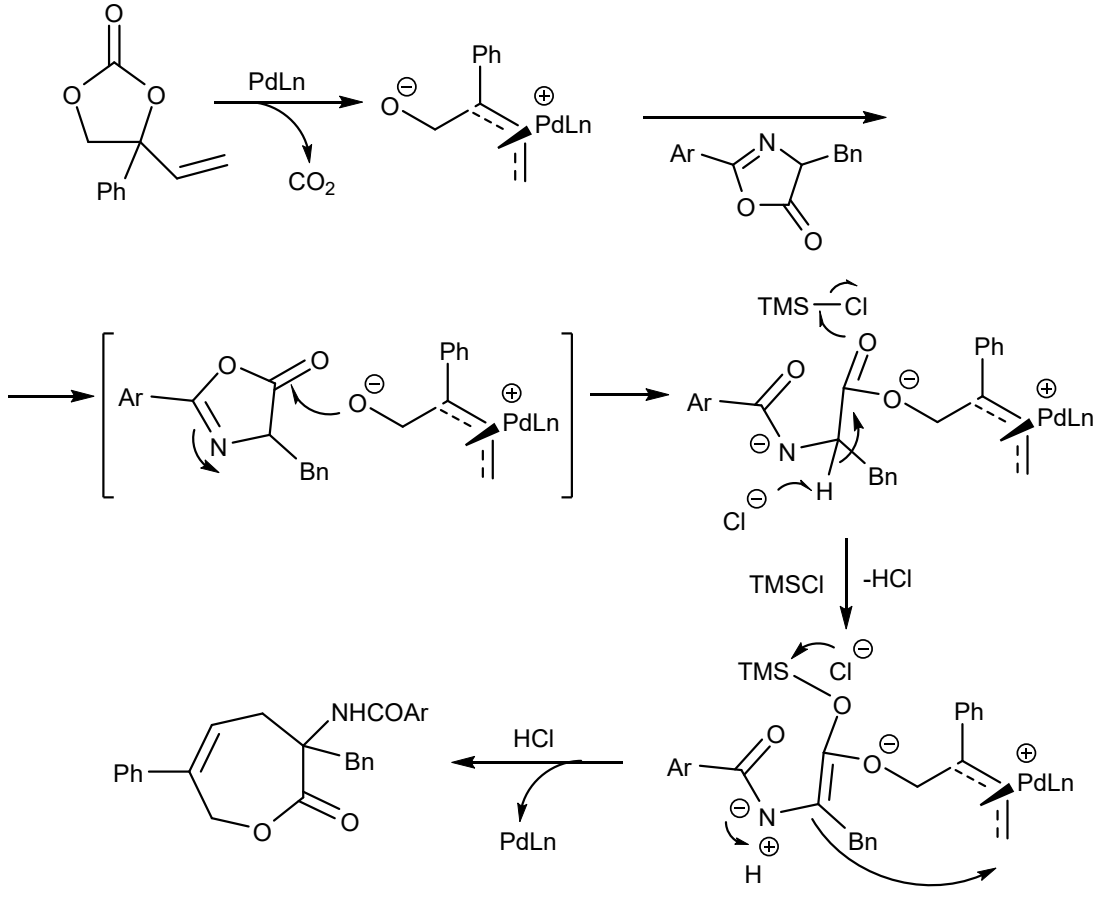
Предполагается, что реакция протекает по схеме 8.

Схема 7



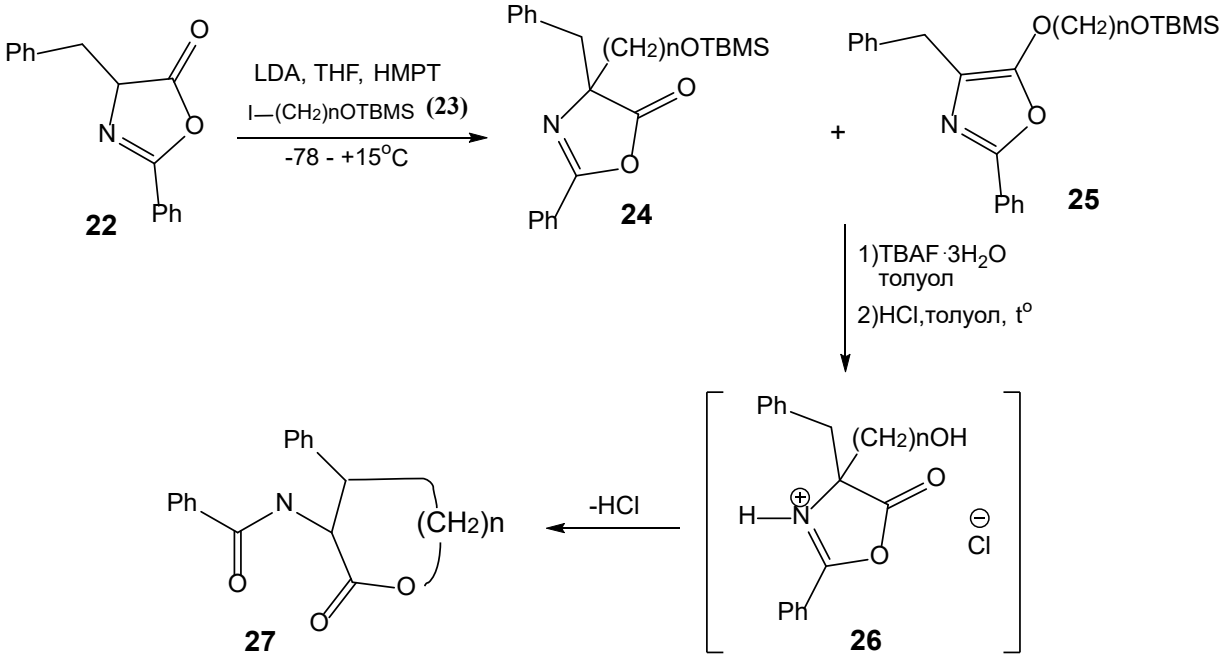
R^1 = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 3-BrC_6H_4, 3,4-$C_{12}C_6H_3$, Me.
R^2 = H, Bn, Ph.
R^3 = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 3-BrC_6H_4, 3,4-$Cl_2C_6H_3$, Me.
R^4 = H, Me.

Схема 8



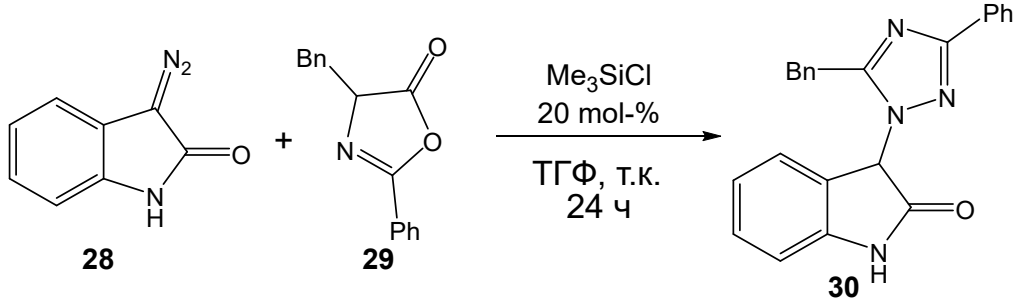
Интересно, что наличие фенильной группы (R^2 = Ph) или отсутствие заместителя (R^2 = H) в положении 2 оксазолона не приводит к образованию желаемого продукта **21**. Отсутствие реакции наблюдалось также при взаимодействии 4-(4-хлорстирил)-4-фенил-1,3-диоксолан-2-она (**20**: R^3 = Ph, R^4 = 4-ClC_6H_4) и 4-фенил-4-(проп-1-ен-1-ил)-1,3-диоксолан-2-она (**20**: R^3 = Ph, R^4 = Me) с 2-фенил-4-бензил-5-оксазолоном (**19**: R^1 = Ph, R^2 = $CH_2C_6H_5$).

Схема 9



n = 2, 3, 6–8, 10–12

Схема 10



Отмечается [16] также, что замена индола 28 на метиловый эфир ((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-диазобут-3-еновой кислоты (31) не приводит к [3+2]-присоединению с оксазолоном 29.

Взаимодействие насыщенного 5(4*H*)-оксазолона **22** с ω-{[*трет*-бутилдиметилсилил]окси}-1-алкилйодидами **23** в присутствии литиевой соли ди-*трет*-бутиламина (LDA) и трис(диметиламино)фосфина (HMPT) приводит к образованию смеси *C*- и *O*-алкилированных продуктов **24** и **25**, в которой *C*-алкилированный изомер **24** преобладает (схема 9) [15].

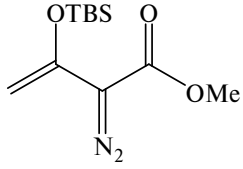
После удаления *O*-защитной группы из оксазолона **24** получен промежуточный продукт **26**, который подвергали рециклизации с образованием лактонов **27**. Выходы последних в зависимости от

количества n метиленовых групп (схема 9) колеблются в пределах 10–100%.

1.1.4. Синтез триазоиндолин-2-она

3-Диазоиндолин-2-он (**28**) в присутствии различных кислот Льюиса реагирует с 2-фенил-4-бензил-5(4*H*)-оксазолоном (**29**) с образованием 3-(5-бензил-3-фенил-1*H*-1,2,4-триазо-1-ил) индолин-2-она (**30**) (схема 10) [16]. Эта реакция [3+2]-присоединения в присутствии 20 мол. % ТМХС приводит к образованию триазоиндолин-2-она **30** с выходом 33%.

Отмечается [16] также, что замена индола **28** на метиловый эфир ((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-диазобут-3-еновой кислоты (**31**) не приводит к [3+2]-присоединению с оксазолоном **29**.



31

1.1.5. Синтез 1,3-азафосфолов

N-Замещенные насыщенные 5(4*H*)-оксазолоны **32** (мюнхеноны) с 1-хлор-2-фенил-2-триметилсилилфосфаном (**33**) вступают в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с образованием азафосфолов **34** [17]. Замена реагента **33** на трис-триметилсилилфосфин приводит к азафосфоленам **35** (схема 11) [18].

1.1.6. Синтез производных пролинов и оксазолопиридинов

5(4*H*)-Оксазолоны, содержащие в положении 4 цикла β-альдегидную (**36**: R^3 = H) [19] или β-кетонную (**36**: R^4 = Me) группу [20–22], в метаноле и в присутствии ТМСХ при комнатной температуре образуют метиловые эфиры пролина **37** в виде одного диастереомера (схема 12).

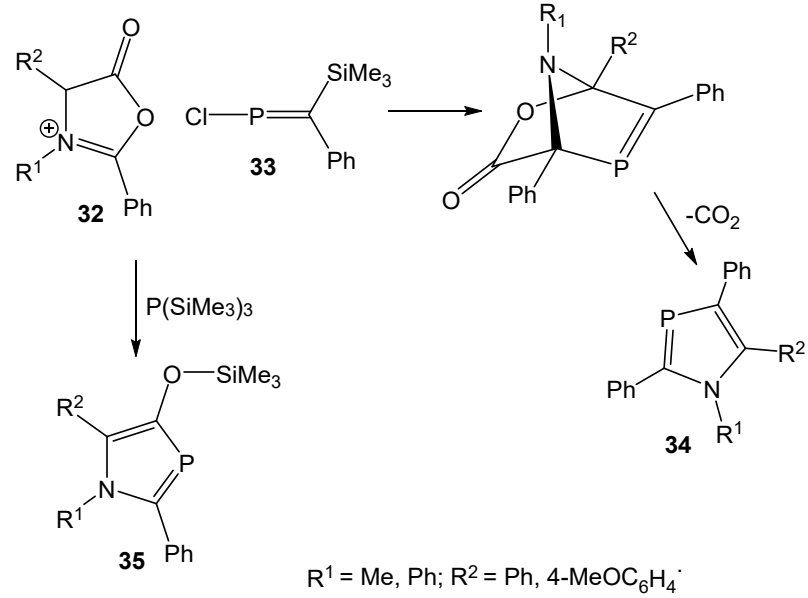
Оксазолон (**38**) после раскрытия цикла MeOH/ТМХС, без выделения, был подвергнут окислению м-хлорнадбензойной кислотой с образованием оптически активного изомера глутаминовой кислоты **39** (схема 13) [21, 22].

Синтез и превращения О-силилированных 5(4H)-оксазолонов

Установлено [23], что взаимодействие 2-бензил-5-оксазолона (**40**: R = CH_2Ph) с триметилхлорсиланом в присутствии триэтиламина приводит к образованию 2-бензил-5-((триметилсилил)окси) оксазола **41** (схема 14).

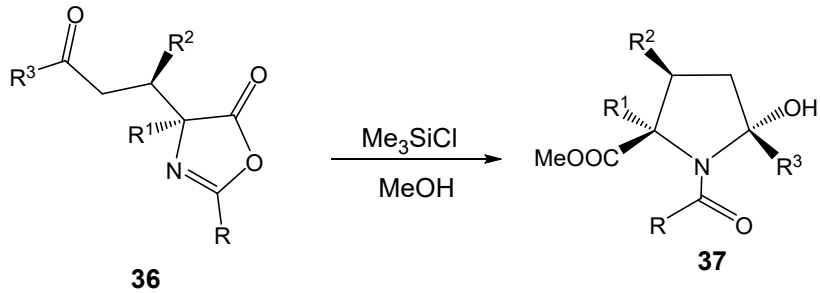
Последний под воздействием ДМФА-диметилацеталя (**42**) образует 2-бензил-4-(диметиламинометил)-5-оксазолон (**43**), тогда как реакцией с изотиоцианатом (**44**) приводит к спирозамещенному 5(4*H*)-оксазолону **45** (схема 14).

Схема 11



R^1 = Me, Ph; R^2 = Ph, 4-$MeOC_6H_4$.

Схема 12



36 **37**

R=Ph, R^1=Et, R^2= 4-BrC_6H_4, R^3=Me (72%);
R=Ph, R^1=i-Bu, R^2= Pr, R^3=H (71%);
R=2-ClC_6H_4, R^1=iBu, R^2= Et, R^3=H (90%);

Схема 13

38 39

MCPBA = м-хлорнадбензойная кислота

Реакция силилоксазола **41** с калиевой солью *трет*-бутилового спирта (**46**) приводит к аниону **47** (схема 14). *O*-Силилоксазол **41** применяли также для синтеза ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **48** (схема 14) [24].

Установлено [25], что реакция *O*-силилоксазолона **41** с азодикарбоновой кислотой **49** при 80°C в бензоле в течение 24 ч приводит к образованию триазола **50** с высоким выходом.

Позже в 1979 г. были предложены удобные методы синтеза 5-триметилсилилокси-2,4-дизамещенных оксазолов **53** (схема 15) [26]. В случае стабильных 5(4*H*)-оксазолонов **52** применяли их взаимодействие с ТМХС в присутствии триэтиламина (схема 15, путь А), тогда как нестабильные оксазолоны силилировали *in situ* (схема 15, путь Б).

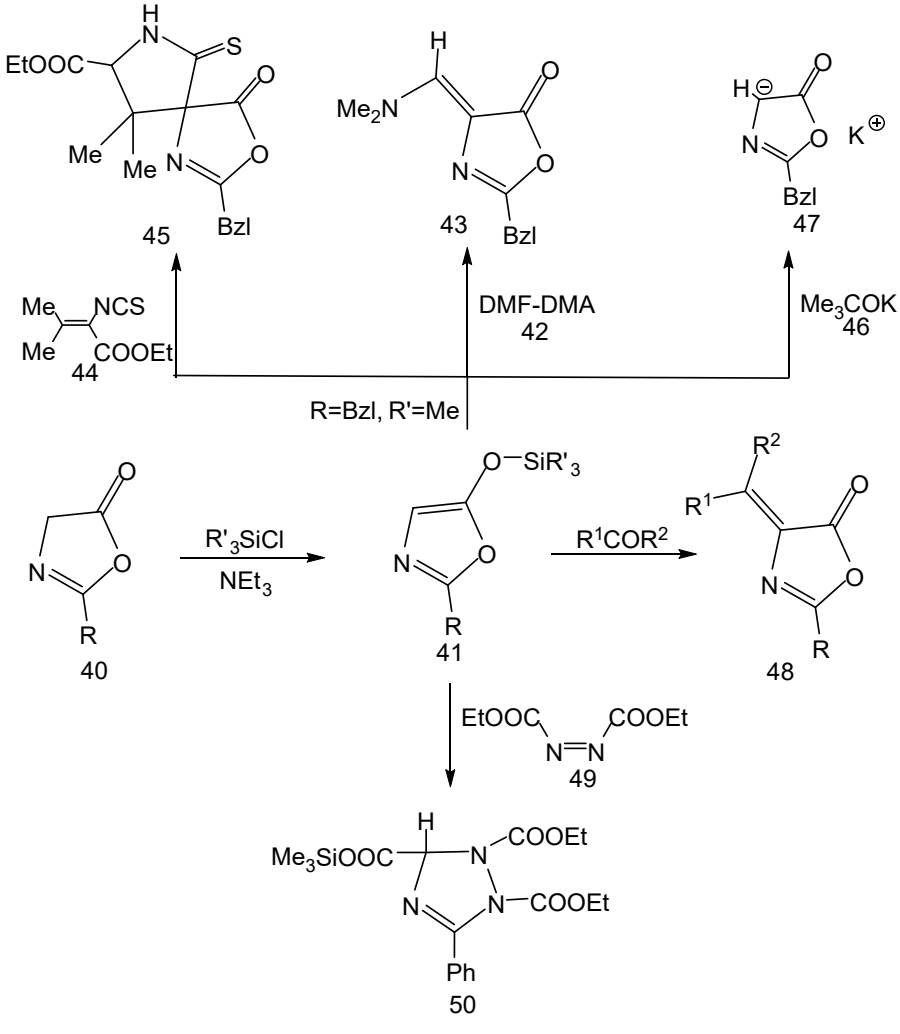
Там же изучена возможность применения соединения **53** в качестве диенов в реакции Дильса–Альдера с *N*-фенилмалеинимидом или диметиловым эфиром малеиновой кислоты. При этом установлено, что аддукт **54** нестабилен и без выделения разлагается с помощью силикагеля. Таким образом, производные пиридина **55** получены с высокими выходами (83–90%).

Согласно [27], силилированный 2-фенил-4-бензил-5(4*H*)-оксазолон (**56**: R = CH_2Ph, R^1 = Me) подвергается окислению с образованием соответствующего ненасыщенного оксазолона **57** в присутствии различных окислителей (схема 16).

По данным [28], *C*-алкилирование 2-фенил-5-((триизопропилсилил)окси)оксазола (**56**: R = Me, R^1 = *i*-Pr) с кротональдегидом (**58**) и хлорирующим агентом **59** в присутствии органокатализатора **60** протекает с высоким выходом (97%) и энантиоселективностью (>99 *ee*) (схема 16).

Реакцией 5-силилоксиоксазолов **62** с галогенангидридами карбоновых кислот **63** получают мюнхеноны **64** и **66**, взаимодействие которых с диметиловым эфиром ацетилендикислоты (ДМАК) приводит к 2 аддуктам циклоприсоединения **65** и **67** (схема 17) [29].

Схема 14



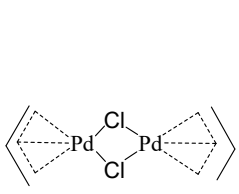
R = C_6H_5, $CH_2C_6H_5$; R^1 = C_6H_5, $CH_2CH_2C_6H_5$, C_4H_9, CH_3; R^2 = H, CH_3.

В случае взаимодействия *O*-силилоксазола **68** с ДМАК в присутствии метилового эфира трифторсульфокислоты (TFOMe) и CsF получен пиррол **69**, тогда как реакция *O*-силилоксазола **68** с тиобензофеноном в тех же условиях приводит к образованию тиоамида **70** (схема 18) [29].

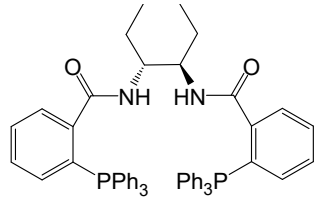
Алкилирование C^4-атома насыщенных 5(4H)-оксазолонов силилорганическими реагентами

Реакция 2-фенил-4-бензил-5-оксазолона (**72a**) с 3-ацетокси-3-триметилсилилпропеном (**71**) в присутствии каталитических количеств лиганда **77** и $[\eta^3\text{-}C_3H_5PdCl]_2$ (**76**) приводит к образованию силилированного оксазолона **73a** с выходом 69% (*ee* 98%) [30]. При этом получается также десилилированный продукт **74a** с выходом 27%, но энантиомерный избыток составляет всего 13% (схема 19). В этом случае не обнаружен аллилированный продукт **75a**. С менее затрудненным азлактоном **72b** наблюдалась более сложная смесь продуктов.

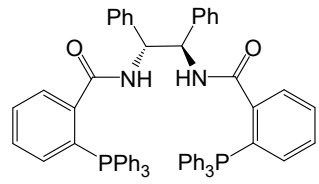
При этом аллилированный азлактон **73b** был выделен с выходом 53% (*ee* 97%). Десилилированный продукт **74b** был получен с выходом всего 7%. Однако образовались дополнительные 2 продукта – региоизомерный аллилированный азлактон **75b**, полученый с выходом 20% (93% *de* и 99% *ee*), и *Z*-изомер алкена **73b** с выходом 13%. Применение в качестве лиганда стильбендиамина **78** привело к уменьшению количества азлактона **75b** (9%), но увеличило количество изомера *Z*-алкена **73b** (16%).



76



77



78

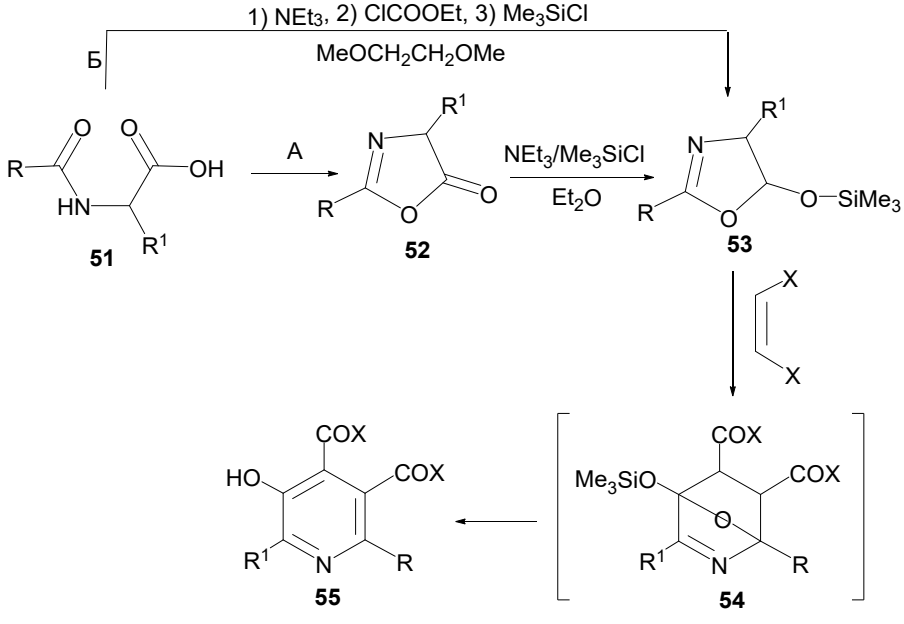
Продукты реакции Pd-катализируемого алкилирования насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **72b,c** с гем-диацетатом **79** были применены при синтезе сфингофунгинов E и F (схема 20) [31, 32]. Алкилирование оксазолонов **72b,c** осуществлено в присутствии таких каталлизаторов, как $Pd(PPh_3)_4$ или димер аллилпалладия хлорида (**76**, $(\eta^3\text{-}C_3H_5PdCl)_2$) совместно с лигандом (1*R*,2*R*)-*N*,*N*'-(циклогексан-1,2-диил)бис(дифенилфосфино)бензамидом (**77**). При этом получили 2 стереоизомера **80** и **81.** Последний был использован как исходное вещество для многостадийного синтеза сфингофунгинов **82** и **83** (схема 20).

Алкилирование C^4 углеродного атома 2,4-дифенил-5(4*H*)-оксазолона (**84**) 3-(триметилсилил) пропаргилбромидом осуществлено в ДМФА в присутствии диизопропилэтиламина (схема 21) [33]. При этом силилсодержащий оксазолон **85** получен с выходом 85%.

Реакция 2-бензилокси-4-метил-4-карбоксиметил-5-оксазолона (**86**) с хиральным индолином **87** в присутствии бутиллития в ТГФ при –78°C приводит к образованию продукта ацилирования индолина **88** [34]. Последний был применен для синтеза (+)-дуккамицина A (**89**) (схема 22).

Гипервалентные йодсодержащие реагенты фенил((триметилсилил)этинил)йодиниум толуолсульфонат (**90**) и 1-((триметилсилил)этинил)-1,2-бензйодоксол-3(1*H*)-он (**91**) в качестве

Схема 15



a)R=Me, R^1=CH_2Ph, X,X = NPh; b) R=R^1= Me, X,X = NPh

c) R=Me, R^1=$CHMe_2$, X,X = NPh; d) R=H, R^1=Me, X,X= NPh

e) R=H, R^1=Me, X=X=OMe

Схема 16

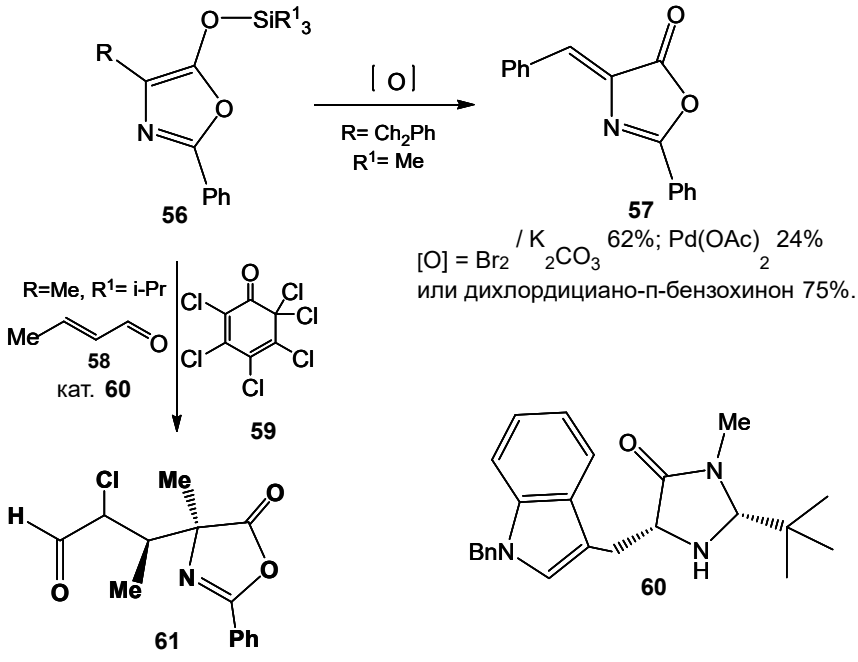


Схема 17

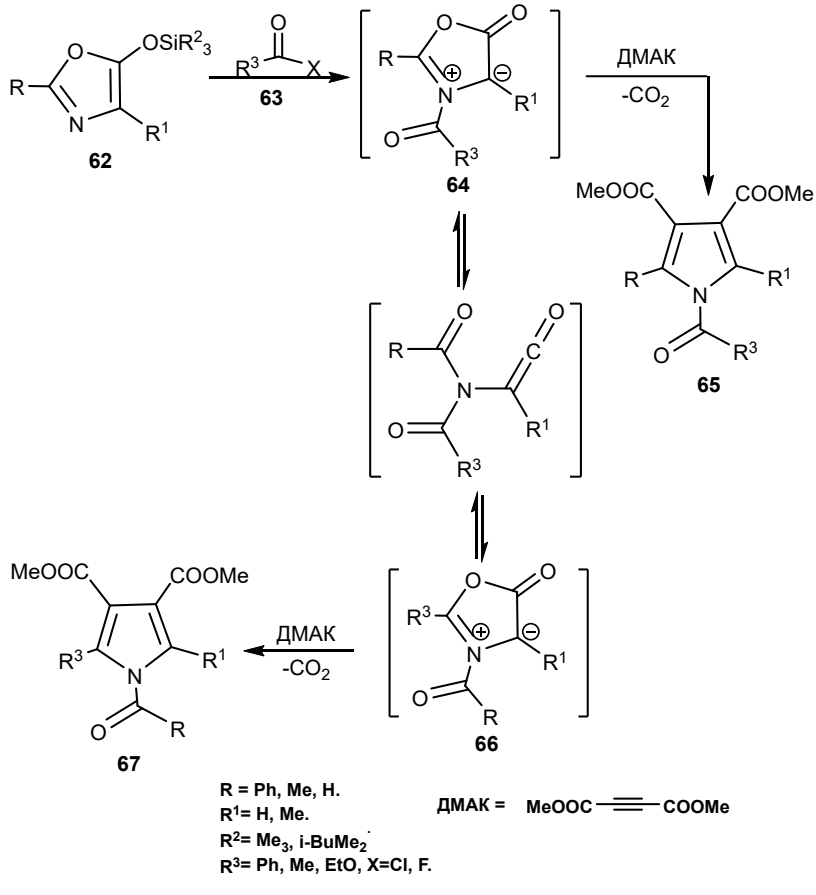


Схема 18

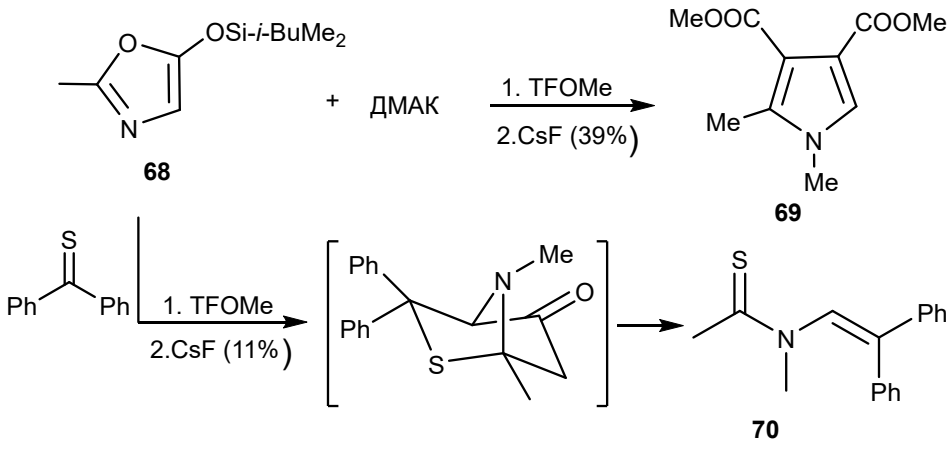
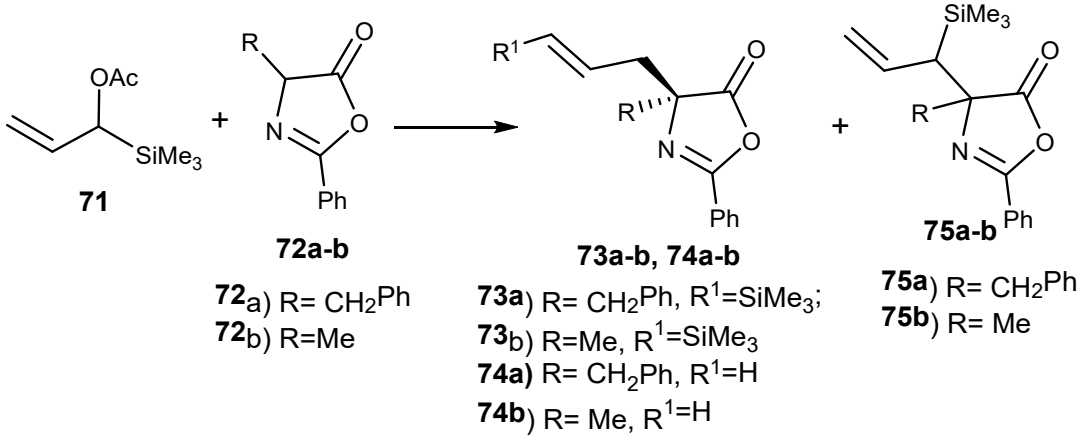


Схема 19



донора ацетилена применяли для синтеза 4-алкинил-5(4*H*)-оксазолонов **93** (схема 23) [35, 36].

При этом установлено [35], что в присутствии реагента **90** и диизопропилэтиламина 2-фенил-4-изобутил-5(4*H*)-оксазолон (**92**: R = CH_2CHMe_2) происходит образование силилированного продукта **93** (R = CH_2CHMe_2) с высоким выходом (96%), тогда как замена реагента **90** на **91** приводит к десилилированному продукту **93** с R^1 = H. Показана [35] пригодность силилсодержащих 4-алкинил-5-оксазолонов (**94**) в качестве исходных соединений для синтеза различных α,α-дизамещенных α-аминокислот **96**–**99** и пептида **95** (схема 24).

Реакция асимметрического [4+2]-циклоприсоединения 2-(1-гидрокси-3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-ил)фенола (**100**) с насыщенным оксазолоном **101** в присутствии фосфорной кислоты **102** протекает с хорошим выходом и стереоселективностью с образованием 3,4-дизамещенного кумарина **103** (схема 25) [37].

Показано [38], что реакция 4-замещенных оксазолонов **104** с 4-метил-4-((триметилсилил)окси) пент-1-ен-3-оном (**105**) в присутствии органокатализаторов **108** или **109** после десилилирования полученных аддуктов алкилирования приводит к 4,4-дизамещенным оксазолонам **106** с высокими выходами и оптической чистотой (схема 26).

Последние являются хорошими исходными соединениями для синтеза оптически активных α,α-дизамещенных α-глутаминовых кислот **107**.

При многостадийном синтезе карзинофиллина (азиномицина B – противоопухолевого антибиотика) [39–42] реакцией пирролов **110**–**112** с 5(4*H*)-оксазолонами **113**–**116** установили, что нагревание пиррола **110** с 3 эквивалентами оксазолона **114** при 80°C в толуоле приводит к ненасыщенному оксазолону **117** (R = Ph, R^1 = R^2 = Bn) с выходом 33%. Однако при замене пиррола **110** на

Схема 20

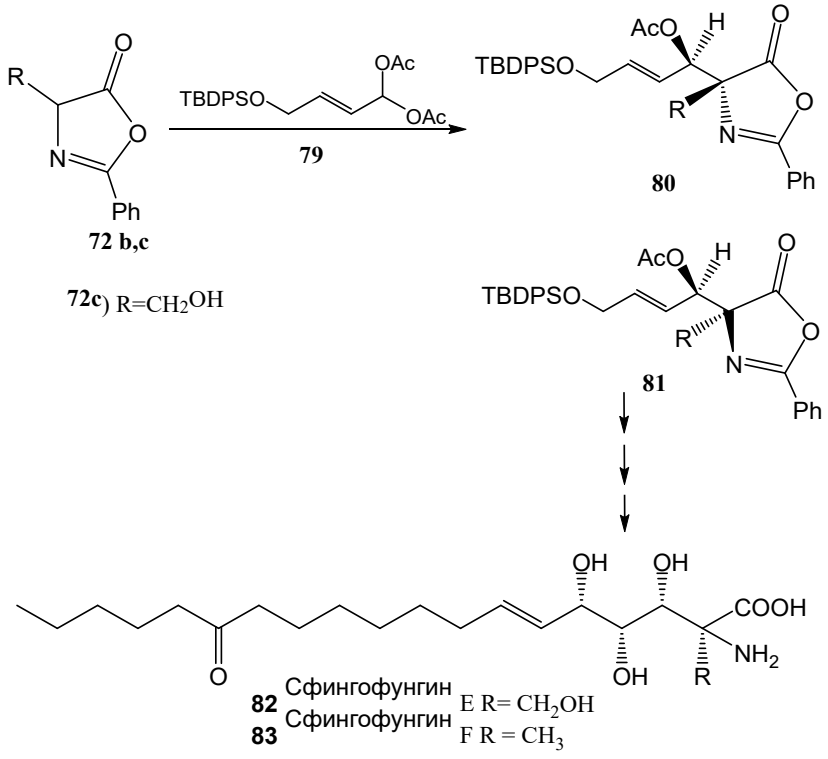
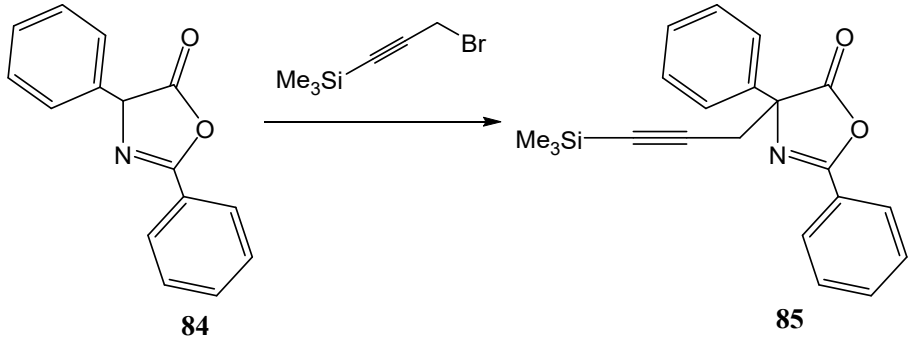


Схема 21



пиррол **111** (где X = S) выход реакции возрастает до 82% (схема 27) [39, 41]. При этом получается смесь, содержащая *Z*- и *E*-изомеры оксазолона **117**.

Аналогичная реакция с участием пиррола **112** с 2-[(*E*)-2-(бензилоксиметил)метилпропенил]-4*H*-оксазол-5-оном (**116**) в смеси толуол-пиридин приводит к соответствующему оксазолону **117** *E*-конфигурации с выходом 47%, тогда как та же реакция с участием *Z*-изомера оксазолона **116** приводит к смеси оксазолона **117** (R = $PhCH_2O$-$CH_2OCH_2CH(CH_3)$=CH, R^1 = Ac, R^2 = Et_3Si), содержащего 9,3% *Z*-изомера и 32% *E*-изомера оксазолона **117**- [42].

1.4. Синтез эфиров α,α-дизамещенных α-аминокислот

Реакция алкоголиза 4,4-дизамещенных 5(4*H*)-оксазолонов **118** в присутствии ТМХС была применена для синтеза α,α-дизамещенных α-аминокислот **119** (схема 28). Реакция, как правило, протекает в мягких условия (комнатная температура) с высокими выходами (50–99%) с сохранением оптической чистоты исходных оксазолонов [19, 20, 22, 30, 43–47].

Схема 22

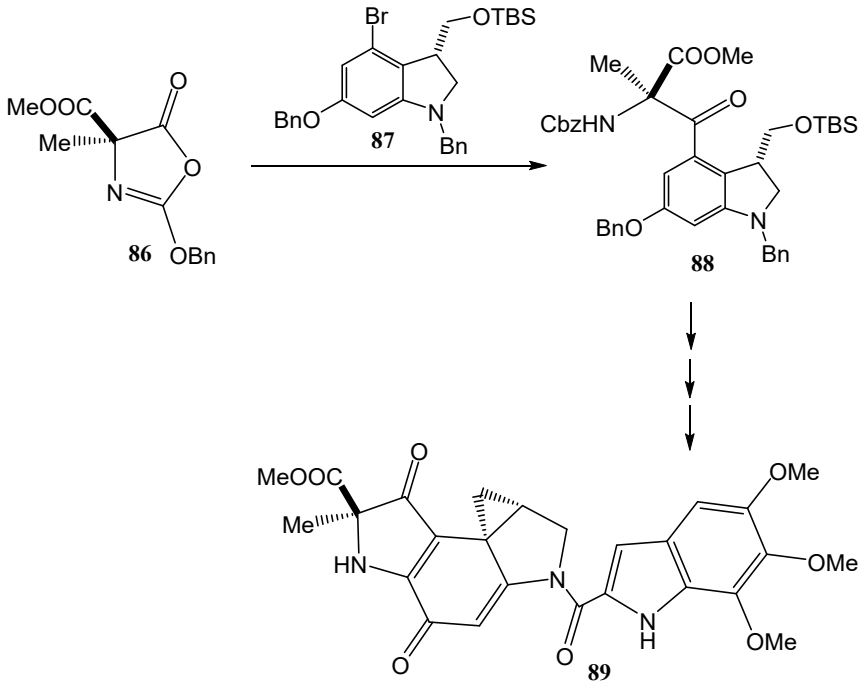
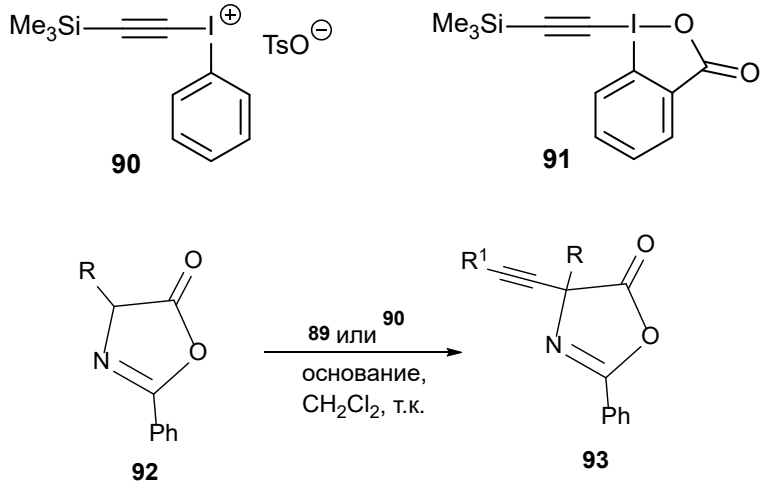


Схема 23



R = CH_3,.$CH(CH_3)_2$,$CH_2CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_2CH_3$, $(CH_2)_3CH_3$, $C(CH_3)_3$, C_6H_5, $CH_2C_6H_5$, $CH_2C_6H_4F$-2, $CH_2C_6H_4F$-4, $CH_2C_6H_4Cl$-4, $CH_2C_6H_4Br$-4, $(CH_2)_2SCH_3$, $(CH_2)_4NHCbz$.

R^1= H, $SiMe_3$

Метиловые эфиры *N*-бензоил-α,α-дизамещенных α-аминокислот **121** получены реакцией оксазолонов **120** в смеси дихлорметан–метанол (1 : 1) в присутствии 2 эквивалентов ТМХС при комнатной температуре с хорошими выходами (43–58%) (схема 29) [48].

Спироциклические 5(4*H*)-оксазолоны **122** с метанолом в присутствии ТМХС при 40°C превраща-

Схема 24

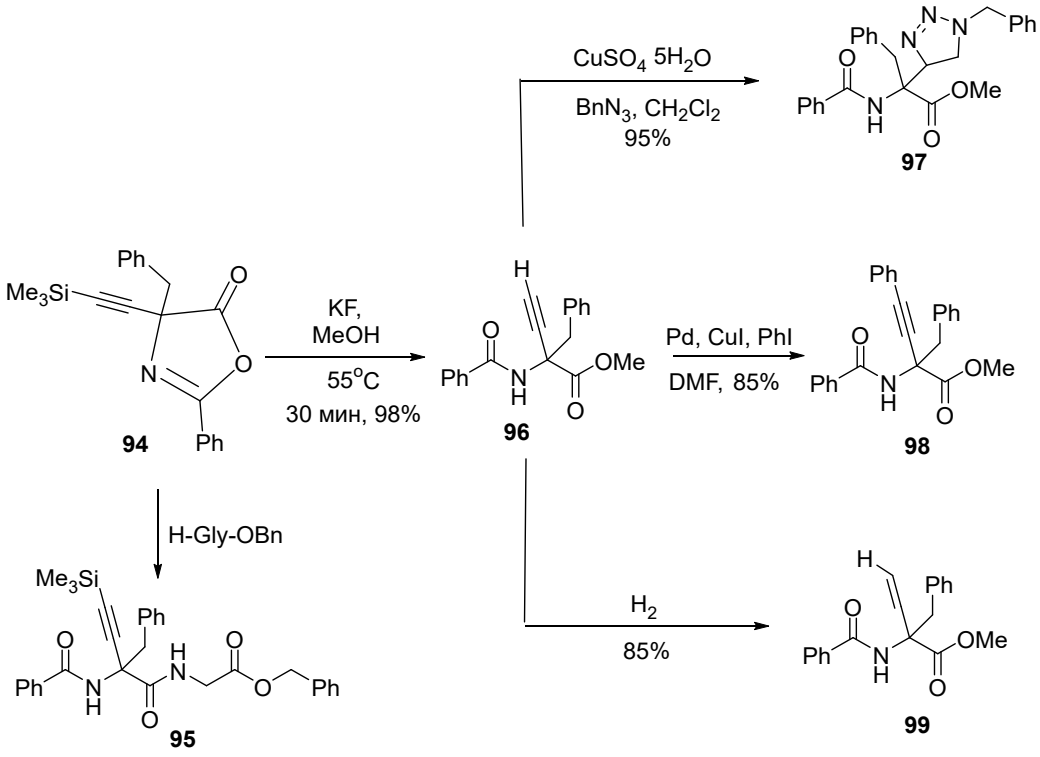
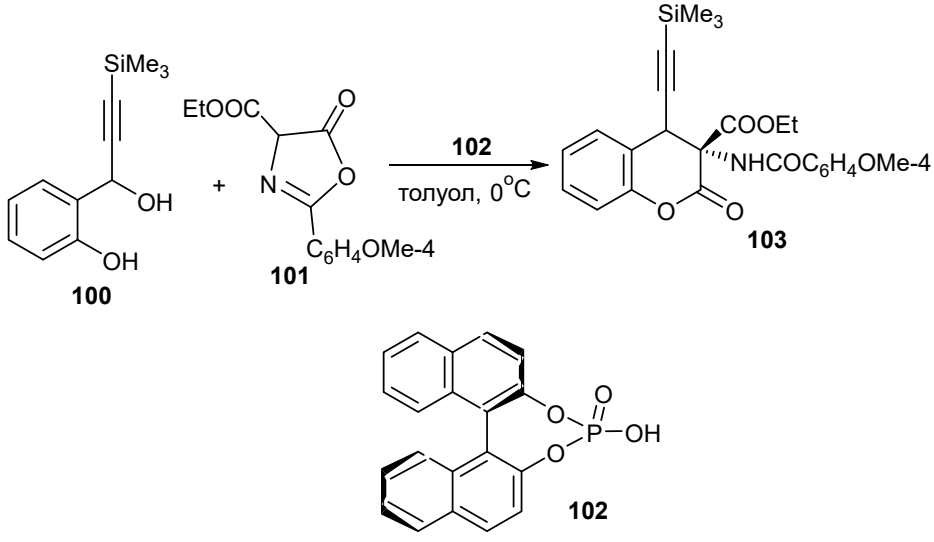


Схема 25

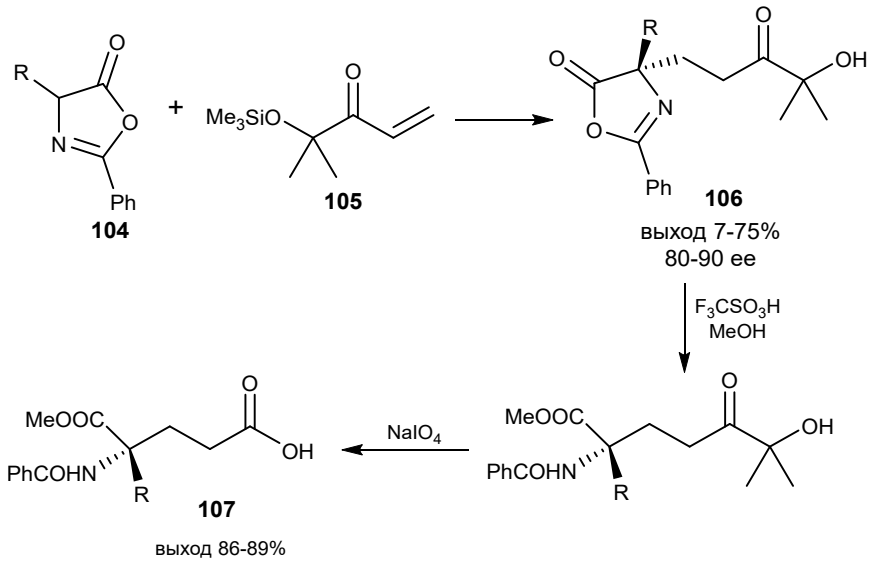


ются в диастереомерно чистые метиловые эфиры **123** с высокими выходами (81–100%) (схема 30) [49].

На примере (6*S*,10*S*)-2,6,10-трифенил-3-оксо-1-азаспиро[4,5]дек-1-ен-4,8-диона (**122**: $R^1 = R^2 =$ Ph) установлено [49], что при проведении той же реакции с участием диизопропилэтиламина вместо раскрытия оксазолонового цикла наблюдается образование диметилкеталя **124** с сохранением *S*,*S*-конфигурации *транс*-**122** оксазолона.

Реакция раскрытия насыщенных 4,4-дизамещенных 5(4*H*)-оксазолонов в присутствии ТМХС осуществлена [43,50] сразу после синтеза 4-замещенного 5(4*H*)-оксазолона в одной колбе. При этом

Схема 26



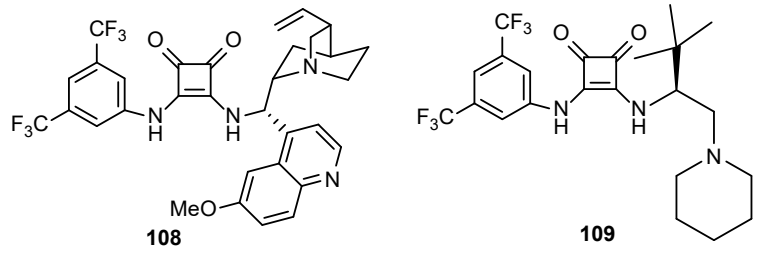
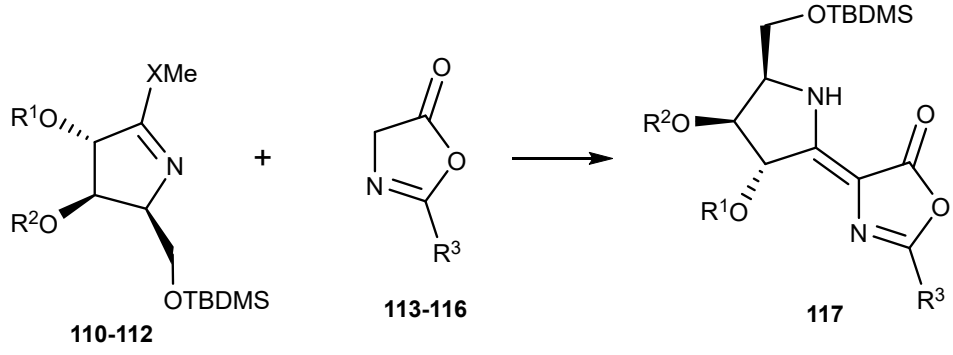


Схема 27

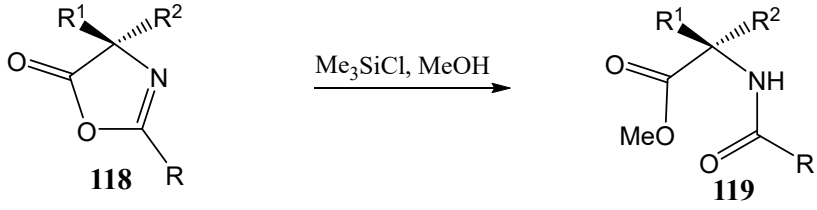


110 X=O, R^1=R^2= Bn;
111 X=S, R_1=R^2= Bn;
112 X=S,R_1=Ac, R^2=Et_3Si

TBDMS = t-$BuMe_2Si$

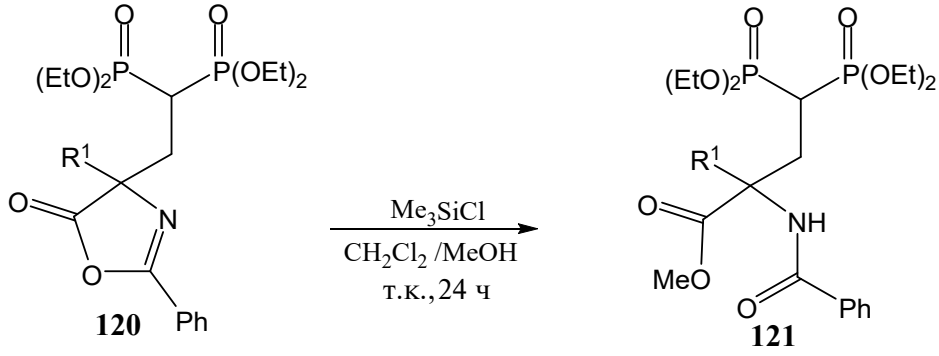
113 R_3=Ph;
114 R_3=t-Bu;
115 R_3=$(CH_3)_2C$=CH;
116 R^3=$PhCH_2OCH_2OCH_2CH(CH_3)CH$.

Схема 28



R = C_6H_5, $(C_6H_5)2CH$,4-MeC_6H_4, 2-ClC_6H_4, Me_2CHCH_2;
R^1 = $C_6H_5CHCH_2COOPr$-I, $C_3H_7CHCH_2CH{=}CHCOOMe$,
$C_2H_5CHCH_2CH{=}CHCOOMe$,
$C_3H_7CH{=}CH$, $C_6H_5CHCH_2NO_2$, 4-$MeOC_6H_{54}CHCH_2NO_2$, 2-нафтил$CHCH_2NO$,
2-тиофен$CHCH2NO2$, C6H5CHCOOMe, C6H5CHCOOCH(Me)(COOPr-i)NHCOC6H5,
C_6H_5S;
R^2 = C_3H_7, i- C_3H_7, Me_2CHCH_2, CH_3, $CH_3SCH_2CH_2$, C_6H_5, $C_6H_5CH_2$.

Схема 29



R^1 = Bn, *t*-Bu, *i*-Pr, Me, Ph, CH_2CH_2SMe

также наблюдается сохранение энантиомерной чистоты полученных метиловых эфиров. Таким образом, после реакции [3+2]-циклоприсоединения ненасыщенных олефиновых 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолонов **125** с этиловым эфиром бутан-2,3-диеновой кислоты (**126**) в присутствии каталитических количеств фосфина **127** были синтезированы метиловые эфиры **128** с высокой энантиомерной чистотой (*ee* 79–95%) воздействием на полученные насыщенные оксазолоны ТМХС в этаноле (схема 31) [50].

Отмечается [43], что реакция раскрытия оксазолонового цикла была применена в однореакторном синтезе метиловых эфиров **131** после алкилирования насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **129** нитроалкеном **130** (схема 32).

Двухстадийный однореакторный синтез смешанных эфиров α,β-замещенной глутаминовой кислоты **133** осуществлен раскрытием оксазолонового цикла **132** смесью MeOH-ТМХС и последующим окислением полученного метилового эфира в условиях реакции Байера–Виллигера с применением *м*-хлорнадбензойной кислоты (МСРВА) (схема 33) [20, 22].

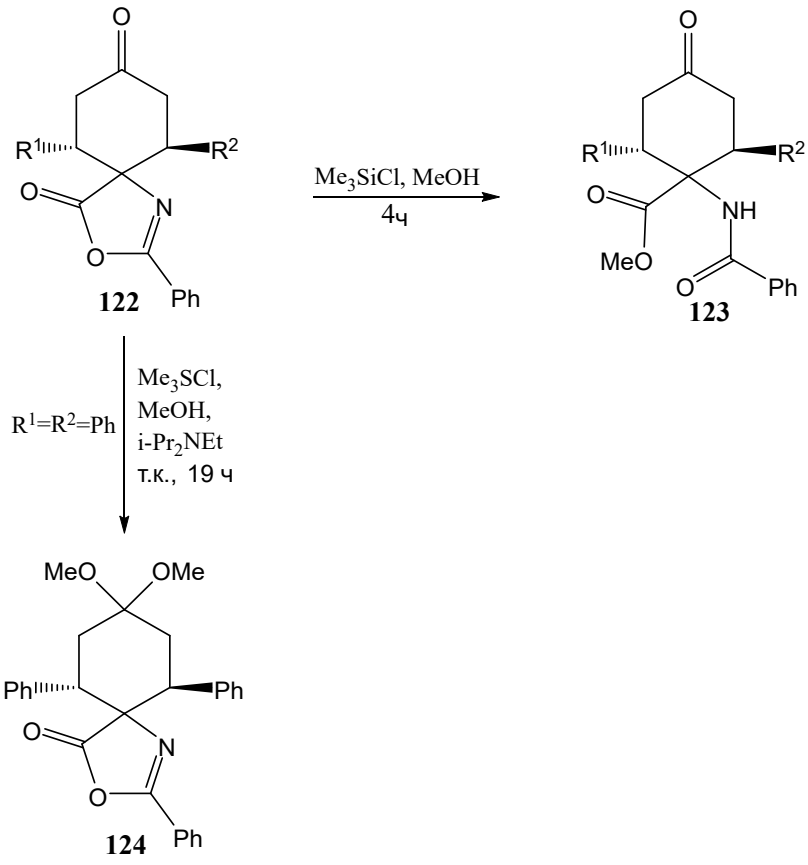
РЕАКЦИИ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ РЕАГЕНТОВ С НЕНАСЫЩЕННЫМИ 5(4*H*)-ОКСАЗОЛОНАМИ

Исследования реакции ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов с кремнийсодержащими реагентами начались в 1989 г. [51]. Продуктом этих взаимодействий являлись, в основном, гетероциклические соединения.

2.1. Синтез ненасыщенных (4H)-имидазол-4-онов

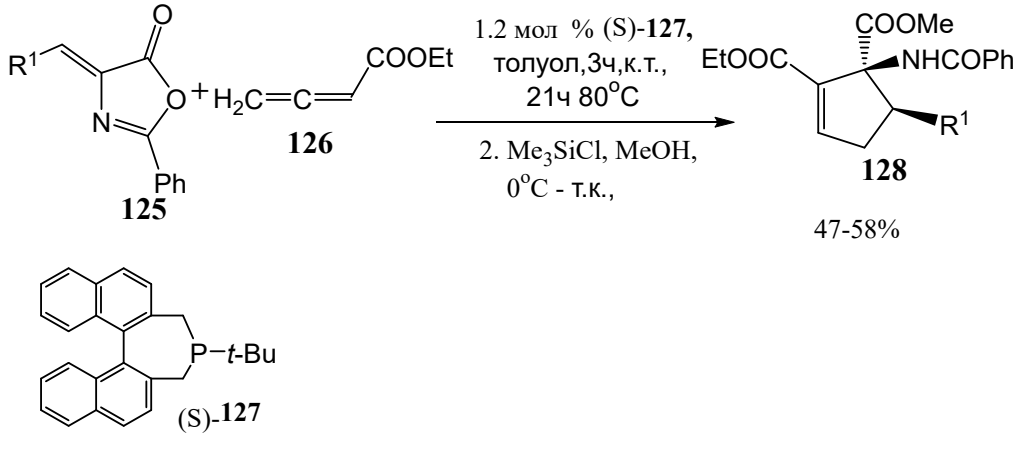
Взаимодействие 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (ГМДС) с ненасыщенными 5(4*H*)-оксазолонами **134** в зависимости от условий реакции при-

Схема 30



R^1 = C_6H_5, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4;
R^2 = C_6H_5, 4-$MeOC_6H_4$, 4-BrC_6H_4; 2-фурил.

Схема 31



R^1 = Ph, 2-BrC_6H_4, 3-Cl-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-$O_2NC_6H_4$, 4-$MeOOCC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 3,4-$OCH_2OC_6H_3$, 2-тиофенил.

Схема 32

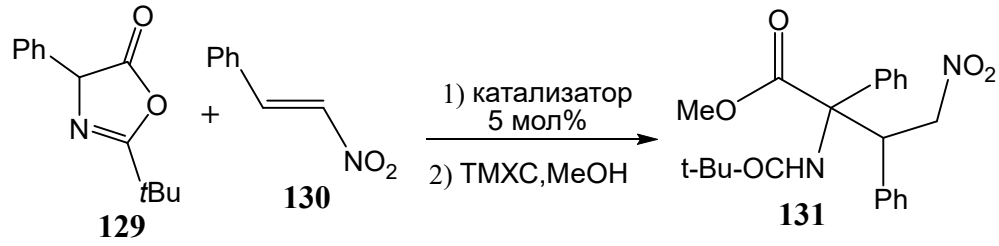
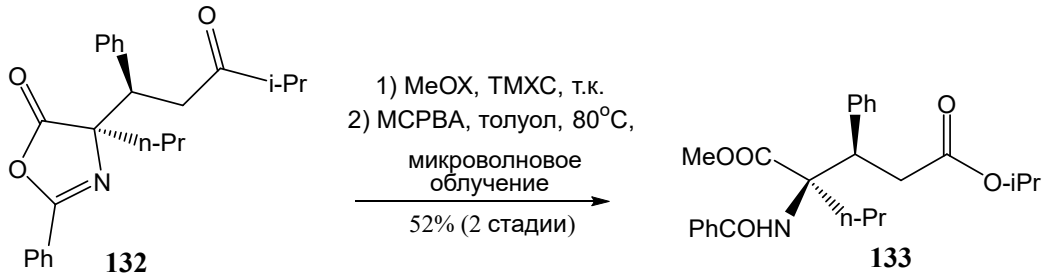


Схема 33



водит к образованию различных продуктов (схема 34). В случае проведения реакции в этилацетате, ацетонитриле или ДМФА при комнатной температуре получали первичные амиды *N*-замещенных α,β-дегидроаминокислот **135**. В случае же кипячения в ДМФА реакция завершается образованием 2,4-дизамещенных 5-арилиден-4*H*-имидазол-4-онов **136** [52–57]. В последнем случае ГМДС выступает в роли как донора аммиака, так и дегидратирующего агента. То есть имеет место двухстадийная тандемная реакция: образование амида α,β-дегидроаминокислоты **135** и его дегидратация в 4-имидазолон **136**. В пользу сделанного предположения свидетельствует факт получения 4-имидазолонов **136** при взаимодействии амидов **135** с ГМДС [53, 56, 57].

Однако, по данным [52], реакция ТМХС с первичным амидом *N*-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина (**135**: R = Ar = Ph**)** в ДМФА при 140°C приводит к смеси продуктов, состоящей из 2-фенил-5-бензилиден-4-имидазолона (**136**: R = Ar = Ph) и 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона (**134**: R = Ar = Ph) (схема 34), тогда как в ацетонитриле продуктом реакции является только 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон **134**.

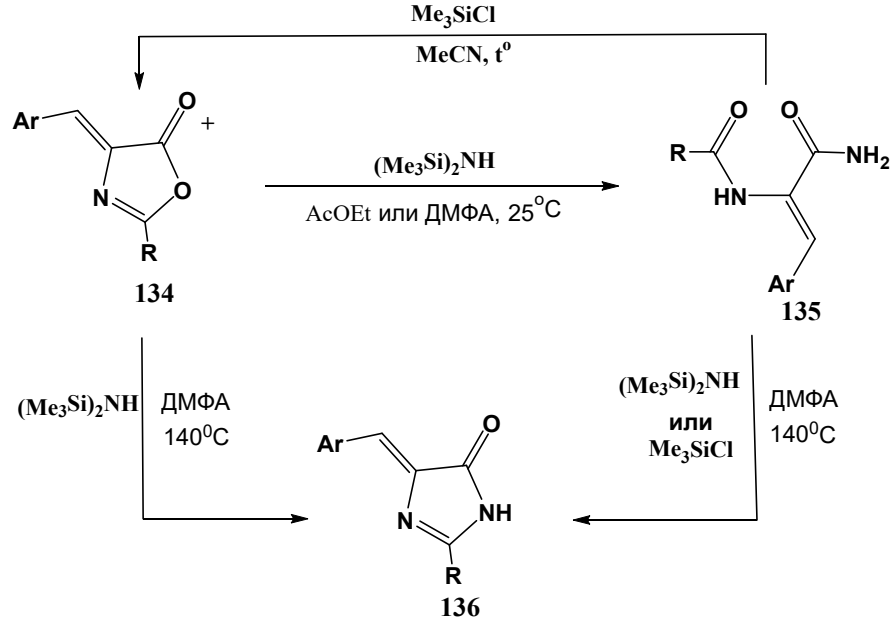
Установлено [58], что взаимодействие 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона (**137**) с ариламинами **138** в присутствии ТМХС (схема 35, путь А) приводит к образованию 1-арил-4-бензилиден-5-имидазолона **139**. Очевидно, что процесс в этом случае является двухстадийной тандемной реакцией, протекающей через образование ариламида α,β-дегидрофенилаланина **140** (схема 35, путь В) с последующей дегидратацией с помощью ТМХС (схема 35, путь С). В пользу такого предположения свидетельствует факт синтеза 4-имидазолонов **139** из амидов **140** с использованием ТМХС [58].

Отмечается, что метод синтеза 4-имидазолонов по пути А по выходам конечных продуктов уступает методу С. По данным [59], выход 1,2-дифенил-4-бензилиден-5-имидазолона (**139**: R = H), синтезированного по методу А, в течение 1 ч составляет 64%, тогда как [60] тот же 4-имидазолон **139** (R = H) был синтезирован с выходом 60% реакцией оксазолона **137** с анилином (**138**: R = H) в присутствии ацетата натрия в течение 6 ч.

Проведен однореакторный синтез 2,3,5-тризамещенных 4-имидазолонов **142** из 2-замещеных 4-арилиден-5(4*H*)-оксазолонов **141**, в качестве дегидратирующего агента применяли бистриметилсилилацетамид (БТМСА) (схема 36) [61, 62].

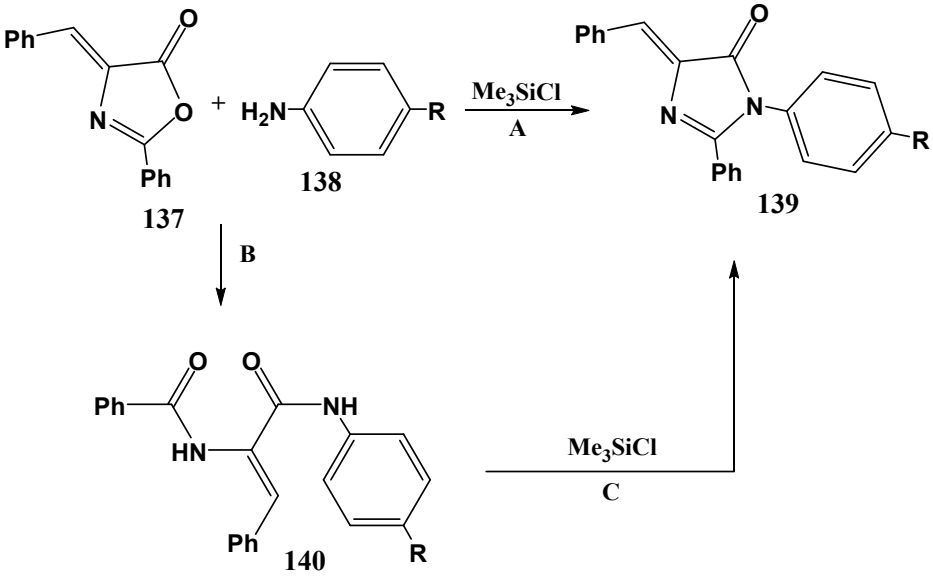
Синтез осуществляли добавлением к пиридиновому раствору ненасыщенного 5(4*H*)-окса-золона **141** в пиридине первичного амина. После завершения реакции образования амида *N*-замещенной α,β-дегидроаминокислоты прибавляли 2 эквивалента БТМСА и смесь кипятили при 100°C в течение 12–15 ч. При этом целевые 4-имидазолоны **142** были получены с высокими выходами (52–99%). Позже при исследовании синтеза 2,3,5-тризамещенных 4-имидазолонов с применением ТМСХ и

Схема 34



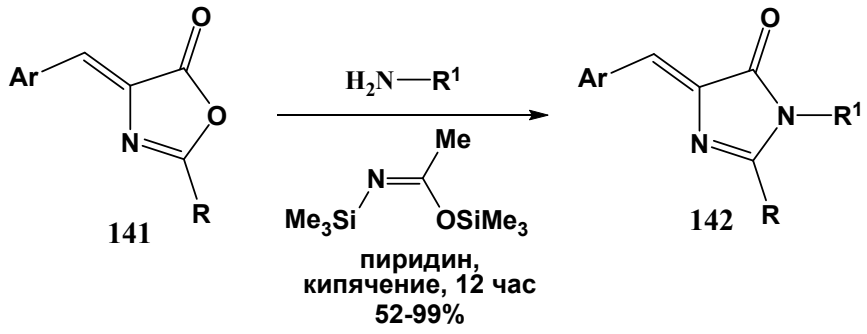
R = Me, C_6H_5, 4-BrC6H_4, 2-ClC_6H_4, 2,4-$Cl_2C_6H_3$, 3-$O_2NC_6H_4$, 2-MeC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-MeOC_6H_4,
4-t-BuC_6H_4, 2-фурил.
Ar = C_6H_5, 4-BrC_6H_4, 3-$O_2NC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-i-PrOC_6H_4, 3,4-$CH_2O_2C_6H_3$,
C_6H_5CH=CH, 4-(4-Me$C_6H_4SO_2$)OC_6H_4, 2-фурил.

Схема 35



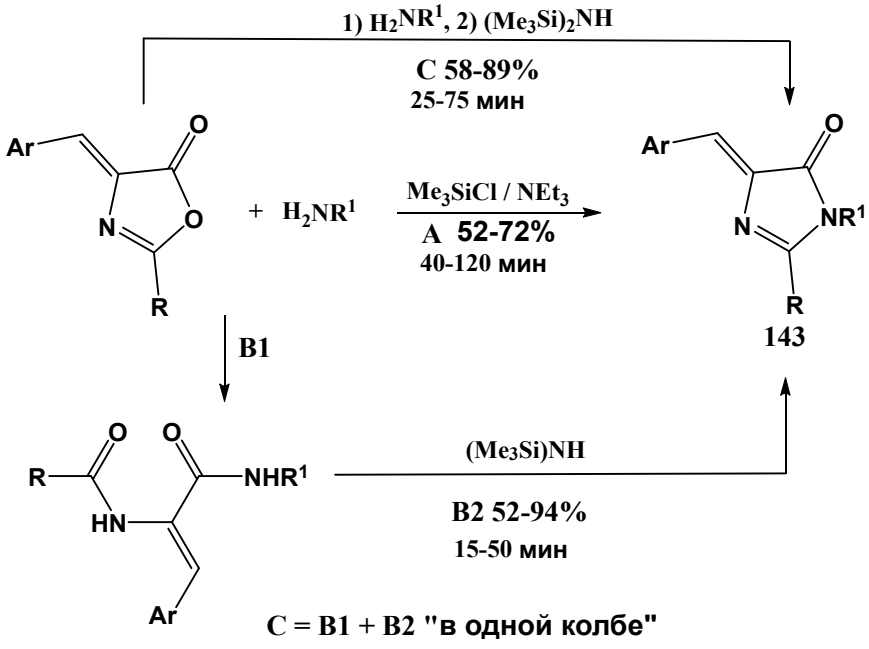
R= H, OMe, COOH.

Схема 36



R = CH_3, C_6H_5, 4-NCC_6H_4, 4-$Me_2NC_6H_4$, $C_6H_5CH{=}CH$;
R^1 = CH_3, $C_6H_5CH_2$, $(CH_2)_3NHBoc$, CH_2COO-t-Bu, CH_2-2-фурил, C_3H_7;
Ar = H, 4-$Me_2NC_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$, 2-ClC_6H_4.

Схема 37

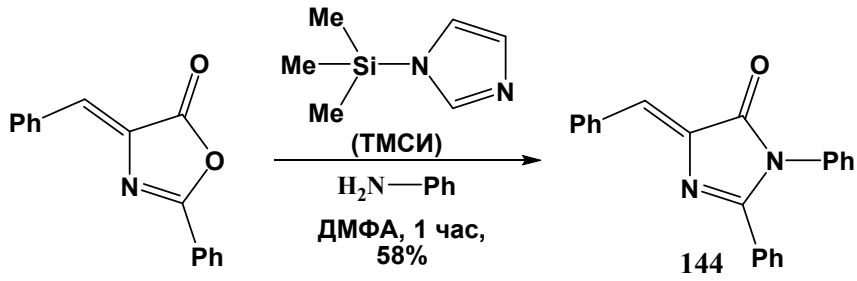


R = C_6H_5, 4-$MeOC_6H_4$, 3-$O_2NC_6H_4$;
R^1 = C_6H_5, 4-$MeOC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, C_6H_4COOH-4, $C_6H_5CH_2$;
Ar = C_6H_5, 4-BrC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$.

ГМДС в качестве дегидратирующих агентов (схема 37) [59] установлено, что однореакторный синтез (схема 37, путь С) с участием ГМДС тоже приводит к высоким выходам целевых имидазолонов **143**, тогда как при использовании ТМСХ выходы (52–72%) сравнительно низкие.

Недавно однореакторный синтез 1,2-дифенил-5-бензилиден-4-имидазолона (**144**) был осуществлен с применением *N*-триметилсилилимидазола (ТМСИ) [63]. При этом целевой продукт **144** выделен с выходом 52% (схема 38).

Схема 38

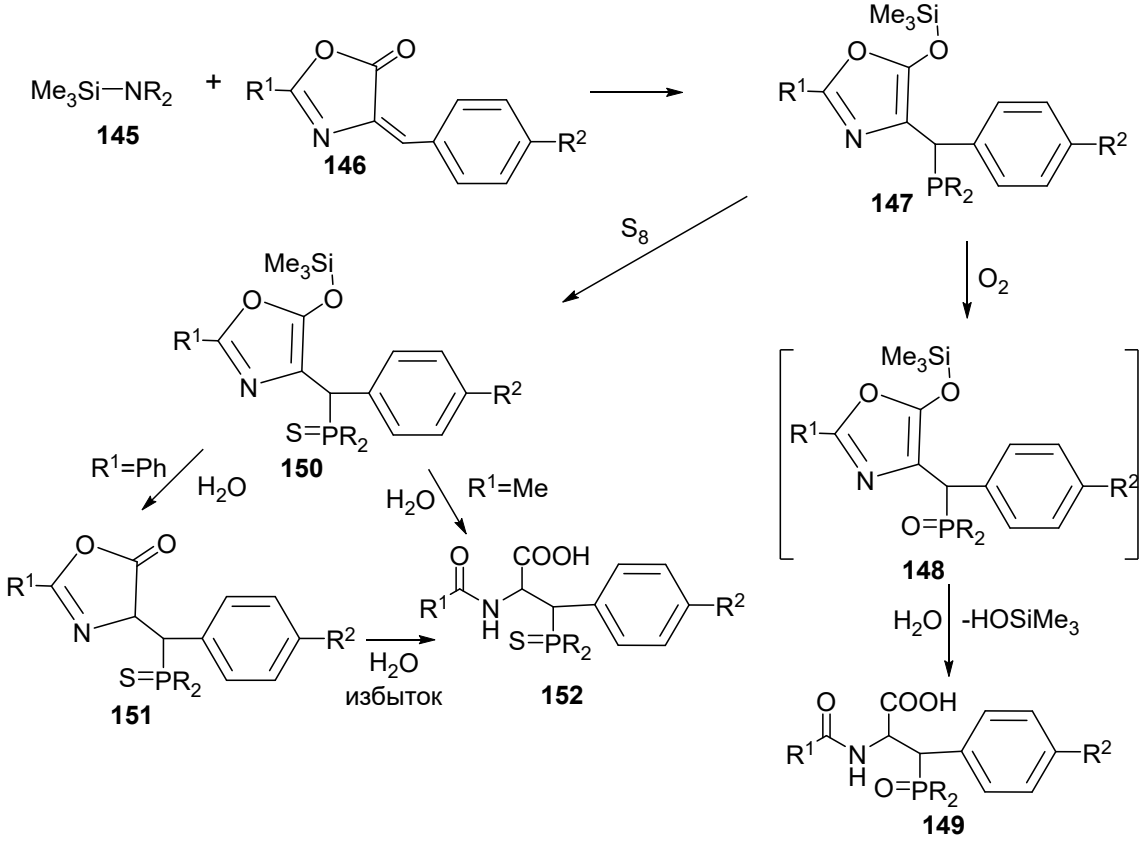


Отметим, что реакцией ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов с ГМДС, ТМХС, ТМСИ и БТМСА были синтезированы различные биологически активные 4-имидазолоны, в том числе аналоги хромофора зеленого флуоресцентного белка [53–57, 63].

2.2. Реакция ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с силилфосфанами

Силилфосфаны **145** реагируют с ненасыщенными 5(4*H*)-оксазолонами **146**, образуя аддукт 1,4-присоединения **147** за счет O=C–C=C сопряженного фрагмента оксазолона **146** (схема 39) [64]. Реакция с хорошими выходами протекает при ком-

Схема 39



R = Et, *i*-Pr; R^1 = Me, Ph; R^2 = H, Me, OMe, F, CF_3, NO_2.

натной температуре. Оксазол **147** легко реагирует с кислородом с образованием оксида фосфина **148**, который в присутствии воды, теряя силиловый фрагмент, превращается в фосфорилированную аминокислоту **149**. Сульфурирование соединения **147** приводит к стабильному оксиду тиофосфина **150**.

Последний в случае 2-метилзамещенного аналога легко превращается в аминокислоту **152**, тогда как 2-фенильный аналог **150** приводит к образованию насыщенного оксазолона **151**, из которого в присутствии избытка воды получены аминокислоты **152**.

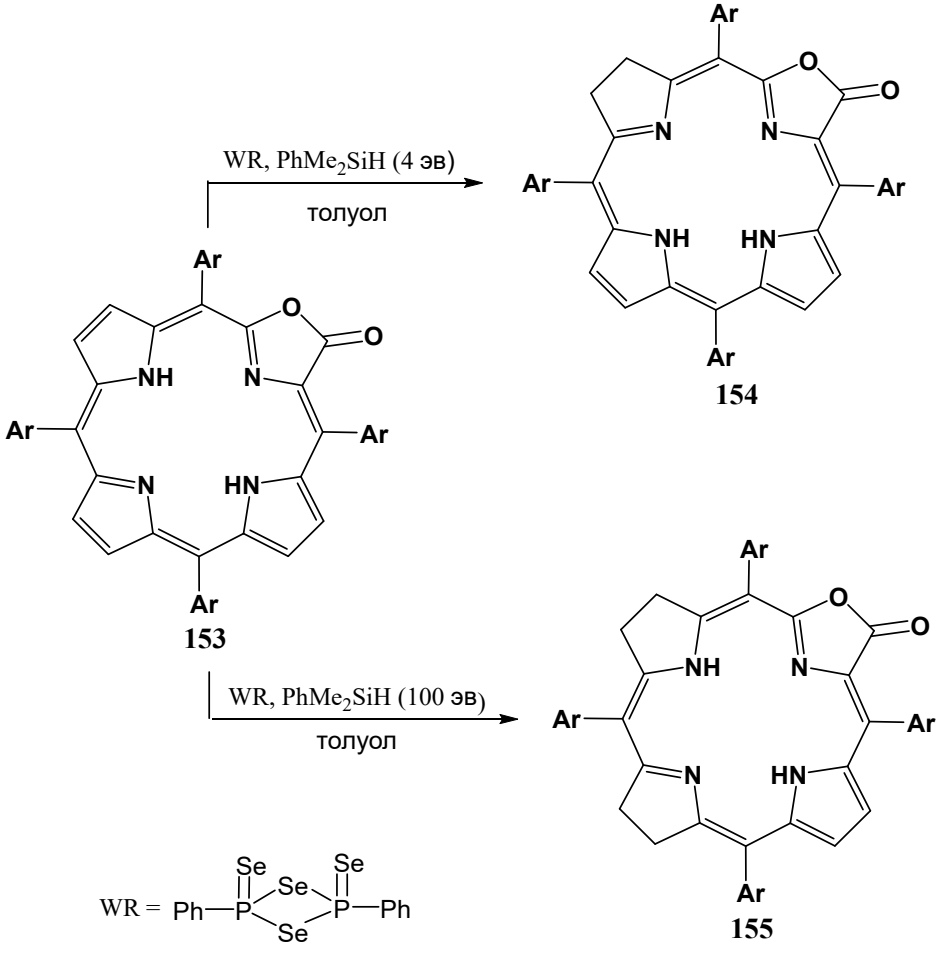
Реакция ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с фенилдиметилсиланом

По данным [65, 66], порфолактон, содержащий остаток ненасыщенного оксазолона **153**, с 1 эквивалентом реагента Вуллинза (RW) и в присутствии 4 эквивалентов фенилдиметилсилана приводит к образованию дигидропорфолактона **154**, тогда как увеличение доли силана до 100 эквивалентов приводит к тетрагидропорфолактону **155** (схема 40).

2.4. Реакция ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с силилированными непредельными соединениями

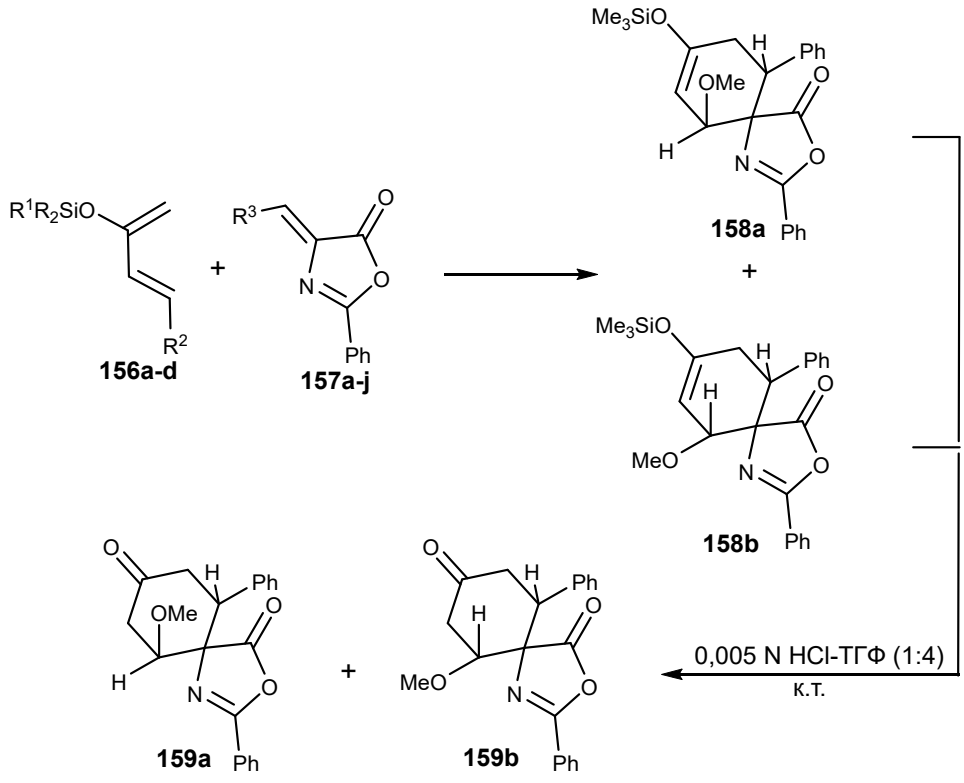
Начиная с 1989 г. изучалась [51, 67–72] реакция Дильса-Альдера с участием различных си-

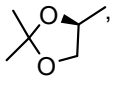
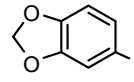
Схема 40



Ar = C_6H_5, C_6F_5.

Схема 41



156a R=R[1]Me,R[2]=OMe; **156b** R=R[1]=Me, R[2]=H; **156c** R=Me,R[1]=t-Bu,R[2]=H; **156d** R= Me,R[1]=t-Bu, R[2]=Ph.
157a R[3]= Me, **157b** R[3]=Me$_3$C, **157c** R[3]=Ph, **157d** R[3]=2-MeOC$_6$H$_4$, **157e** 3=3,4-ди-MeOC$_6$H$_4$, **157f** R[3]=  , **157j** R[3]= 

лилированных бутадиенов **156** и (*Z*)-2-фенил-4-арилиден-5(4*H*)-оксазолонов **157**. Отмечается [67], что реакция (*Z*)-4-(бензо[*d*][1,3]диоксаль-5-илметилен)-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона (**157ж**) с *транс*-1-метокси-3-триметилсилилоксибута-1,3-диеном (**156**: R = R[1] = Me, R[2] = OMe, диен Данишевского) в запаянном флаконе при 160°C приводит к продукту [2+4]-присоединения с образованием спирооксазолона **158**. При этом наблюдалось образование одного изомера (схема 41). По данным [68], та же реакция с 2-фенил-4-бензилиден-5(4*H*)-оксазолоном (**157c**), осуществляемая в толуоле при 160°C, приводит к образованию смеси 2 изомеров продукта [2+4]-присоединения – **158a** и **158b** в результате *эндо*- и *экзо*-атаки диена **156** на оксазолон **157c**. Полученные изомеры в кислотных условиях превращены в спирооксазолоны **159a** и **159b** с выходом 93% в соотношении 45 : 55 соответственно (схема 41).

Аналогичный результат описан в реакциях [70–72] (*R,Z*)-4-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилен)-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона (**157e**), 4-(2-метоксибензилиден)-5(4*H*)-оксазолона (**157г**), 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона (**157д**), 4-этилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона (**157a**) и 4-(2,2-диметилпропилиден)-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона (**157b**) с диеном Данишевского. Отметим, что при этом в зависимости от структуры ненасыщенного оксазолона **157** соотношение изомеров, полученных в результате *эндо*- и *экзо*-атаки, различается.

По данным [71], 1-триметилсилилоксибутадиен (**156c**) с диенофилом **157e** также реагирует в растворе дихлорметана при комнатной температуре в течение 24 ч с получением аддуктов смеси **160a** и **160b** (1 : 2) с выходом 70% (схема 42). Интересно, что под давлением диенофил **157e** с 1-ТМСО-бутадиеном **156b** (12.5 кбар, комнатная температура,

Схема 42

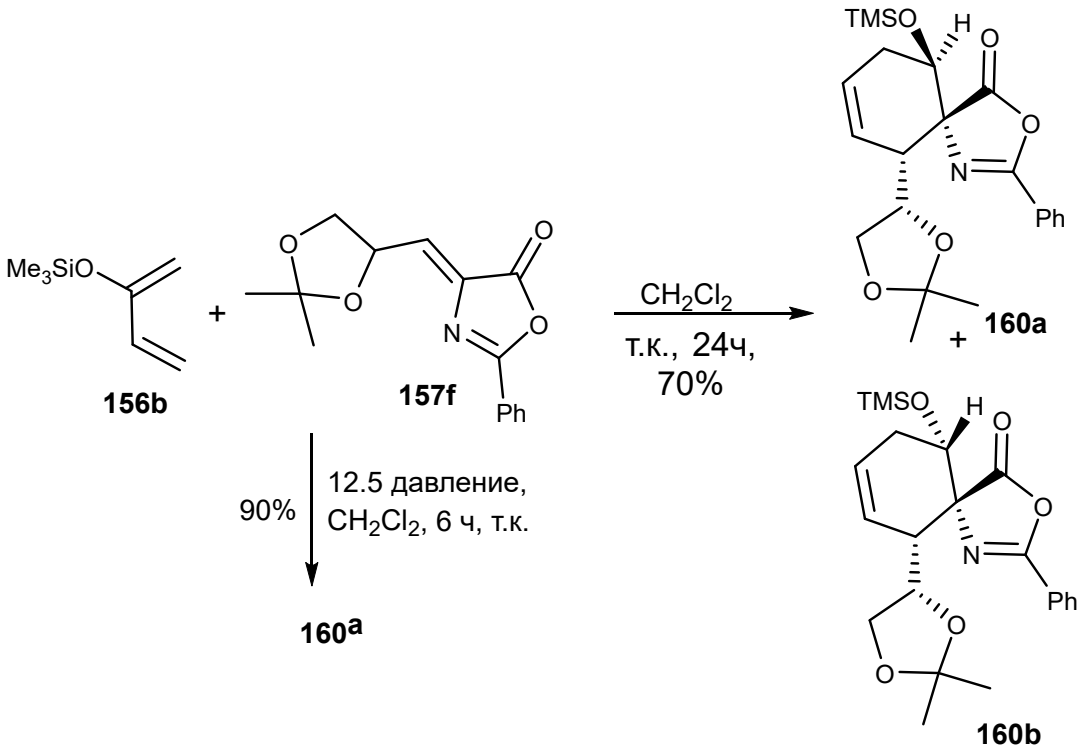
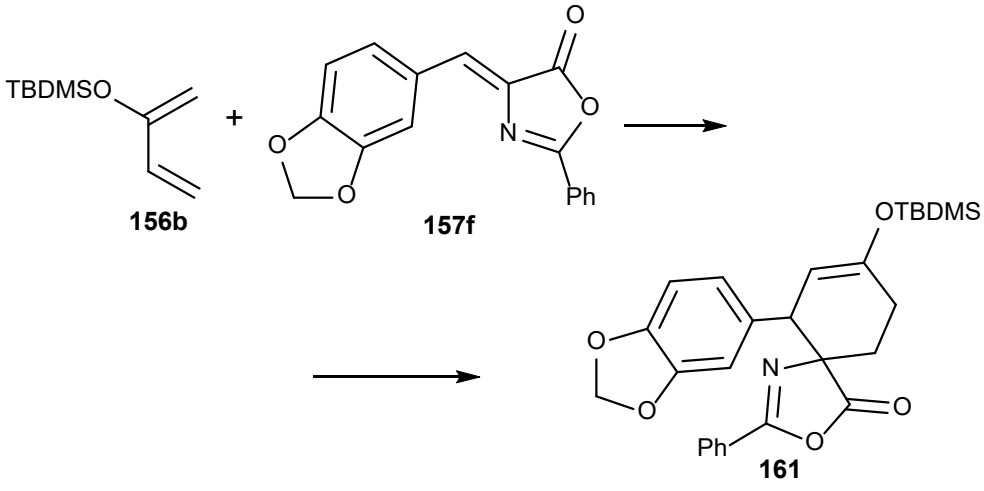


Схема 43



6 ч) давала только *син-эндо*-изомер **160a** с выходом 90% (схема 42). Таким образом, показано, что высокое давление лучше, чем термическая активация, для получения аддуктов Дильса–Альдера более эффективно и стереоселективным способом. Использование этих 2 разных реакций активации предполагает альтернативные способы получения *син-эндо*-изомера **160a** или *син-экзо*-изомера **160b** с хорошими выходами.

Взаимодействие реагента **156b** с ненасыщенным оксазолоном **157f**, содержащим в положении 4 бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметиленовую группу , приводит к образованию продукта [2+4]-присоединения **161** (схема 43) с выходом 50% [66].

Установлено [66], что реакция 4-хлорметилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона (**162**) с 2-*трет*-бутилдиметилсилилоксибутадиеном (**156г**) не приво-

дит к ожидаемому продукту [2+4]-присоединения **163,** вместо этого при комнатной температуре образуется ненасыщенный 5(4*H*)-оксазолон **164** (схема 44).

Реакция (*Z*)-4-((6-хлорпиридин-3-ил)метилен)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**165**) с реагентом Данишевского была использована [73] в синтезе биологически активного эпибатидина (**166**) – алкалоида, выделенного из кожи эквадорской лягушки (схема 45).

Аналогичная реакция с ненасыщенными 5(4*H*)-оксазолонами была использована при синтезе α-аминокислот с 7-азанорборнановым скелетом **167** [74].

Схема 44

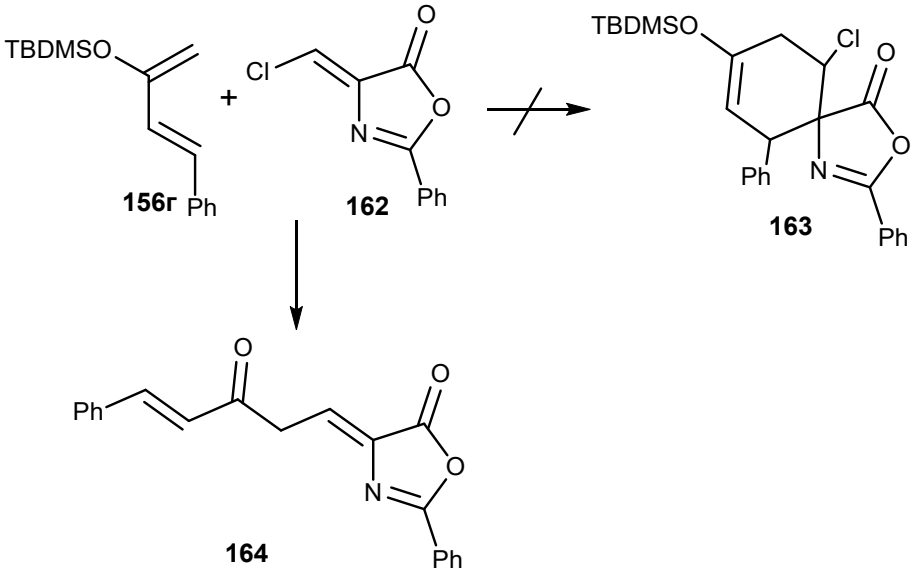
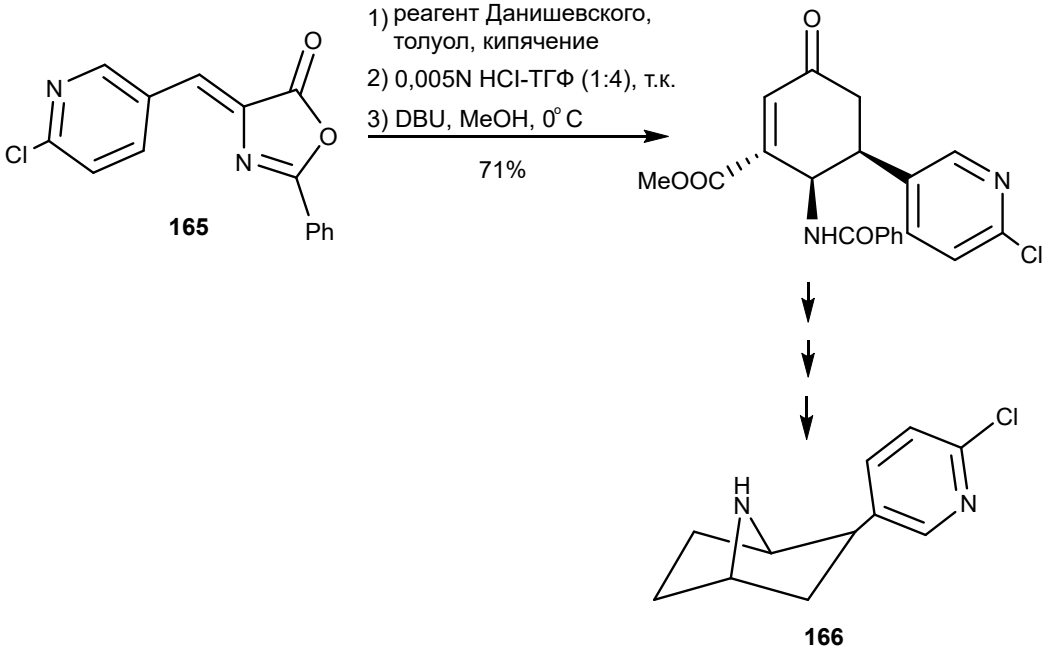
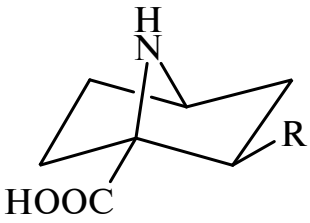


Схема 45



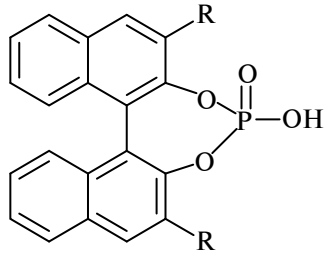


167

КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИЕ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРЫ В РЕАКЦИЯХ 5(4*H*)-ОКСАЗОЛОНОВ

В литературе встречаются примеры применения кремнийорганических соединений в качестве органокатализаторов для различных реакций с участием как насыщенных, так и ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов.

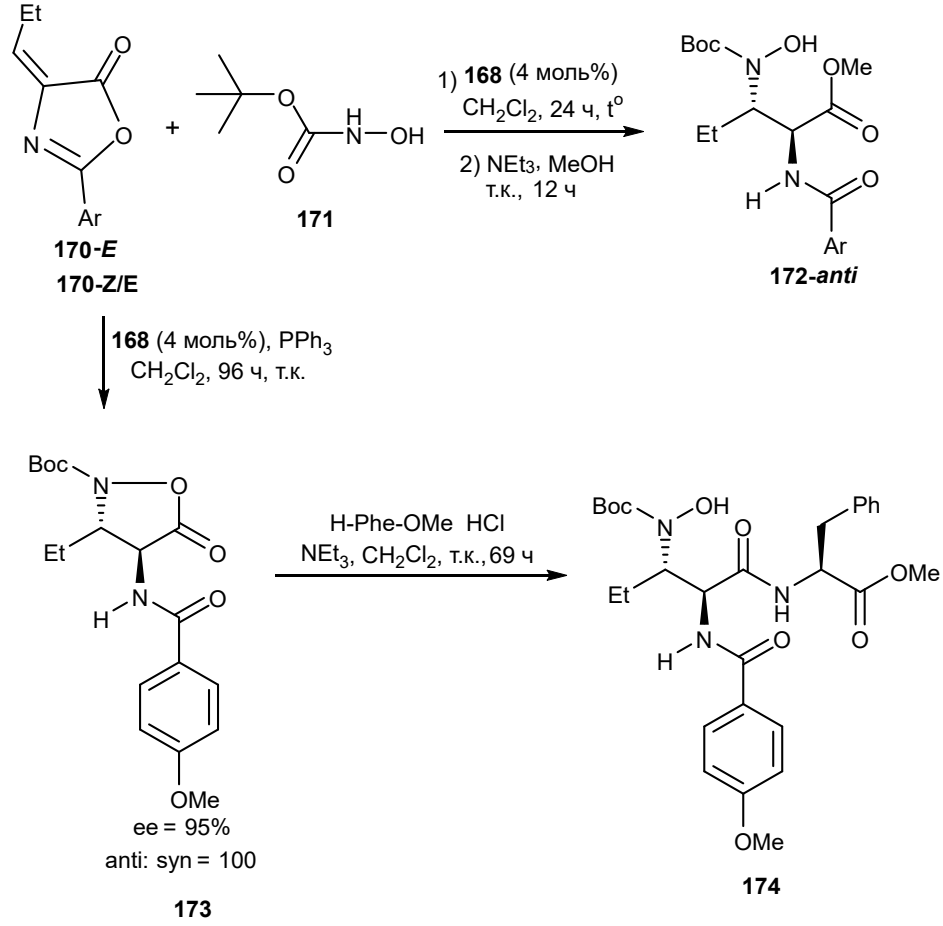
4-Гидрокси-2,6-бис(трифенилсилил)[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]диоксафосфепин-4-оксид (**168**) был использован в аза-реакции Михаэля с участием *E*-изомера 4-пропилиден-5(4*H*)-оксазолона (*E*-**170**) с *трет*-бутилгидроксикарбаматом (**171**) (схема 46) [75]



168 R = Ph_3Si
169 R = 9-антрил

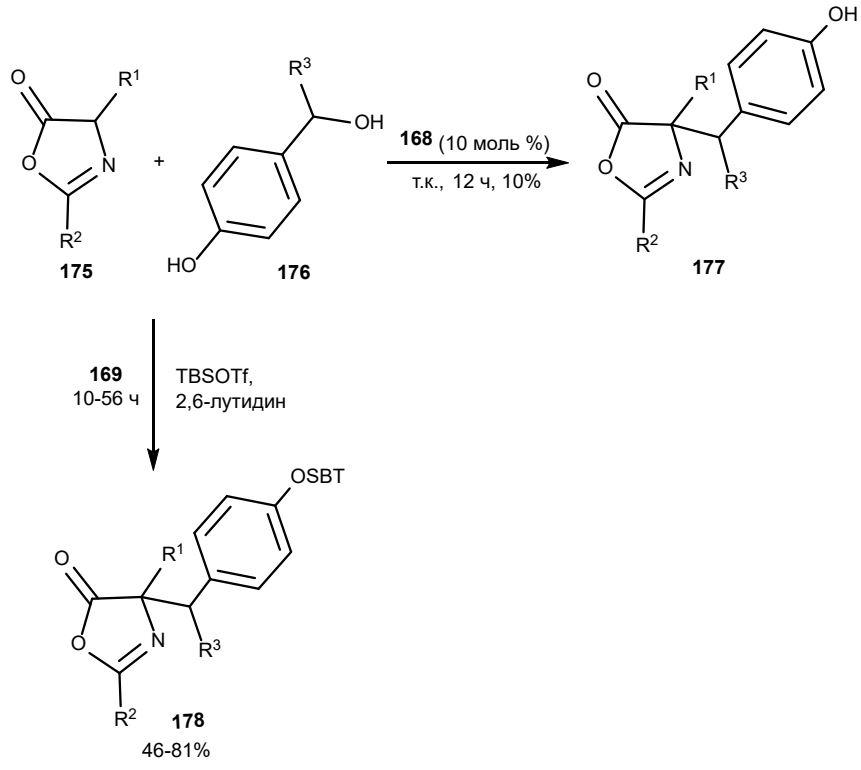
При этом получается смесь изомеров, в которой преобладает *анти*-изомер. В случае же Z/*E*-

Схема 46



Ar = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 3,4,5-три$MeOC_6H_4$,4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4.

Схема 47



R^1 = C_6H_5, 4-FC_6H_4; R^2 = C_6H_5, 4-$MeOC_6H_4$, 2-тиенил; R^3 = C_6H_5, 4-FC_6H_4, 3-$MeOC_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$, 3,4-$CH_2O_2C_6H_3$, CH_3, i-C_3H_7, C4H9, $(CH_3)_3CH$, 1-нафтил.

изомера оксазолона **170** реакция с карбамидом **171** в присутствии трифенилфосфина и катализатора **168** приводит к соединению **173** с высокой энантиомерной чистотой (*ee* = 95%), на основе которого далее синтезирован пептид **174** с высокой оптической чистотой [75].

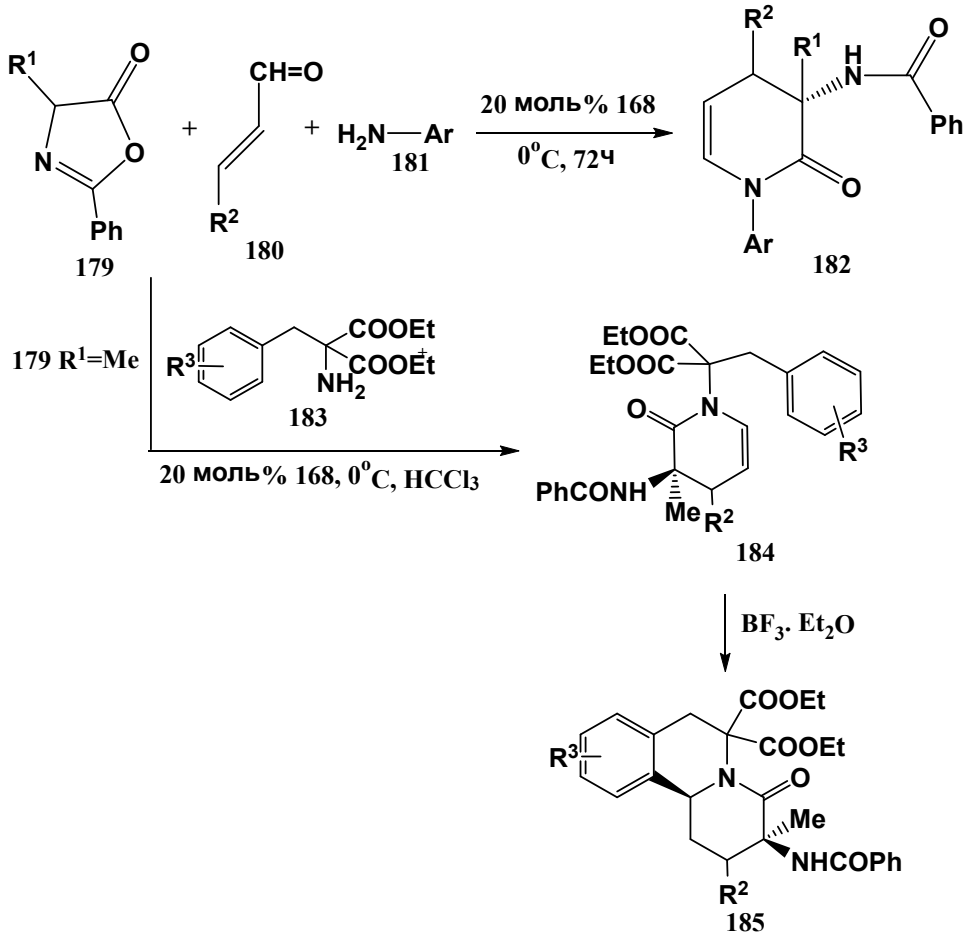
Реагент **168** был использован в качестве катализатора при C^4-алкилировании оксазолона **175** замещенными 4-гидроксиметилфенолами **176** (схема 47) [76]. Выход конечного продукта **177** низкий (10%). Однако реакция в присутствии катализатора **169** и *трет*-бутилдиметилсилилового эфира трифторметилсульфокислоты (TBSOTf) приводит к силилированным аналогам азлактона **178**.

Катализатор **168** применялся [77] также при асимметрическом трехкомпонентном синтезе пиридонов **182** из насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **179**. Эта реакция [4+2]-присоединения протекает между оксазолоном **179,** коричным альдегидом **(180)** и первичными аминами **181** в присутствии 20 мол. % силилового катализатора **168** при 0°C (схема 48).

В случае ариламинов **181** реакция в хлороформе протекает с образованием 3,4-дигидропиридонов **182** с высокими выходами (62–91%) и стереоселективностью (62–94% *ee*). Замена ариламина **181** на диэтиловый эфир 2-амино-2-бензилмалоновой кислоты (**183**) в реакции с 2-фенил-4-метил-5(4*H*)-оксазолоном (**179**: R = Me) приводит к пиридинонам **184,** которые под воздействием трифторборида образуют производные бензо[*a*]хинолизидинов **185** с высокими выходами и энантиоселективностью в пределах 90–97% *ee* (схема 48).

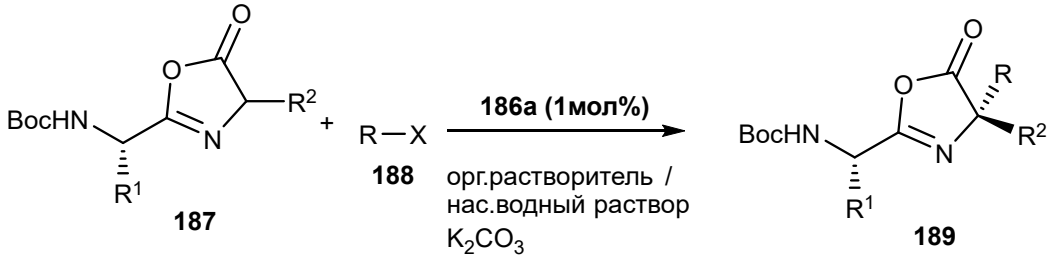
Хиральные катализаторы **186a** и **186b** в количествах 1 мол. % применялись при C^4- алкилировании насыщенных оксазолонов **187** бензил- (**188**: R = $C_6H_5CH_2$), аллил- (**188**: R = $CH_2CH{=}CH_2$) и пропаргилбромидами (**188**: R = $CH_2C{\equiv}CH$), что приводило к образованию оксазолонов **189** с высокой стереоселективностью (схема 49) [78]. Уста-

Схема 48



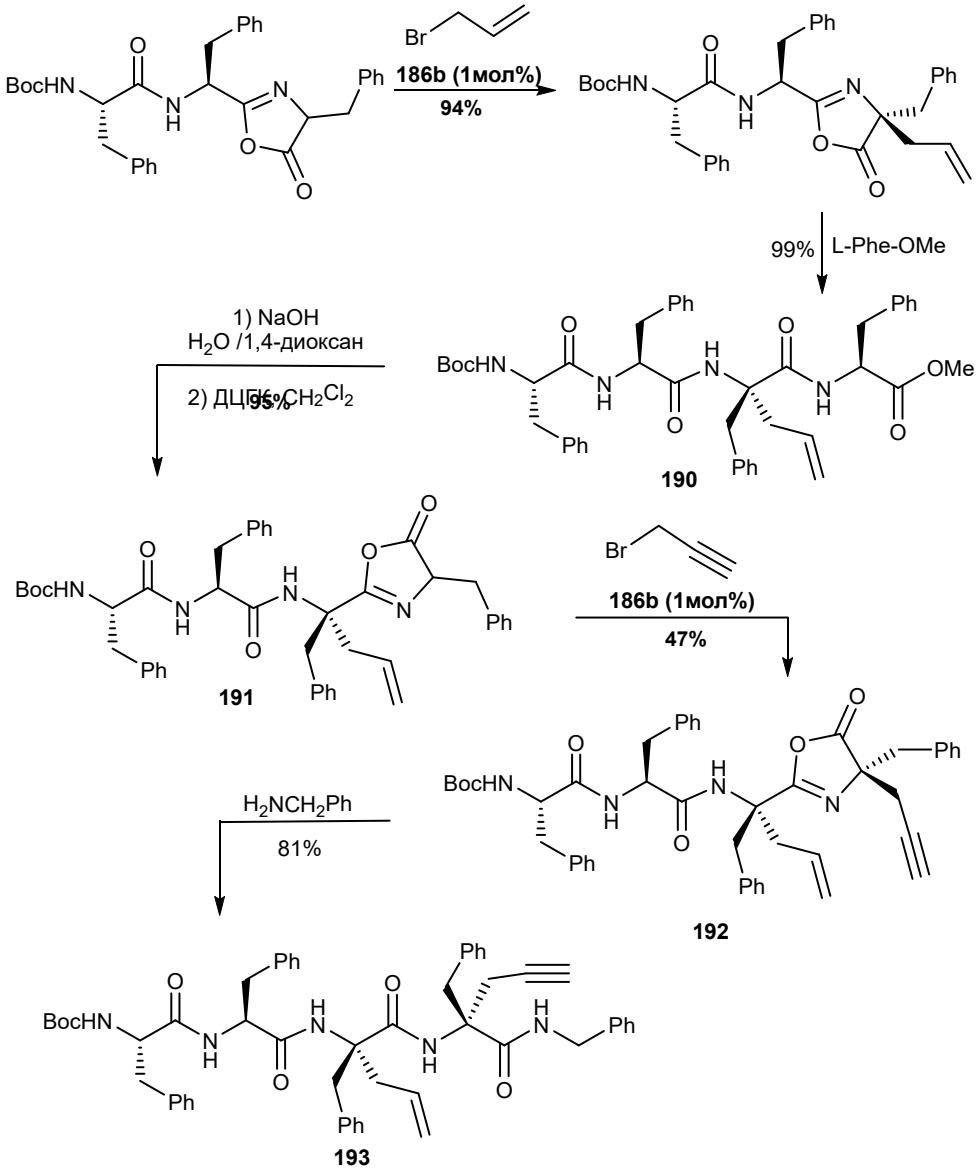
R^1 = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, $CH_3S(CH_2)_2$;
R^2 = 2-$O_2NC_6H_4$, 3-$O_2NC_6H_4$, 4-$O_2NC_6H_4$, 2-$CF_3C_6H_4$, 4-$CF_3C_6H_4$, 2-BrC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 2-ClC_6H_4,
2-$MeOC_6H_4$, 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3$, 2,3-$Cl_2C_6H_3$, 2,4-$Cl_2C_6H_3$;
R^3 = 3,4-$(MeO)_2C_6H_3$, 2,5-$(MeO)_2C_6H_3$;
Ar = 2-$MeOC_6H_4$, 3-$MeOC_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$EtOC_6H_4$, 3-$PhOC_6H_4$.

Схема 49

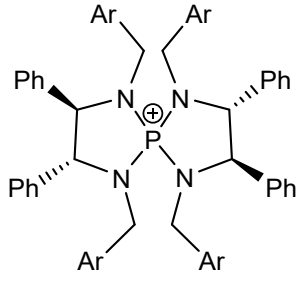


R= CH_2PH, $CH_2CH{=}CH_2$, $CH_2C{\equiv}CH$

Схема 50



новлено, что катализатор **186b** приводил к диастереомерам **189** в соотношении 95 : 5.



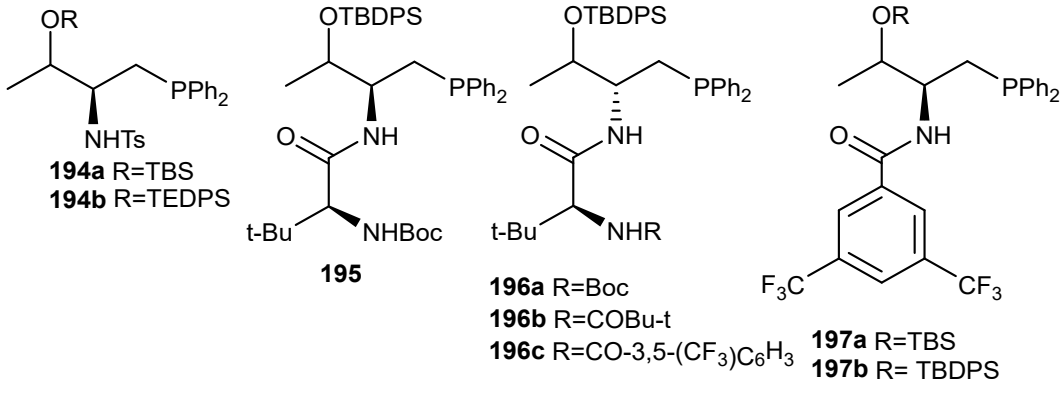
186a Ar = 3,5-$(Me_3Si)_2C_6H_3$,
186b Ar = 3,5-$(t\text{-}BuMe_2Si)_2C_6H_3$.

Метод был применен для синтеза оптически активных полипептидов с α,α-дизамещенными аминокислотами **190** и **193** (схема 50).

Алкилирование C^4-атома насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **198** эфирами бута-2,3-диеновой кислоты (**199**) катализируется различными фосфинами **194**–**197**, содержащими тризамещенный силиловый фрагмент [79].

Из них с высокими выходами и энантиомерной чистотой синтез 4,4-дизамещенных оксазолонов **200** катализирует фосфин **194b** (схема 51).

Установлено [19, 80], что органокатализаторы, синтезированные на основе пролинола **201**–**203**, можно применять для алкилирования C^4-атома



насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **205** α,β-ненасыщенными альдегидами **204** (схема 52).

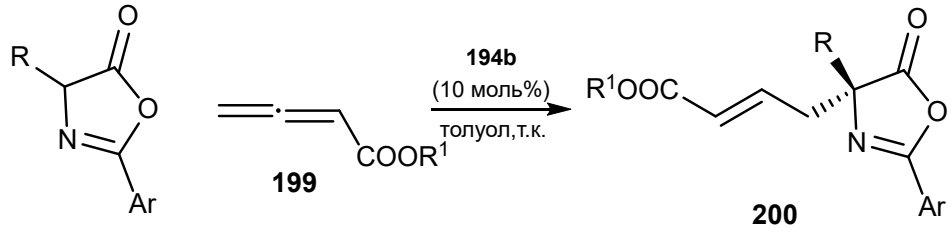
Отмечается, что процесс нуклеофильного присоединения насыщенных 4-замещенных 5(4*H*)-оксазолонов (**205**: R^3 = алкил-, арил-) к α,β-ненасыщенным альдегидам **204** в присутствии *трет*-бутилдиметилсилилового эфира (дифенил) пролинола (**201**) [80] и триметилсилилового эфира ди(3,5-трифторметилфенил)пролинола (**202**) [19] протекает с высокой энантиоселективностью и хорошими выходами (схема 52).

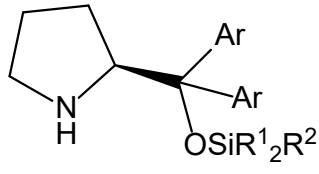
По данным [80], сравнительно хорошие результаты (44–79%) с участием катализаторов **201**–**203** получаются при проведении реакции Михаэля с применением катализатора **201** в толуоле при 0°C. Отмечается также, что на энантиоселективность влияет заместитель в положении 2 (R^2) 5(4*H*)-оксазолона (**205**). Предложен [19] механизм реакции, согласно которому α,β-ненасыщенный альдегид **204**, взаимодействуя с катализатором через интермедиат **207** и далее с нуклеофилом **205**, трансформируется в аддукт Михаэля **206** через промежуточное соединение **208** (схема 53).

В случае ненасыщенного 5(4*H*)-оксазолона, содержащего метильную группу при олефиновом фрагменте **209,** реакция с производными коричного альдегида **204** в присутствии органокатализаторов **201**–**203** приводит к образованию продукта реакции присоединения по Михаэлю **210** с высокой стереоселективностью (схема 54) [81].

При этом реакция осуществляется в присутствии основания (триэтил- или диизопропилэтиламина). Сравнительно высокие выходы соединений **210** с высокой стерео- и региоселективностью получены в случае применения катализатора **203**. Аналогичная реакция с участием 2,4-диенальдегида **211** протекает медленнее, но по выходам полу-

Схема 51

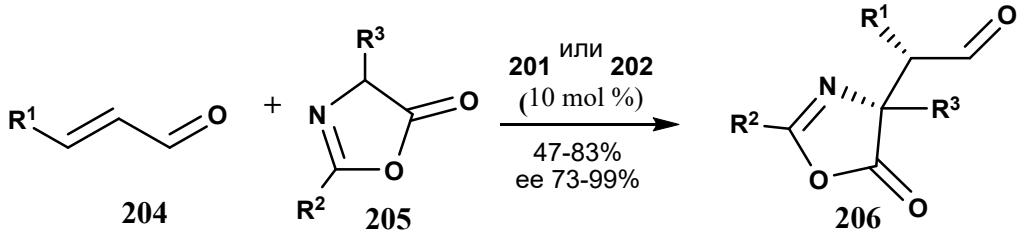




201-203

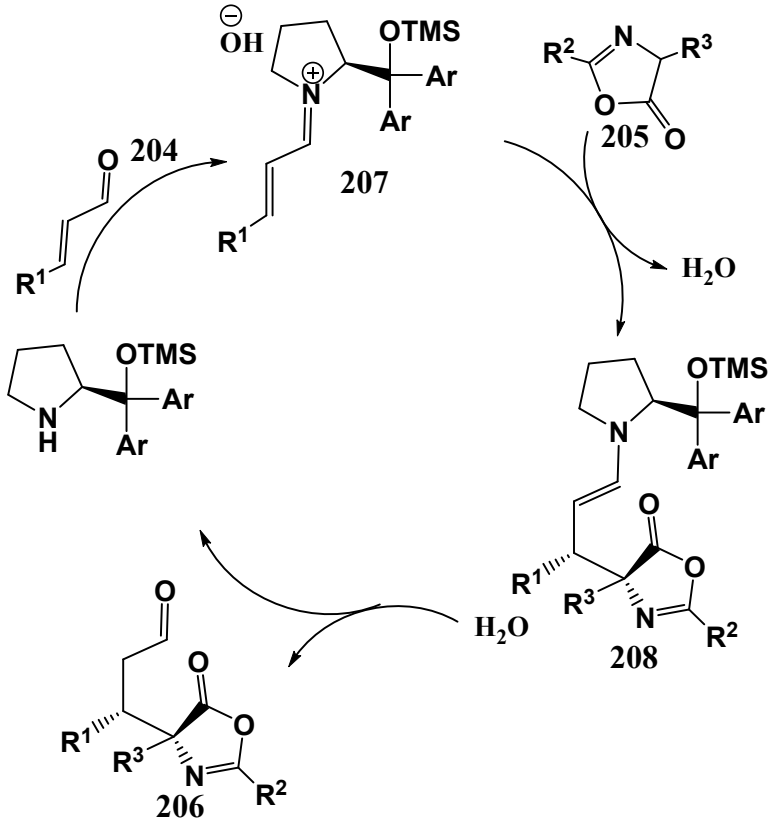
201. Ar= C_6H_5, R^1=R^2=Me;
202. Ar= C_6H_5, R^1=Me, R^2 = t-Bu;
203. Ar = 3,5-$(F_3C)_2C_6H_3$, R^1=R^2=Me;

Схема 52



R^1= Me, Et, Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, Ph,4-$MeOC_6H_4$, гексил,
R^2= Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, CH_2Ph,
R^3 = Me,*i*-Pr, *i*-Bu,CH_2CH_2SMe, Ph, CH_2Ph, CH_2-индолил.

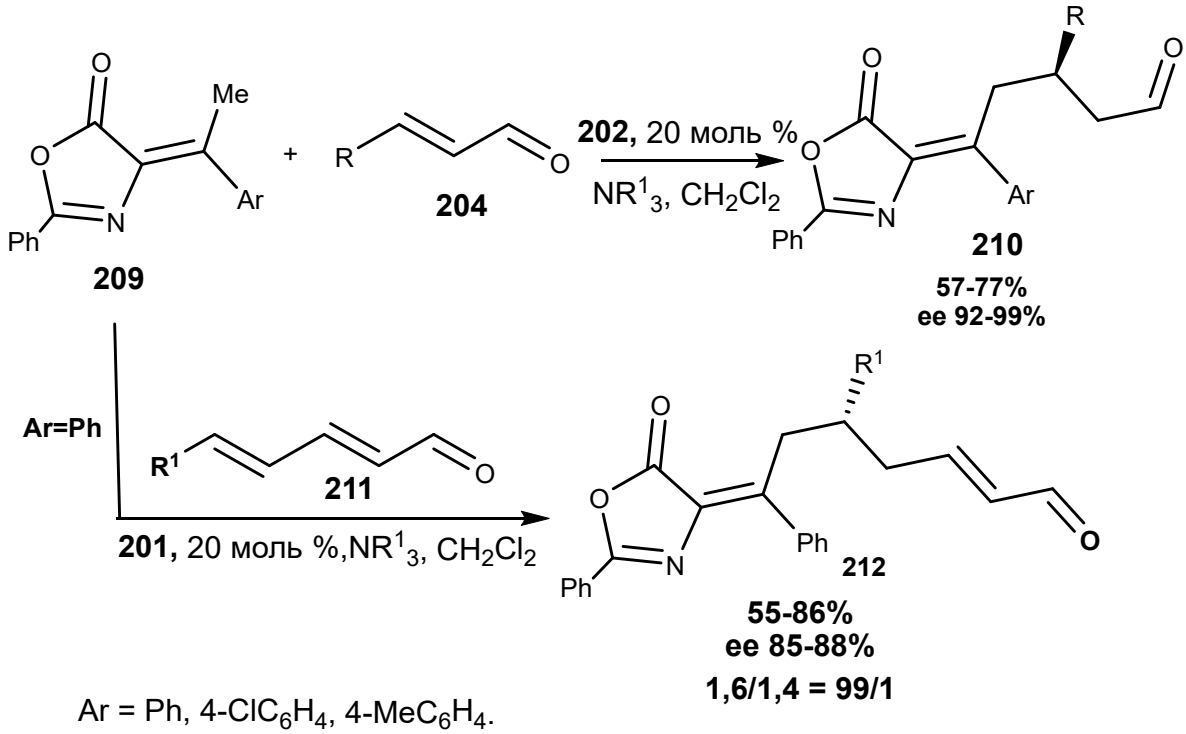
Схема 53



чаемых продуктов **212** не уступает продуктам, полученным реакцией с коричным альдегидом (схема 54). Однако при введении в положение 6 диеналя фенильной группы соединения **214** реакция протекала с низкой региоселективностью. В этом случае получена смесь продуктов 1,4- и 1,6-присоединения **215** и **216** соответственно (схема 55).

По данным [81], продукт 1,6-присоединения – (*R*,2*E*,7*Z*)-5-метил-7-(5-оксо-2-фенилоксазол-

Схема 54

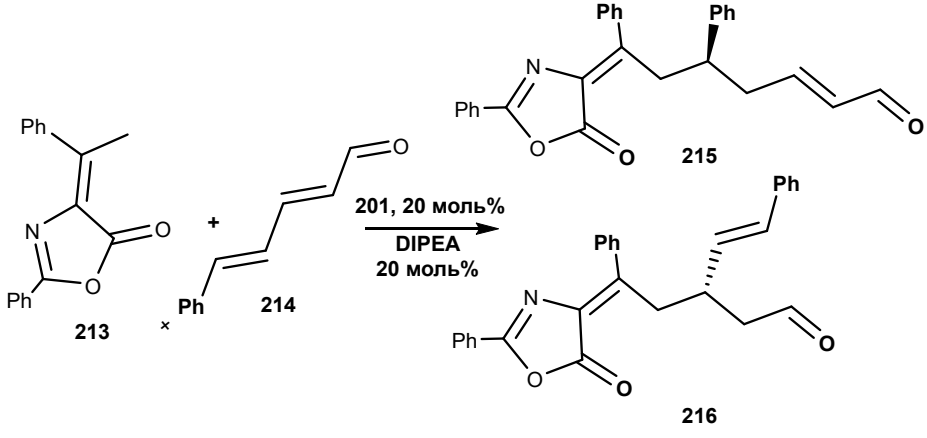


Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4.

R = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$.2-ClC_6H_4, 1-нафтил, фурил, н-пентил.

R^1 = CH_3, CH_2CH_3, $(CH_2)_5CH_3$.

Схема 55



4(5*H*)-илиден)-7-фенил-2-енальдегид (**217**) - подвергается эпоксилированию с пероксидом водорода и в зависимости от оптического изомера реагента **201** (*R*-**201a** или *S*-**201b**) приводит соответственно к изомеру **218a** или **218b** (схема 56).

Силиловый эфир **201** применяли [82] для катализа реакции Дильса-Альдера с участием ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **220** с гексадиеналем **219**. При этом образуются *C*-4,4-дизамещенные спирооксазолоны **221** с высокой энантиомерной чистотой (*ee* 96–99%) (схема 57).

Схема 56

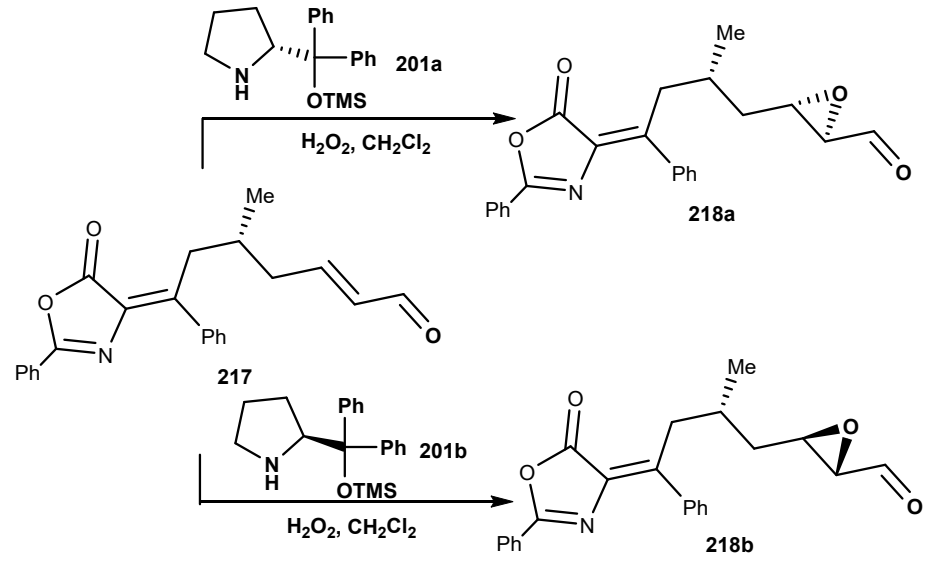
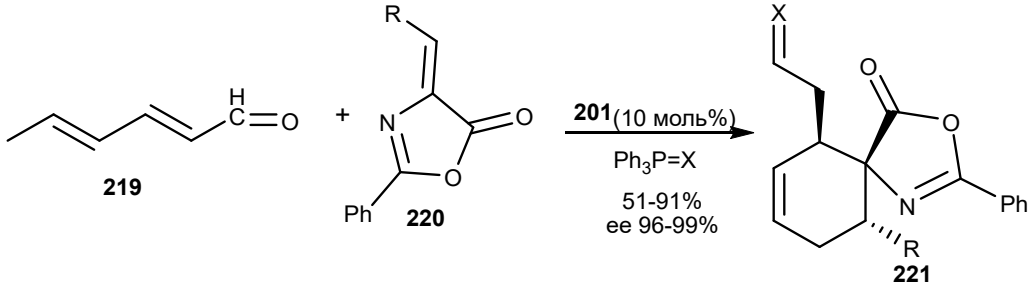


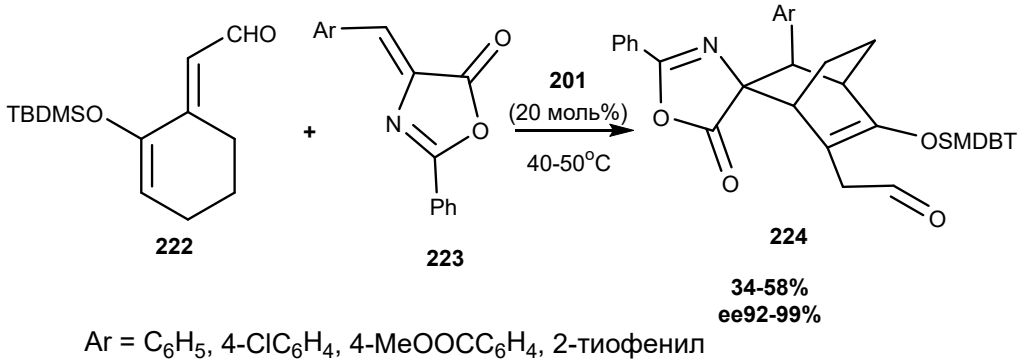
Схема 57



R= Ph, 4-MeC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 2-BrC_6H_4, 3,4-$OCH_2OC_6H_3$, 4-$MeOOCC_6H_4$, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 4-$O_2NC_6H_4$, 2-$O_2NC_6H_4$, 2-нафтил, 3-пиридил, 2-тиофенил,1-гептин.

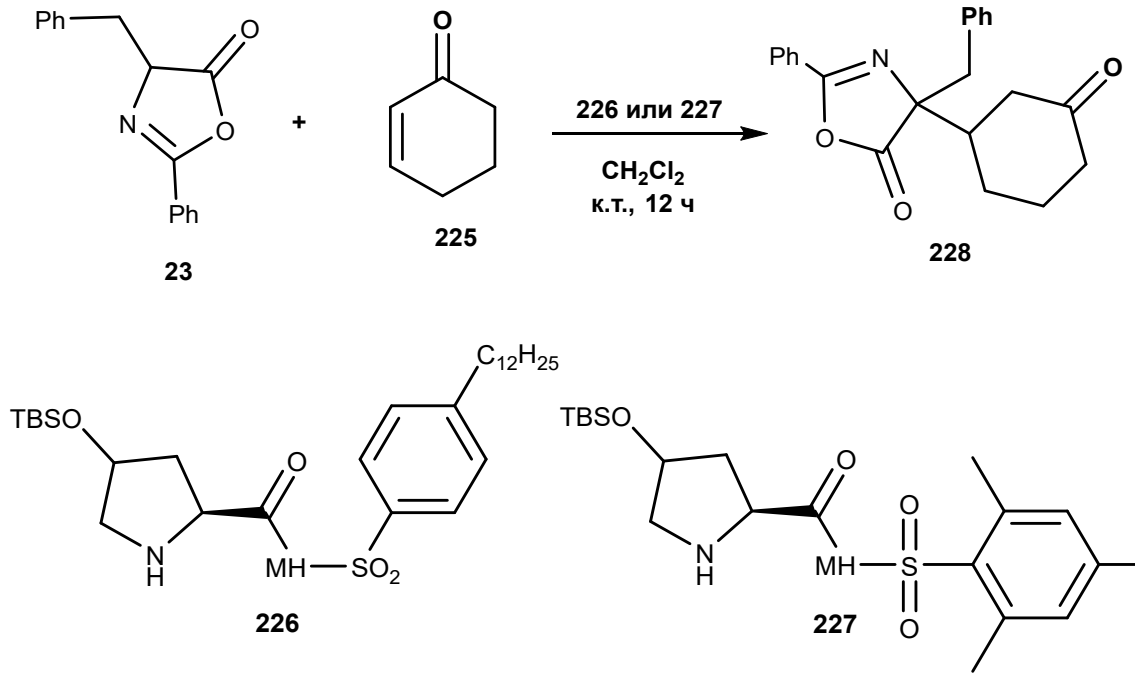
X= CH_2COOEt, CBr_2

Схема 58



Ar = C_6H_5, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOOCC_6H_4$, 2-тиофенил

Схема 59



В случае же циклического диена **222** реакция ненасыщенного 5(4*H*)-оксазолона **223** в присутствии катализатора **201** тоже приводит к образованию спироциклических продуктов **224** [83] с энантиомерным избытком до 99% (схема 58).

Применение силилированных амидов оксипролинов **226** и **227** в качестве катализаторов реакции присоединения насыщенного 5(4*H*)-оксазолона **23** к циклогексенону **225** приводит к аддукту реакции Михаэля **228** с низкой энантиоселективностью (схема 59) [84].

Установлено [85], что 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)оксо)(6-метоксихинолин-4-ил)метил)-5-винилхинуклидин (**231**) катализирует реакцию (*Z*)-2-фенил-4-(1-фенилэтилиден)-5(4*H*)-оксазолона (**229**) с метиловым эфиром 2-(((*трет*-бутилокси)фенил)метил)акриловой кислоты (**230**) (схема 60). При этом выход оксазолона **233** составляет 55% с соотношением пространственных *Z*-/*E*-изомеров 3 : 1 соответственно.

Катализаторы **231** [86] и серебряная соль **232** [87] были использованы также для органокаталического энантиоселективного присоединения насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **234** к *N*-тозилальдиминам **235** (схема 61).

В результате получены 4,4-дизамещенные 5(4*H*)-оксазолоны **236** с высокой энантиомерной чистотой, которые при гидролизе образуют оптически активные α,β-диаминокислоты **237**.

В некоторых превращениях 5(4*H*)-оксазолонов в качестве этерифицирующего агента был применен триметилсилилдиазометан ($TMSCHN_2$) (схемы 62–64) [88–94] .

Литий- и натрийгексаметилдисилазаны применяли в качестве оснований в катализируемом палладием регио- и диастереоселективном аллиловом алкилировании с участием насыщенных 5(4*H*)-оксазолонов [95].

Взаимодействие 2-(*n*-метоксифенил)-4-фенил-5(4*H*)-оксазолона (**238**) с дифенилэтанолом (**239**) в присутствии бис-трифенилсилилдинафтофосфорной кислоты (**168**) приводит к образованию дифенилэтилового эфира **240** с выходом 57% [96] (схема 65).

По данным [97], SiO_2 тоже способствует раскрытию цикла насыщенного 5(4*H*)-оксазолона в метаноле.

По данным [98], катализатор на основе алкалоида цинхона **242** способствует образованию тиоэфиров *N*-замещенных аминокислот **243** (схема 66) из оксазолона **241** и меркаптана. В этом случае, несмотря на высокие выходы, тиоэфиры **243** получаются с низкой оптической чистотой (*ee* 0–8 %).

Схема 60

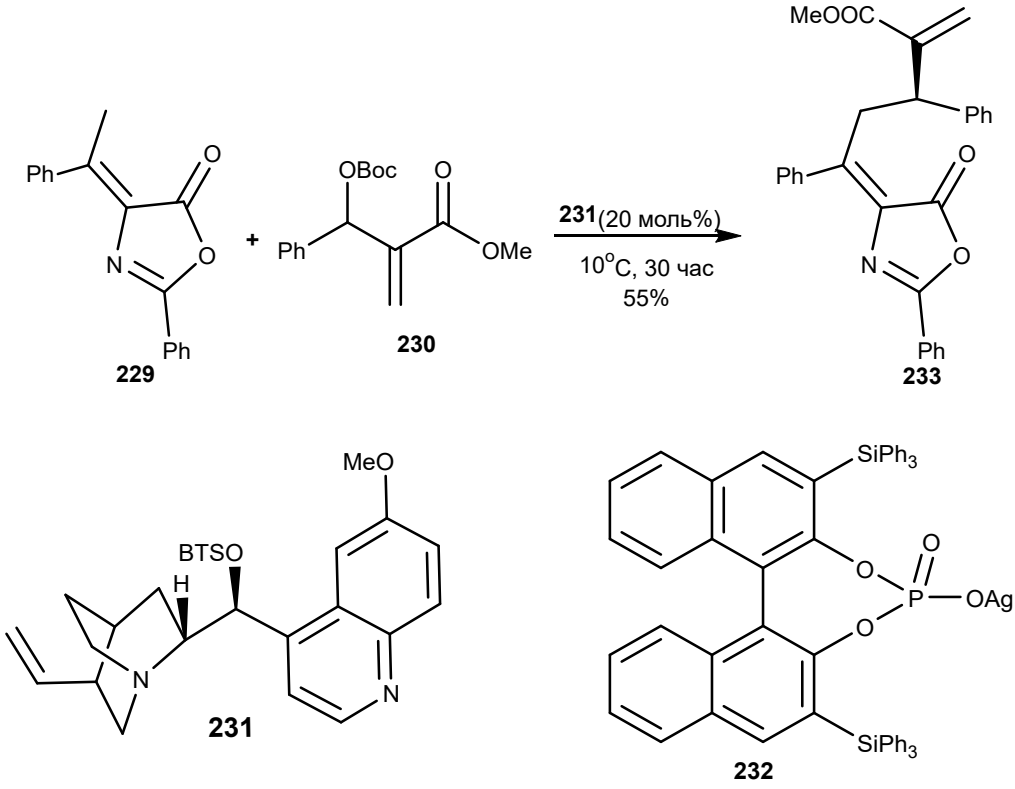
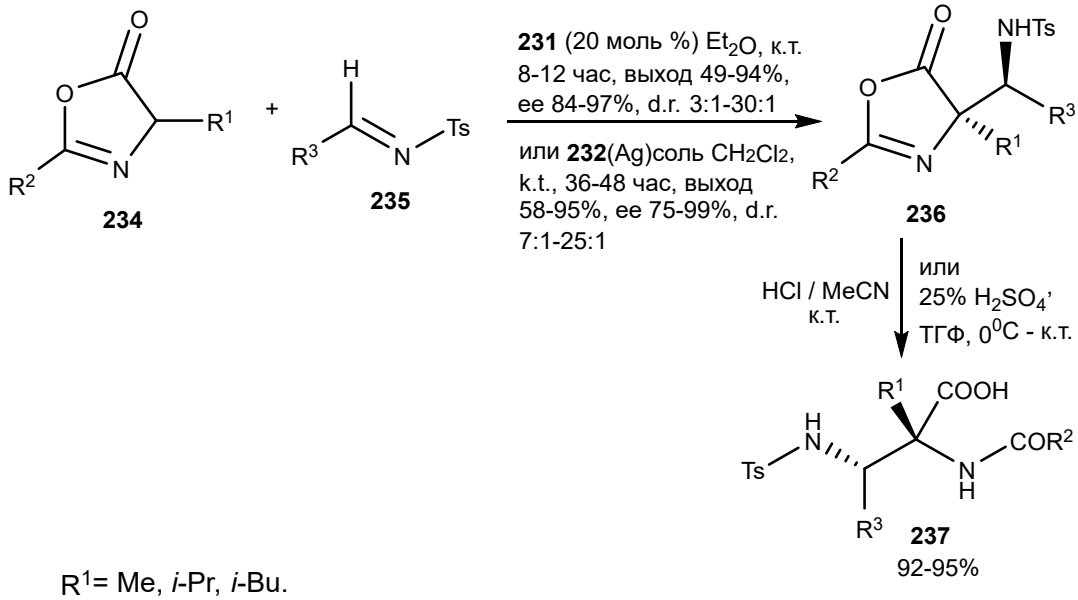


Схема 61



R^1= Me, *i*-Pr, *i*-Bu.

R^2= Ph, 2-F-C_6H_4, 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-BrC_6H_4, 4-BrC_6H_4,4-$O_2NC_6H_4$,

R^3= Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 2-$MeOC_6H_4$, 4-FC_6H_4, 2-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4,3-C_6H_4, 2-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-$O_2NC_6H_4$, 2-нафтил, n-Pr.

Схема 62

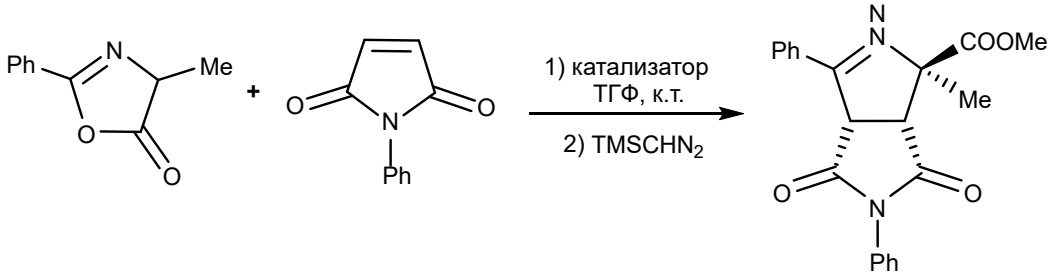


Схема 63

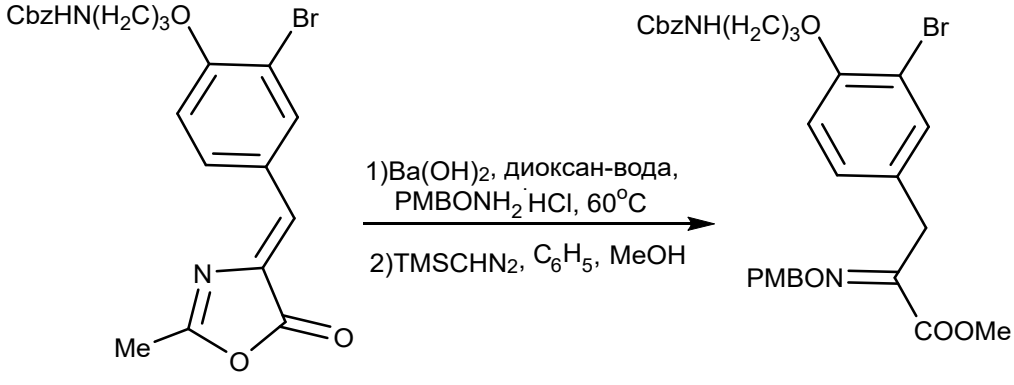


Схема 64

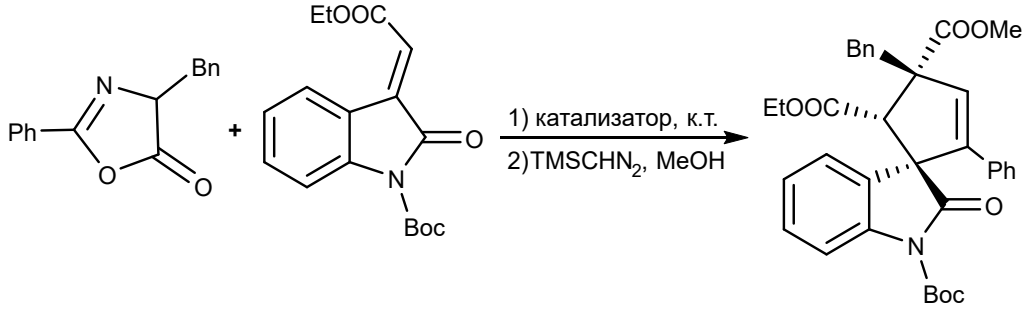


Схема 65

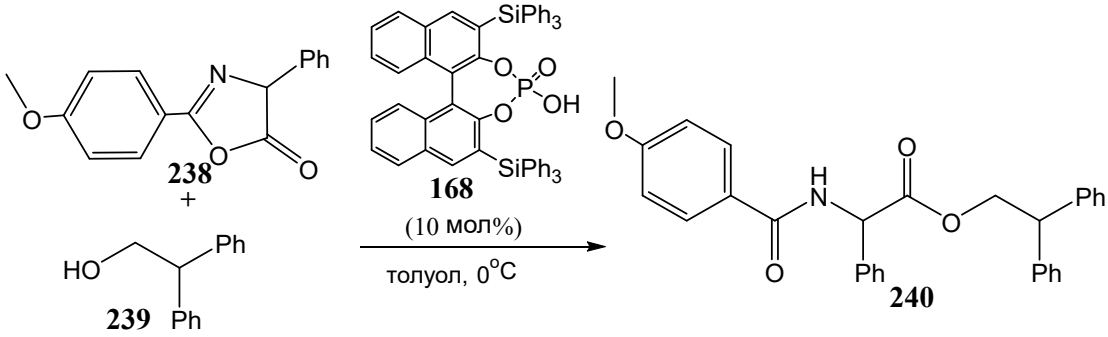
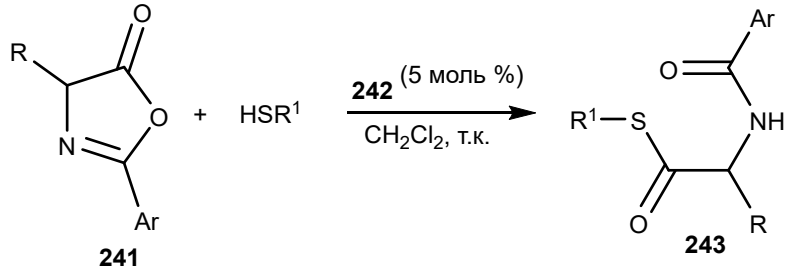
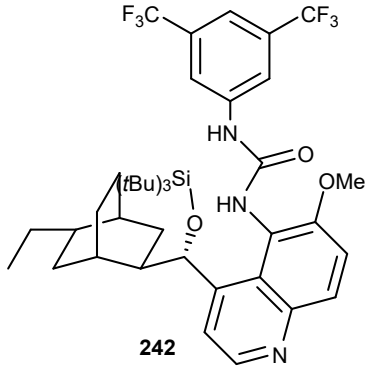


Схема 66



Ar = Ph, 2-фурил
R= Me, *i*-Pr.
R^1= 4-t-Bu$C_6H_4CH_2$, o-C_6H_{11}.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакции как насыщенных, так и ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов с участием кремнийорганических реагентов представляют большой интерес при создании различных классов веществ. Методы на основе этих взаимодействий находят широкое применение в синтезе биологически активных и природных соединений и служат в качестве альтернативного подхода для создания целевых продуктов с высокими выходами и стереоселективностью, например, 4-имидазолонов или α,α-дизамещенных α-аминокислот.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Топузян Виген Оникович,
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1721-1993

Оганесян Армен Арамович,
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0879-6800

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paddibhotla S., Jayakumar S., Tepe J.J. *Org. Lett.,* **2002**, *4*, 3533–3535. doi 10.1021/o1026703y
2. Paddibhotla S., Tepe J.J. *Synthesis*, **2003**, 1433–1440. doi 10.1055/s-2003-40196.
3. Sharma V., Tepe J.J. *Org. Lett.,* **2005**, *7*, 5091–5094. doi 10.1021/o1052118w
4. Kahlon D.K., Lansdell T.A., Fisk J.S., Hupp C.D., Friebe T.L., Hovde S., Jones A.D., Dyer R.D., Henry R.W., Tepe J.J. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 1302–1309. doi 10.1021/jm8013162
5. Kahlon D.K., Lansdell T.A., Fisk J.S., Tepe J.J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 3093–3103. doi 10.1016/bmc.2009.03.002
6. Fisk J.S., Mosey R.A., Tepe J.J. *Chem. Soc .Rev.*, **2007**, *36*, 1432–1440. doi: 10.1039/B511113G
7. US Patent No: US 6,878,735 B2, 04.12.**2005**, Tepe J.J., Lansing E., Paddibhotla S. Multi-substituted imidazolines and method of use thereof.

8. Sharma V., Peddibhotla S., Tepe J.J., *Chem. Biol.*, **2004**, *11*, 1689–1699. doi 10.1016/j.chembiol.2004.10.006
9. Azevedo L.M., Lansdell T.A., Ludwig J.R., Mosey R.A., Woloch D.K., Cogan D.P., Patten G.P., Kuszpit M.R., Fisk J.S., Tepe J.J. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 5974–5978. doi 10.1021/jm400235r
10. Njomen E., Osmulski P.A., Jones C., Gaczynska M.E., Tepe J.J. *Biochemistry*, **2018**, *57*, 4214–4224. doi 10.1021/acs.biochem.8b00579
11. Lansdell T.A., Hurchla M.A., Xiang J., Hovde S., Weilbaecher K.N., Henry R.W., Tepe J.J. *ACS Chem. Biol.*, **2012**, *8*, 578–587. doi 10.1021/cb300568r
12. Qu K., Fisk J.S., Tepe J.J. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 4840-4842. doi 10.1016/j.tetlet.2011.07.022
13. Zhao H.-W., Liu Y.-Y., Zhao Y.-D., Pang H.-L., Chen X.-Q., Song X.-Q., Tian T., Li B. Yang Z., Du J., Feng N.-N. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 26–29. doi 10.1021/acs.orglett.6b03206
14. Zhao H.-W., Du J., Guo J.-M., Feng N.-N., Wang L.-R., Ding W.-Q., Song X.-Q. *Chem. Commun.*, **2018** *54*, 9178–9181. doi: 10.1039/c8cc04584d
15. Fritschi S.P., Linden A., Heimgartner H., *Helv. Chim. Acta*, **2016**, *99*, 1–16. doi 10.1002/hlca.201600023
16. Zhao H.-W., Liu Y.-Y., Zhao Y.-D., Feng N.-N., Du J., Song X.-Q., Pang H.-L., Chen X.-Q. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 341–346. doi 10.1002/ejoc.201701496
17. Markl G., Dorfmeister G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4419–4422. doi 10.1016/S0040-4039(00)84967-9
18. Markl G., Dorfmeister G. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1089–1092. doi 10.1016/S0040-4039(00)95918-5
19. Cabrera S., Reyes E., Aleman J., Milelli A., Kobbelgaard S., Jorgensen K.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12031–12037. doi 10.1021/ja804567h
20. Weber M., Jautze S., Frey W., Peters R. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 14792–14804. doi 10.1002/chem.201202455
21. Weber M, Jautze S., Frey W., Peters R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132,* 12222–12225. doi 10.1021/ja106088v
22. Weber M., Frey W., Peters R. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 1443–1449. doi 10.1002/adsc.201200085
23. Hoppe D, *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 2185–2193. doi 10.1002/jlac.197619761206
24. Takagaki H., Tanabe Sh., Asaoka M., Takei H. *Chem. Lett.*, **1979**, *8*, 347–350. doi 10.1246/cl.1979.347
25. Hassaner A., Ficher B., *Tetrahedron*, **1989**, *45,* 3535–3546. doi 10.1016/s0040-4020(01)81032-2
26. Takagaki H., Yasuda N., Asaoka M., Takei H. *Chem. Lett.*, **1979**, *8*, 183–186. doi 10.1246/cb.1979.183
27. Lott R.S., Breitholle E.G., Stammer C.H. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1151–1153. doi 10.1021/jo01294a046
28. Huang Y., Walji A.M., Larsen C.H., MacMillan D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15051–15053. doi 10.1021/ja055545d
29. Wilde R.G. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2027–2030. doi 10.1016/S0040-4039(00)87825-9
30. Trost B.M., Ariza X., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10727–10737. doi 10.1021/ja992754n
31. Trost B.M., Lee C.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6818–6819. doi 10.1021/ja981141s
32. Trost M.B., Lee Ch., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 12191–12201. doi 10.1021/ja0118338
33. Sofia M.J., Chakravarty P.K., Katzenellenbogen J.A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3318–3325. doi 10.1021/jo00167a032
34. Yamada K., Kurokawa T., Tokuyama H., Fukuyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6630–6631. doi 10.1021/ja035303i
35. Finkbeiner P., Weckenmann N.M., Nachtsheim B.J. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1326–1329. doi 10.1021/ol500053c
36. Kamlar M., Cisarova I., Vesely J. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 2484–2489. doi 10.1039/c4OB02625
37. Yu X.-Y., Chen J.R., Wei Q., Cheng H.G., Liu Z.-Ch., Xiao W.-J. *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 6774–6778. doi 10.1002/chem.201601227
38. Badiola E., Fiser B., Gomez-Bengoa E., Mielgo A., Olaizola I., Urruzuno I., Garsia J.M., Odriozola J.M.,Razkin J., Oiarbide M., Palomo C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 17869–17881. doi 10.1021/ja510603w

39. Hashimoto M., Terashima Sh. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9409–9412. doi 10.1016/S0040-4039(00)78556-X

40. Hashimoto M., Terashima Sh. *Chem. Commun.*, **1998**, *47*, 59–64. doi:10.3987/COM-97-S(N)2

41. Hashimoto M., Matsumoto M., Terashima Sh. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3041–3062. doi 10.1016/S0040-4020(03)00378-8

42. Hashimoto M., Sugiura M., Terashima Sh. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3063–3087. doi 10.1016/S0040-4020(03)00379-X

43. Aleman J., Milelli A., Cabrera S., Reyes E., Jorgensen K.A. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14,* 10958–10966. doi 10.1002/chem.200802030

44. Zhao W., Fink D.M., Labutta C.A., Radosevich A.T. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3090–3093. doi 10.1021/ol401276b

45. Qiao B, Liu X, Duan S., Yan L., Jiang Z., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 672–675. doi 10.1021/ol403303k

46. Alba A-N.R., Rios R. *Chem. Asi. J.*, **2011**, *6*, 720–734. doi 10.1002/asia.201000636

47. Choi Y.S., Park S., Park Y.S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2539–2546. doi 10.1002/ejoc.201600201

48. Dziegielewski M., Hejmanowska J., Albrecht L. *Synthesis*, **2014**, *46*, 3233–3238. doi 10.1055/s-0034-1378997

49. Weber M., Frey W., Peters R. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19,* 8342–8351. doi 10.1002/chem.201300224

50. Streurer M., Jensen K.L., Worgull D., Jorgensen K.A. *Chem Eur. J.*, **2012**, *18*, 76–79.

51. doi 10.1002/chem.201103502

52. Kraus G.A., Yu F. *Synthetic Communicat.*, **1989**, *19*, 2401–2407. doi 10.1080/00397918908052640

53. Topuzyan V.O., Arutyunyan L.G., Oganesyan A.A. *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, *43*, 868–871. doi 10.1134/S1070428007060127

54. Топузян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. *ЖОрХ*, **2018**, *54*, 1355–1363. [Topuzyan V.O., Kazoyan V.M., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Galstyan L.Kh., *Russ. J. Org. Chem.*, **2018**, 54, 9, 1369–1377.] doi 10.1134/S1070428018090178

55. Топузян В.О., Казоян В.М. *Докл. НАН Армении*, **2018**, 118, 3, 268–272.

56. Топузян В.О., Оганесян А.А., Казоян В.М., Алексанян Е.Р., *Докл. НАН Армении*, **2019**, *119*, 162–170. Elib.sci.am/2019_2/09_2_2019.pdf.

57. Топузян Ж.О., Оганесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С. *ЖОрХ*, **2022**, *58*, 706–717. [Topuzyan V.O., Oganesyan A.A., Makichyan A.T., Unanayan L.S. *Russ. J. Org. Chem.*, **2022**, *55*, 959–967.] doi 10.31857/S0514749222070035

58. Оганесян А.А., Макичян А.Т., Алексанян Е.Р., Топузян В.О., *Арм. хим. ж.*, **2022**, *75*, 203–212. doi 10.54503/0515-9628-2022.75.2-203

59. Топузян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А., *ЖОрХ*, **2004**, *40,* 1692–1694. [Topuzyan V.O., Oganesyan A.A., Panosyan G.A. *Russ. J. Org. Chem.*, **2004**, *40*, 1644–1646.] doi 10.1007/s11178-005-0072-7

60. Топузян В.О., Казоян В.М., Унанян Л.С., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Макичян А.Т. *Хим. ж. Арм.*, **2019**, *72*, 159–175. arar.sci.am/dlibra/publication/206503/edition/187889/content.

61. Tripathy P.K., Mukerjee A.K. *Synthesis*, **1985**, 285–288. doi 10.1055/s-1985-31179

62. Muselli M., Colombeau L., Hedouin J., Hoarau C.H., Bischoff L. *Synlett*, **2016**, *27*, 2819–2825. doi 10.1055/s-0035-1562524

63. Collado S., Pueyo A., Baudequin Ch., Bischoff L., Jimenez A.-I., Cativiela C., Hoarau Ch., Urriolabeitia P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 6158–6166. doi 10.1002/ejoc.201800966

64. Topuzyan V.O., Tosunyan S.R., Aleksanyan E.R., Hakobyan E.A., Hovhannisyan N.A., Makichyan A.T., Shahkhatuni A.A., Hovhannisyan A.A. *Russ. J. Gen. Chem.*, **2023**, 93, 10, 2523–2533. doi 10.1134/S1070363223100079

65. El Mkadmi M., Lazraq M., Kerbal A., Escudie J., Couret C., Ranaivonjatovo H. Phospourus, Sulfur Silicon, **1998**, 134, 1, 151–169. doi 10.1080/10426509808545459

66. Furuyama T., Tang J., Wu Z.-Y., Chen J.-Z., Kobayashi N., Zhang J.-L. *Inorg. Chem. Front.*, **2015**, *2*, 671–677. doi 10.1039/C5QI00054H

67. Ning Y., Jin G.-Q, Zhang J.-L. *Acc. Chem. Res.*, **2019**, *52*, 2620–2633. doi 10.1021/acs.accounts.9b00119

68. Avenoza A., Busto J.H., Cativiela C., Peregrina J.M. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12989–12998. doi 10.1016/S0040-4020(01)81218-7

69. Avenoza A., Cativiela C., Busto J.H., Peregrina J,M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7123–7126. doi 10.1016/S0040-4039(95)01414-D

70. Ortuno R.M., Ibarzo J. Alvarez-Larena A., Piniella J.F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4059–4062. doi 10.1016/S0040-4039(96)00732-0

71. Ortano R.M., Ibarzo J.,d`Angelo J., Dumas F., Alverez-Larena A., Piniella J.F. *Tetrahedron Asymm.*,**1996**, *7*, 127–138. doi 10.1016/0957-4166(95)00429-7

72. Avenoza A., Busto J.H., Paris M., Peregrina J.M., Cativiela C. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 1099–1110. doi 10.1002/jhet.5570340402

73. Rodriguez-Garcia C., Ibarzo J., Alverez-Larena A., Branchadell V., Oliva A., Ortuno M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1025–1034. doi 10.1016/S0040-4020(00)01061-9

74. AvenozaA., Busto J.H., Cataviela C., Peregrina J.M. *Synthesis*, **1998**, 1335–1338. doi 10.1015/s-1998-6096

75. Gil A.M., Buñuel E., Cativiela C., *Arkivoc*, **2005**, (ix) 90–103. doi 10.3998/ark.5550190.0006.910

76. Izumi S.,Kobayashi Y., Takemoto Y. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 696–699. doi 10.1021/acs.orglett.5b03666.

77. Yan J., Chen M., Sung H. H-Y., Williams I. D., Sun J. *Chem. Asian J.*, **2018**, *13*, 2440–2444. doi 10.1002/asia.201800569

78. Jiang J., Qing J., Gong L.-Z. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 7031–7034. doi 10.1002/chem.200900814

79. Uraguchi D., Asai Y., Ooi T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 733–737. doi 10.1002/anie.200803661

80. Wang T., Yu Z., Hoon Ding Long, Phee C.Y., Lan Y., Lu Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *138*, 265–271. doi 10.1021/jacs.5b10524

81. Hayashi Y., Obi K., Ohta Y., Okumura D., Ishikawa H. *Chem. Asian J.*, **2009**, *4*, 246–249. doi 10.1002/asia.200800394

82. Dell'Amico L., Albrecht L., Naicker T., Poulsen P.H., Jorgensen K.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8063–8070. doi 10.1021/ja4029928

83. Jiang H., Gschwend B., Albrecht L., Hansen S.G., Jorgensen K.A. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 9032–9036. doi 10.1002/chem.201101539

84. Halskov K.S., Johansen K., Davis R.L., Steurer D.M., Jensen F., Jorgensen K.A. *J. Am., Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 12943–12946. doi 10.1021/ja3068269

85. Wang Ch-M., Xiao J-A., Wang J., Wang Sh-Sh., Deng Z-X., Yang H. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 8001–8008. doi 10.1021/acs.joc.6b01356

86. Zhao Sh., Zhao Y.-Y., Lin J-B., Xie T., Liang Y-M., Xu P-F. *Org.Lett.*, **2015**, *17*, 3206–3209. doi g/10.1021/acs.orglett.5b01066

87. Liu X., Deng L., Jiang X., Yan W., Liu Ch., Wang R. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 876–879. doi 10.1o21/ol902916s

88. Shi Sh.-H, Huang F.-P., Zhu P., Dong Z.-W., Hui X.-P. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2010–2013. doi 10.1021/ol300510b

89. Melhado A.D., Luparia M., Toste F.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12638–12639. doi 10.1021/ja074824t

90. Melhado A.D., Amarante G.W., Wang Z.J., Luparia M., Toste F.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 3517–3527. doi 10.1021/ja1095045

91. Martin-rodriges M., Najera C., Sansano J.M. *Synlett*, **2012**, *23*, 62–65. doi 10.1055/s-0030-1260334

92. Martin-rodriges M., Castello L.M., Najera C., Sansano J.M., Larranaga O., de Cozar A., Cossio F.P. *Beilstein J. Org. Chem*, **2013**, *9*, 2422–2433. doi 10.3762/bjoc.9.280

93. Zhu G., Yang F., Balachandran R., Hook P., Vallee R.B., Curran D.P., Day B.W. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2063–2076. doi 10.1021/jm051030l

94. Zhang Z., Sun W., Zhu G., Yang J., Zhang M., Hong L., Wang R. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 1377–1380. doi 10.1039/c5cc08989a

95. Sun W., Zhu G., Wu Ch., Li G., Hong L., Wang R. *Angew. Chem.*, **2013**, *125*, 8795–8799. doi 10.1002/ange.201302831

96. Kawatsura M., Ikeda D., Ishii T., Komatsu Y., Uenishi J. *Synlett*, **2006**, 2435–2438. doi 10.1055/s-2006-950400

97. Wang Ch., Luo H.-W., Gong L.-Z. *Synlett*, **2011**, 992–994. doi 10.1055/s-0030-1259711

98. Nguyen H.V., Butler C.D., Richards Ch. J. *Org. Lett.*, **2006** *8*, 769–772. doi: 10.1021/ol053050n

99. Palacio C., Conno S.J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *2013,* 5398–5413. doi 10.1002/ejoc.201300451

Reactions of 5(4*H*)-Oxazolones Involving Organosilone Reagents

V. O. Topuzyan* and A.A. Hovannesyan

Institute of Fine Organic Chemistry of the Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia Republic of Armenia, Yerevan, ave. Azatutyan, 26
**e-mail: vtop@web.am*

Received December 27, 2023; revised February 6, 2024; accepted February 8, 2024

The review summarizes, systematizes and analyzes published literature data concerning the reactions of saturated and unsaturated 5(4*H*)-oxazolones with various organosilicon reagents. Examples of the preparation of heterocyclic compounds, 4,4-disubstituted 5(4H)-oxazolones, α,α-disubstituted α-amino acids and their esters using these reactions are considered. For some processes, transformation mechanisms are given. Examples of the synthesis of biologically active and natural compounds based on reactions involving 5(4H)-oxazolones and organosilicon reagents are presented.

Keywords: saturated 5(4H)-oxazolones, unsaturated 5(4H)-oxazolones, organosilicon reagents, organocatalysts, heterocyclic compounds, α,α-disubstituted amino acids

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 605–613

УДК 547-4

3-БРОММЕТИЛ-5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСААДАМАНТАН-1-ОЛ В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

© 2024 г. Е. А. Ивлева*, Ю. Э. Хатмуллина, М. С. Заборская, Е. В. Симатова, Д. А. Базарова, Ю. Н. Климочкин

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

Поступила в редакцию 03.07.2023 г.
После доработки 14.07.2023 г.
Принята к публикации 16.07.2023 г.

Проведены реакции 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола с различными нуклеофилами, в результате которых синтезирован ряд новых производных 2-оксаадамантанового ряда. Полученные соединения могут быть рассмотрены в качестве исходных в направленном синтезе веществ с потенциальной биологической активностью.

Ключевые слова: 2-оксаадамантан, нуклеофилы, химические свойства, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749224050034 **EDN:** RDLXZT

ВВЕДЕНИЕ

Адамантан занимает особое место среди каркасных соединений. Не иссякает интерес не только к исследованию аспектов прикладного значения производных каркасного строения [1–13], но и к разработке методов синтеза полифункциональных производных адамантана [14–22].

В последние годы отмечается рост числа исследований, посвященных разработке методов получения, химическим свойствам и применению производных 2-оксаадамантана. Из-за малой синтетической доступности химические свойства 2-оксаадамантана и его производных изучены недостаточно. Например, в литературе имеются сведения об участии незамещенного 2-оксаадамантана в реакциях бромирования [23–25], окисления [23] и комплексообразования [26]. Лучше изучены химические свойства бром- и гидроксипроизводных 2-оксаадамантанового ряда. На их основе синтезированы амины [27, 28], ациламинопроизводные [25], арилпроизводные [29], 2-оксаадамантилмочевины [30] и некоторые другие производные [31–38]. Описаны методы синтеза полифункциональных соединений на основе реакций кетонов 2-оксаадамантанового ряда [39–41]. Некоторые из 2-оксаадамантанов выступают в качестве исходных соединений при получении гупринов [40, 42–45], конформационно-жестких краун-эфиров [46] и криптандов [47]. Имеются сведения о возможном использовании полинитропроизводного 2-оксаадамантанового ряда в качестве термостабильного взрывчатого вещества [48].

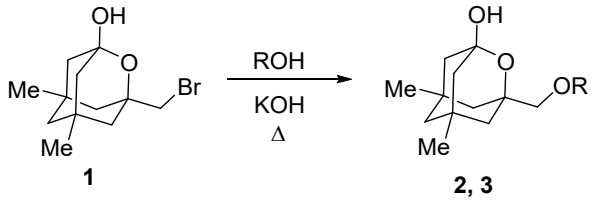
Ранее мы подробно рассмотрели возможные методы построения системы 2-оксаадамантана, предложили новый подход к синтезу его производных [49, 50] и изучили их превращения в среде серной кислоты [51]. Настоящая работа посвящена изучению химических свойств производных 3-бромметил-2-оксаадамантан-1-олов в реакциях нуклеофильного замещения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве объекта исследования использовали 5,7-диметил-3-бромметил-2-оксаадамантан-1-ол (**1**), синтез которого описан ранее [50]. Реакции нуклеофильного замещения субстрата **1** проводили в присутствии основания. Синтез спирта **2** осуществляли в результате длительного кипячения в водном ТГФ в присутствии КОН. Продукт **2** выделили с выходом 86% после перекристаллизации из гексана. Аналогично был получен 5,7-диметил-3-бутоксиметил-2-оксаадамантанол-1 (**3**) с выходом 72% после очистки методом колоночной хроматографии (схема 1).

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **2** протон ОН группы, непосредственно связанной с каркасом адамантана, проявляется при 5.88 м.д., протон ОН группы гидроксиметильного фрагмента – в виде

Схема 1



R = H (**2**), *н*-C_4H_9 (**3**).

триплета с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 6 Гц в области 4.46 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с гидроксильной группой, проявляется при 95.4 м.д. Метиленовый атом углерода, соединяющий каркас и гидроксильную группу, проявляется при 69.0 м.д.

плетов, один из которых проявляется в области 3.43 м.д., а другой в области 1.53 м.д. с КССВ 6.6 Гц. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с гидроксильной группой, проявляется при 96.1 м.д.

Гидрохлорид (5,7-диметил-3-гидрокси-2-оксаадамант-1-ил)метанамина (**4**) получали взаимодействием субстрата **1** с 25%-ным водным раствором аммиака в запаянной ампуле при температуре 85°C в течение 24 ч с последующим пропусканием тока сухого хлороводорода. В ходе реакции образуется продукт двойного алкилирования **5**. Соединения **4** и **5** получены с выходами 41 и 17% соответственно (схема 2). В спектре ЯМР ^{1}H соединения **4** присутствует сигнал протонированной аминогруппы при 8.01 м.д. в виде синглета. В спектре ЯМР ^{13}C четвертичный атом углерода, связанный с аминометильной группой, проявляется при 73.6 м.д. Метиленовый атом углерода, соединяющий каркас и аминогруппу, проявляется при 48.3 м.д. В спектре

Схема 2

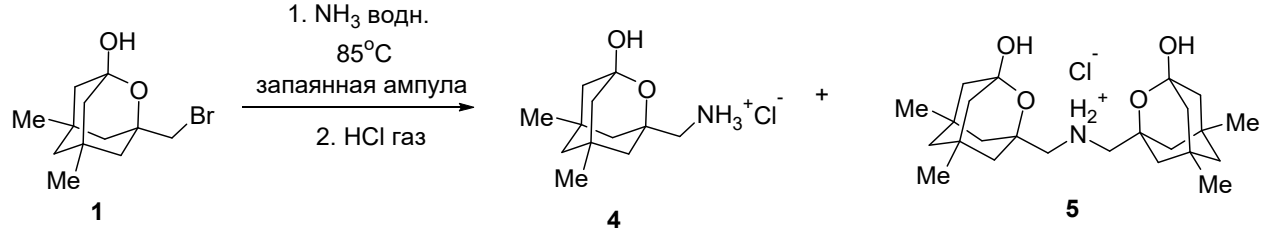
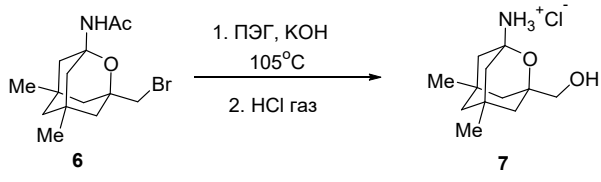


Схема 3

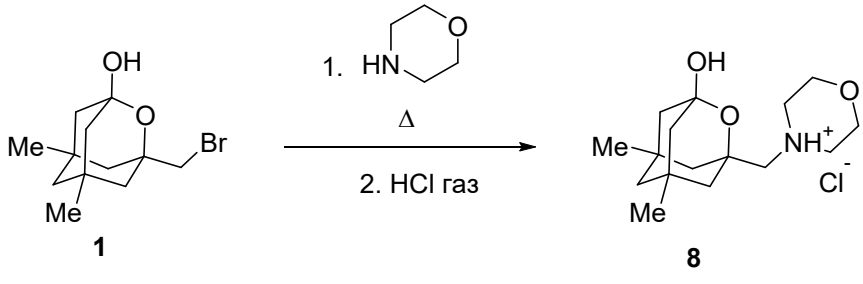


В спектре ЯМР ^{1}H соединения **3** наблюдаются сигнал протона гидроксильной группы при 3.69 м.д. в виде синглета, а также протонов метиленовых звеньев бутоксиметильной группы в виде три-

ЯМР продукта **5** сигнал протонированной аминогруппы проявляется при 8.22 м.д. в виде уширенного синглета.

Из *N*-[3-(бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантил)ацетамида (**6**) [51] щелочным гидролизом в среде полиэтиленгликоля получили гидрохлорид 1-амино-3-гидроксиметил-5,7-диметил-2-оксаадамантана (**7**). Реакцию проводили при 105°C в течение 25 ч. Выход продукта **7** после перекристаллизации из смеси диоксан–толуол составил 32 % (схема 3). В спектре ЯМР ^{1}H сигнал протонированной аминогруппы проявляется в виде синглета при 8.87 м.д., сигнал протона OH группы резонирует при 3.52 м.д. в виде синглета. В спектре ЯМР ^{13}C

Схема 4



сигнал четвертичного атома углерода, связанного с протонированной аминогруппой, проявляется при 83.2 м.д.

При взаимодействии исходного субстрата **1** с морфолином образуется 3-(4-морфолинил)метил-2-оксаадамантанол-1, который выделяли в виде гидрохлорида (**8**). Реакцию проводили при длительном кипячении (схема 4).

В спектре ЯМР ^{1}H наблюдается серия мультиплетов морфолинового фрагмента в области 3.13–3.94 м.д. Сигнал протона гидроксильной группы проявляется в виде синглета при 6.15 м.д., а сигнал протона, связанного с атомом азота морфолинового фрагмента, проявляется в виде синглета при 10.24 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с гидроксильной группой, проявляется при 96.0 м.д.

При кипячении соединения **9** [51] в морфолине образуется 5,7-диметил-3-(морфолинометил)-2-оксаадамантан-1-амин, который был выделен в виде дигидрохлорида **10** (схема 5).

В спектре ЯМР ^{1}H сигнал протонов $^+NH_3$ фрагмента проявляется в виде синглета при 9.06 м.д., сигнал протона, связанного с атомом азота морфолинового фрагмента, проявляется в виде синглета при 10.44 м.д. В спектре также наблюдается серия мультиплетов морфолинового фрагмента в области 3.02–3.08 и 3.57–3.99 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с протонированной аминогруппой, проявляется при 83.3 м.д. Атом углерода, который связан с NH-группой морфолинового фрагмента, проявляется при 75.9 м.д.

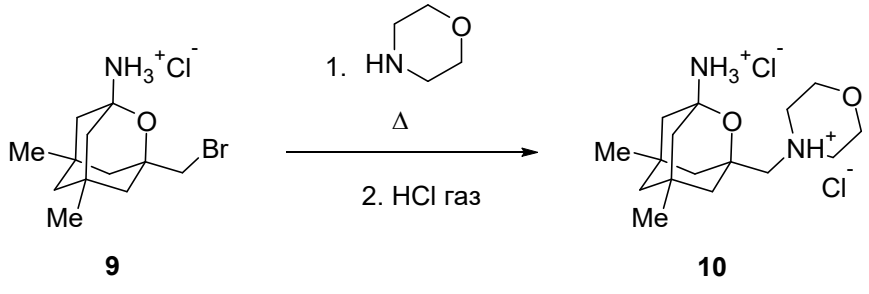
Аналогичным образом проводили реакции субстрата **1** с пиридином и изохинолином. Соединения **11** и **12** выделены в виде бромидов с выходами 19 и 15% соответственно. Столь низкие выходы обусловлены устанавливающимся в ходе реакции равновесием между продуктом и исходным субстратом. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C характеризуются набором сигналов в слабопольной области, характерных для ароматических протонов (схема 6).

Бромид 2-(5,7-диметил-1-гидрокси-2-оксаадамантан-3-ил)метилизохинолиния (**12**) восстанавливали боргидридом натрия в метаноле при температуре 0°C (схема 7). В результате был получен соответствующий продукт **13** с выходом 49% в виде желтого масла. Структуру соединения **13** подтверждали методом ЯМР спектроскопии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

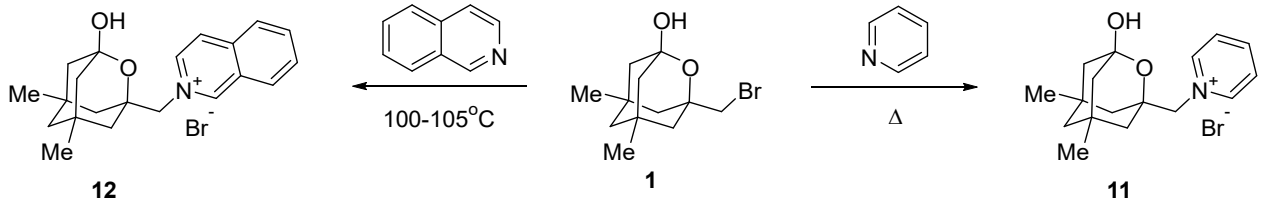
ИК-спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 (Япония). Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL-NMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно), внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре FinniganTrace DSQ (США) с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе МРМ-Н2 90-264V/AC (Германия) и не корректировались. Показатель преломления для жидких веществ измеряли с помощью рефрактометра лабораторного ИРФ-454 Б2М при температуре 20°C. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Чистота соединений ⩾ 96.0%.

Схема 5



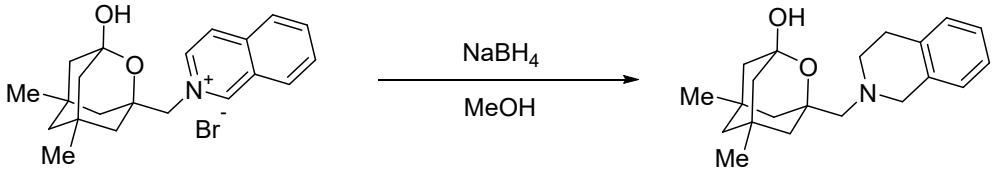
9 **10**

Схема 6



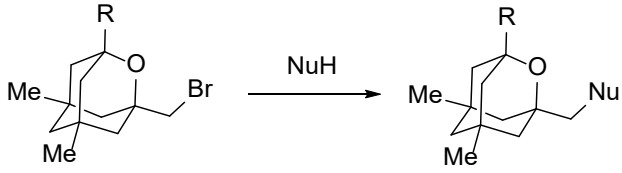
12 **1** **11**

Схема 7



12 **13**

3-Бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол в реакциях нуклеофильного замещения
Ивлева Е.А. Хатмуллина Ю.Э., Заборская М.С., Симатова Е.В., Базарова Д.А., Климочкин Ю.Н.



9 примеров

R = OH, $NH_3^+Cl^-$

3-Гидроксиметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол (2). К 1 г (3.63 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола (**1**) прибавляли 8 мл воды, 8 мл ТГФ и 0.5 г (8.93 ммоль) KOH. Полученную смесь нагревали при кипении в течение 20 ч. После охлаждения смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве воды, затем прибавляли 0.1 мл HCl и снова упаривали в вакууме. Продукт растворяли в ацетоне, образовавшийся осадок неорганических солей отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Полученное в остатке масло далее кристаллизовали из гексана. Выход 0.66 г (86%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 110–112°C. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3317, 2953, 2926, 2841. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 0.82 с (6H, CH_3), 1.06–1.09 м (6H, CH_{Ad}), 1.20 уш.с (4H, CH_{Ad}), 3.16 д (2H, *J* 5.6 Гц, CH_2), 4.46 т (1H, *J* 5.6 Гц, OH), 5.88 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 30.0 (CH_3), 32.9 ($C_{четв.}$), 42.7 (CH_2), 48.0 (CH_2), 48.9 (CH_2), 69.1 (CH_2), 76.7 ($C_{четв.}$), 95.4 ($C_{четв.}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 212 $[M^+]$ (28), 181 (46), 152 (30), 138 (58), 123 (100), 121 (40), 91 (32), 55 (44), 43 (52). Найдено, %: C 67.80; H 9.56. $C_{12}H_{20}O_3$. Вычислено, %: C 67.89; H 9.50.

3-(Бутоксиметил)-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол (3). Смесь 0.2 г (0.73 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола (**1**) и 0.6 г (1.1 моль) KOH нагревали при кипении в течение 2 суток в 2 мл бутанола. Затем растворитель упаривали в вакууме, а к полученному остатку прибавляли 5 мл этилацетата. Нерастворившийся бромид калия отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Полученное в остатке коричневое масло пропускали через слой силикагеля с использованием хлористого метилена в качестве элюента (R_f 0.57). Выход 0.14 г (72%), масло светло-желтого цвета. 1.4833. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3388, 2945, 2922, 2864, 2843. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.87–0.89 м (3H, CH_3), 0.90 с (6H, CH_3), 1.17–1.20 м (4H, CH_2), 1.30–1.44 м (8H, CH_{2Ad}, CH_2), 1.53 т (2H, *J* 6.6 Гц, CH_2), 3.28 с (2H, CH_2), 3.43 т (2H, *J* 6.6 Гц, CH_2), 3.69 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 19.3 (CH_2), 29.4 ($2CH_3$), 31.6 (CH_2), 32.9 ($C_{четв.}$), 42.5 (CH_2), 47.4 (CH_2), 48.7 (CH_2), 63.7 (CH_2), 71.8 (CH_2), 77.6 ($C_{четв.}$), 96.1 ($C_{четв.}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 268 $[M]^+$ (24), 269 $[M^+ + 1]$ (4), 208 (48), 181 (62), 178 (68), 152 (28), 123 (100), 120 (78), 95 (24), 71 (22), 57 (34). Найдено, %: C 71.68; H 10.46. $C_{16}H_{28}O_3$. Вычислено, %: C 71.60; H 10.52.

Взаимодействие субстрата 1 с 25%-ным водным раствором аммиака. Смесь 1.5 г (0.0055 моль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола (**1**) и 15 мл 25%-ного раствора аммиака помещали в стеклянную ампулу, которую запаивали газовой горелкой. Запаянную ампулу помещали в сушильный шкаф и выдерживали при температуре 83–87°C в течение 24 ч. После охлаждения ампулу вскрывали, содержимое выливали в 20 мл воды. Продукт экстрагировали бутанолом (5 × 5 мл), экстракт промывали раствором NaCl (2 × 5 мл) и упаривали в вакууме. К остатку прибавляли хлористый метилен и отфильтровывали нерастворившийся осадок. Через маточный раствор пропускали ток сухого хлороводорода. Выпавший осадок **гидрохлорида (3-гидрок-**

си-5,7-диметил-2-оксаадамант-1-ил)метанамина (**4**) отфильтровывали. Выход 0.55 г (41%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 265–268°C (с разл.). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3124, 3070, 3008, 2953, 2914, 2897, 2862, 2853, 1118, 989. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 0.83 с (6H, CH_3), 1.10–1.13 м (4H, CH_{Ad}), 1.20–1.30 с (6H, CH_{Ad}), 2.70 с (2H, CH_2), 6.20 с (1H, OH), 8.01 с (3H, $^+NH_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 29.7 (CH_3), 32.9 ($C_{четв.}$), 42.6 (CH_2), 47.2 (CH_2), 47.3 (CH_2), 48.3 (CH_2), 73.6 ($C_{четв.}$), 96.0 ($C_{четв.}$). Найдено, %: C 58.24; H 8.86; N 5.73. $C_{12}H_{22}ClNO_2$. Вычислено, %: C 58.17; H 8.95; N 5.65. Маточный раствор упаривали до половины объема, охлаждали до 10°C и дополнительно отфильтровывали 0.235 г (17%) **бис((3-гидрокси-5,7-диметил-2-оксаадамант-1-ил) метил)аммония хлорида** (**5**). Бесцветный порошок. Т.пл. 248–250°C. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3520, 3259, 3201, 2941, 2918, 2860, 2835, 1205, 985. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 0.84 с (12H, CH_3), 1.11–1.31 м (20H, CH_{Ad}), 2.98 с (4H, CH_2), 6.23 с (2H, OH), 8.22 с (2H, $^+NH_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 29.6 (CH_3), 33.0 ($C_{четв.}$), 42.8 (CH_2), 47.1 (CH_2), 48.2 (CH_2), 56.4 (CH_2), 74.1 ($C_{четв.}$), 96.1 ($C_{четв.}$). Найдено, %: C 65.17; H 9.18; N 3.24. $C_{24}H_{40}ClNO_4$. Вычислено, %: C 65.21; H 9.12; N 3.17.

Гидрохлорид 3-гидроксиметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-амина (7). К раствору 5 г (0.089 моль) гидроксида калия в 20 мл воды прибавляли при перемешивании 0.7 г (0.002 моль) *N*-(5,7-диметил-3-бромметил-2-окса-1-адамантил)ацетамида (**5**) и 5 мл ПЭГ-400. Реакционную смесь нагревали 25 ч при 105°C, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (5 × 10 мл), объединенные органические экстракты сушили над NaOH и упаривали. Из водного слоя продукт дополнительно экстрагировали бутанолом (5 × 10 мл), объединенные вытяжки упаривали на вакуумном роторном испарителе. Полученные после упаривания растворителей остатки объединяли, растворяли в метаноле. Полученный раствор насыщали газообразным хлороводородом. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси диоксан–толуол. Выход 0.15 г (32%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 270–272°C (с разл.). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3429 (NH_3^+), 2947, 2839, 2812 (C–H_{Ad}). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 0.87 с (6H, CH_3), 1.15–1.20 м (6H, CH_{Ad}), 1.35–1.38 м (2H, CH_{Ad}), 1.51–1.54 м (2H, CH_{Ad}), 3.22 с (2H, CH_2), 3.52 с (1H, OH), 8.87 уш.с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 29.5 (CH_3), 31.9 ($C_{четв.}$), 41.8 (CH_2), 44.0 (CH_2), 47.9 (CH_2), 68.2 (CH_2), 77.9 ($C_{четв.}$), 83.2 ($C_{четв.}$). Найдено, %: C 58.26; H 9.02; N 5.60. $C_{12}H_{22}ClNO_2$. Вычислено, %: C 58.17; H 8.95; N 5.65.

Гидрохлорид ((3-гидрокси-5,7-диметил-2-окса-1-адамантил)метил)-4-морфолина (8). Смесь 0.2 г (0.73 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола (**1**) нагревали при кипении в 1 мл морфолина в атмосфере аргона в течение 10 ч. Затем экстрагировали хлористым метиленом (3 × 5 мл), экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (2 × 5 мл). После этого экстракт сушили над Na_2SO_4, растворитель упаривали в вакууме. Остаток растворяли в хлористом метилене и насыщали газообразным HCl, после чего перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0.065 г (28%). Т.пл. 233–235°C. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3388, 2951, 2942, 2868, 2840. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 0.84 с (6H, CH_3), 1.11–1.24 м (8H, CH_{Ad}), 1.40–1.44 м (2H, CH_{Ad}), 3.08–3.13 м (2H, CH_2), 3.50–3.53 м (2H, CH_2), 3.81–3.84 м (2H, CH_2), 3.92–3.97 м (2H, CH_2), 6.15 уш.с (1H, OH), 10.24 уш.с (1H, ^+NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 29.6 (CH_3), 32.9 (C), 43.3 (CH_2), 47.0 (CH_2), 48.2 (CH_2), 54.0 CH_2), 63.0 (CH_2), 64.0 (CH_2), 74.9 (C), 96.0 (C). Найдено, %: C 60.56; H 8.79; N 4.48. $C_{16}H_{28}ClNO_3$. Вычислено, %: C 60.46; H 8.88; N 4.41.

Дигидрохлорид 3-((4-морфолин)метил)-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-амина (9). Раствор 0.3 г (1 ммоль) гидрохлорида 5,7-диметил-3-бромметил-2-оксаадамантан-1-амина (**8**) в 1 мл морфолина нагревали при кипении в атмосфере аргона в течение 10 ч. Реакционную смесь растворяли в ацетоне, образовавшийся осадок отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Остаток растворяли в хлористом метилене и насыщали газообразным HCl. Растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0.13 г (39%). Т.пл. 269–272°C. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3458–3350, 2951, 2909, 2841. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 0.90 с (6H, CH_3), 1.20–1.28 м (4H, CH_{Ad}), 1.48–1.54 м (6H, CH_{Ad}), 3.02–3.08 м (4H, CH_2), 3.57–3.60 м (2H, CH_2), 3.80–3.83 м (2H, CH_2), 3.93–3.99 м (2H, CH_2), 9.07 с (3H, $^+NH_3$), 10.44 (с, 1H, ^+NH). Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 29.2 (CH_3), 31.9 ($C_{четв.}$), 42.3 (CH_2), 43.1 (CH_2), 47.2 (CH_2), 54.0 (CH_2), 63.1 (CH_2), 63.7 (CH_2), 75.9 ($C_{четв.}$), 83.3 ($C_{четв.}$). Найдено, %: C 54.48; H 8.45, N 7.99. $C_{16}H_{30}Cl_2N_2O_2$. Вычислено, %: C 54.39; H 8.56; N 7.93.

Бромид ((3-гидрокси-5,7-диметил-2-окса-1-адамантил)метил)-1-пиридиния (10). Смесь 0.5 (1.82 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола (**1**) и 5 мл пиридина нагревали при кипении в течение 40 ч. После этого прибавляли еще 2 мл пиридина и продолжали кипятить реакционную смесь еще 35 ч. Избыток пиридина упаривали в вакууме. К остатку прибавляли абсолютный диэ-

тиловый эфир, осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством эфира. Выход 0.13 г (19 %). Белый порошок, т.пл. 182–182.5°C. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3140, 3055, 3032, 2945, 2922, 2864, 2839. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 0.81–0.86 м (8H, CH_3, CH_{Ad}), 1.08–1.12 м (4H, CH_{Ad}), 1.20–1.29 м (4H, CH_{Ad}), 4.68 с (2H, CH_2), 6.22 с (1H, OH), 8.16 т (2H, *J* 7.2 Гц, CH), 8.65 т (1H, *J* 7.6 Гц, CH), 8.87 д (2H, *J* 6.0 Гц, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 29.5 (CH_3), 32.9 ($C_{четв.}$), 42.1 (CH_2), 47.1 (CH_2), 48.2 (CH_2), 67.7 (CH_2), 74.7 ($C_{четв.}$), 96.2 ($C_{четв.}$), 127.9 (CH), 146.4 (CH), 146.6 (CH). Найдено, %: C 57.70; H 6.76; N 4.02. $C_{17}H_{24}BrNO_2$. Вычислено, %: C 57.63; H 6.83; N 3.95. Маточный раствор упаривали и выделяли 0.3 г соединения **1**.

Бромид ((3-гидрокси-5,7-диметил-2-окса-1-адамантил)метил)-1-изохинолиния (11). Раствор 3 г (0.011 моль) соединения **1** в 7.2 мл (0.061 моль) изохинолина нагревали при 100–105 °C в течение 54 ч в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, прибавляли диэтиловый эфир и перемешивали при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и промывали эфиром для удаления непрореагировавшего 5,7-диметил-3-бромметил-2-оксаадамантанола-1 (**1**). Выход 0.65 г (15%). Бежевые кристаллы, т.пл. 227–229 °C. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3263, 3043, 3016, 2943, 2916, 2862, 2839. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.83 с (6H, CH_3), 0.97–1.00 м (2H, CH_{Ad}), 1.12–1.34 м (6H, CH_{Ad}), 1.59–1.62 м (2H, CH_{Ad}), 5.14 с (2H, CH_2), 7.86–7.90 м (1H, CH_{Ar}), 8.06–8.12 м (2H, CH_{Ar}), 8.38 д (1H, *J* 6.8 Гц, CH_{Ar}), 8.79 д (1H, *J* 8.0 Гц, CH_{Ar}), 9.05 д (1H, *J* 6.8 Гц, CH_{Ar}), 10.78 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 29.0 (CH_3), 33.1 ($C_{четв.}$), 41.9 (CH_2), 47.0 (CH_2), 48.1 (CH_2), 67.6 (CH_2), 75.8 ($C_{четв.}$), 96.8 ($C_{четв.}$), 125.7 (CH), 127.0 (CH), 127.5 ($C_{четв.}$), 131.0 (CH), 131.8 (CH), 136.9 (CH), 137.1 (CH), 137.6 ($C_{четв.}$), 151.1 (CH). Найдено, %: C 62.45; H 6.40; N 3.55. $C_{21}H_{26}BrNO_2$. Вычислено, %: C 62.38; H 6.48; N 3.46. Маточный раствор упаривали и выделяли 1 г соединения **1**.

3-((3,4-Дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метил)-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол (12). К охлажденному до 0°C раствору 0.75 г (1.9 ммоль) соли **11** в 5 мл метанола порционно при перемешивании прибавляли 0.18 г (4.7 ммоль) $NaBH_4$ в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 20 ч, затем разбавляли 30 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом (4 × 15 мл). Объединенные органические фракции промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали на вакуумном роторном испарителе. Выход 0.3 г (49%), желтое масло. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3375, 3047, 3024, 2943, 2920, 2862, 2839. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.91 с (6H, CH_3), 1.16–1.23 м (4H, CH_{Ad}), 1.34–1.45 м (6H, CH_{Ad}), 1.99 с (1H, OH), 2.52 с (2H, CH_2), 2.86 с (4H, CH_2), 3.74 с (2H, CH_2), 6.98–7.00 м (1H, CH_{Ar}), 7.06–7.10 м (3H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 29.3 (CH_2), 29.4 (CH_3), 33.1 ($C_{четв.}$), 43.8 (CH_2), 47.4 (CH_2), 48.8 (CH_2), 52.9 (CH_2), 58.0 (CH_2), 67.0 (CH_2), 78.3 ($C_{четв.}$), 96.2 ($C_{четв.}$), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 128.7 (CH), 134.6 ($C_{четв.}$), 135.6 ($C_{четв.}$). Найдено, %: C 77.09; H 8.87; N 4.35. $C_{21}H_{29}NO_2$. Вычислено, %: C 77.02; H 8.93; N 4.28.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией нуклеофильного замещения из 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола получены новые спирты, простые эфиры, амины, аминоспирты и другие азотсодержащие соединения ряда 2-оксаадамантана. Полученные вещества могут быть использованы для изучения биологической активности и в качестве структурных блоков в синтезе новых материалов с комплексом ценных свойств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ “Исследование физико-химических свойств веществ и материалов”.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез соединений **2**, **3**, **8**, **10** выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-00250). Синтез всех остальных структур выполнен при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20103) (спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы с использованием научного оборудования ЦКП “Новые материалы и ресурсосберегающие технологии” Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского). Остальные спектральные данные получены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003) в рамках государственного задания Самарского государственного технического университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивлева Елена Александровна,
ORCID: 0000-0001-5778-860X
Климочкин Юрий Николаевич,
ORCID: 0000-0002-7335-4040

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nasrallah H., Hierso J.-C. *Chem. Mater.* **2019**, *31*, 619–642. doi 10.1021/acs.chemmater.8b04508
2. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P. R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
3. Stockdale T. P., Williams C. M. *Chem. Soc. Rev.***2015**, *44*, 7737–7763. doi 10.1039/c4cs00477a
4. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. *Curr. Med. Chem.* **2016**, *23* (29), 3245–3266. doi 10.2174/0929867323666160525114026
5. Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem*. **2010**, *17*, 2967–2978. doi 10.2174/092986710792065027
6. Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н. *ХГС*. **2020**, *56* (6), 626–635 [Shiryaev V. A., Klimochkin Y. N. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2020**, *56* (6), 626–635]. doi 10.1007/s10593-020-02712-6
7. Климочкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64* (7), 1473–1496 [Klimochkin Y.N., Shiryaev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64* (7), 1473–1496]. doi 10.1007/s11172-015-1035-y
8. Shiryaev V.A., Skomorohov M.Yu., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *221*, 113485. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
9. Shiryaev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadrikova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
10. Schoedel A., Rajeh S. *Top. Curr. Chem*. **2020**, *378* (1), 19. doi 10.1007/s41061-020-0281-0
11. Ивлева Е.А., Баймуратов М.Р., Журавлева Ю.А., Климочкин Ю.Н., Куликова И.А., Поздняков В.В., Шейкина Н.А., Тыщенко В.А. *ЖОХ*. **2014**, *84* (12), 2048–2050. [E.A. Ivleva, M.R. Baimuratov, Yu.A. Zhuravleva, Yu.N. Klimochkin, I.A. Kulikova, V.V. Pozdnyakov, N.A. Sheikina, V.A. Tyshchenko. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84* (12), 2464–2466]. doi 10.1134/S1070363214120226
12. Ивлева Е.А., Баймуратов М.Р., Малиновская Ю.А., Климочкин Ю.Н., Тыщенко В.А., Куликова И.А., Поздняков В.В., Овчинников К.А. *Нефтехимия*. **2019**, *59* (6), 684–689. [Ivleva E.A., Baimuratov M.R., Malinovskaya Yu.A., Klimochkin Yu.N., Tyshchenko V.A., Kulikova I.A., Pozdnyakov V.V., Ovchinnikov K.A. *Petrol. Chem*. **2019**, *59* (11), 1235–1239.] doi 10.1134/S0965544119110082
13. Моисеев И.К., Коньков С.А., Овчинников К.А., Киляева Н.М., Бормашева К.М., Нечаева О.Н., Леонова М.В., Климочкин Ю.Н., Балахнин С.М., Бормотов Н.И., Серова О.А., Беланов Е.Ф. *Хим.-фарм. ж*. **2011**, *45* (10), 9–13. [Moiseev I.K., Kon'kov S.A., Ovchinnikov K.A., Kilyaeva N.M., Bormasheva K.M., Nechaeva O.N., Leonova M.V., Klimochkin Yu.N., Balakhnin S.M., Bormotov N.I., Serova O.A., E.F. Belanov. *Pharm. Chem. J.* **2012**, *45* (10), 588–592.] doi 10.1007/s11094-012-0686-3
14. Ивлева Е.А., Ткаченко И.М., Гаврилова В.С., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52* (10), 1406–1411. [Ivleva E.A., Tkachenko I.M., Gavrilova V.S., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52* (10), 1394–1399.] doi 10.1134/S1070428016100043
15. Ивлева Е.А., Ткаченко И.М., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52* (11), 1567. [Ivleva E.A., Tkachenko I.M., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52(11)*, 1558]. doi 10.1134/S1070428016110026
16. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климочкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* **1985**, *34* (9), 2144–2146. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgopolova T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *Russ. Chem. Bull.* **1985**, *34* (9), 1983–1985]. doi 10.1007/BF00953951
17. Леонова М.В., Скоморохов М.Ю., Моисеев И.К., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51* (12), 1737–1743 [Leonova M.V., Skomorokhov M. Yu., Moiseev I.K., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (12), 1703–1709]. doi 10.1134/S1070428015120064
18. Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Ивлева Е.А., Казакова А.И., Заборская М.С. *ЖОрХ*. **2021**, *57* (1), 7–20. [Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Ivleva E.A., Kazakova A.I., Zaborskaya M.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57* (1), 1–12.] doi 10.1134/S1070428021010012
19. Ivleva E.A., Klimochkin Yu.N. *Org. Prep. Proced. Int.* **2017**, *49*, 155–162. doi 10.1080/00304948.2017.1291004
20. Ивлева Е.А., Гаврилова В.С., Гнусарев Д.И., Осянин В.А., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51* (2), 192–195. [Ivleva E.A., Gavrilova V.S., Gnusarev D.I., Osyanin V.A., Klimochkin Yu. N. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51* (2), 180–183.] doi 10.1134/S1070428015020062

21. Ivleva E.A., Zaborskaya M.S., Shiryaev V.A., Klimochkin Y.N. *Synth. Commun*. **2023**, *53* (6), 476–491. doi 10.1080/00397911.2023.2177173

22. Климочкин Ю.Н., Юдашкин А.В., Жилкина Е.О., Ивлева Е.А., Моисеев И.К., Ошис Я.Ф. *ЖОрХ*. **2017**, *53* (7), 959–964. [Klimochkin Yu.N., Yudashkin A.V., Zhilkina E.O., Ivleva E.A., Moiseev I.K., Oshis Ya.F. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53* (7), 971–976]. doi 10.1134/S1070428017070028

23. Зефиров Н.С., Аверина Н.В., Фомичева О.А. *ХГС*. **1994**, *30* (5), 608–612.

24. Schreiner P. R., Lauenstein O., Kolomitsyn I.V., Nadi S., Fokin A.A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37* (13/14), 1895–1897. doi10.1002/(SICI)1521-3773(19980803)37:13/14<1895::AID-ANIE1895>3.0.CO;2-A

25. Alder R. W., Carta F., Reed C. A., Stoyanova I., Willis C. L. *Org. Biomol. Chem*. **2010**, *8* (7), 1551–1559. doi 10.1039/B921957A

26. Шитов О.П., Тартаковский В.А., Иоффе С.Л. *ХГС*. **2014**, *50* (12), 1795–1806. [Shitov O.P., Tartakovskii V.A., Ioffe S.L. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2015**, *50* (12), 1647–1657]. doi 10.1007/s10593-015-1634-4

27. Leiva R., Gazzarrini S., Esplugas R., Moroni A., Naesens L., Sureda F. X., Vázquez S. *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56* (10), 1272–1275. doi 10.1016/j.tetlet.2015.01.160

28. Duque M. D., Camps P., Profire L., Montaner S., Vázquez S., Sureda F. X., Mallol J., López-Querol M., Naesens L., De Clercq E., Prathalingam, S.R., Kelly J.M. *Bioorg. Med. Chem*. **2009**, *17* (8), 3198–3206. doi 10.1016/j.bmc.2009.02.007

29. Benneche T., Tius M. A. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57* (29), 3150–3151. doi 10.1016/j.tetlet.2016.06.027

30. Codony S., Pujol E., Pizarro J., Feixas F., Valverde E., Loza M.I., Brea J.M., Saez E., Oyarzabal J., Pineda-Lucena A., Perez B., Perez C., Rodríguez-Franco M.I., Leiva R., Osuna S., Morisseau C., Hammock B.D., Vazquez-Carrera M., Vazquez S. *J. Med. Chem*. **2020**, *63*, 9237–9257. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00310

31. Amaoka Y., Nagatomo M., Inoue M. *Org. Lett*. **2013**, *15* (9), 2160–2163. doi 10.1021/ol4006757

32. Subramaniam R., Fort Jr. R.C. *J. Org. Chem*. **1984**, *49* (16), 2891–2896. doi 10.1021/jo00190a010

33. Momose T., Masuda K., Furusawa S., Muraoka O., Itooka T. *Chem. Pharm. Bull*. **1990**, *38* (6), 1707–1711. doi 10.1248/cpb.38.1707

34. Momose T., Masuda K., Furusawa S., Muraoka O., Itooka T. *Synth. Commun*. **1982**, *12* (13), 1039-1046. doi 10.1080/00397918208061945

35. Nagatomo M., Hagiwara K., Masuda K., Koshimizu M., Kawamata T., Matsui Y., Urabe D., Inoue M. *Chem. Eur. J*. **2016**, *22* (1), 222–229. doi 10.1002/chem.201503640

36. Amaoka Y., Nagatomo M., Watanabe M., Tao K., Kamijo S., Inoue M. *Chem. Sci*. **2014**, *5*, 4339–4345. doi 10.1039/C4SC01631A

37. Partch R., Brewster W., Stokes B. *Croat. Chem. Acta*. **1985**, *58* (4), 661–669.

38. Moon S., Wright D. G., Schwartz A. L. *J. Org. Chem*. **1976**, *41* (11), 1899–1903. doi 10.1021/jo00873a003

39. Yeh V.S.C., Kurukulasuriya R., Madar D., Patel J.R., Fung S., Monzon K., Chiou W., Wang J., Jacobson P., Sham H.L., Link J.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2006**, *16*, 5408–5413. doi 10.1016/j.bmcl.2006.07.062

40. Camps P., Gomez E., Munoz-Torrero D., Font-Bardia M., Solans X. *Tetrahedron*. **2003**, *59*, 4143–4151. doi 10.1016/S0040-4020(03)00577-5

41. Yokoshima S., Ishikawa M., Beniyama Y., Fukuyama T. *Chem. Pharm. Bull*. **2016**, *64* (10), 1528–1531. doi 10.1248/cpb.c16-00507

42. Sola I., Viayna E., Gómez T., Galdeano C., Cassina M., Camps P., Romeo M., Diomede L., Salmona M., Franco P., Schaeffer M., Colantuono D., Robin D., Brunner D., Taub N., Hutter-Paier B., Muñoz-Torrero D. *Molecules,* **2015**, *20*, 4492–4515. doi 10.3390/molecules20034492

43. Ronco C., Jean L., Renard P.Y. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *66* (37), 7399–7404. doi 10.1016/j.tet.2010.07.021

44. Ronco C., Foucault R., Gillon E., Bohn P., Nachon F., Jean L., Renard P.Y. *ChemMedChem*. **2011**, *6* (5), 876–888. doi 10.1002/cmdc.201000523

45. Ronco C., Jean L., Outaabout H., Renard P.-Y. *Eur. J. Org. Chem*. **2011**, *2011* (2), 302–310. doi 10.1002/ejoc.201001158

46. Mlinarić-Majerski K., Kragol G. *Tetrahedron*. **2001**, *57* (3), 449–457. doi 10.1016/S0040-4020(00)01013-9

47. RamljakT. S., Despotovic I., Bertosa B., Mlinaric-Majerski K. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 10610–10620. doi 10.1016/j.tet.2013.10.039

48. Zhou Q., Zhu L., Cai R., Li H., Luo J. *FirePhysChem*. **2023**, *3* (1), 11–15. doi 10.1016/j.fpc.2022.09.002

49. Ивлева Е.А., Клепиков В. В., Хатмуллина Ю. Э., Рыбаков В. Б., Климочкин Ю. Н. *ЖОрХ*, **2022**, *58* (1), 51–60. [Ivleva E.A., Klepikov V.V., Khatmullina Yu.E., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2022**, *58* (1), 38–46]. doi 10.1134/S1070428022010043

50. Ивлева Е.А., Симатова Е.В., Клепиков В.В., Хатмуллина Ю.Э., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*, **2023**, *59* (3), 358–365. [Ivleva E.A., Simatova E.V., Klepikov V.V., Khatmullina Yu.E., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2023**, *59* (3), 402–408]. doi 10.1134/S1070428023030077

51. Ивлева Е.А., Симатова Е.В., Заборская М.С., Казачкова М.С., Рыбаков В.Б., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*, **2023**, *59* (3), 366–375 [Ivleva E.A., Simatova E.V., Zaborskaya M.S., Kazachkova M.S., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2023**, *59* (3), 409–416]. doi 10.1134/S1070428023030089

3-Bromomethyl-5,7-dimethyl-2-oxaadamantan-1-ol in Nucleophilic Substitution Reactions

E. A. Ivleva*, Yu. E. Khatmullina, M. S. Zaborskaya, E. V. Simatova, D. A. Bazarova, and Yu. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia
**e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru*

Received July 3, 2023; revised July 14, 2023; accepted July 16, 2023

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

Keywords: 2-oxaadamantane derivatives, nucleophiles, chemical properties, biological activity

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 614–622

УДК 547.233+547.79

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА, СОДЕРЖАЩИХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫЙ ЦИКЛ

© 2024 г. А. А. Агекян*, Г. А. Паносян, Ж. М. Буниатян, Р. Е. Мурадян, Г. Г. Мкрян

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

Поступила в редакцию 04.07.2023 г.
После доработки 12.07.2023 г.
Принята к публикации 14.07.2023 г.

Реакцией метиловых эфиров 5-аминометилзамещенных фуранкарбоновых кислот с метиламином получены N-метиламидные производные, а гидролизом выделены соответствующие аминокислоты. Взаимодействием эфиров с гидразингидратом синтезированы гидразиды, которые через диацильные производные переведены в бис гетероциклические соединения, содержащие фурановые и оксадиазольные ядра. Целевые бисгетероциклы синтезированы также в одну стадию реакцией гидразидов с хлорангидридами кислот в присутствии хлорокиси фосфора.

Ключевые слова: фуран, гидразид, хлорокись фосфора, циклизация, 1,3,4-оксадиазол

DOI: 10.31857/S0514749224050045 **EDN:** RDHUFK

ВВЕДЕНИЕ

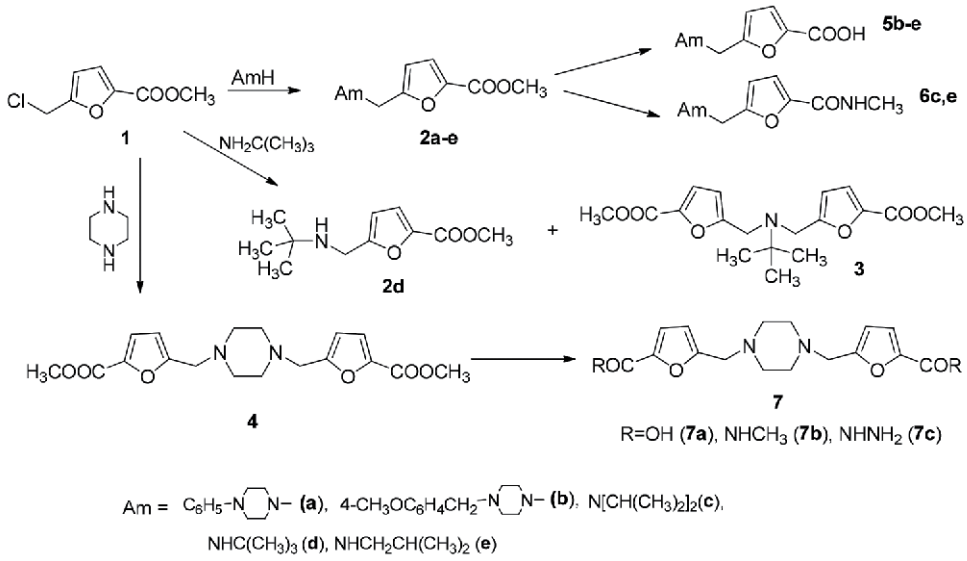
Производные фурана представляют собой важный класс гетероциклических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности. Структура фурана является основой таких лекарственных средств, как миорелаксант дантролен, противоязвенное средство ранитидин, противомикробное средство фурадонин. В последние несколько десятилетий значительное внимание было уделено синтезу производных фурана, обладающих антибактериальной, противовирусной, противовоспалительной, противогрибковой, противоопухолевой, антигипергликемической, обезболивающей, противосудорожной активностью и другими свойствами [1–6]. С другой стороны, исследования показали, что соединения, в которых, наряду с кольцом фурана, присутствует пятичленный гетероцикл, в частности, кольцо 1,2,4-триазола, обладают также антиоксидантной активностью [7].

Настоящая работа посвящена синтезу производных фурана, содержащих различные заместители в положениях 2 и 5, а также бисгетероциклических соединений, в которых замещенное фурановое кольцо непосредственно связано с ядром 1,3,4-оксадиазола, производные которого, в свою очередь, обладают высокой биологической активностью [8, 9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза намеченных структур в качестве ключевого соединения нами использован метиловый эфир 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты (**1**), который вводили в реакцию с *втор*-бутил-, *трет*-бутил- и диизопропиламинами, а также с пиперазином и замещенными пиперазинами (фенилпиперазин и 4-метоксибензилпиперазин). В результате получены кристаллические аминоэфиры **2a,b** и маслообразные аминоэфиры, охарактеризованные в виде гидрохлоридов **2c–e**. В случае *трет*-бутиламина, наряду с монозамещенным продуктом **2d**, было выделено дизамещенное производное **3**, в ЯМР ^{1}H спектре которого проявляются сигналы 9 протонов *трет*-бутильной группы в области 1.50 м.д., 6 протонов 2 метоксильных групп при 3.84 м.д. и 4 протонов 2 метиленовых групп при 4.41 м.д. Конденсация хлорметилфурана **1** с пиперазином также приводит к дизамещенному

Схема 1



производному **4**. Далее синтезированные эфиры 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот **2b–e** и диэфир **4** гидролизом были переведены в кислоты **5b–e** и дикислоту **7a**, а реакцией эфиров **2c,e** и **4** с метиламином (схема 1) – в соответствующие N-метиламиды **6c,e** и диамид **7b**.

С целью получения гетероцикличекой системы, в которой фурановое кольцо непосредственно связано с ядром 1,3,4-оксадиазола, осуществлен синтез соответствующих гидразидов. Реакцией эфиров **2a–d** и **3** с гидразин-гидратом получены гидразиды **8a–d** и **7c.** Гидразид **8a** взаимодействием с бензоилхлоридом переведен в дибензоилзамещенный гидразин **9,** циклизованный действием хлорокиси фосфора в 5-пиперазинилметилзамещенный оксадиазолилфуран **10** (схема 2).

Реакцией же диэфира **3** с гидразингидратом выделен дигидразид **11,** который через диамидное производное **12** переведен в тетрагетероциклическую систему **13** (схема 3).

Нами исследована также возможность перехода к бисгетероциклической системе оксадиазолилзамещенного фурана в одну стадию без выделения амидных производных. С этой целью гидразиды **8a–c** введены в реакцию с хлорангидридами бензойной и фуранкарбоновой кислот в среде толуола с одновременным добавлением хлорокиси фосфора. В результате были выделены оксадиазолилза-

Схема 2

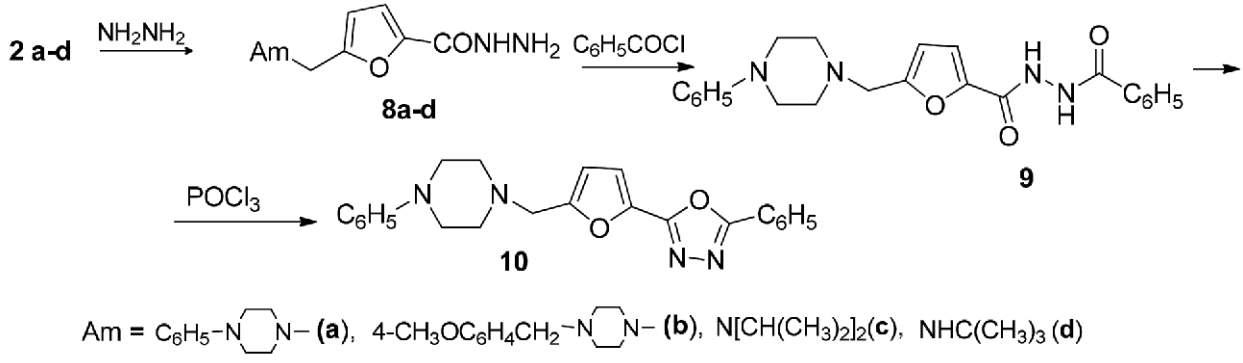


Схема 3

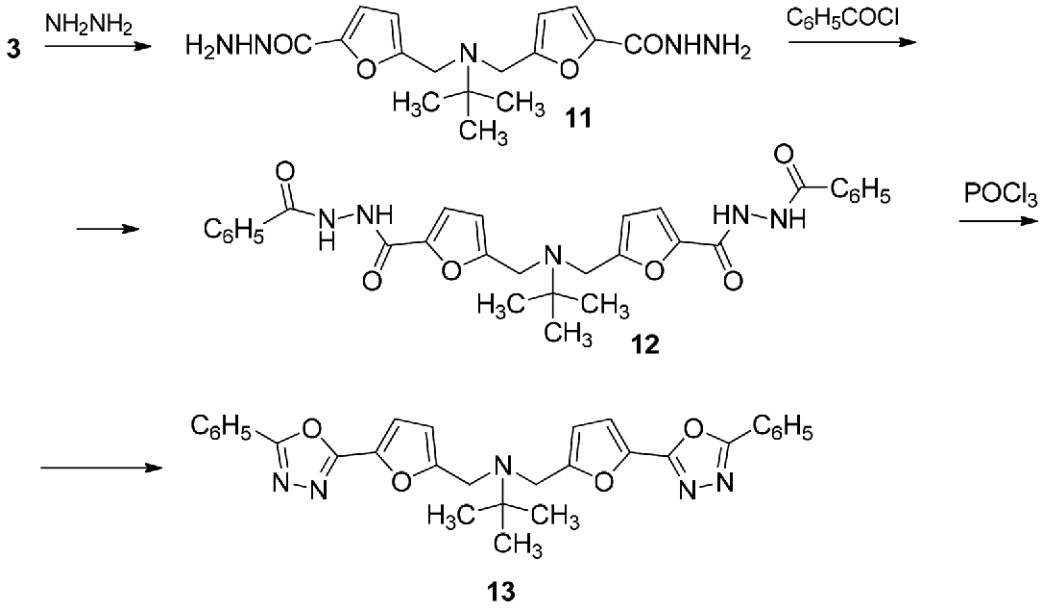
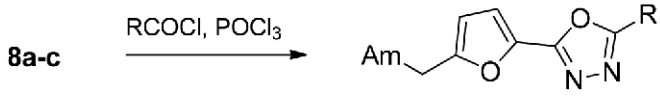


Схема 4



10, 14a-d

10. R = C_6H_5, Am= C_6H_5-N⟨⟩N–

14. R = C_6H_5: Am= $N[CH(CH_3)_2]_2$ (**a**), 4-$CH_3OC_6H_4CH_2$-N⟨⟩N– (**b**);

R = ⟨furan⟩: Am= $N[CH(CH_3)_2]_2$ (**c**), C_6H_5-N⟨⟩N– (**d**)

мещенные фураны **10** и **14a–d** с выходом 50–60% (схема 4).

Изучена антиоксидантная активность синтезированных соединений в гомогенатах ткани мозга крыс в опытах *in vitro* [10]. Об антиоксидантной активности судили по процентным изменениям количества малонового диальдегида (МДА) в опытных пробах по сравнению с контролем. Соединения изучали в концентрации 10^{-3} М и вносили в инкубационную среду непосредственно перед инкубацией [11]. В качестве контроля выступала проба, в которую вместо соединений вносили растворитель. Наиболее выраженное действие выявлено у соединений **13** и **14b**, под влиянием которых наблюдается ингибирование процесса окисления липидов в виде снижения количества МДА на 57 и 43% соответственно по сравнению с контролем. Относительно слабое действие обнаружено у соединений **14a** и **2d**, что составляет 28.5 и 24%. Остальные соединения не проявляют антиоксидантной активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировали на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^{1}H – на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-d_6, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Boëtius”(Германия). ТСХ проведена

на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза для аминоэфиров – бензол–ацетон, 5 : 1, проявитель – пары йода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту "х.ч.".

Метил-5-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилат (2a). Смесь 3.5 г (0.02 моль) хлорида **1,** 3.2 г (0.02 моль) 1-фенилпиперазина и 1.6 г (0.02 моль) пиридина в 50 мл смеси спирт–диоксан (1 : 10) кипятили 12 ч. Отгоняли растворители, к остатку прибавляли воду и экстрагировали бензолом, промывали экстракт водой, сушили, отгоняли бензол, остаток кристаллизовали из эфира и перекристаллизовывали из смеси бензол–эфир (5 : 1). Выход 3.8 г (63%), т.пл. 114–115°C, R_f 0.46. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.60–2.65 м (4H, $2CH_2$), 3.13–3.18 м (4H, $2CH_2$), 3.63 уш.с (2H, CH_2), 3.83 с (3H, OCH_3), 6.41 д (1H, H-4 fur., *J* 3.4 Гц), 6.70–6.76 м (1H, H-4 Ph), 6.80–6.86 м (2H, H-2,2'Ph), 7.11 д (1H, H-3 fur., *J* 3.4 Гц), 7.11–7.19 м (2H, H-3,3'Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 48.2 ($2CH_2$), 50.8 (CH_3O), 52.1 ($2CH_2$), 54.0 (CH_2), 110.2 (CH), 115.3 (2CH), 118.1 (CH), 118.7 (CH), 128.3 (2CH), 143.2, 150.6, 156.0, 157.6. Найдено, %: C 67.72; H 6.57; N 9.54. $C_{17}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 67.98; H 6.71; N 9.33.

Метил-5-(((4-метоксибензил)пиперазин-1-ил) метил)фуран-2-карбоксилат (2b) получали аналогично соединению **2a**, в реакции использовали 3.5 г (0.02 моль) хлорида **1** и 4.0 г (0.02 моль) 4-метоксибензилпиперазина. Выход 3.6 г (52%), т.пл. 120–122°C, R_f 0.54. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.60–2.65 м (4H, $2CH_2$), 3.13–3.18 м (4H, $2CH_2$), 3.63 уш.с (2H, CH_2), 3.83 с (3H, OCH_3), 6.41 д (1H, H-4 fur., *J* 3.4 Гц), 6.80–6.86 м (2H, H-2,2'Ph), 7.11 д (1H, H-3 fur., *J* 3.4 Гц), 7.11–7.19 м (2H, H-3,3'Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 48.2 ($2CH_2$), 50.8 (CH_3O), 52.1 ($2CH_2$), 54.0 (CH_2), 110.2 (CH), 115.3 (2CH), 118.1 (CH), 118.7 (CH), 128.3 (2CH), 143.2, 150.6, 156.0, 157.6. Найдено, %: C 66.08; H 7.19; N 7.98. $C_{19}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 66.26; H 7.02; N 8.13. Т.пл. дигидрохлорида 180–182°C.

Гидрохлорид метил-5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-карбоксилата (2c). Смесь 8.8 г (0.05 моль) хлорида **1** и 10.0 г (1.0 моль) диизопропиламина в 50 мл бензола нагревали при 60°C в течение 6 ч. По охлаждении прибавляли разбавленный раствор (1 : 10) HCl, отделяли слои, водный раствор подщелачивали до pH 8.0 и экстрагировали бензолом (2 × 50 мл). Бензольный раствор сушили, отгоняли растворитель и остаток перегоняли в вакууме. Выход метил-5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-карбоксилата 7.4 г (61.6%), т.кип. 122–125°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.55. Действием на эфирный раствор основания эфирным раствором хлористого водорода выделяли 7.3 г (85%) соединения **2c**, т.пл. 180–182°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.38 д (6H, $2CH_3$, *J* 6.6 Гц), 1.48 д (6H, $2CH_3$, *J* 6.6 Гц), 3.65–3.76 м (2H, 2·CH), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.44 д (2H, CH_2, *J* 4.1 Гц), 7.15 д (1H, H-4 fur., *J* 3.6 Гц), 7.18 д (1H, H-3 fur., *J* 3.6 Гц), 11.99 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 16.8 ($2CH_3$), 18.0 ($2CH_3$), 41.1 (CH_2), 51.2 (CH_3O), 53.3 (2CH), 115.6 (CH), 118.4 (CH), 143.9, 149.1, 157.3. Найдено, %: C 56.39; H 8.21; N 5.19. $C_{13}H_{21}NO_3$·HCl. Вычислено, %: C 56.62; H 8.04; N 5.08.

Реакция метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-илкарбоновой кислоты с *трет*-бутиламином. Смесь 10.5 г (0.06 моль) хлорида **1** и 8.8 г (0.12 моль) *трет*-бутиламина в 50 мл эфира оставляли при комнатной температуре в течение 72 ч. Отфильтровывали от гидрохлорида *трет*-бутиламина, из фильтрата отгоняли эфир и остаток перегоняли в вакууме. Выход: I фракция – 2.5 г (51%), т.кип.129–134°C (4 мм рт.ст.), R_f 0.53; и II фракция – 3.0 г (39%), т.кип. 225–230°C (4 мм рт.ст.), R_f 0.49. Действием на эфирные растворы каждой фракции эфирным раствором хлористого водорода получали гидрохлориды. Из первой фракции выделяли **гидрохлорид метил-5-((*трет*-бутиламино) метил)фуран-2-карбоксилата (2d)**, т.пл. 210–212°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.42 с (9H, 3·CH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.17 т (2H, NCH_2 *J* 6.2 Гц), 7.06 д (1H, H-4 fur., *J* 3.5 Гц), 7.18 д (1H, H-3 fur., *J* 3.5 Гц), 10.15 уш.с (2H, NH и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 25.0 ($3CH_3$), 36.8 (CH_2), 51.1 (OCH_3), 56.4 (CH_3), 114.0 (CH), 118.5 (CH), 143.6, 150.5, 157.5. Найдено, %: C 53.12; H 7.52; N 5.45. $C_{11}H_{17}NO_3$·HCl. Вычислено, %: C 53.33; H 7.32; N 5.65.

Из второй фракции выделяли **гидрохлорид диметил-5,5'-((*трет*-бутилазандиил)бис(метилен))бис(-фуран-2-карбоксилата) (3)**, т.пл. 170–171°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.50 уш.с (9H, $3CH_3$), 3.84 с (6H, $2OCH_3$), 4.41 уш.с (4H, $2CH_2$), 6.94 уш.с (2H, 2H-4 fur.), 7.09 д (2H, 2H-3 fur., *J* 3.5 Гц), 12.45 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 24.7 ($3CH_3$), 44.2 ($2CH_2$), 51.1 ($2OCH_3$), 64.2 (C), 115.5 (2CH), 118.3, 143.9 (2CH), 148.8, 157.3. Найдено, %: C 56.37; H 6.41; N 3.48. $C_{18}H_{23}NO_6$·HCl. Вычислено, %: C 56.03; H 6.27; N 3.63.

Гидрохлорид метил-5-((*втор*-бутиламино)метил) фуран-2-карбоксилата (2e). Смесь 5.2 г (0.03 моль) хлорида **1** и 4.4 г (0.06 моль) *втор*-бутиламина в 50 мл эфира оставляли при комнатной температуре в течение 72 ч. Отфильтровывали от гидрохлорида *втор*-бутиламина, из фильтрата отгоняли эфир и остаток перегоняли в вакууме. Выход 4.3 г (68%), т.кип. 118–121°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.52. Действием на эфирный раствор основания эфирным раствором хлористого водорода выделяли гидрохлорид **2e,** т.пл. 130–131°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.97 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2$, *J* 7.5 Гц), 1.34 д (3H, $C\underline{H}_3CH$, *J* 6.5 Гц),

1.54–1.70 м (1H) и 1.87–2.01 м (1H, $CH_3C\underline{H}_2$), 3.01 уш.с (1H, CH), 3.84 с (3H, OCH_3), 4.25 уш.с (2H, NCH_2), 7.00 д (1H, H-4 fur., *J* 3.5 Гц), 7.16 д (1H, H-3 fur., *J* 3.5 Гц), 10.00 уш.с (1H, NH), 10.11 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 9.5 (CH_3), 14.6 (CH_3), 24.8 (CH_2), 39.2 (CH_2N), 51.1 (OCH_3), 54.0 (CH), 114.1 (CH), 118.4 (CH), 143.9, 150.1, 157.5. Найдено, %: C 53.61; H 7.43; N 5.49. $C_{11}H_{17}NO_3$·HCl. Вычислено, %: C 53.33; H 7.32; N 5.65.

Диметил-5,5'-(пиперазин-1,4-диилбис(метилен)) бис(фуран-2-карбоксилат) (4). Смесь 3.5 г (0.02 моль) хлорида **1** и 3.5 г (0.04 моль) пиперазина в 50 мл толуола кипятили 5 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.8 г (79%), т.пл. 129–130°C, R_f 0.41. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.52 уш.с (8H, CH_2 $C_4H_8N_2$), 3.75 уш.с (4H, CH_2), 3.80 с (6H, OCH_3), 6.35 д (2H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.08 д (2H, fur., *J* 3.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 50.7 ($2CH_2$), 50.8 ($2CH_3O$), 51.9 ($2CH_2$), 53.9 ($2CH_2$), 110.0 (2CH), 118.0 (2CH), 143.0, 156.0, 157.6. Найдено, %: 59.41; H 6.28; N 7.61. $C_{18}H_{22}N_2O_6$. Вычислено, %: C 59.66; H 6.12; N 7.73. Т.пл. дигидрохлорида 219–220°C.

Дигидрохлорид 5-((4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (5b). Смесь 1.0 г (0.003 моль) аминоэфира **2b** и 10 мл концентрированной соляной кислоты кипятили 5 ч. Отгоняли воду и остаток перекристаллизовывали из спирта. Выход 0.7 г (60%), т.пл. 134–136°C, R_f 0.44 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.18 уш.с (8H, $4CH_2$ $C_4H_8N_2$), 3.83 с (3H, OCH_3), 4.33 уш.с (4H, CH_2), 6.80 д (1H, H-4 fur., *J* 3.5 Гц), 7.44–7.50 м (2H, H-2,2'Ph), 7.55 д (1H, H-3 fur., *J* 3.5 Гц), 7.65–7.73 м (2H, H-3,3'Ph), 12.5 уш.с (2H, 2HCl). Найдено, %: C 53.34; H 6.21; N 7.08. $C_{18}H_{22}N_2O_4$·2HCl. Вычислено, %: C 53.61; H 6.00; N 6.95.

Гидрохлорид 5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (5c) получали аналогично соединению **5b** из 1.4 г (0.005 моль) эфира **2c**. Выход 1.0 г (75%), т.пл. 180–182°C, R_f 0.42 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.31–1.53 уш.с (12H, $4CH_3$), 3.70 септ. (2H, 2CH, *J* 6.1 Гц), 4.43 с (2H, CH_2), 7.03 д (1H, H-4 fur., *J* 3.5 Гц), 7.11 д (1H, H-3 fur., *J* 3.5 Гц), 11.70 уш.с (1H, HCl), 12.60 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 16.8 ($2CH_3$), 18.1 ($2CH_3$), 41.2 (CH_2), 53.3 (2CH), 115.2 (CH), 117.7 (CH), 145.4, 148.3, 158.5. Найдено, %: C 55.39; H 7.51; N 5.50. $C_{12}H_{19}NO_3$·HCl. Вычислено, %: C 55.06; H 7.70; N 5.35.

Гидрохлорид 5-((*втор*-бутиламино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (5e) получен аналогично соединению **5b** из 1.2 г эфира **2e**. Выход 0.8 г (70.7%), т.пл. 163–165°C, R_f 041 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.95 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2$, *J* 7.4 Гц), 1.30 д (3H, $C\underline{H}_3CH$, *J* 6.4 Гц), 1.52–1.68 м (1H) и 1.86–2.00 м (1H, $CH_3C\underline{H}_2$), 3.00 уш.с (1H, CH), 4.24 с (2H, NCH_2), 6.97 д (1H, H-4 fur., *J* 3.5 Гц), 7.12 д (1H, H-3 fur., *J* 3.5 Гц), 10.88 уш.с (2H, NH, HCl). Найдено, %: C 51.62; H 6.79; N 5.84. $C_{10}H_{15}NO_3$·HCl. Вычислено, %: C 51.40; H 6.90; N 5.99.

Дигидрохлорид 5,5'-(пиперазин-1,4-диилбис(метилен))бис(фуран-2-карбоновой кислоты) (7a). Суспензию 1.8 г диэфира **4** в 30 мл 20%-ного водного раствора NaOH нагревали до образования прозрачного раствора. По охлаждении подкисляли HCl, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из спирта. Выход 1.5 г (75%), т.пл. 198–200°C, R_f 0.38 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.12 уш.с (8H, $4CH_2$ $C_4H_8N_2$), 4.20 уш.с (4H, $2CH_2$), 6.78 уш.д (2H, fur., *J* 3.5 Гц), 7.21 д (2H, fur., *J* 3.5 Гц), 12.6 уш.с (2H, 2HCl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 48.9 ($4CH_2$), 51.1 ($2CH_2$), 114.6 (2CH), 118.4 (2CH), 145.6 (2C), 150.3 (2C), 159.0 (2C). Найдено, %: C 47.36; H 4.79; N 6.69. $C_{16}H_{18}N_2O_6$·2HCl. Вычислено, %: C 47.19; H 4.95; N 6.88.

Гидрохлорид 5-((диизопропиламино)метил)-*N*-метилфуран-2-карбоксамида (6c). К раствору 1.1 г (0.004 моль) аминоэфира **2c** в 10 мл спирта прибавляли 10 мл 30%-ного раствора метиламина в спирте и оставляли при комнатной температуре в течение 48 ч. Отгоняли растворитель, остаток растворяли в эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода выделяли гидрохлорид. Выход 0.8 г (73%), т.пл. 171–172°C (спирт), R_f 0.51 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.39 д (6H, $2CH_3$, *J* 6.6 Гц), 1.47 д (6H, $2CH_3$, *J* 6.6 Гц), 2.81 д (3H, NCH_3, *J* 4.7 Гц), 3.67–3.77 м (2H, 2CH), 4.44 д (2H, CH_2, *J* 4.8 Гц), 6.71 д (1H, H-4 fur., *J* 3.4 Гц), 6.92 д (1H, H-3 fur., *J* 3.4 Гц), 8.60 уш.к (1H, NH, *J* 4.8 Гц), 11.19 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 16.8 ($2CH_3$), 18.1 ($2CH_3$), 24.9 (CH_3), 42.0 (CH_2), 54.3 (CH_3), 112.63 (CH), 112.68 (CH), 146.0, 148.7, 157.4. Найдено, %: C 56.61; H 8.63; N 10.33. $C_{13}H_{22}N_2O_2$·HCl. Вычислено, %: C 56.82; H 8.44; N 10.19.

Гидрохлорид 5-((*втор*-бутиламино)метил)-*N*-метилфуран-2-карбоксамида (6e) получен аналогично соединению **6c** из 1.0 г (0.004 моль) аминоэфира **2e.** Выход 0.7 г (70%), т.пл. 150–152°C (спирт), R_f 0.49 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.97 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2$, *J* 7.5 Гц), 1.35 д (3H, $C\underline{H}_3CH$, *J* 6.5 Гц), 1.55–1.70 м (1H) и 1.91–2.04 м (1H, $CH_3C\underline{H}_2$), 2.80 д (3H, $C\underline{H}_3NH$, *J* 4.8 Гц), 2.99–3.12 м (1H, $CH_3C\underline{H}$), 4.22 уш.с (2H, CH_3N), 6.69 д (1H, H-4 fur., *J* 3.4 Гц), 6.95 д (1H, H-3 fur., *J* 3.4 Гц), 8.41 уш.к (1H, $CH_3N\underline{H}$, *J* 4.8 Гц), 9.85 уш.с (2H, NH и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 9.5 (CH_3), 14.6 (CH_3),

24.8 (CH_2), 25.0 (CH_3N), 39.5 (CH_2N), 54.2 (CHN), 112.4 (CH), 112.6 (CH), 146.5, 148.4, 157.5. Найдено, %: C 53.71; H 7.53; N 11.17. $C_{11}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 53.55; H 7.76; N 11.35.

5,5'-(Пиперазин-1,4-диилбис(метилен)) бис(*N*-метилфуран-2-карбоксамид) (7b) получен аналогично соединению **6c** из 1.1 г (0.003 моль) диэфира **4.** Выход 0.8 г (73%), т.пл.205–206°C, R_f 0.53 (метанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.44 уш.с (8H, $4CH_2$, $C_4H_8N_2$), 2.76 д (6H, $2CH_3$, *J* 4.7 Гц), 3.50 с (4H, $2CH_2$), 6.28 д (2H, fur., *J* 3.3 Гц), 6.89 д (2H, fur., *J* 3.3 Гц), 7.89 уш.к (2H, 2NH, *J* 4.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 25.2 ($2CH_3$), 51.9 ($4CH_2$), 53.9 ($2CH_2$), 110.1 (2CH), 113.0 (2CH), 147.5 (2C), 153.1 (2C), 157.8 (2C). Найдено, %: C 59.67; H 6.59; N 15.72. $C_{18}H_{24}N_4O_4$. Вычислено, %: C 59.99; H 6.71; N 15.55.

Гидразиды 8a–d. *Общая методика.* Смесь 0.01 моль основания соответствующего аминоэфира и 15 мл гидразингидрата в 10 мл этилового спирта кипятили 4 ч. Отгоняли растворители, кристаллический остаток перекристаллизовывали.

5-((4-Фенилпиперазин-1-ил)метил)фуран-2-карбогидразид (8a) получен из 3.0 г эфира **2a**. Выход 1.8 г (60%), т.пл.118–120°C (бензол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.58–2.64 м (4H, $2CH_2$), 3.11–3.17 м (4H, $2CH_2$), 3.60 с (2H, CH_2), 4.16 уш.с (2H, NH_2), 6.31 д (1H, H-4 fur., *J* 3.3 Гц), 6.69–6.76 м (1H, H-4 Ph), 6.80–6.85 м (2H, H-2,2'Ph), 6.98 д (1H, H-3 fur., *J* 3.3 Гц), 7.11–7.18 м (2H, H-3,3'Ph), 9.27 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 48.2 ($2CH_2$), 52.0 ($2CH_2$), 54.0 (CH_2), 109.8 (CH), 113.1 (CH),115.3 (2CH), 118.6 (CH), 128.3 (2CH), 146.2, 150.5, 153.2, 157.6. Найдено, %: C 63.71; H 6.52; N 18.90. $C_{16}H_{20}N_4O_2$. Вычислено, %: C 63.98; H 6.71; N 18.65.

5-((4-(4-Метоксибензил)пиперазин-1-ил)метил) фуран-2-карбогидразид (8b) получен из 3.5 г эфира **2b**. Выход 2.2 г (63%), т.пл. 141–142°C (бензол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.37 уш.с (4H) и 2.44 уш.с (4H, $4CH_2$, $C_4H_8N_2$), 3.37 с (2H, CH_2), 3.51 с (2H, CH_2), 3.75 с (3H, CH_3), 4.19 уш.с (2H, NH_2), 6.24 д (1H, fur., *J* 3.4 Гц), 6.73–6.78 м (2H, C_6H_4), 6.95 д (1H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.11–7.16 м (2H, C_6H_4), 9.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 52.0 ($2CH_2$), 52.2 ($2CH_2$), 54.0 (CH_2), 54.4 (CH_3), 61.5 (CH_2), 109.5 (CH), 112.9 (2CH), 113.0 (CH), 129.4 (2CH), 129.6, 146.1, 153.4, 157.6, 158.0. Найдено, %: C 62.59; H 7.21; N 16.43. $C_{18}H_{24}N_4O_3$. Вычислено, %: C 62.77; H 7.02; N 16.27.

5-(Диизопропиламино)метилфуран-2-карбогидразид (8c) получали из 2.4 г аминоэфира **2c**. Выход 1.7 г (71%), т.пл. 68–69°C (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.02 д (12H, $4CH_3$, *J* 6.6 Гц), 3.05 септ (2H, 2CH, *J* 6.6 Гц), 3.63 с (2H, CH_2), 4.06 уш.с (2H, NH_2), 6.20 д.т (1H, H-4 fur., *J* 3.4 и 1.0 Гц), 6.93 д (1H, H-3 fur., *J* 3.4 Гц), 9.03 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.3 ($4CH_3$), 41.9 (CH_2), 48.1 (2CH), 107.3 (CH), 113.3 (CH), 145.2, 157.9, 158.5. Найдено, %: C 60.48; H 8.65; N 17.74. $C_{12}H_{21}N_3O_2$. Вычислено, %: C 60.23; H 8.84; N 17.56.

5-((*трет*-Бутиламино)метил)фуран-2-карбогидразид (8d) получен из 2.1 г эфира **2d**. Выход 1.4 г (66%), т.пл. 144–145°C (спирт). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.43 уш.с (9H, $3CH_3$), 3.52 уш.с (2H, CH_2), 4.17 уш.с (2H, NH_2), 6.75 д (1H, H-4 fur., *J* 3.3 Гц), 7.01 д (1H, H-3 fur., *J* 3.3 Гц), 9.01 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 25.1 ($3CH_3$), 37.1 (CH_2), 56.5 (C), 112.5 (CH), 113.2 (CH), 146.9, 147.4, 157.1. Найдено, %: C 57.00; H 7.92; N 19.71. $C_{10}H_{17}N_3O_2$. Вычислено, %: C 56.85; H 8.11; N 19.89.

5,5'-(Пиперазин-1,4-диилбис(метилен))бис(-фуран-2-карбогидразид) (7c) получен из 3.6 г диэфира **4**. Выход 2.5 г (69%), т.пл. 244–245°C (бензол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.40 уш.с (8H, $4CH_2$, $C_4H_8N_2$), 3.49 уш.с (4H, $2CH_2$), 4.38 уш.с (4H, $2NH_2$), 6.37 уш.д (2H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.00 д (2H, fur., *J* 3.4 Гц), 9.51 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 52.1 ($4CH_2$), 53.8 ($2CH_2$), 110.2 (2CH), 113.2 (2CH), 146.2 (2C), 154.0 (2C), 157.9 (2C). Найдено, %: C 53.31; H 6.00; N 22.98. $C_{16}H_{22}N_6O_4$. Вычислено, %: C 53.03; H 6.12; N 23.19.

5,5'-((*трет*-Бутилазандиил)бис(метилен)бис(-фуран-2-карбогидразид) (11) получен из 3.9 г (0.01 моль) эфира **3**. Выход 2.3 г (65%), т.пл. 85–87°C (бензол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.43 уш.с (9H, $3CH_3$), 3.52 уш.с (4H, $2CH_2$), 4.28 уш.с (4H, $2NH_2$), 6.74 д (2H, 2H-4 fur., *J* 3.3 Гц), 7.01 д (2H, 2H-3 fur., *J* 3.3 Гц), 9.01 уш.с (2H, NH). Найдено, %: C 55.23; H 6.41; N 20.19. $C_{16}H_{23}N_5O_4$. Вычислено, %: C 55.00; H 6.64; N 20.04.

***N*'-Бензоил-5-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил) фуран-2-карбогидразид (9).** К смеси 1.2 г (0.004 моль) гидразида **8a** и 0.4 г (0.004 моль) триэтиламина в 30 мл диоксана прибавляли 0.56 г (0.004 моль) бензоилхлорида и нагревали 5 ч. По охлаждении выливали в воду, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.1 г (69%), т.пл.97–98°C (эфир). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.61–2.70 м (4H) и 3.13–3.21 м (4H, $4CH_2$, $C_4H_8N_2$), 3.65 с (2H, CH_2), 6.40 д (1H, fur., *J* 3.3 Гц), 6.70–6.76 м (1H, H-4 Ph), 6.82–6.88 м (2H, H-2,2' Ph), 7.12–7.19 м (2H, H-3,3' Ph), 7.16 д (1H, fur., *J* 3.3 Гц), 7.41–7.54 м (3H, H-3,3',4 COPh), 7.93–7.98 м (2H, H-2,2' COPh), 10.23 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 48.2 ($2CH_2$), 52.2 ($2CH_2$), 54.1 (CH_2), 110.0 (CH), 114.6 (CH), 115.3 (2CH), 118.6 (CH), 127.4 (2CH), 127.6 (2CH), 128.3 (2CH), 130.9 (CH), 132.4, 145.8, 150.7, 154.0, 156.8, 165.2. Найде-

но, %: C 68.57; H 5.74; 13.71. $C_{23}H_{24}N_4O_3$. Вычислено, %: C 68.30; H 5.98; N 13.85.

5,5'-((*трет*-Бутилазандиил)бис(метилен)) бис(*N*'-бензоилфуран-2-карбогидразид) (12) получен аналогично соединению **9** из 2.1 г (0.006 моль) гидразида **11** и 1.7 г (0.012 моль) бензоилхлорида. Выход 2.5 г (75%), т.пл. 242–243°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.19 с (9H, $3CH_3$), 3.90 уш.с (4H, $2CH_2$), 6.30 д (2H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.03 д (2H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.39–7.54 м (6H, H-3,3',4 Ph), 7.92–7.98 м (4H, H-2,2' Ph), 10.10 уш.с (2H, 2NH), 10.37 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 26.9 ($3CH_3$), 45.4 (CH_2), 54.6 (C), 108.9 (CH), 114.9 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 130.9, 132.3, 144.9, 156.9, 157.5, 165.4. Найдено, %: C 64.39; H 5.79; N 12.71. $C_{30}H_{31}N_5O_6$. Вычислено, %: C 64.62; H 5.60; N 12.56.

2-Фенил-5-(5-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил) фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол (10).

Метод А. Смесь 0.8 г (0.002 моль) амида **9** и 7 мл хлорокиси фосфора в 20 мл толуола нагревали 2 ч. Отгоняли растворители и к остатку прибавляли холодную воду. Водный кислый раствор подщелачивали аммиачной водой, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход 0.5 г (65%), т.пл. 170–171°C (бензол), R_f 0.50 (бензол–ацетон, 3 : 1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.64–2.71 м (4H, $2CH_2$), 3.14–3.21 м (4H, $2CH_2$), 3.72 с (2H, CH_2), 6.55 д (1H, fur., *J* 3.4 Гц), 6.70–6.76 м (1H, H-4 Ph), 6.81–6.87 м (2H, H-2,2' Ph), 7.11–7.19 м (2H, H-3,3' Ph), 7.23 д (1H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.51–7.60 м (3H, H-2,2',4 Ph), 8.06–8.13 м (2H, H-3,3' Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 48.2 ($2CH_2$), 52.1 ($2CH_2$), 53.9 (CH_2), 110.7 (CH), 114.3 (CH), 115.3 (2CH), 118.6 (CH), 123.1, 126.3 (2CH), 128.3 (2CH), 128.6 (2CH), 131.1 (CH), 138.1, 150.6, 155.4, 156.4, 162.7. Найдено, %: C 71.74; H 5.61; N 14.69. $C_{23}H_{22}N_4O_2$. Вычислено, %: C 71.48; H 5.74; N 14.50.

Метод Б. Смесь 0.9 г (0.003 моль) гидразида **8a**, 0.4 г (0.003 моль) хлорангидрида бензойной кислоты и 8 мл хлорокиси фосфора в 20 мл толуола нагревали 3 ч. Отгоняли растворители, остаток растворяли в воде, экстрагировали бензолом, водный раствор подщелачивали Na_2CO_3, экстрагировали бензолом, сушили, отгоняли бензол, остаток перекристаллизовывали. Выход 0.6 г (52%), т.пл. 170–171°C (бензол).

2-Метил-*N*,*N*-бис((5-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуран-2-ил)метил)пропан-2-амин (13) получен аналогично соединению **10** по методу А из 1.2 г (0.002 моль) амида **12**. Выход 0.8 г (71%), т.пл. 103–104°C (эфир), R_f 0.57 (бензол–ацетон, 3:1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.25 с (9H, $3CH_3$), 3.96 уш.с (4H, $2CH_2$), 6.47 уш.д (2H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.10 д (2H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.48–7.58 м (6H) и 7.99–8.06 м (4H, 2·Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 26.8 ($3CH_3$), 45.4 ($2CH_2$), 54.7 (C), 109.6 (2CH), 114.4 (2CH), 123.1, 126.2 (4CH), 128.5 (4CH), 131.0 (2CH), 137.4, 156.4, 158.3, 162.5. Найдено, %: C 69.28; H 5.41; N 13.20. $C_{30}H_{27}N_5O_4$. Вычислено, %: C 69.08; H 5.22; N 13.43.

***N*-Изопропил-*N*-((5-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуран-2-ил)метил)пропан-2-амин (14a)** получен аналогично соединению **10** по методу Б из 0.96 г (0.004 моль) гидразида **8c** и 0.56 г (0.004 моль) бензоилхлорида. Выход 0.7 г (54%), т.пл. 84–85°C (гексан), R_f 0.51 (бензол–ацетон, 3:1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.07 д (12H, $4CH_3$, *J* 6.6 Гц), 3.10 септ (2H, 2CH, *J* 6.6 Гц), 3.76 уш.с (2H, CH_2), 6.42 д.т (1H, fur., *J* 3.4 и 0.9 Гц), 7.16 д (1H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.51–7.60 м (3H) и 8.04–8.11 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.3 ($4CH_3$), 42.0 (CH_2), 48.3 (2CH), 108.3 (CH), 114.5 (CH), 123.2, 126.2 (2CH),128.6 (2CH), 131.0 (CH), 137.1, 156.5, 160.8, 162.5. Найдено, %: C 70.38; H 7.27; N 12.65. $C_{19}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: C 70.13; H 7.12; N 12.91.

2-(5-((4-(4-Метоксибензил)пиперазин-1-ил)метил)фуран-2-ил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (14b) получен аналогично соединению **10** по методу Б из 1.0 г (0.003 моль) гидразида **8b** и 0.4 г (0.003 моль) бензоилхлорида. Выход 0.7 г (56%), т.пл. 134–135°C (бензол–эфир, 2 : 1), R_f 0.55 (бензол–ацетон, 3 : 1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.42 уш.с (4H, $2CH_2$), 2.51 уш.с (4H, $2CH_2$), 3.40 уш.с (2H, CH_2), 3.64 уш.с (2H, CH_2), 3.75 с (3H, OCH_3), 6.48 уш.д (1H, fur., *J* 3.4 Гц), 6.73–6.78 м (2H) и 7.12–7.17 м (2H, C_6H_4), 7.20 д (1H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.51–7.60 м (3H) и 8.04–8.12 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 52.1 ($4CH_2$), 53.9 (CH_2), 54.4 (CH_3), 61.5 (CH_2), 110.5 (CH), 112.9 (2CH), 114.3 (CH), 123.1, 126.2 (2CH),128.6 (2CH), 129.4 (2CH), 131.1 (CH), 138.0, 155.7, 156.5, 158.0, 162.7. Найдено, %: C 70.01; H 5.82; N 13.25. $C_{25}H_{26}N_4O_3$. Вычислено, %: C 69.75; H 6.09; N 13.01.

***N*-(5-(5-(Фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил) метил)-*N*-изопропилпропан-2-амин (14c)** получен аналогично соединению **10** по методу Б из 0.96 г (0.004 моль) гидразида **8c** и 0.5 г (0.004 моль) хлорангидрида фуранкарбоновой кислоты. Выход 0.65 г (51.7%), т.пл. 105–106°C (бензол–эфир, 2 : 1), R_f 0.54 (бензол–ацетон, 3 : 1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.05 д (12H, $4CH_3$, *J* 6.7 Гц), 3.08 септ. (2H, 2CH, *J* 6.7 Гц), 3.74 уш.с (2H, CH_2), 6.42 д.т (1H, fur., *J* 3.5 и 1.0 Гц), 7.06 д (1H, fur., *J* 3.5 Гц), 7.20 д (1H, fur., *J* 3.5 Гц), 7.25 д.д (1H, fur., *J* 3.5, 0.6 Гц), 7.81 д.д (1H, fur., *J* 1.8, 0.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.3 ($4CH_3$), 46.0 (CH_2), 48.3 (2CH), 110.8 (CH), 111.6 (CH), 113.5 (CH), 114.3 (CH), 137.8, 138.4, 145.8 (CH), 150.6, 155.6, 155.7. Найдено, %: C 64.52; H 6.59; N 13.48. $C_{17}H_{21}N_3O_3$. Вычислено, %: C 64.74; H 6.71; N 13.32.

5-(5-((4-Фенилпиперазин-1-ил)метил)фуран-2-ил)-2-фуран-2-ил-1,3,4-оксадиазол (14d) получен

по методу Б из 0.9 г (0.003 моль) гидразида **8a** и 0.4 г (0.003 моль) хлорангидрида фуранкарбоновой кислоты. Выход 0.6 г (53%), т.пл. 133–135°C (бензол–диэтиловый эфир, 2 : 1), R_f 0.52 (бензол–ацетон, 3 : 1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.64–2.70 м (4H, $2CH_2$), 3.15–3.21 м (4H, $2CH_2$), 3.72 с (2H, CH_2), 6.55 д (1H, fur., *J* 3.5 Гц), 6.70 д.д (1H, fur., *J* 3.5, 1.8 Гц), 6.71–6.76 м (1H, H-4 Ph), 6.81–6.87 м (2H, H-2,2' Ph), 7.12–7.19 м (2H, H-3,3' Ph), 7.22 д (1H, fur., *J* 3.5 Гц), 7.27 д.д (1H, fur., *J* 3.5, 0.6 Гц), 7.86 д.д (1H, fur., *J* 1.8, 0.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 48.2 ($2CH_2$), 52.1 ($2CH_2$), 53.9 (CH_2), 110.8 (CH), 111.8 (CH), 113.8 (CH), 114.6 (CH), 115.3 (2CH), 118.7 (CH), 128.3 (2CH), 137.8, 138.4, 145.8 (CH), 150.6, 155.6 (2C), 155.7. Найдено, %: C 67.29; H 5.52; N 14.69. $C_{21}H_{20}N_4O_3$. Вычислено, %: C 67.01; H 5.36; N 14.88.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы возможности синтеза бисгетероциклической системы, в которой фурановое кольцо непосредственно связано с ядром 1,3,4-оксадиазола. Получены диамиды замещенных гидразидов фуранкарбоновых кислот, которые подвергнуты внутримолекулярной циклизации с образованием таргетных соединений. Разработан метод, позволяющий осуществить переход к вышеуказанным бисгетероциклам в одну стадию без выделения амидных производных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агекян Ася Агековна,
ORCID: 0000-0001-6151-4951

Паносян Генрих Агавардович,
ORCID: 0000-0001-8311-6276

Мурадян Рафаэль Егиазарович,
ORCID: 0000-0002-4110-9454

Буниатян Жанна Мамиконовна,
ORCID: 0000-0002-3152-3176

Мкрян Геворг Гургенович,
ORCID: 0000-0001-9879-9524

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lukevits É., Demicheva L. *Chem. Heterocycl. Compd*. **1993**, *29*, 243–267. doi 10.1007/BF00531499
2. Loğoğlu E., Yilmaz M., Katircioğlu H., Yakut M., Mercan S. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 490–497. doi 10.1007/s00044-009-9206-8
3. Dai B., Ma X., Tang Y., Xu L., Chen X., Lu S., Wang G., Liu Y. *Bioorg. Med. Chem*. **2021**, *29*, 115891. doi 10.1016/j.bmc.2020.115891
4. Alizadeh M., Jalal M., Hamed K., Saber A., Kheirouri S., Pourteymour Fard Tabrizi F., Kamari N. *J. Inflamm. Res*. **2020**, *13*, 451–463. doi 10.2147/JIR.S262132
5. Tomasic T., Masic L. *Curr. Med. Chem.,* **2009**, *16*, 1596–1629. doi 10.2174/092986709788186200
6. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудова Р.Р., Шипиловских Д.А., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ*, **2022**, 92,1378–1386. [Igidov S.N., Turyshev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M, Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1629–1636.] doi 10.1134/S1070363222090067
7. Yusuf Sicak *Med. Chem. Res.* **2021**, *30*, 1557–1568. doi 10.1007/s00044-021-02756-z
8. Karabelyov V., Kondeva-Burdina M., Angelova V.T. *Bioorg. Med. Chem*. **2021**, *29*, 115888. doi 10.1016/j.bmc.2020.115888
9. Rashid M., Husain A., Mishra R. *Eur. J. Med. Chem*. **2012**, *54*, 855–866. doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.027
10. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.А. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма*. СПб, ИКФ “Фолиант”, **2000**, 90–94.
11. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Даев А.И., Козлов А.В. *Свободные радикалы в живых системах.* М: ВИНИТИ, **1991**, *29*, 126–130.

Synthesis and Antioxidant Activity Furan Derivatives Containing 1,3,4-Oxadiazole Ring

A. A. Aghekyan*, H. A. Panosyan, Zh. M. Buniatyan, R. E. Muradyan, and G. G. Mkryan

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

Received July 4, 2023; revised July 12, 2023; accepted July 14, 2023

N-methylaminoamide derivatives were obtained by the reaction of methyl esters of 5-aminomethyl-substituted furocarboxylic acids with methylamine, and the corresponding amino acids were isolated by hydrolysis. Hydrazides were synthesized by interaction above mention esters with hydrazine hydrate, which were converted via diamide derivatives into biheterocyclic compounds containing furan and 1,3,4-oxadiazole rings. The target biheterocycles were also synthesized by the reaction of hydrazides with acid chlorides in the presence of phosphorus oxychloride in one stage without isolating diamides.

Keywords: furan, hydrazide, phosphorus oxychloride, cyclization, 1,3,4-oxadiazole

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 623–626

УДК 547.314+547.372+547.36

СИНТЕЗ МОНОАЛЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ α-ГЛИКОЛЕЙ

© 2024 г. Г. М. Талыбов*

Азербайджанский технический университет, Азербайджан, AZ 1073 Баку, просп. Г. Джавида, 25
**e-mail: gtalibov61@gmail.com*

Поступила в редакцию 01.07.2023 г.
После доработки 12.07.2023 г.
Принята к публикации 14.07.2023 г.

Взаимодействие хлорметил(этил)аллилового эфира с карбонильными соединениями с участием измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества $HgCl_2$ в среде этилацетата приводит к хлорметил(этил)аллиловым моноэфирам α-гликолей с умеренным выходом (68.2%).

Ключевые слова: хлорметил(этил)аллиловый моноэфир α-гликолей, карбонильные соединения, стружка цинка

DOI: 10.31857/S0514749224050052 **EDN:** RDBTQG

ВВЕДЕНИЕ

Аллиловые оксиэфиры, обладающие высоким синтетическим потенциалом за счет имеющихся в их составе 2 неэквивалентных реакционноспособных центров ($HC=CH_2$, C–OH), широко применяются в формировании C–C связей, в частности, в синтезе гетероциклических соединений [1–7]. Структурные аналоги аллиловых единений широко используются в органическом синтезе [8–11], в том числе для получения ценных мономеров для макромолекул [12].

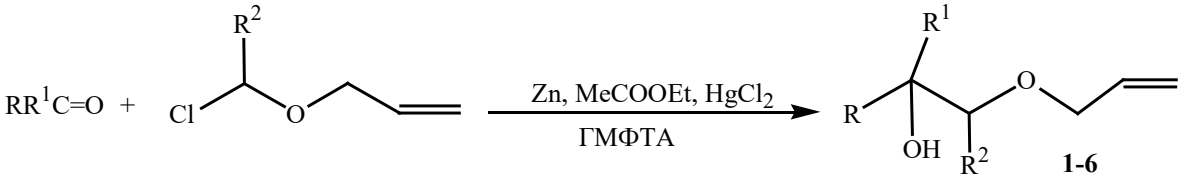
Предложенный нами способ получения соединений с аллиловыми оксиэфиры удобен, так-как позволяет достигнуть высоких выходов целевых продуктов. Соединения, имеющие аллильный фрагмент, получают в основном с участием малодоступных металлокомплексных катализаторов [13, 14]. Соединения, содержащие различные реакционноспособные центры (C=C, OH), представляют значительный интерес для решения задач конфигурационного анализа. Установление связи строения молекул с их реакционной способностью позволяет решить задачи их практического применения в промышленных целях. Целью нашей работы являлся синтез хлорметил(этил)аллиловых моноэфиров α-гликолей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хлорметил(этил)аллиловые моноэфиры α-гликолей были получены нами в результате взаимодействия_в инертной атмосфере азота измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества $HgCl_2$, 3-(1-хлорэтокси)проп-1-ена, бензальдегида в безводном бензоле и в гексаметилфосфортриамиде (ГМФТА) (схема).

Образование соединений **1–6** подтверждается спектральными методами. В ИК спектрах присутствуют характеристические полосы поглощения валентных колебаний O–H гидроксильных групп при 3598–3603 $см^{-1}$ [14, 15]. Во вторичных спиртах

Схема



R=Ph (**1-4**); R^1=H (**1, 2, 5, 6**), CH_3 (**3, 4**); R^2= H (**1, 3, 5**), CH_3 (**2, 4, 6**); R и R^1= -$(CH_2)_4$- (**5**, **6**)

1, **2**, **5**, **6** плоскостные деформационные колебания O–H взаимодействуют с веерными колебаниями C–H, давая 2 полосы: около 1420 и 1330 $см^{-1}$. Третичные спирты **3**, **4**, в которых нет такого взаимодействия, дают в этой области одну полосу, ее положение зависит от прочности водородной связи. В спектре ЯМР ^1H гидроксильные протоны проявляются в области 3.45–3.47 м.д., геминальные протоны групп C^2H_2 соединений **1 3**, **5**, также являясь диастереотопными, из-за асимметричного атома углерода C^1 проявляются в протонных спектрах и присутствуют в виде дублета дублетов (AB-система) в области 3.72–3.96 м. д [16, 17].

Проведение реакции в атмосфере азота исключает гидролиз α-галогенэфира, который легко подвергается разложению во влажном воздухе.

Строение и состав полученных целевых соединений **1**–**6** подтверждены данными ИК и ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Контроль за чистотой полученных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах марки Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан, 1 : 1.

Все полученные продукты реакции легко отделялись от примесей и получены с чистотой 99.95%. Синтезированные соединения представляют собой прозрачные жидкости темно-желтого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде, стабильные при хранении при комнатной температуре.

1-Фенил-2-[(проп-2-ен-1-ил)окси]этан-1-ол (1). В инертной атмосфере азота в круглодонную колбу помещали 1.0 г (0.015 г-атом) измельченного в мелкую стружку цинка, каталитическое количеств 0.12 г $HgCl_2$, 0.6 г (6 ммоль) 3-(1-хлорэтокси)проп-1-ена, 0.5 г (5 ммоль) бензальдегида, 10 мл безводного бензола, 5 мл безводного этилацетата, 1 мл ГМФТА. Реакционную смесь кипятили 4 ч, охлаждали, сливали и отделяли от избытка цинка, гидролизовали 5%-ным раствором соляной кислоты, органический слой отделяли от водного слоя и продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. Сушили экстракт безводным сульфатом натрия, отгоняли растворитель и продукт перегоняли в вакууме. Выход 1.21 г (68.1%), т.кип. 94–96°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3603, 3080, 3010, 1640, 1420, 1330, 1270, 1100, 985, 840, 770, 700. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 4.16 д.д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 1.61, 1.23 Гц), 4.62 д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 5.34 Гц), 4.84 д (1H, CHO, *J* 14.2 Гц), 5.12 д.д.д (1H, $\underline{H}_2C$=, *J* 9.15, 1.57, 1.23 Гц), 5.32 д.д.д (1H, $\underline{H}_2C$=, *J* 17.21, 1.57, 1.61 Гц), 5.84 д.д.д (1H, OCH=, *J* 17.21, 9.15, 5.34 Гц), 3.45 уш.с (1H, OH), 3.76 д.д (1H, CH_2O, *J* 14.2, 7.2 Гц), 3.96 д.д (1H, CH_2O, *J* 14.2, 7.2 Гц), 7.15–7.55 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 72.30 (=C–$\underline{C}H_2O$), 117.64 (H_2C=), 134.63 (–HC=), 94.22 ($\underline{C}OH$), 124.01 ($CH_{аром}$), 126.87 ($2CH_{аром}$), 126.94 ($2CH_{аром}$), 131.93 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C 74.22; H 8.03. $C_{11}H_{14}O_2$. Вычислено, %: C 74.13; H 7.92.

1-Фенил-2-[(проп-2-ен-1-ил)окси]пропан-1-ол (2). Получен аналогично соединению **1**, исходя из хлорэтилалилового эфира и бензальдегида. Выход 1.19 г (67.4%), т.кип. 97–99°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3599, 3083, 3065, 3030, 1600, 1495, 1420, 1330, 1100, 983, 770, 702. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 1.07 д (3H, CH_3, *J* 7.2 Гц), 3.46 уш.с (1H, OH), 4.16 д.д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 1.61, 1.23 Гц), 4.62 д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 5.34 Гц), 5.11 д.д.д (1H, $\underline{H}_2C$=, *J* 9.15, 1.57, 1.23 Гц), 5.31 д.д.д (1H, $\underline{H}_2C$=, *J* 17.21, 1.57, 1.61 Гц), 5.84 д.д.д (1H, OCH=, *J* 17.21, 9.15, 5.34 Гц), 4.16 д.к (1H, CHO, J 7.2, 9.7 Гц), 4.84 д (1H, CHO, 9.7 Гц), 7.15–7.55 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 72.32 (=C–$\underline{C}H_2O$), 94.2 ($\underline{C}OH$), 117.63 (H_2C=), 134.63 (HC=), 122.0 ($CH_{аром}$), 126.8 ($2CH_{аром}$), 126.9 ($2CH_{аром}$), 131.9 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C 74.86; H 8.41. $C_{12}H_{16}O_2$. Вычислено, %: C 74.97; H 8.39.

1-Фенил-2-[(проп-2-ен-1-ил)окси]пропан-2-ол (3). Получен аналогично соединению **1**, исходя из хлорметилаллилового эфира и и ацетофенона. Выход 1.21 г (62.5%), т.кип. 101–102°C (2 мм рт.ст.). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3598, 3085, 3065, 3030, 1600, 1490, 1100, 985, 770, 700. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 1.02 с (3H, CH_3), 3.46 уш.с (1H, OH), 3.75 д (1H, CH_2O, *J* 14.2 Гц), 3.94 д (1H, CH_2O, *J* 14.2 Гц), 4.17 д.д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 1.61, 1.23 Гц), 4.62 д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 5.34 Гц), 5.16 д.д.д (1H, $\underline{H}_2C$=, *J* 9.15, 1.57,1.23 Гц), 5.31 д.д.д (1H, $\underline{H}_2C$=, *J* 17.21, 1.57, 1.61 Гц), 5.84 д.д.д (1H, OCH=, *J* 17.21, 9.15, 5.34 Гц), 7.25–7.75 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 72.32 (=C–$\underline{C}H_2O$), 80.11 (OCH), 92.3 (OCHO), 93.28 ($\underline{C}OH$), 117.67 (H_2C=), 126.02 ($CH_{аром}$), 126.81 ($2CH_{аром}$), 126.94 ($2CH_{аром}$), 129.93 ($CH_{аром}$), 134.63 (HC=). Найдено, %: C 74.97; H 8.39. $C_{12}H_{16}O_2$. Вычислено, %: C 74.97; H 8.39.

1-Фенил-2-[(проп-2-ен-1-ил)окси]бутан-1-ол (4). Получен аналогично соединению 1, исходя из хлорэтилалилового эфира и ацетофенона. Выход 1.22 г (62.7%), т.кип. 103–105°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3598, 3080, 3065, 3010, 1640, 1340, 1270, 1100, 840, 3085, 1490, 985, 770, 700. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 1.02 с (3H, CH_3), 1.09 д (3H, CH_3, *J* 7.2 Гц), 3.45 уш.с (1H, OH), 4.15 к (1H, CHO, *J* 7.2

Гц), 4.17 д.д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 1.61, 1.23 Гц), 4.62 д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 5.34 Гц), 5.16 д.д.д (1H, $\underline{H}_2$C=, *J* 9.15, 1.57, 1.23 Гц), 5.31 д.д.д (1H, $\underline{H}_2$C=, *J* 17.21, 1.57, 1.61 Гц), 5.84 д.д.д (1H, OCH=, *J* 17.21, 9.15, 5.34 Гц), 7.25–7.75 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 72.32 (=C–$\underline{C}H_2$O), 117.67 (H_2C=), 134.63 (HC=), 80.12 (OCH), 92.32 (OCHO), 93.25 ($\underline{C}$OH), 126.05 ($CH_{аром}$), 126.81 (2$CH_{аром}$), 126.94 (2$CH_{аром}$), 129.93 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C 75.71; H 8.83. $C_{13}H_{18}O_2$. Вычислено, %: C 75.69; H 8.80.

1-Циклогексил-2-[(проп-2-ен-1-ил)окси]этан-1-ол (5). Получен аналогично соединению 1, исходя из хлорметилпропаргилового эфира и циклопентанона. Выход 1.26 г (68.1 %), т.кип. 68–89°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3603, 3085, 3065, 3030, 3010, 1640, 1420, 1340, 1270, 985, 840, 1100, 985, 770 (Ph), 700. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.15–1.31 м (11H, $(CH_2)_5$CH), 3.47 уш.с (1H, OH), 3.72 д (1H, CH_2O, *J* 14.2 Гц), 3.92 д (1H, CH_2O, *J* 14.2 Гц), 4.16 д.д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 1.61, 1.23 Гц), 4.46 д.д. (1H, OCH, *J* 6.6, 10.1 Гц), 4.61 д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 5.34 Гц), 5.17 д.д.д (1H, $\underline{H}_2$C=, *J* 9.15, 1.57, 1.23 Гц), 5.31 д.д.д (1H, $\underline{H}_2$C=, *J* 17.21, 1.57, 1.61 Гц), 5.85 д.д.д (1H, OCH=, *J* 17.21, 9.15, 5.34 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 24.12 (2CH_2), 32.54 (2CH_2), 35.11 (CH_2), 72.31 (=C–$\underline{C}H_2$O), 117.62 (H_2C=), 134.61 (HC=), 80.41 (OCH), 96.22 ($\underline{C}$OH), 124.09 (2$CH_{аром}$), 124.8 (2$CH_{аром}$), 125.92 ($CH_{аром}$), 128.93 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C 71.70; H 10.94. $C_{11}H_{20}O_2$. Вычислено, %: C 71.70; H 10.94.

1-Циклогексил-2-[(проп-2-ен-1-ил)окси]пропан-1-ол (6). Получен аналогично соединению 1, исходя из хлорэтила лилового о эфира и циклопентанона. Выход 1.22 г (67.1%), т. кип. 74–76°C (2 мм рт.ст.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3603, 3085, 3065, 3030, 3010, 1640, 1600, 1490, 1420, 1340, 1270, 1100, 985, 770, 700. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.02 д (3H, CH_3, *J* 7.2 Гц), (1H, CHO, *J* 7.2 Гц), 1.15–1.31 м (11H, $(CH_2)_5$, CH), 3.47 уш.с (1H, OH), 4.14 к (1H, CHO, *J* 9.7 Гц), 4.17 д.д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 1.61, 1.23 Гц), 4.44 к.д. (1H, OCH, *J* 7.2, 9.7 Гц), 4.62 д.д (1H, OC$\underline{H}_2$, *J* 12.15, 5.34 Гц), 5.16 д.д.д (1H, $\underline{H}_2$C=, *J* 9.15, 1.57, 1.23 Гц), 5.32 д.д.д (1H, $\underline{H}_2$C=, *J* 17.21, 1.57, 1.61 Гц), 5.85 д.д.д (1H, OCH=, *J* 17.21, 9.15, 5.34 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 24 (2CH_2), 32 (2CH_2), 35 (CH_2), 72.31 (=C–$\underline{C}H_2$O), 80 (OCH), 96.2 ($\underline{C}$OH), 117.67 (H_2C=), 134.62 (HC=), 124.0 (2$CH_{аром}$), 124.8 (2$CH_{аром}$), 125.9 ($CH_{аром}$), 128.9 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C 72.64; H 11.23. $C_{12}H_{22}O_2$. Вычислено, %: C 72.68; H 11.18.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанная реакция является первым примером взаимодействие хлорметил(этил)аллилового эфира с карбонильными соединениями с участием измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества $HgCl_2$ в среде этилацетата приводит к хлорметил(этил)аллиловым моноэфирам α-гликолей с умеренным выходом. Синтезированные соединения могут представлять интерес как синтон для синтеза хлорметил(этил)аллиловые моноэфиры α-гликолей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jiang B., Chen Z., Tang X. *Org.Lett.*, **2002**, *4*, 3451–3453. doi 10.1021/jo0157324
2. Trost, B.M; Üeiss A.H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963–983. doi 10.1002/adsc.200800776
3. Anand, N. K; Carriera E.M. *J.Am.Chem.Soc.*; **2001**, *123*, 9687–9688. doi 10.1021/ja016378u
4. Takita, R; Fukuta Y; Tsuiji R; Ohshima T, Shibasaki M. *Org.Lett.*, **2005**, *7*, 1363–1366. doi 10.1021/ol050069h
5. Lee, Sang Ick; Kim, Soo Min; Kim, Sun Young; Chung, Young Keun. *Synlett.* **2006**,*14*, 2256– 2260. doi 10.1039/C7KФ03075B
6. Schuler M., Silva F., Bobbio C., Tessier A., Gouverneur V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7927–7930. doi 10.1002/anie.200802162
7. Талыбов Г.М. *ЖОрХ*, **2018**.,Т54.,*11.*, 1720–1722. [Talybov G.M. *Russ. J. Org. Chem.*. **2018**, *54*, (11), 1739–1741. doi 10.1134/S1070428018110210
8. Tejedor D., Méndez-Abt G., Cotos L., García-Tellado F. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *42* (2), 1–12. doi 10.1021/ja01583a054
9. Su Ch., Williard P.G. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5378–5381. doi 10.1021/ol102029u
10. Huang G., Ke M., Tao Yu., Chen F., *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (8), 5321–5329. doi10.1021/acs.joc.0c00004
11. Asako S., Ilies L., Nakamura E.. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (47), 17755–17757. doi 10.1021/ja4106368
12. Wimmer F.P., Caporaso L., Cavallo L., Mecking S., Falivene L. *Macromolecules.* **2018**, *51* (12), 4525–4531. doi 10.1021/acs.macromol.8b00783
13. Funicello M., Chiummiento L., Lupattelli P., Tramutola F. *Synth. Commun.* **2015,** *45*, 1799–1814. doi 10.1080/00397911.2015.1049274

14. Yoshida M., Yano S., Hara S. *Synthesis.* **2016**, *48*, 177559–17757. doi 10.1021/ja4106368

15. Сильверстейн Р., Басслер Г., Морил Т. *Спектроскопическая идентификация органических соединений*. М: Мир, **1977**, 590.

16. Ионин Б.И., Ершов Б.А., Кольцов А.И. *ЯМР-спектроскопия в органической химии*. Л: Химия, **1983**, 271.

17. Преч Э., Бюльман Ф., Аффольтер К. *Определение строения органических соединений*. М:, Мир, **2006**, 438.

Synthesis of α-Glycol Monoallyl Ethers

G. M. Talybov*

Azerbaijan Technical University, prosp. G. Javida, 25, Baku, AZ 1073 Azerbaijan
**e-mail: gtalibov61@gmail.com*

Received July 1, 2023; revised July 12, 2023; accepted July 14, 2023

The interaction of chloromethyl(ethyl)allyl ether with carbonyl compounds, with the participation of zinc ground into small shavings, catalytic amounts of $HgCl_2$ in ethyl acetate, leads to chloromethyl(ethyl)allyl monoethers of α-glycols in moderate yield (68.2%).

Keywords: chloromethyl(ethyl)allyl monoether of α-glycols, carbonyl compounds, zinc shavin

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 627–631

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.61+547.333.4+547.712.2+ 547.9

ПЕРЕГРУППИРОВКА-ЦИКЛИЗАЦИЯ БРОМИДОВ ДИАЛКИЛ(4-ГИДРОКСИБУТ-2-ИНИЛ)-(3-ФЕНИЛПРОП-2-ЕНИЛ)АММОНИЯ В ПРИСУТСТВИИ ВОДНОЙ ЩЕЛОЧИ

© 2024 г. А. Р. Геворгян[a, b, *], Э. О. Чухаджян[a]

[a] Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Институт органической химии, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутяна, 26
[b] Национальный политехнический университет Армении, Армения, 0009 Ереван, ул. Теряна 105
**e-mail: hasmikgevorgyan973@gmail.com*

Поступила в редакцию 23.08.2023 г.
После доработки 11.09.2023 г.
Принята к публикации 13.09.2023 г.

Бромиды диалкил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония в присутствии каталитических количеств водной щелочи не подвергаются внутримолекулярной [4+2] циклизации по типу диенового синтеза, так как 3-фенилпроп-2-енильная группа не участвует в реакции в качестве диенового фрагмента, и сново образуются исходные соли. В присутствии двукратных количеств водной щелочи, вопреки нашим ожиданиям, соли подвергаются перегруппировке Стивенса с переносом реакционного центра как в принимающей, так и в мигрирующей группе с последующей внутримолекулярной циклизацией, а не внутримолекулярной циклизацией–рециклизацией.

Ключевые слова: бромиды диалкил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония, перегруппировка Стивенса, внутримолекулярная циклизация, рециклизация, основной катализ, диеновый фрагмент

DOI: 10.31857/S0514749224050066 EDN: RCXSZY

ВВЕДЕНИЕ

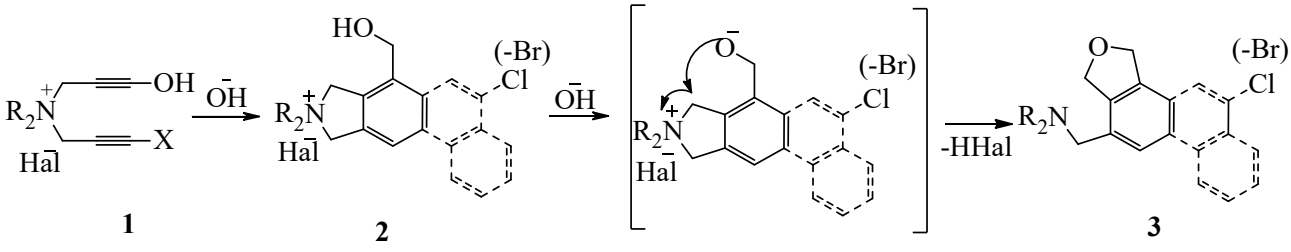
Ранее были проведены исследования в области катализируемого основанием внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения по типу диенового синтеза четвертичных аммониевых солей, содержащих, наряду с β,γ-непредельными группами, различные ениновые фрагменты [1]. В качестве диенового фрагмента в реакцию были вовлечены также 3-фенил-2,3-дихлорпроп-2-енильний [2] и различные 2,4-пентадиенильные [3–5] группы.

Реакция диенового синтеза идет легче при наличии электроакцепторных заместителей в молекуле диенофила и электродонорных заместителей в молекуле диена.

Фенилпроп-2-енильная группа была вовлечена во внутримолекулярную циклизацию также в качестве диенофильного фрагмента. Циклизация бромидов *N*,*N*-диалкил(3-арилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония, в отличие от проп-2-инильных и проп-2-енильных аналогов, в присутствии каталитических количеств водной щелочи проходит с саморазогреванием. Установлено, что введение фенильного фрагмента в положение 3 проп-2-енильной группы способствует циклизации [6–8].

В катализируемую основанием внутримолекулярную циклизацию также вовлекали соли, содержащие в качестве p^2-фрагмента -4-гидроксибут-2-инильную группу, наряду с различными

Схема 1



1, 2, 3 X=Vinyl, iso-Propenyl, Ph, *p*-CH_3-Ph, *p*-Cl-Ph, *p*-Br-Ph, α-naphthyl

ениновыми группами - 3-алкенил, 3-фенил-, или 3-*α*-нафтилпроп-2-инильной (**1**) [9, 10]. В результате реакции с высокими выходами получены галогениды 2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоиндолиния, 2,2-диалкил-4-гидроксиметилбенз[*f*]изоиндолиния, 2,2-диалкил-4-гидроксиметилнафт[*f*]изоиндолиния (**2**). В ходе исследований обнаружено, что также проходила реакция внутримолекулярной рециклизации, включающая стадии разрыва изоиндолиниевого цикла и образования дигидрофуранового кольца (**3**) (общая схема 1) [9, 10].

На основании вышеизложенного и в продолжение исследований в области катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации в настоящей работе было интересно выяснить способность 3-фенилпроп-2-енильной группы участвовать во внутримолекулярной циклизации в качестве π^4-фрагмента, наряду с 4-гидроксибут-2-инильной группой в качестве π^2-фрагмента. Ожидалось, что можно получить новые потенциально биологически активные производные изоиндолиния, содержащие 4-гидроксиметильную группу, и изучить их внутримолекулярную рециклизацию (схема 2, 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

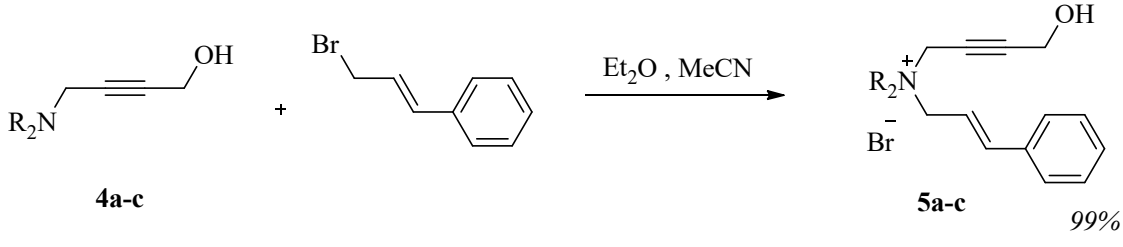
Алкилированием диалкил(4-гидроксибут-2-инил)аминов **4a–c** (3-бромпроп-1-ен-1-ил)бензолом синтезированы четвертичные аммониевые соли **5a–c**, содержащие 4-гидроксибут-2-инильную группу, наряду с 3-фенилпроп-2-енильной (схема 2).

Далее изучены свойства водных растворов солей **5a–c** в присутствии каталитических количеств водной щелочи в реакциях внутримолекулярной циклизации диенового синтеза.

Основываясь на данных литературы [5], мы предположили, что 3-фенилпроп-2-енильная группа способна участвовать во внутримолекулярной циклизации в качестве диенового фрагмента (схема 3).

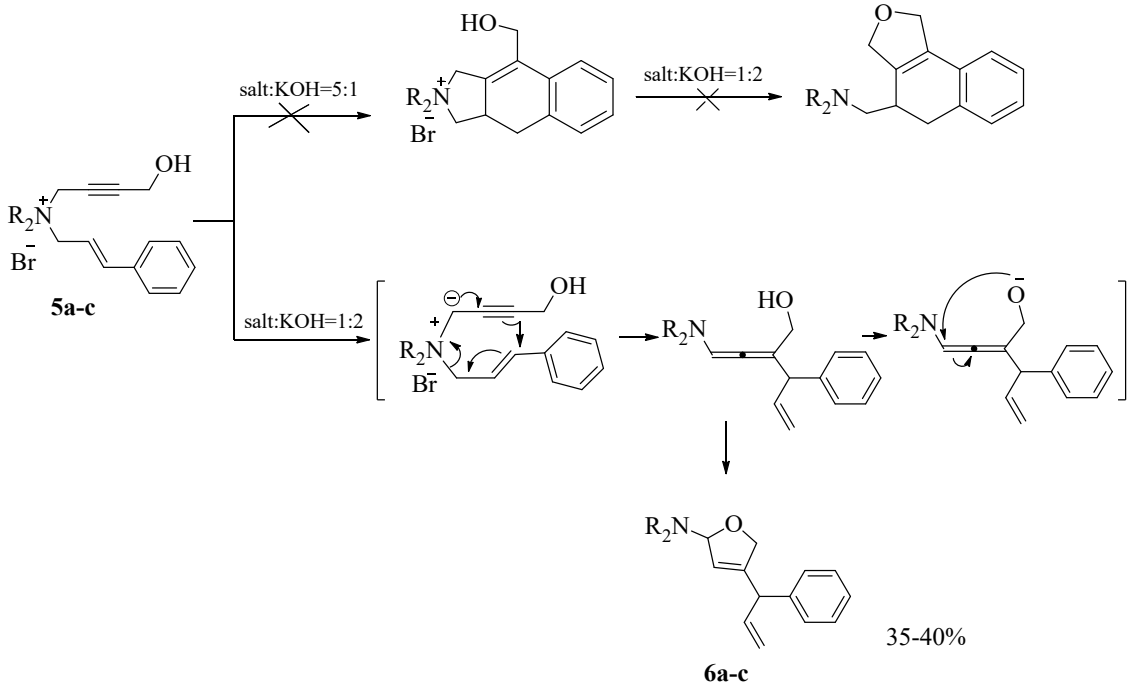
Однако, вопреки нашему предположению, при использовании каталитических количеств водной щелочи вместо солей 2,2-диалкил-4-гидроксиметил-3*a*,4-дигидробенз[*f*]изоиндолиния были выделены исходные соли **5a–c**, то есть они не подверглись внутримолекулярной циклизации. Строение

Схема 2



4a-c, 5a-c: R = Et (**a**), Pr (**b**), R_2 = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ (**c**)

Схема 3



5a-c, 6a-c: R = Et (**a**), Pr (**b**), R_2 = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ (**c**)

выделенных солей, по данным ЯМР, ^{1}H и ^{13}C спектроскопии, было идентично строению исходных солей **5a–c**.

Далее изучены свойства водных растворов солей **5a–c** под действием двукратного мольного количества KOH в реакциях внутримолекулярной циклизации–рециклизации. Вопреки литературным данным [9, 10], соли **5a–c** не подвергались внутримолекулярной циклизации–рециклизации, и вместо ожидаемых диалкил(1,3,4,5-тетрагидронафто[1,2-*c*]фуран-4-илметил)аминов была получена смесь 2 диастереоизомерных аминов **6a–c** с общим выходом 35–40% , то есть соли **5a–c** подвергались перегруппировке Стивенса с последующей внутримолекулярной циклизацией, а также перегруппировке–расщеплению (схема 3) [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Thermo Nicolet Avatar 330 FT-IR (США). Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C получены на спектрометре Mercury 300 VX фирмы Varian (США) при 300 K при частотах 300.077 и 75.462 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены для растворов в смеси ДМСО-d_6–CCl_4, 1 : 3. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C использованы методы DEPT и HMQC.

Диалкил(4-гидроксибут-2-инил)амины **4a–c** получены согласно [12], (3-бромпроп-1-ен-1-ил) бензол получен по методике [13].

Соли 5a–c. *Общая методика*. К 14 ммоль амина **4a–c** (1.97 г – **4a**, 2.37 г – **4b**, 2.17г – **4c**), растворенного в смеси 5 мл абсолютного эфира и 2 мл ацетонитрила, прибавляли 21 ммоль 4.14 г (3-бромпроп-1-ен-1-ил)бензол (соотношение амин–алкилгалогенид 1:1.5), наблюдается саморазогревание. На следующий день фильтрованием выделяются кристаллические соли **5a–c**.

Бромид диэтил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (5a). Выход 99%, 3.57 г, т.пл. 95–96°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3350–3170, 1100, 1070–1020 (OH), 3060, 3030, 1600, 1570, (ароматическое кольцо), 2220 (дизамещенная C≡C), 1950, 740, 690 (монозамещенное бензольное кольцо), 1640, 1610 (дизамещенная C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.39 т (6H, *J* 7.2 Гц, $2CH_3$), 3.55 к (4H, *J* 7.2 Гц, $2\underline{CH_2}CH_3$), 4.19 д.т (2H, *J* 6.0, 1.8 Гц, OCH_2), 4.30 д (2H, *J* 7.4 Гц, $N\underline{CH_2}CH{=}CHPh$), 4.45 т (2H, *J* 1.8 Гц, $N\underline{CH_2}C{\equiv}C$), 5.28 т (1H, *J* 6.0 Гц, OH), 6.46 д.т (1H, *J* 15.6, 7.4 Гц, $CH_2\underline{CH}{=}CHPh$), 7.09 д (1H, *J* 15.6 Гц, $CH{=}\underline{CH}Ph$), 7.25–7.38 м (3H) и 7.57–7.62

м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 7.7 ($2CH_3$), 48.2 (NCH_2), 48.9 (NCH_2), 53.1 ($2\underline{CH}_2CH_3$), 59.7 (OCH_2), 71.8 и 91.4 (C≡C), 115.3 (=CH), 127.0 (2CH, Ph), 127.9 (2CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 135.0, (C, Ph), 140.9 (=CH). Найдено, %: C 60.51; H 7.26; Br 23.50; N 4.02. $C_{17}H_{24}BrNO$: Вычислено, %: C 60.36; H 7.15; Br 23.62; N 4.14.

Бромид дипропил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (5b). Выход 97%, 3.88 г, белые кристаллы, т.пл. 113°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3500–3200, 1100, 1070–1030 (OH), 3060, 3030, 1600, 1580, (ароматическое кольцо), 2230-2220 (дизамещенная C≡C), 1950, 740, 690, 625 (монозамещенное бензольное кольцо), 1640, 1610 (дизамещенная C=C). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 1.02 т (6H, *J* 7.3 Гц, $2CH_3$), 1.77–1.90 м (4H, $2\underline{CH}_2CH_3$), 3.38–3.45 м (4H, $2\underline{CH}_2CH_2CH_3$), 4.18 т (2H, *J* 1.7 Гц, OCH_2), 4.32 д (2H, *J* 7.4 Гц, $N\underline{CH}_2CH$=CHPh), 4.46 т (2H, *J* 1.7 Гц, $N\underline{CH}_2C$≡C), 4.85 ш (1H, OH), 6.45 д.т (1H, *J* 15.6, 7.4 Гц, $CH_2\underline{CH}$=CHPh), 7.07 д (1H, *J* 15.6 Гц, CH=$\underline{CH}$Ph), 7.25–7.37 м (3H) и 7.57–7.62 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 10.4 ($2CH_3$), 15.2 ($2CH_2$), 48.9 (NCH_2), 49.2 (NCH_2), 59.6 ($N(\underline{CH}_2)_2$), 60.9 (OCH_2), 71.8 и 91.6 (C≡C), 115.4 (=CH), 127.0 (2CH, Ph), 128.0 (2CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 135.0 (C, Ph), 140.9 (=CH). Найдено, %: C 62.43; H 7.81; Br 21.66; N 3.94. $C_{19}H_{28}BrNO$: Вычислено, %: C 62.29; H 7.70; Br 21.81; N 3.82.

Бромид (4-гидроксибут-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)морфолиния (5c). Выход 98%, 3.73 г, белые кристаллы, т.пл. 145°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3500–3200, 1100, 1060–1020 (OH), 3040, 3010, 1600, 1580, (ароматическое кольцо), 2230-2220 (дизамещенная C≡C), 1930, 740, 720, 690 (монозамещенное бензольное кольцо), 1630, 1610 (дизамещенная C=C). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 3.68–3.76 м (4H, $O(CH_2)_2$), 3.98–4.14 м (4H, $N(CH_2)_2$), 4.21 уш.т (2H, *J* 1.8 Гц, OCH_2), 4.60 д (2H, *J* 7.5 Гц, $N\underline{CH}_2CH$=CHPh), 4.72 т (2H, *J* 1.8 Гц, $N\underline{CH}_2C$≡C), 5.28 ш (1H, OH), 6.50 д.т (1H, *J* 15.6, 7.5 Гц, $NCH_2\underline{CH}$=CHPh), 7.13 д (1H, *J* 15.6 Гц, CH=$\underline{CH}$Ph), 7.26–7.40 м (3H) и 7.58–7.62 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 49.0 (NCH_2), 49.6 (NCH_2), 56.0 (NCH_2), 59.6 (OCH_2), 60.8 (OCH_2), 71.6 и 92.3 (C≡C), 114.7 (=CH), 127.2 (2CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 135.1 (C, Ph), 141.8 (=CH). Найдено, %: C 57.81; H 6.40; Br 22.81; N 3.86. $C_{17}H_{22}BrNO_2$. Вычислено, %: C 57.96; H 6.29; Br 22.68; N 3.98.

Взаимодействие бромидов диалкил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония 5a–c в присутствии водной щелочи. *Общая методика*. К раствору, состоящему из 10 ммоль соли **5a–c** (2.58 г – **5a**, 2.86 г – **5b**, 2.72г – **5c**), и 2 мл воды, порциями прибавляли 2 ммоль 0.7 мл 3 н. водного раствора KOH (мольное соотношение соль–основание 5:1). Саморазогревание не наблюдается, смесь нагревали на водяной бане 2 ч, после чего смесь экстрагировали эфиром (2 × 30 мл) для удаления возможных побочных продуктов и подкисляли водным раствором HBr. Под низким давлением отгоняли воду досуха. Абсолютным этанолом экстрагировали органическую соль. Эфирным осаждением из спиртового раствора выделяли не ожидавшиеся циклические соли, а, по данным ЯМР спектроскопии, непрореагировавшие исходные соли **5a–c**, которые не участвовали в циклизации.

Далее к водному раствору 10 ммоль соли **5a–c** (2.58 г – **5a**, 2.86 г – **5b**, 2.72 г – **5c**), прибавляли 20 ммоль 1.12 г KOH и смесь нагревали на кипящей водяной бане 2 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали эфиром (3 × 30 мл), эфирный экстракт титровали 0.1 н. H_2SO_4. После титрования наличие в экстракте амина составляло 35–40%. После титрования эфирный экстракт подкисляли раствором HCl до кислой реакции. Солянокислый слой отделяли от эфирного, подщелачивали и экстрагировали эфиром, экстракт сушили $MgSO_4$. После удаления эфира вакуумной перегонкой получали амины **6a–c**, физико-химические характеристики которых идентичны характеристикам аминов, полученных в перегруппировке Стивенса ранее [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопреки литературным данным, 3-фенилпроп-2-енильная группа не участвует в реакциях внутримолекулярной [4+2] циклизации в качестве диенового фрагмента, и в присутствии двукратных мольных количеств водной щелочи соли подвергаются не внутримолекулярной циклизации–рециклизации, а перегруппировке Стивенса с переносом реакционного центра как в принимающей, так и в мигрирующей группе с последующей внутримолекулярной циклизацией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Геворгян Асмик Робертовна,
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-8615-5434

Чухаджян Эмма Овсеповна,
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0666-3481

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О. *Химия в интересах устойчив. развития*. **2013**, *21*, 279–290. [Chukhajian E.O., Shahkhatuni K.G., Chukhajian El.O. *Chem. Sustainable Dev.* **2013**, *21*, 263– 274.]

2. Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Бабаян Р.П. *ЖОрХ*, **1977**, *13*, 518–522.

3. Бабаян А.Т., Тагмазян К.Ц., Черкезян А.А. *ЖОрХ*. **1973**, *9*, 1149–1155.

4. Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Манасян Л.А., Бабаян А.Т. *Арм. хим.ж.*, **1981**, *34*, 46–51.

5. Тагмазян К.Ц., Торосян Г.О., Бабаян А.Т. *ЖОрХ*. **1974**, *10*, 2082–2088.

6. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС,* **2012**, *9*, 1410–1417. [Chukhajian, E.O., Ayrapetyan, L.V., Chukhajian, El.O., Panosyan, H.A. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2012**, *48*, 1314–1320.] doi 10.1007/s10593-012-1138-4

7. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС*, **2013**, 1367–1374. [Chukhajian, E.O., Ayrapetyan, L.V., Chukhajian, El.O., Panosyan, H.A. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2013**, *49*, 1274–1280.] doi 10.1007/s10593-013-1375-1

8. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Шахатуни К.Г., Чухаджян Э.О., Мкртчян А.С., Паносян Г.А. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 373–379. [Chukhajian, E.O., Ayrapetyan, L.V., Shahkhatuni, K.G., Chukhajian, El.O., Mkrtchyan, H.S., Panosyan, H.A. *Russ. J. Org. Chem*., **2019**, *55*, 319–324.]

9. Chukhajian E.O., Gevorkyan H.R., E.O. Chukhajian, K.G. Shahkhatuni, H.A. Panosyan, R.A. Tamazyan. *J. Heterocycl. Chem.*, **2003**, *40*, 1059–1063. doi 10.1002/jhet.5570400614

10. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ЖОрХ*, **2019**, *55*, 4, 566–572. [Chukhajian, E.O., Gevorgyan, H.R., Shahkhatuni, K.G., Chukhajian, El.O., Panosyan, H.A. *Russ. J. Org. Chem*., **2019**, *55*, 473–478.] doi 10.1134/S1070428019040092

11. Чухаджян Э.О., Габриелян А.С., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Паносян. Г.А. *ХГС*, **2011**, 513–520. [Chukhadjian, E.O., Gabrielyan, A.S., Chukhadjian, El.O., Shahkhatuni, K.G., Panosyan, H.A. *Chem. Heterocycl. Compd*., **2011**, *47*, 418–424. doi 10.1007/s10593-011-0775-3].

12. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г. *ЖОрХ*, **2000**, *36*, 1304. [Chukhadzhyan, E.O., Gevorkyan, A.R., Chukhadzhyan, El.O., Shakhatuni, K.G., *Russ. J. Org.Chem.,* **2000**, *36*, 1263].

13. Schaefer J.P., Higgins J.G., Shenoy P.K. *Org. Synth*. **1968**, *48*, 51. doi 10.15227/orgsyn.048.0051

Rearrangement-Cyclization of Dialkyl(4-hydroxybut-2-ynyl)-(3-phenylprop-2-enyl)ammonium Bromides in the Presence of Aqueous Alkali

H. R. Gevorgyan[a, b, *] and E. O. Chukhajian[a]

[a]Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the NAS of the Republic of Armenia, Institute of Organic Chemistry, prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia
[b]National Polytechnic University of Armenia, st. Teryan 105, Yerevan, 0009 Armenia
**e-mail: hasmikgevorgyan973@gmail.com*

Received August 23, 2023; revised September 11, 2023; accepted September 13, 2023

Dialkyl(4-hydroxybut-2-ynyl)(3-phenylprop-2-enyl) ammonium bromides in the presence of catalytic amounts of aqueous alkali do not undergo intramolecular [4+2] cyclization of the diene synthesis type, since 3-phenylprop-2-enyl group does not participate in the reaction as a diene fragment, and the initinal salts are formed again. In the presence of twofold amounts of aqueous alkali, contrary to our expectations, the salts undergo Stevens rearrangement with transfer of the reaction center in both the host and migrating groups, followed by intramolecular cyclization rather than intramolecular cyclization–recyclization.

Keywords: dialkyl(4-hydroxybut-2-ynyl)(3-phenylprop-2-enyl)ammonium bromides, Stevens rearrangement, intramolecular cyclization, recyclization, basic catalysis, diene fragment

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 632–645

УДК 547.821.3, 547.628.1

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ *МЕТА*-ТЕРФЕНИЛОВ

© 2024 г. А. К. Куратова, Л. В. Якушев, Д. А. Прохоров, Л. В. Глиздинская, Г. П. Сагитуллина*

ФГАОУ ВО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского», Россия, 644077 Омск, просп. Мира, 55-А
**e-mail: sagitullina@chemomsu.ru*

Поступила в редакцию 25.08.2023 г.
После доработки 13.09.2023 г.
Принята к публикации 15.09.2023 г.

Перегруппировкой четвертичных солей нитропиридиния под действием водно-спиртовой щелочи и водного метиламина получены новые 5'-метиламино-2'-нитро-*м*-терфенилы. В качестве исходных соединений были использованы 4-арил-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридины Ганча, полученные циклоконденсацией нитрохалконов с различными енаминами. Окислением 1,4-дигидропиридинов нитритом натрия в уксусной кислоте синтезированы 4-арил-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридины. Для алкилирования нитропиридинов использовали диметилсульфат и метиловый эфир фторсульфоновой кислоты.

Ключевые слова: перегруппировка Кост–Сагитуллина, нитрохалконы, енамины, 5-нитропиридины, четвертичные соли 4-арил-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридиния, *мета*-терфенилы

DOI: 10.31857/S0514749224050077 **EDN:** RCXEDI

ВВЕДЕНИЕ

мета-Терфенилы имеют в настоящее время широкую область применения. Природные лигнаны ряда *мета*-терфенилов – макрантол, дунниалол и симосинол, выделенные из околоплодников и коры растения *Illucium macranthum*, произрастающего в Китае, проявляют антидепрессантную активность [1]. Диктиотерфенилы **A** и **B**, выделенные из плесени *Dictyostelium polycephalum*, проявляют антипролиферативную активность в отношении некоторых раковых клеток [2]. Известны синтетические производные *N*-терфенил-2,2-дихлорацетамидов, обладающие противораковой активностью [3].

Первый синтез 2'-гидрокси-5'-нитро-*мета*-терфенила был выполнен в 1900 г. Хиллом циклоконденсацией нитромалонового диальдегида с дибензилкетоном [4].

В 1959 г. осуществлен синтез *мета*-терфенилов рециклизацией 2,4,6-трифенилпирилиевой соли под действием С-нуклеофилов с использованием анионов динитрила малоновой кислоты и малонового эфира [5]. В продолжение исследований Димротом было изучено взаимодействие тетрафторборатов 4-карбокси-2,6-диарилпирилия и 2-карбокси-4,6-диарилпирилия с нитрометаном в присутствии *t*-BuOK, в результате которого с высокими выходами образуются 2'-нитро- и 4'-нитро-1,1':3',1"-терфенил-5'-карбоновые кислоты [6].

Самым известным и широко используемым методом синтеза различных производных *мета*-терфенилов является взаимодействие халконов с СН-кислотными соединениями. В результате реакции сопряженного присоединения по Михаэлю и последующей альдольно-кротоновой конденсации образуются 3,5-диарилциклогексен-2-оны. При дальнейшей их дегидратации и дегидрировании были получены *мета*-терфенилы. Этот метод синтеза назван в литературе как “халконный путь” [7, 8].

Целью настоящей работы является продолжение синтеза ранее неизвестных *мета*-терфенилов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевыми соединениями в синтезе *мета*-терфенилов являются замещенные 4-арил-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридины **6a–j** и **7a–j.** Для получения 4-арил-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридинов Ганча **4a–j** и **5a–j** использовали циклоконденсацию нитрохалконов **1**, **2** с енаминами **3a–j** [9–11]. Ароматизацию

1,4-дигидропиридинов **4a–j** и **5a–j** проводили с использованием нитрита натрия в уксусной кислоте при температуре 60–70°C. Алкилирование нитропиридинов **6a**,**b**,**d–j** и **7a**,**b**,**d–j** осуществляли диметилсульфатом при температуре 80°C, нитропиридины **6c** и **7c** алкилировали метиловым эфиром фторсульфоновой кислоты $MeSO_3F$ (магический метил) при комнатной температуре (схема 1).

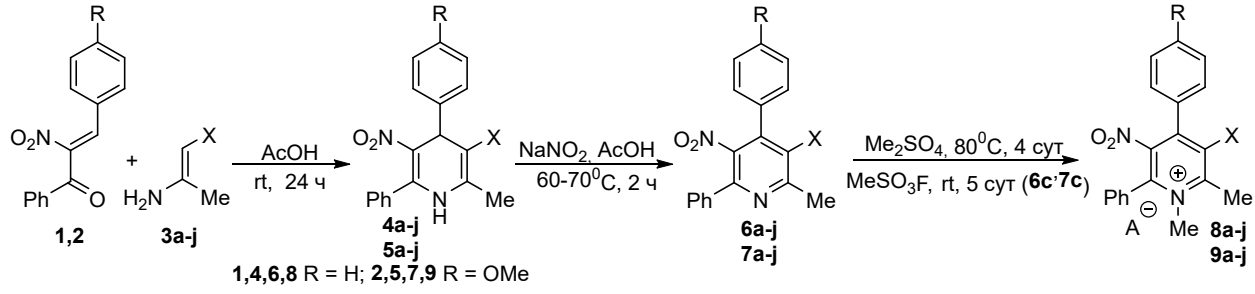
Рециклизация солей нитропиридиния **8** и **9** под действием 10%-ного NaOH приводит к 2 продуктам реакции – *мета*-терфенилам **10** и **11**, которые являются основными продуктами реакции Коста–Сагитуллина, а также к побочным продуктам перегруппировки гидрокси-*мета*-терфенилам **12** и **13**. Перегруппировка четвертичных солей **8** и **9** под действием 40%-ного водного раствора метиламина завершается образованием *мета*-терфенилов **10** и **11**, гидрокси-*мета*-терфенилы **12**,**13** в этих условиях не образуются (схема 2).

Механизм перегруппировки пиридиниевых солей **8**, **9** включает атаку гидроксид-иона в положении 6 ядра пиридина с образованием псевдооснования **A** – нейтрального аналога анионного σ-комплекса. После разрыва поляризованной связи C^6–N в интермедиате **B** происходит замыкание центрального бензольного цикла метиламино-*м*-терфенилов **10**, **11** в результате альдольно-кротоновой конденсации с участием метильной группы и бензоильной группы раскрытого интермедиата **C**. Кроме того, в этих условиях происходит гидролиз енаминного фрагмента в раскрытой форме **C** с образованием интермедиата **D**, циклизация которого приводит к гидрокси-*м*-терфенилам **12**, **13** (схема 3).

Следует отметить, что при рециклизации солей **8a–c** и **9a–c** гидрокси-*м*-терфенилы не образуются. Это связано с меньшим объемом заместителей X и, как следствие, более высокой скоростью вращения вокруг одинарной связи C^2–C^3 в раскрытой форме **C** и замыканием карбоцикла с получением метиламино-*м*-терфенилов **10**, **11**. Наличие донорной метоксигруппы у солей **9** приводит к существенному увеличению выхода гидрокси-*м*-терфенилов **13d–j**, что обусловлено высокой скоростью гидролиза метиламиногруппы в интермедиате **D**. Механизм перегруппировки четвертичных солей нитропиридиния обсуждался ранее [11–14].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

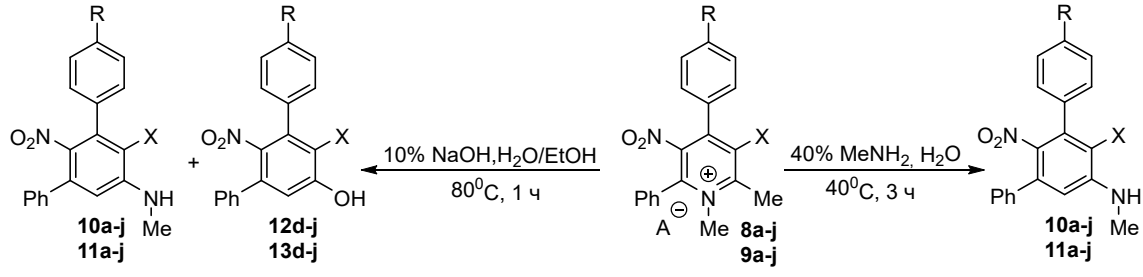
Схема 1



1,4,6,8 R = H; **2,5,7,9** R = OMe

3-9 X = CN (**a**), Ac (**b**), CO-c-Pr (**c**), Bz (**d**), COC_6H_4Me-4 (**e**), COC_6H_4OMe-4 (**f**), COC_6H_4Cl-4 (**g**), COC_6H_4Br-4 (**h**), CO-1-Naphth (**i**), CONHPh (**j**)

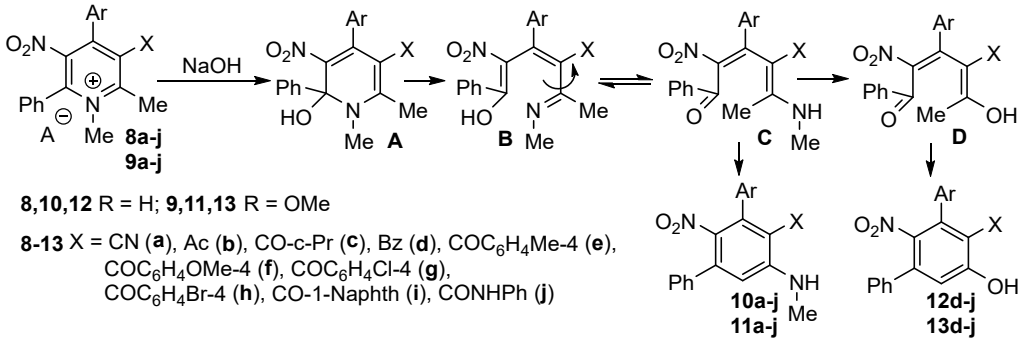
Схема 2



8,10,12 R = H; **9,11,13** R = OMe

8-13 X = CN (**a**), Ac (**b**), CO-c-Pr (**c**), Bz (**d**), COC_6H_4Me-4 (**e**), COC_6H_4OMe-4 (**f**), COC_6H_4Cl-4 (**g**), COC_6H_4Br-4 (**h**), CO-1-Naphth (**i**), CONHPh (**j**)

Схема 3



ИК спектры записаны на спектрометре Simex FT-801 (Россия) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C зарегистрированы при комнатной температуре на спектрометре Bruker Avance DRX-400 (Германия) (400 МГц и 100 МГц) в $CDCl_3$ (δ_H 7.26 м.д. и δ_C 77.00 м.д) для соединений **4c**, **e–i**, **5b–j**, **6c**, **e–i**, **7b–j**, **10c**, **e–i**, **11e–j**, **12a–j**, **13d–j** и в ДМСО-d_6 (δ_H 2.50 и δ_C 39.50) для соединений **8c–j**, **9a–j**; сигналы растворителя использованы в качестве внутреннего стандарта. Спектры ^{13}C записаны в режиме *J*-модуляции. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin-Elmer (США). Температуры плавления определены на нагревательном столике Boëtius. Для препаративной колоночной хроматографии был использован силикагель Merck Kieselgel 40/60. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинках Merck DC Alufolien Kieselgel 60 F_{254}, проявитель – УФ-(254 нм). Для препаративной колоночной хроматографии был использован силикагель Merck Kieselgel 40/60. Большинство реагентов были приобретены у Aldrich и использовались без дополнительной очистки. Органические растворители очищали по стандартным методикам. Соединения **1**, **2**, **3b–i**, **4a**, **b**, **d**, **j**, **5a**, **6a**, **b**, **d**, **j**, **7a**, **8a**, **b** получены ранее по описанным методикам [9, 11, 14–18].

4-Арил-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридины 4c, e–i, 5a–j. *Общая методика*. Смесь 20 ммоль нитрохалкона **1**, **2** и 20 ммоль енамина **3a–j** в 30 мл AcOH перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали.

[2-Метил-5-нитро-4,6-дифенил-1,4-дигидропиридин-3-ил](циклопропил)метанон (4c). Выход 4.03 г (56%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 107–108°C (метанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3467 (NH), 1622 (C=O), 1456, 1385 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.77–0.94 м (3H, *c*-Pr), 1.01–1.08 м (1H, *c*-Pr), 2.12–2.20 м (1H, *c*-Pr), 2.25 с (3H, 2-Me), 5.65 с (1H, 4-H), 6.50 уш.с (1H, NH), 7.21–7.45 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.3, 11.5, 18.8, 19.7, 41.2, 116.2, 126.4, 127.3, 127.4, 127.7, 128.7, 128.8, 130.1, 134.1, 139.1, 143.8, 144.9, 200.8. Найдено, %: C 73.35; H 5.58; N 7.80. $C_{22}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 73.32; H 5.59; N 7.77.

[2-Метил-5-нитро-4,6-дифенил-1,4-дигидропиридин-3-ил](4-метилфенил)метанон (4e). Выход 4.51 г (55%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 202–203°C (пропанол-2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3306 (NH), 1633 (C=O), 1493, 1390 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.81 с (3H, 2-Me), 2.38 с (3H, 4'-Me), 5.57 с (1H, 4-H), 6.02 уш.с (1H, NH), 7.15–7.21 м (3H, Ar), 7.25–7.28 м (4H, Ar), 7.38–7.52 м (7H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 17.9, 21.6, 43.3, 117.3, 125.2, 127.2, 127.3, 127.4, 128.7, 128.9, 129.3, 130.1, 134.4, 134.7, 134.8, 139.7, 136.1, 143.4, 143.6, 196.9. Найдено, %: C 76.10; H 5.42; N 6.79. $C_{26}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 76.08; H 5.40; N 6.82.

[2-Метил-5-нитро-4,6-дифенил-1,4-дигидропиридин-3-ил](4-метоксифенил)метанон (4f). Выход 5.11 г (60%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 196–197°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3252(NH), 1629 (C=O), 1567, 1380 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.78 с (3H, 2-Me), 3.84 с (3H, 4'-MeO), 5.54 с (1H, 4-H), 6.07 уш.с (1H, NH), 6.83–6.88 м (2H, Ar), 7.14–7.20 м (1H, Ar), 7.23–7.29 м (4H, Ar), 7.37–7.48 м (5H, Ar), 7.56–7.60 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 17.7, 43.6, 55.4, 113.9, 117.5, 125.0, 127.2, 127.3, 127.4, 128.7, 128.9, 130.1, 131.1, 133.5, 133.6, 134.5, 143.5, 146.0, 163.4, 195.8. Найдено, %: C 73.24; H 5.22; N 6.59. $C_{26}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.22; H 5.20; N 6.57.

[2-Метил-5-нитро-4,6-дифенил-1,4-дигидропиридин-3-ил](4-хлорфенил)метанон (4g). Выход 4.82 г (56%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 187–188°C (пропанол-2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3302 (NH), 1642 (C=O), 1583, 1390 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.80 с (3H, 2-Me), 5.53 с (1H, 4-H), 6.10 уш.с (1H, NH), 7.17–7.27 м (5H, Ar), 7.34–7.51 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 18.1, 43.2, 116.7, 125.4, 127.2, 127.3, 127.4, 128.8, 128.9, 129.0, 129.9, 130.1, 134.2,

136.0, 137.2, 138.9, 143.5, 145.6, 195.9. Найдено, %: C 69.71; H 4.46; N 6.53. $C_{25}H_{19}ClN_2O_3$. Вычислено, %: C 69.69; H 4.44; N 6.50.

(4-Бромфенил)[2-метил-5-нитро-4,6-дифенил-1,4-дигидропиридин-3-ил]метанон (4h). Выход 5.42 г (57%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 200–201°C (пропанол-2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3295 (NH), 1637 (C=O), 1583, 1390 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.83 с (3H, 2-Me), 5.54 с (1H, 4-H), 6.01 уш.с (1H, NH), 7.18–7.27 м (5H, Ar), 7.37–7.56 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 18.2, 43.2, 116.6, 125.7, 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 128.8, 129.0, 130.0, 130.2, 131.9, 134.3, 135.9, 137.6, 143.4, 145.3, 196.0. Найдено, %: C 63.19; H 4.01; N 5.92. $C_{25}H_{19}BrN_2O_3$. Вычислено, %: C 63.17; H 4.03; N 5.89.

[2-Метил-5-нитро-4,6-дифенил-1,4-дигидропиридин-3-ил](1-нафтил)метанон (4i). Выход 5.35 г (60%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 207–208°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3333 (NH), 1633 (C=O), 1486, 1320 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.74 с (3H, 2-Me), 5.68 с (1H, 4-H), 6.02 уш.с (1H, NH), 7.18–7.31 м (7H, Ar), 7.37–7.53 м (8H, Ar), 7.83–7.93 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 18.6, 41.8, 118.2, 124.8, 124.9, 125.9, 126.5, 126.7, 127.2, 127.3, 127.4, 127.7, 128.3, 128.6, 128.9, 130.0, 130.1, 131.0, 133.7, 134.0, 138.4, 140.2, 144.0, 144.7, 197.1. Найдено, %: C 77.98; H 5.00; N 6.31. $C_{29}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 78.01; H 4.97; N 6.27.

1-[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-ил]этанон (5b). Выход 4.0 г (55%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 89–90°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3476 (NH), 1625 (C=O), 1463, 1386 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.19 с (3H, 2-Me,), 2.34 с (3H, COMe), 3.77 с (3H, 4'-MeO), 5.42 с (1H, 4-H), 6.21 уш.с (1H, NH), 6.81–6.87 м (2H, Ar), 7.22–7.32 м (4H, Ar), 7.34–7.46 м (3H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.6, 29.5, 40.6, 55.2, 114.1, 115.0, 127.4, 127.7, 128.8, 129.1, 130.1, 134.7, 135.9, 141.2, 143.8, 158.9, 198.4. Найдено, %: C 69.25; H 5.55; N 7.65. $C_{21}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 69.22; H 5.53; N 7.69.

[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-ил](циклопропил)метанон (5c). Выход 4.76г (61%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 167–168°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3475 (NH), 1625 (C=O), 1520, 1379 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.68–0.88 м (3H, *c*-Pr), 0.93–1.01 м (1H, *c*-Pr), 2.05–2.14 м (1H, *c*-Pr), 2.20 с (3H, 2-Me), 3.71 с (3H, 4'-MeO), 5.54 с (1H, 4-H), 6.09 уш.с (1H, NH), 6.73–6.81 м (2H, Ar), 7.17–7.28 м (4H, Ar), 7.29–7.41 м (3H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.2, 11.5, 18.9, 19.6, 40.5, 55.2, 114.0, 116.3, 126.9, 127.4, 128.8, 128.9, 130.0, 134.2, 136.2, 138.9, 144.5, 158.8, 200.8. Найдено, %: C 70.79; H 5.67; N 7.18. $C_{23}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 70.75; H 5.68; N 7.17.

[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-ил](фенил)метанон (5d). Выход 4.69 г (55%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 171–172°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3310(NH), 1630 (C=O), 1455, 1374 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.70 с (3H, 2-Me), 3.66 с (3H, 4'-MeO), 5.43 с (1H, 4-H), 6.21 уш.с (1H, NH), 6.59–6.77 м (2H, Ar), 6.95–7.15 м (2H, Ar), 7.28–7.65 м (10H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 17.9, 42.3, 55.1, 114.0, 117.2, 125.7, 127.3, 128.0, 128.8, 129.9, 130.0, 130.1, 131.1, 133.4, 133.8, 134.3, 140.6, 145.4, 162.2, 197.2. Найдено, %: C 73.21; H 5.18; N 6.54. $C_{26}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.22; H 5.20; N 6.57.

(4-Метилфенил)[4-(4-метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-ил]метанон (5e). Выход 4.40 г (50%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 181–182°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3320 (NH), 1635 (C=O), 1495, 1392 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.77 с (3H, 2-Me), 2.38 с (3H, 4''-Me), 3.72 с (3H, 4'-MeO), 5.47 с (1H, 4-H), 6.23 уш.с (1H, NH), 6.74–6.81 м (2H, Ar), 7.14–7.21 м (4H, Ar), 7.32–7.51 м (7H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 17.9, 21.6, 42.4, 55.2, 114.0, 117.5, 125.7, 127.3, 128.5, 128.7, 128.9, 129.3, 129.9, 134.4, 134.6, 134.7, 136.0, 143.4, 145.6, 145.7, 158.61, 197.0. Найдено, %: C 73.59; H 5.48; N 6.34. $C_{27}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.62; H 5.49; N 6.36.

(4-Метоксифенил)[4-(4-метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-ил]метанон (5f). Выход 5.47 г (60%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 227–228°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3263 (NH), 1630 (C=O), 1562, 1383 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.80 с (3H, 2-Me), 3.73 с (3H, 4'-MeO), 3.83 с (3H, 4''-MeO), 5.48 с (1H, 4-H), 5.97 уш.с (1H, NH), 6.73–6.90 м (4H, Ar), 7.14–7.23 м (2H, Ar), 7.34–7.51 м (5H, Ar), 7.56–7.67 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 17.8, 42.8, 55.2, 55.5, 113.9, 114.1, 117.6, 125.4, 127.4, 128.5, 128.9, 130.0, 131.1, 131.2, 133.4, 134.6, 135.9, 145.6, 158.7, 163.4, 195.9. Найдено, %: C 71.00; H 5.28; N 6.16. $C_{27}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: C 71.04; H 5.30; N 6.14.

[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-ил](4-хлорфенил)метанон (5g). Выход 4.33 г (47%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 162–163°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3312 (NH), 1640 (C=O), 1575, 1393 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.67 с (3H, 2-Me), 3.69 с (3H, 4'-MeO), 5.34 с (1H, 4-H), 6.52 уш.с (1H, NH), 6.71–6.79 м (2H, Ar), 7.10–7.18 м (2H, Ar), 7.20–7.39 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 18.2, 42.0, 55.1, 113.7, 116.9, 124.9, 127.1, 128.3, 128.6, 128.8, 128.9, 130.0, 133.8, 135.8, 135.9, 136.9, 138.8, 146.0, 158.3,

196.3. Найдено, %: C 67.77; H 4.61; N 6.04. $C_{26}H_{21}ClN_2O_4$. Вычислено, %: C 67.75; H 4.59; N 6.08.

(4-Бромфенил)[4-(4-метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-ил]метанон (5h). Выход 4.74 г (48%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 132–133°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3320 (NH), 1645 (C=O), 1565, 1390 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.70 с (3H, 2-Me), 3.73 с (3H, 4'-MeO), 5.38 с (1H, 4-H), 6.75–6.81 м (2H, Ar), 6.86 уш.с (1H, NH), 7.15–7.20 м (2H, Ar), 7.25–7.30 м (2H, Ar), 7.32–7.45 м (5H, Ar), 7.48–7.53 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 18.3, 42.0, 55.1, 113.7, 116.8, 124.9, 127.1, 127.5, 128.3, 128.8, 128.9, 130.1, 133.8, 135.9, 136.1, 136.9, 137.5, 146.2, 158.3, 196.5. Найдено, %: C 61.82; H 4.22; N 5.57. $C_{26}H_{21}BrN_2O_4$. Вычислено, %: C 61.79; H 4.19; N 5.54.

[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-ил](1-нафтил)метанон (5i). Выход 5.23 г (55%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 141–142°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3340 (NH), 1629 (C=O), 1496, 1322 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.77 с (3H, 2-Me), 3.75 с (3H, 4'-MeO), 5.59 с (1H, 4-H), 6.00 уш.с (1H, NH), 6.74–6.81 м (2H, Ar), 7.14–7.20 м (2H, Ar), 7.25–7.31 м (1H, Ar), 7.34–7.51 м (8H, Ar), 7.82–7.87 м (2H, Ar), 7.87–7.92 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 18.8, 41.2, 55.2, 144.0, 118.4, 124.8, 124.9, 125.9, 126.0, 126.4, 127.3, 127.4, 128.3, 128.9, 129.0, 130.1, 130.2, 131.0, 133.5, 133.7, 134.2, 136.5, 138.4, 140.0, 144.0, 158.7, 197.2. Найдено, %: C 75.59; H 5.05; N 5.90. $C_{30}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 75.61; H 5.08; N 5.88.

4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-*N*,6-дифенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (5j). Выход 5.73 г (65%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 220–221°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3410, 3280 (NH), 1630(C=O), 1510, 1310 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.05 с (3H, 2-Me), 3.70 с (3H, 4'-MeO), 5.47 с (1H, 4-H), 6.70–6.79 м (2H, Ar), 6.90–6.99 м (2H, Ar), 7.03 уш.с (1H, NH), 7.14–7.20 м (3H, CONH, Ar), 7.38–7.67 м (8H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 18.9, 42.0, 55.1, 114.6, 119.0, 120.8, 123.8, 125.1, 128.1, 128.8, 129.1, 130.2, 131.5, 136.6, 140.1, 144.8, 150.3, 157.3, 159.8, 165.7. Найдено, %: C 70.70; H 5.23; N 9.49. $C_{26}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: C 70.73; H 5.25; N 9.52.

4-Арил-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридинов 6c,e–i, 7a–j. *Общая методика*. Смесь 10 ммоль дигидропиридина **4c**, **e–i**, **5a–j** в 25 мл уксусной кислоты нагревали до 60–70°C и при перемешивании небольшими порциями прибавляли 1.04 г (15 ммоль) $NaNO_2$. После прибавления всего количества $NaNO_2$ реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при этой же температуре, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой в 4 раза, отфильтровывали выпавшие кристаллы и перекристаллизовывали.

[2-Метил-5-нитро-4,6-дифенилпиридин-3-ил](циклопропил)метанон (6c). Выход 3.04 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 125–126°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1682 (C=O), 1562, 1357 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.70–0.76 м (2H, *c*-Pr), 0.93–0.98 м (2H, *c*-Pr), 1.74–1.81 м (1H, *c*-Pr), 2.67 с (3H, 2-Me), 7.29–7.33 м (2H, Ph), 7.39–7.49 м (6H, Ph), 7.63–7.67 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.3, 23.3, 23.7, 128.0, 128.7, 128.8, 128.9, 129.8, 130.0, 131.8, 135.5, 136.7, 139.9, 144.8, 149.8, 155.5, 205.2. Найдено, %: C 73.70; H 5.08; N 7.80. $C_{22}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: C 73.73; H 5.06; N 7.82.

[2-Метил-5-нитро-4,6-дифенилпиридин-3-ил](4-метилфенил)метанон (6e). Выход 3.67 г (90%), бесцветные кристаллы, т.пл. 134–135°C (пропанол-2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1666 (C=O), 1527, 1358 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.37 с (3H, 4'-Me), 2.55 с (3H, 2-Me), 7.12–7.26 м (7H, Ar), 7.47–7.52 м (3H, Ar), 7.53–7.58 м (2H, Ar), 7.67–7.73 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.8, 23.3, 128.0, 128.4, 128.9, 129.2, 129.3, 129.4, 129.5, 130.0, 131.2, 133.9, 134.1, 135.6, 140.8, 145.0, 145.4, 150.0, 156.3, 194.6 (CO). Найдено, %: C 76.44; H 4.95; N 6.83. $C_{26}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 76.45; H 4.94; N 6.86.

[2-Метил-5-нитро-4,6-дифенилпиридин-3-ил](4-метоксифенил)метанон (6f). Выход 4.10 г (97%), бесцветные кристаллы, т.пл. 180–181°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1650 (C=O), 1529, 1358 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.56 с (3H, 2-Me), 3.83 с (3H, 4'-MeO), 6.81–6.87 м (2H, Ar), 7.09–7.26 м (5H, Ar), 7.46–7.51 м (3H, Ar), 7.61–7.66 м (2H, Ar), 7.66–7.71 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.4, 55.6, 114.0, 127.0, 127.7, 128.4, 128.6, 128.7, 129.0, 129.4, 130.0, 131.0, 133.9, 135.1, 140.6, 147.7, 149.9, 156.4, 164.2, 193.5. Найдено, %: C 73.55; H 4.75; N 6.56. $C_{26}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.57; H 4.75; N 6.60.

[2-Метил-5-нитро-4,6-дифенилпиридин-3-ил](4-хлорфенил)метанон (6g). Выход 3.85 г (90%), бесцветные кристаллы, т.пл. 148–149°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1667 (C=O), 1528, 1358 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.57 с (3H, 2-Me), 7.11–7.17 м (2H, Ar), 7.19–7.26 м (3H, Ar), 7.31–7.36 м (2H, Ar), 7.47–7.52 м (3H, Ar), 7.54–7.60 м (2H, Ar), 7.67–7.73 м (2H, Ar) . Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.3, 128.1, 128.4, 128.5, 128.9, 129.2, 129.6, 130.1, 130.5, 131.0, 133.3, 134.6, 135.4, 140.8, 140.9, 144.9, 150.4, 156.4, 194.0. Найдено, %: C 69.98; H 4.03; N 6.55. $C_{25}H_{17}ClN_2O_3$. Вычислено, %: C 70.01; H 4.00; N 6.53.

(4-Бромфенил)[2-метил-5-нитро-4,6-дифенилпиридин-3-ил]метанон (6h). Выход 3.78 г (80%), бесцветные кристаллы, т.пл. 150–151°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1666 (C=O), 1529, 1356 (NO_2).

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.56 с (3H, 2-Me), 7.11–7.17 м (2H, Ar), 7.19–7.25 м (3H, Ar), 7.46–7.53 м (7H, Ar), 7.67–7.73 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.3, 128.1, 128.4, 128.5, 129.0, 129.6, 129.7, 130.2, 130.6, 131.0, 132.2, 133.3, 135.0, 135.4, 140.9, 144.9, 150.4, 156.4, 194.2. Найдено, %: C 63.41; H 3.60; N 5.97. $C_{25}H_{17}BrN_2O_3$. Вычислено, %: C 63.44; H 3.62; N 5.92.

[2-Метил-5-нитро-4,6-дифенилпиридин-3-ил](1-нафтил)метанон (6i). Выход 3.15 г (71%), бесцветные кристаллы, т.пл. 129–130°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1643 (C=O), 1529, 1357 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.70 с (3H, 2-Me), 6.95–7.05 м (3H, Ar), 7.08–7.16 м (2H, Ar), 7.34–7.40 м (1H, Ar), 7.49–7.58 м (6H, Ar), 7.70–7.76 м (2H, Ar), 7.77–7.82 м (1H, Ar), 7.92–7.98 м (1H, Ar), 8.73–8.79 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.4, 124.0, 125.6, 126.8, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 130.1, 130.3, 131.3, 132.0, 133.5, 133.7, 134.8, 135.4, 135.6, 136.9 141.1, 145.0, 150.0, 156.9, 196.8. Найдено, %: C 78.39; H 4.53; N 6.35. $C_{29}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 78.36; H 4.54; N 6.30.

1-[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридин-3-ил]этанон (7b). Выход 3.08 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 162–163°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1678 (C=O), 1565, 1356 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.98 с (3H, COMe), 2.61 с (3H, 2-Me), 3.82 с (3H, 4'-MeO), 6.91–6.98 м (2H, Ar), 7.19–7.26 м (2H, Ar), 7.41–7.50 м (3H, Ar), 7.58–7.65 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.1, 31.5, 55.3, 114.6, 123.3, 128.0, 128.8, 129.9, 130.0, 135.5, 136.2, 139.1, 144.9, 149.8, 155.2, 160.9, 203.1. Найдено, %: C 69.63; H 5.03; N 7.76. $C_{21}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 69.60; H 5.01; N 7.73.

[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридин-3-ил](циклопропил)метанон (7c). Выход 3.57 г (92%), бесцветные кристаллы, т.пл. 168–169°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1680 (C=O), 1560, 1355 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.72–0.79 м (2H, *c*-Pr), 0.95–1.01 м (2H, *c*-Pr), 1.73–1.81 м (1H, *c*-Pr), 2.63 с (3H, 2-Me), 3.82 с (3H, 4'-MeO), 6.90–6.94 м (2H, Ar), 7.20–7.24 м (2H, Ar), 7.42–7.48 м (3H, Ar), 7.60–7.65 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.1, 23.3, 23.7, 55.3, 114.3, 123.7, 128.0, 128.8, 128.9, 130.0, 135.6, 136.8, 139.7, 145.1, 149.8, 155.4, 160.7, 205.4 (CO). Найдено, %: C 71,15; H 5.18; N 7.23. $C_{23}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 71.12; H 5.19; N 7.21.

[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридин-3-ил](фенил)метанон (7d). Выход 3.77 г (89%), бесцветные кристаллы, т.пл. 140–141°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1655 (C=O), 1530, 1361 (NO_2).. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.54 с (3H, 2-Me), 3.68 с (3H, 4'-MeO), 6.56–6.67 м (1H, Ar), 6.75–6.85 м (1H, Ar), 6.90–7.01 м (1H, Ar), 7.15–7.23 м (1H, Ar), 7.35–7.42 м (2H, Ar), 7.46–7.57 м (4H, Ar), 7.62–7.69 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.4, 55.1, 113.9, 122.8, 127.7, 128.8, 129.0, 129.2, 130.1, 133.8, 134.3, 134.4, 135.1, 135.5, 140.5, 144.9, 150.0, 156.3, 159.8, 195.6. Найдено, %: C 73.55; H 4.77; N 6.62. $C_{26}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.57; H 4.75; N 6.60.

[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридин-3-ил](4-метилфенил)метанон (7e). Выход 3.41 г (78%), бесцветные кристаллы, т.пл. 175–176°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1664 (C=O), 1522, 1365 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.36 с (3H, 4''-Me), 2.52 с (3H, 2-Me), 3.69 с (3H, 4'-MeO), 6.67–6.74 м (2H, Ar), 7.04–7.12 м (2H, Ar), 7.14–7.20 м (2H, Ar), 7.44–7.50 м (3H, Ar), 7.53–7.58 м (2H, Ar), 7.65–7.71 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.8, 23.3, 55.1, 114.0, 123.3, 128.0, 128.7, 128.9, 129.4, 129.5, 130.0, 133.8, 134.3, 135.6, 140.6, 145.2, 145.4, 149.9, 155.2, 160.2, 194.5. Найдено, %: C 73.99; H 5.01; N 6.42. $C_{27}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.96; H 5.06; N 6.39.

(4-Метоксифенил)[4-(4-метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридин-3-ил]метанон (7f). Выход 4,17 г (92%), бесцветные кристаллы, т.пл. 161–162°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1655 (C=O), 1533, 1358 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.53 с (3H, 2-Me), 3.70 с (3H, 4'-MeO), 3.83 с (3H, 4''-MeO), 6.68–6.75 м (2H, Ar), 6.81–6.86 м (2H, Ar), 7.05–7.13 м (2H, Ar), 7.44–7.50 м (3H, Ar), 7.60–7.70 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.2, 55.1, 55.5, 113.9, 114.1, 123.3, 120.0, 128.1, 128.9, 129.4, 129.9, 131.8, 134.4, 135.6, 140.5, 145.3, 149.8, 156.2, 160.2, 164.4, 193.6. Найдено, %: C 71.34; H 4.90; N 6.12. $C_{27}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: C 71.35; H 4.88; N 6.16.

[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридин-3-ил](4-хлорфенил)метанон (7g). Выход 3.66 г (80%), бесцветные кристаллы, т.пл. 138–139°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1672 (C=O), 1528, 1362 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.53 с (3H, 2-Me), 3.70 с (3H, 4'-MeO), 6.60–6.85 м (2H, Ar), 6.90–7.03 м (1H, Ar), 7.11–7.21 м (1H, Ar), 7.31–7.38 м (2H, Ar), 7.45–7.54 м (3H, Ar), 7.56–7.70 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.4, 55.1, 114.0, 122.7, 127.7, 128.7, 129.0, 129.2, 129.9, 130.5, 133.2, 133.9, 135.1, 140.5, 140.8, 144.8, 150.2, 156.3, 160.0, 194.4. Найдено, %: C 68.02; H 4.20; N 6.12. $C_{26}H_{19}ClN_2O_4$. Вычислено, %: C 68.05; H 4.17; N 6.10.

(4-Бромфенил)[4-(4-метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридин-3-ил]метанон (7h). Выход 4.02 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 156–157°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1660 (C=O), 1530, 1359 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.53 с (3H, 2-Me), 3.71 с (3H, 4'-MeO), 6.69–6.75 м (2H, Ar), 7.02–7.09 м (2H, Ar), 7.44–7.53 м (7H, Ar), 7.65–7.70 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.3, 55.2, 114.1, 123.0, 128.0, 128.9, 129.6, 129.9, 130.1, 130.6, 132.2, 133.5, 135.0, 135.5, 140.7, 145.2, 150.3, 156.3,

160.4, 194.4. Найдено, %: C 62.01; H 3.77; N 5.60. $C_{26}H_{19}BrN_2O_4$. Вычислено, %: C 62.04; H 3.80; N 5.57.

[4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-6-фенилпиридин-3-ил](1-нафтил)метанон (7i). Выход 3.15 г (69%), бесцветные кристаллы, т.пл. 189–190°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1666 (C=O), 1534, 1357 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.67 с (3H, 2-Me), 3.51 с (3H, 4'-MeO), 6.49–6.55 м (2H, Ar), 6.98–7.04 м (2H, Ar), 7.33–7.39 м (1H, Ar), 7.45–7.60 м (6H, Ar), 7.68–7.73 м (2H, Ar), 7.78–7.83 м (1H, Ar), 7.92–7.97 м (1H, Ar), 8.76–8.81 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.4, 55.2, 114.0, 123.4, 124.0, 125.7, 126.4 128.1, 128.4, 128.6, 128.9, 129.8, 130.0, 130.3, 131.8, 133.6, 133.7, 134.8, 135.4, 135.8, 141.0, 145.4, 150.0, 156.8, 159.9, 197.1 (CO). Найдено, %: C 75.93; H 4.64; N 5.87. $C_{30}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 75.94; H 4.67; N 5.90.

4-(4-Метоксифенил)-2-метил-5-нитро-*N*,6-дифенилникотинамид (7j). Выход 3.46 г (79%), бесцветные кристаллы, т.пл. 214–215°C (этанол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3420 (NH), 1682 (C=O), 1562, 1357 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.78 с (3H, 2-Me), 3.76 с (3H, 4'-MeO), 6.34–6.41 м (2H, Ar), 6.88–6.94 м (2H, Ar), 7.10–7.22 м (4H, Ar, CONH), 7.25–7.30 м (2H, Ar), 7.30–7.36 м (2H, Ar), 7.43–7.50 м (3H, Ar), 7.60–7.65 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.2, 55.3, 114.6, 120.6, 123.4, 125.4, 128.0, 128.9, 129.0, 129.3, 130.1, 131.4, 135.5, 136.6, 140.1, 145.1, 150.3, 157.3, 160.7, 164.3. Найдено, %: C 71.03; H 4.85; N 9.53. $C_{26}H_{21}N_3O_4$. Вычислено, %: C 71.06; H 4.82; N 9.56.

Четвертичные соли пиридиния с диметилсульфатом (8d–j, 9a, b, d–j). *Общая методика.* Смесь 5 ммоль соответствующего пиридина **6d–j**, **7a**, **b**, **d–j** и 1.9 г (15 ммоль) диметилсульфата нагревали при 80°C в течение 3 суток. Смесь охлаждали, промывали (3 × 10 мл) сухим эфиром, эфир сливали декантацией. Если метилсульфатная соль не кристаллизовалась, остаток растворяли в 5 мл воды и прибавляли к нему насыщенный водный раствор 0.64 г (5.3 ммоль) перхлората натрия. Соли пиридиния отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали.

Перхлорат 3-бензоил-1,2-диметил-5-нитро-4,6-дифенилпиридиния (8d). Выход 2.34 г (92%), бесцветные кристаллы, т.пл. 163–164°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.76 с (3H, 2-Me), 3.99 с (3H, NMe), 7.23–7.87 м (15H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.4, 44.5, 126.9, 128.6, 128.8, 128.9, 129.4, 129.6, 129.7, 129.8, 131.1, 132.4, 134.8, 135.8, 138.8, 145.4, 147.5, 149.8, 156.5, 191.0. Найдено, %: C 61.33; H 4.15; N 5.53. $C_{26}H_{21}ClN_2O_7$. Вычислено, %: C 61.36; H 4.16; N 5.50.

Метилсульфат 1,2-диметил-3-(4-метилбензоил)-5-нитро-4,6-дифенилпиридиния (8e). Выход 2.56 г (96%), бесцветные кристаллы, т.пл. 166–167°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.36 с (3H, 4'-Me), 2.74 с (3H, 2-Me), 3.38 с (3H, $MeSO_4$), 3.99 с (3H, NMe), 7.09–7.24 м (2H, Ar), 7.30–7.44 м (5H, Ar), 7.64–7.80 м (7H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.4, 21.4, 44.5, 52.8, 127.0, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.5, 129.6, 129.9, 131.0, 132.3, 132.4, 139.0, 145.3, 147.0, 147.6, 149.7, 156.4, 190.4. Найдено, %: C 76.44; H 4.95; N 6.83. $C_{28}H_{26}N_2O_7S$. Вычислено, %: C 76.45; H 4.94; N 6.86.

Метилсульфат 1,2-диметил-3-(4-метоксибензоил)-5-нитро-4,6-дифенилпиридиния (8f). Выход 2.47 г (90%), бесцветные кристаллы, т.пл. 151–152°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.74 с (3H, 2-Me), 3.39с (3H, $MeSO_4$), 3.84 с (3H, 4'-MeO), 3.99 с (3H, NMe), 6.98–7.05 м (2H, Ar), 7.11–7.25 м (2H, Ar), 7.31–7.45 м (3H, Ar), 7.65–7.79 м (5H, Ar), 7.82–7.88 м (3H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.9, 44.2, 52.5, 55.6, 114.5, 126.8, 127.4, 127.5, 127.6, 128.4, 128.5, 129.2, 130.6, 132.0, 132.3, 139.2, 145.2, 147.4, 149.3, 156.2, 164.8, 188.5. Найдено, %: C 61.05; H 4.75; N 5.06. $C_{28}H_{26}N_2O_8S$. Вычислено, %: C 61.08; H 4.76; N 5.09.

Метилсульфат 1,2-диметил-5-нитро-4,6-дифенил-3-(4-хлорбензоил)пиридиния (8g). Выход 2.35 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 225–226°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.77 с (3H, 2-Me), 3.38с (3H, $MeSO_4$), 3.99 с (3H, NMe), 7.10–7.24 м (2H, Ar), 7.29–7.45 м (3H, Ar), 7.57–7.62 м (2H, Ar), 7.64–7.79 м (5H, Ar), 7.84–7.90 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.2, 44.4, 52.6, 126.8, 127.7, 128.4, 128.5, 128.8, 129.3, 129.4, 130.9, 131.4, 132.2, 133.2, 138.4, 140.7, 145.4, 147.4, 149.8, 156.6, 189.9. Найдено, %: C 58.46; H 4.15; N 5.06. $C_{27}H_{23}ClN_2O_7S$. Вычислено, %: C 58.43; H 4.18; N 5.05.

Метилсульфат 3-(4-бромбензоил)-1,2-диметил-5-нитро-4,6-дифенилпиридиния (8h). Выход 2.93 г (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 236–237°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.76 с (3H, 2-Me), 3.38с (3H, $MeSO_4$), 3.99 с (3H, NMe), 7.08–7.25 м (2H, Ar), 7.33–7.44 м (3H, Ar), 7.65–7.80 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.2, 44.3, 52.4, 126.7, 127.6, 128.2, 128.4, 128.6, 129.3, 129.9, 130.8, 131.2, 132.0, 132.1, 133.5, 138.3, 145.4, 147.3, 149.7, 156.5, 189.9. Найдено, %: C 54.12; H 3.85; N 4.70. $C_{27}H_{23}BrN_2O_7S$. Вычислено, %: C 54.10; H 3.87; N 4.67.

Метилсульфат 1,2-диметил-3-(1-нафтоил)-5-нитро-4,6-дифенилпиридиния (8i). Выход 2.59 г (91%), бесцветные кристаллы, т.пл. 240–241°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.87 с (3H, 2-Me), 3.39с (3H, $MeSO_4$), 4.03 с (3H, NMe), 7.11–7.23 м (4H, Ar), 7.55–7.78 м (9H, Ar), 7.97–8.03 м (1H, Ar),

8.11–8.16 м (1H, Ar), 8.22–8.28 м (1H, Ar), 8.78–8.83 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.0, 44.4, 52.4, 124.4, 124.5, 126.7, 126.8, 127.5, 127.8, 128.3, 128.4. 128.5, 129.0, 129.2, 129.3, 130.2, 130.4, 132.0, 133.1, 135.0, 136.3, 140.1, 145.1, 147.4, 149.3, 156.7, 191.9. Найдено, %: C 65.28; H 4.63; N 4.89. $C_{31}H_{26}N_2O_7S$. Вычислено, %: C 65.25; H 4.59; N 4.91.

Перхлорат 3-(анилинокарбонил)-1,2-диметил-5-нитро-4,6-дифенилпиридиния (8j). Выход 2.41 г (92%), бесцветные кристаллы, т.пл. 241–242°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.01 с (3H, 2-Me), 4.05 с (3H, NMe), 7.11–7.17 м (1H, Ar), 7.28–7.34 м (4H, Ar), 7.44–7.55 м (5H, Ar), 7.61–7.67 м (2H, Ar), 7.69–7.79 м (3H, Ar), 10.62 с (1H, CONH) . Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.9, 44.7, 120.1, 125.1, 126.5, 127.5, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9, 129.5, 131.1, 132.3, 136.7, 137.5, 145.5, 147.4, 148.9, 157.0, 159.9. Найдено, %: C 59.62; H 4.25; N 8.05. $C_{26}H_{22}ClN_3O_7$. Вычислено, %: C 59.60; H 4.23; N 8.02.

Перхлорат 1,2-диметил-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-6-фенил-3-цианопиридиния (9a). Выход 2.04 г (89%), бесцветные кристаллы, т.пл. 226–227°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.20 с (3H, 2-Me), 3.86 с (3H, OMe), 3.97 с (3H, NMe), 7.21–7.27 м (2H, Ar), 7.48–7.78 м (7H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.1, 45.3, 55.6, 113.3, 115.2, 115.4, 120.4, 126.4, 128.4, 129.7, 129.9, 132.7, 146.9, 150.4, 151.8, 162.6, 163.6. Найдено, %: C 54.82; H 3.97; N 9.11. $C_{21}H_{18}ClN_3O_7$. Вычислено, %: C 54.85; H 3.95; N 9.14.

Перхлорат 3-ацетил-1,2-диметил-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-6-фенилпиридиния (9b). Выход 2.14 г (90%), бесцветные кристаллы, т.пл. 210–211°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.20 с (3H, COMe), 2.82 с (3H, 2-Me), 3.82 с (3H, 4'-MeO), 3.92 с (3H, NMe), 7.10–7.36 м (4H, Ar), 7.55–7.81 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.8, 31.5, 44.4, 55.5, 115.2, 120.3, 126.9, 128.5, 129.6, 129.7, 132.3, 140.9, 143.9, 147.4, 149.0, 155.5, 161.6, 199.9. Найдено, %: C 55.39; H 4.42; N 5.90. $C_{22}H_{21}ClN_2O_8$. Вычислено, %: C 55.41; H 4.44; N 5.87.

Перхлорат 3-бензоил-1,2-диметил-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-6-фенилпиридиния (9d). Выход 2.37 г (90%), бесцветные кристаллы, т.пл. 186–187°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.75 с (3H, 2-Me), 3.69 с (3H, 4'-MeO), 3.98 с (3H, NMe), 6.87–6.96 м (2H, Ar), 7.08–7.14 м (2H, Ar), 7.50–7.57 м (2H, Ar), 7.64–7.78 м (6H, Ar), 7.80–7.87 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.1, 44.3, 55.2, 114.5, 120.3, 126.8, 128.4, 129.2, 129.4, 129.5, 129.6, 132.2, 134.5, 135.5, 138.8, 145.4, 147.6, 149.5, 156.1, 161.1, 191.1. Найдено, %: C 60.15; H 4.32; N 5.23. $C_{27}H_{23}ClN_2O_8$. Вычислено, %: C 60.17; H 4.30; N 5.20.

Перхлорат 1,2-диметил-3-(4-метилбензоил)-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-6-фенилпиридиния (9e). Выход 2.56 г (93%), бесцветные кристаллы, т.пл. 195–196°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.39 с (3H, 4'-Me), 2.73 с (3H, 2-Me), 3.71 с (3H, 4'-MeO), 3.98 с (3H, NMe), 6.89–6.94 м (2H, Ar), 7.09–7.15 м (2H, Ar), 7.32–7.38 м (2H, Ar), 7.66–7.78 м (7H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.9, 21.0, 44.1, 55.1, 114.3, 120.2, 126.7, 128.3, 129.3, 129.4, 129.5, 129.6, 132.0, 132.1, 139.0, 145.3, 146.5, 147.6, 149.3, 155.8, 160.9, 190.2. Найдено, %: C 60.79; H 4.53; N 5.05. $C_{28}H_{25}ClN_2O_8$. Вычислено, %: C 60.82; H 4.56; N 5.07.

Перхлорат 1,2-диметил-3-(4-метоксибензоил)-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-6-фенилпиридиния (9f). Выход 2.70 г (95%), бесцветные кристаллы, т.пл. 187–188°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.74 с (3H, 2-Me), 3.71 с (3H, 4'-$MeOC_6H_4$), 3.87 с (3H, 4'-$MeOC_6H_4CO$), 3.98 с (3H, NMe), 6.90–6.95 м (2H, Ar), 7.01–7.06 м (2H, Ar), 7.11–7.16 м (2H, Ar), 7.66–7.77 м (5H, Ar), 7.79–7.85 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.8, 44.1, 55.1, 55.6, 114.3, 114.5, 120.4, 126.8, 127.6, 128.4, 129.2, 129.3, 132.0, 132.1, 139.2, 145.3, 147.6, 149.1, 155.8, 160.9, 164.8, 188.7. Найдено, %: C 59.13; H 4.43; N 4.98. $C_{28}H_{25}ClN_2O_9$. Вычислено, %: C 59.11; H 4.43; N 4.95.

Перхлорат 1,2-диметил-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-6-фенил-3-(4-хлорбензоил)пиридиния (9g). Выход 2.55 г (89%), бесцветные кристаллы, т.пл. 230–231°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.76 с (3H, 2-Me), 3.71 с (3H, 4'-MeO), 3.99 с (3H, NMe), 6.88–6.98 м (2H, Ar), 7.06–7.17 м (2H, Ar), 7.55–7.63 м (2H, Ar), 7.65–7.78 м (5H, Ar), 7.81–7.88 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.86, 44.1, 55.1, 114.4, 120.1, 126.7, 128.3, 129.2, 129.3, 129.4, 131.1, 132.1, 133.2, 138.3, 140.5, 145.5, 147.5, 149.5, 156.2, 161.1, 189.8. Найдено, %: C 56.53; H 3.85; N 4.90. $C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_8$. Вычислено, %: C 56.56; H 3.87; N 4.89.

Перхлорат 3-(4-бромбензоил)-1,2-диметил-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-6-фенилпиридиния (9h). Выход 3.02 г (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 184–185°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.76 с (3H, 2-Me), 3.72 с (3H, 4'-MeO), 3.99 с (3H, NMe), 6.89–6.97 м (2H, Ar), 7.08–7.16 м (2H, Ar), 7.64–7.80 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.9, 44.1, 55.1, 114.5, 120.1, 126.7, 128.3, 129.3, 129.4, 129.9, 131.1, 132.1, 132.2, 133.5, 138.3, 145.5, 147.5, 149.5, 156.2, 161.1, 190.1. Найдено, %: C 52.51; H 3.61; N 4.50. $C_{27}H_{22}BrClN_2O_8$. Вычислено, %: C 52.49; H 3.59; N 4.53.

Перхлорат 1,2-диметил-4-(4-метоксифенил)-3-(1-нафтоил)-5-нитро-6-фенилпиридиния (9i). Выход 2.50 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 269–270°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.:

2.87 с (3H, 2-Me), 3.53 с (3H, 4'-MeO), 4.03 с (3H, NMe), 6.70–6.78 м (2H, Ar), 7.05–7.13 м (2H, Ar), 7.53–7.80 м (8H, Ar), 7.97–8.05 м (2H, Ar), 8.22–8.29 м (1H, Ar), 8.79–8.86 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.9, 44.2, 54.9, 114.3,120.3, 124.8, 124.5, 126.7, 126.8, 128.4, 128.5, 129.0, 129.2, 129.3, 129.4, 130.6, 132.0, 133.2, 134.1, 136.2, 140.2, 145.3, 147.6, 149.2, 156.4, 160.6, 192.1. Найдено, %: C 63.25; H 4.30; N 4.73. $C_{31}H_{25}ClN_2O_8$. Вычислено, %: C 62.22; H 4.28; N 4.76.

Перхлорат 3-(анилинокарбонил)-1,2-диметил-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-6-фенилпиридиния (9j). Выход 2.68 г (97%), бесцветные кристаллы, т.пл. 217–218°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.67 с (3H, 2-Me), 3.23 с (3H, 4'-MeO), 3.72 с (3H, NMe), 6.93–6.99 м (2H, Ar), 7.04–7.10 м (1H, Ar), 7.24–7.29 м (2H, Ar), 7.30–7.35 м (2H, Ar), 7.38–7.44 м (2H, Ar), 7.50–7.61 м (5H, Ar), 10.43 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.3, 54.9, 113.7, 119.6, 123.1, 124.0, 127.5, 128.5, 128.6, 129.4, 129.8, 132.5, 135.2, 137.9, 139.7, 144.7, 148.4, 156.0, 159.8, 163.4. Найдено, %: C 58.52; H 4.35; N 7.63. $C_{27}H_{24}ClN_3O_8$. Вычислено, %: C 58.54; H 4.37; N 7.59.

Четвертичные соли пиридиния с метилфторсульфонатом (8c, 9c). *Общая методика.* К раствору 5 ммоль соответствующего пиридина **6c**, **7c** в 15 мл хлорбензола при охлаждении до 0°C прибавляли по каплям при перемешивании раствор 1.71 г (15 моль) метилового эфира фторсульфоновой кислоты в 3 мл хлорбензола. Смесь перемешивали 30 минут при охлаждении и 5 суток при комнатной температуре. Затем смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в 5 мл воды и прибавляли к нему насыщенный водный раствор 0.64 г (5.3 ммоль) перхлората натрия. Соли пиридиния отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

Перхлорат 1,2-диметил-5-нитро-4,6-дифенил-3-(циклопропилкарбонил)пиридиния (8c). Выход 1.77 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 206–207°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.87–1.05 м (4H, *c*-Pr), 2.14–2.22 м (1H, *c*-Pr), 2.86 с (3H, 2-Me), 3.95 с (3H, NMe), 7.32–7.37 м (2H, Ar), 7.54–7.65 м (5H, Ar), 7.67–7.74 м (3H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.7, 20.0, 23.8, 44.5, 126.9, 128.0, 128.6, 128.9, 129.2, 129.6, 131.4, 132.4, 141.5, 144.5, 147.3, 149.1, 155.8, 201.8. Найдено, %: C 58.40; H 4.43; N 5.90. $C_{23}H_{21}ClN_2O_7$. Вычислено, %: C 58.42; H 4.48; N 5.92.

Перхлорат 1,2-диметил-4-(4-метоксифенил)-5-нитро-6-фенил-3-(циклопропилкарбонил)пиридиния (9c). Выход 1.93 г (77%), бесцветные кристаллы, т.пл. 174–175°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.94–1.08 м (4H, *c*-Pr), 2.11–2.21 м (1H, *c*-Pr), 2.85 с (3H, 2-Me), 3.84 с (3H, OMe), 3.94 с (3H, NMe), 7.10–7.17 м (2H, Ar), 7.25–7.32 м (2H, Ar), 7.59–7.65 м (2H, Ar), 7.66–7.76 м (3H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.2, 19.8, 23.6, 44.2, 55.4, 114.8, 120.6, 126.8, 128.5, 129.4, 129.7, 132.2, 141.3, 144.5, 147.4, 148.8, 155.4, 161.5, 201.7. Найдено, %: C 57.30; H 4.63; N 5.60. $C_{24}H_{23}ClN_2O_8$. Вычислено, %: C 57.32; H 4.61; N 5.57.

Перегруппировка солей 8a–j, 9a–j под действием водно-спиртовой щелочи (метод А). *Общая методика.* К суспензии 1 ммоль соответствующей пиридиниевой соли **8a–j**, **9a–j** в 4 мл этанола прибавляли 2 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Затем разбавляли водой и нейтрализовывали 10%-ным раствором соляной кислоты. Отфильтровывали выпавший осадок, разделяли смесь колоночной хроматографией (элюент хлороформ) и перекристаллизовывали 5-(метиламино)терфенилы **10**, **11** из этанола, а 5-гидрокситерфенилы **12**, **13** – из толуола.

Перегруппировка солей (8b–j, 9b–j) под действием водного метиламина (метод Б). *Общая методика.* К суспензии 1 ммоль соответствующей пиридиниевой соли **8b–j**, **9b–j** в 1 мл ДМФА прибавляли 20 мл 40%-ного раствора метиламина. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч. Затем разбавляли водой и отфильтровывали выпавший осадок 5-(метиламино)терфенила **10**, **11**, очищали колоночной хроматографией (элюент хлороформ), перекристаллизовывали из этанола.

[5′-(Метиламино)-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил]карбонитрил (10a). Выход 0.25 г (75%) (метод А), желтые кристаллы, т.пл. 194–195°C. $C_{20}H_{15}N_3O_2$. Спектральные характеристики приведены ранее [12].

[5'-(Метиламино)-2'-нитро-1,1':3′,1''-терфенил-4'-ил]этанон (10b). Выход 0.22 г (63%) (метод А), 0.23 (66%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 159–160°C. $C_{21}H_{18}N_2O_3$. Спектральные характеристики приведены ранее [12].

[5'-(Метиламино)-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](циклопропил)метанон (10c). Выход 0.35 г (93%) (метод А), 0.25 (66%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 205–206°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3414 (NH), 1658 (C=O), 1518, 1356 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.40–0.46 м (2H, *c*-Pr), 0.83–0.88 м (2H, *c*-Pr), 1.45–1.54 м (1H, *c*-Pr), 2.88 с (3H, N-Me), 6.38 уш.с (1H, NH), 6.58 с (1H, 6'-H), 7.36–7.43 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.3, 24.6, 30.0, 111.3, 123.3, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.5, 135.4, 136.1, 137.3, 138.2, 140.9, 147.7, 206.9. Найдено, %: C 74.20; H 5.39; N 7.50. $C_{23}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 74.18; H 5.41; N 7.52.

[5'-(Метиламино)-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](фенил)метанон (10d). Выход 0.23 г (57%) (метод А), 0.31 (76%) (метод Б), желтые кристаллы,

т.пл. 180–181°C. $C_{26}H_{20}N_2O_3$. Спектральные характеристики приведены ранее [11].

[5′-(Метиламино)-2′-нитро-1,1′:3′,1′′-терфенил-4′-ил](4-метилфенил)метанон (10e). Выход 0.30 г (70%) (метод А), 0.35 (82%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 177–178°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3390 (NH), 1655 (C=O), 1514, 1357 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.29 с (3H, 4-Me), 2.88 с (3H, N-Me), 4.49 уш.с (1H, NH), 6.72 с (1H, 6'-H), 6.98–7.02 м (2H, Ar), 7.05–7.12 м (5H, Ar), 7.37–7.41 м (2H, Ar), 7.42–7.50 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.6, 30.2, 110.9, 123.0, 127.8, 127.9, 128.2, 128.5, 128.7, 128.8, 129.2, 129.4, 134.7, 135.5, 137.4, 137.8, 140.9, 144.1, 147.8, 198.0. Найдено, %: C 76.73; H 5.26; N 7.60. $C_{27}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 76.76; H 5.25; N 7.63.

[5'-(Метиламино)-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-метоксифенил)метанон (10f). Выход 0.28 г (63%) (метод А), 0.37 (85%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 189–190°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3395 (NH), 1650 (C=O), 1511, 1358 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.87 с (3H, N-Me), 3.78 с (3H, 4-MeO), 4.61 уш.с (1H, NH), 6.69 с (1H, 6'-H), 6.70–6.73 м (2H, Ar), 7.05–7.16 м (5H, Ar), 7.41–7.49 м (5H, Ar), 7.49–7.54 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.2, 55.4, 110.6, 113.2, 122.6, 127.5, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 128.8, 129.9, 131.7, 134.3, 135.5, 137.2, 137.6, 140.2, 147.5, 163.4, 196.7. Найдено, %: C 73.94; H 5.06; N 6.41. $C_{27}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.96; H 5.06; N 6.39.

[5'-(Метиламино)-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-хлорфенил)метанон (10g). Выход 0.29 г (65%) (метод А), 0.33 (75%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 201–202°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3388 (NH), 1659 (C=O), 1516, 1356 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.90 с (3H, N-Me), 4.85 уш.с (1H, NH), 6.71 с (1H, 6'-H), 7.05–7.11 м (5H, Ar), 7.12–7.17 м (2H, Ar), 7.33–7.38 м (2H, Ar), 7.42–7.48 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.2, 111.2, 121.8, 127.8, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 128.8, 129.5, 130.2, 134.7, 135.1, 137.0, 137.2, 138.4, 139.1, 140.9, 148.3, 197.6. Найдено, %: C 70.49; H 4.30; N 6.31. $C_{26}H_{19}ClN_2O_3$. Вычислено, %: C 70.51; H 4.32; N 6.33.

(4-Бромфенил)[5'-(метиламино)-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил]метанон (10h). Выход 0.33 г (69%) (метод А), 0.42 (86%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 200–201°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3389 (NH), 1660 (C=O), 1510, 1355 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.89 с (3H, N-Me), 4.97 уш.с (1H, NH), 6.69 с (1H, 6'-H), 7.05–7.11 м (5H, Ar), 7.26–7.33 м (4H, Ar), 7.42–7.48 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.2, 111.2, 121.7, 127.8, 128.2, 128.5, 128.7, 128.8, 129.5, 130.3, 131.2, 134.6, 135.2, 137.0, 137.2, 137.4, 138.4, 140.9, 148.3, 197.8. Найдено, %: C 64.10; H 3.94; N 5.78. $C_{26}H_{19}BrN_2O_3$. Вычислено, %: C 64.08; H 3.93; N 5.75.

[5'-(Метиламино)-2'-нитро-1,1':3′,1'-терфенил-4'-ил](1-нафтил)метанон (10i). Выход 0.34 г (75%) (метод А), 0.39 (85%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 175–176°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3382 (NH), 1639 (C=O), 1518, 1357 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.98 с (3H, N-Me), 5.52 уш.с (1H, NH), 6.56–6.61 м (1H, Ar), 6.67–6.73 м (2H, Ar), 6.78 с (1H, 6'-H), 6.86–6.90 м (2H, Ar), 7.19–7.24 м (1H, Ar), 7.30–7.33 м (1H, Ar), 7.40–7.50 м (7H, Ar), 7.65–7.69 м (1H, Ar), 7.70–7.74 м (1H, Ar), 8.17–8.21 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.1, 111.2, 122.9, 123.7, 125.4, 126.1, 127.1, 127.6, 127.8, 127.9, 128.5, 128.6, 128.7, 129.1, 129.7, 132.5, 133.4, 134.8, 136.7, 137.3, 137.7, 138.6, 140.9, 149.4, 200.3. Найдено, %: C 78.60; H 4.83; N 6.08. $C_{30}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 78.59; H 4.84; N 6.11.

5'-(Метиламино)-2'-нитро-*N*-фенил-1,1':3',1''-терфенил-4'-карбоксамид (10j). Выход 0.20 г (48%) (метод А), 0.30 (70%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 193–194°C. Спектральные характеристики приведены ранее [11].

5'-(Метиламино)-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-карбонитрил (11a). Выход 0.29 г (80%) (метод А), желтые кристаллы, т.пл. 179–180°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3390 (NH), 2022 (CN), 1515, 1364 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.00 д (3H, N-Me, *J* 5.1 Гц), 3.83 с (3H, 4''-MeO), 5.15 уш.с (1H, NH), 6.55 с (1H, 6'-H), 6.94–6.99 м (2H, Ar), 7.29–7.35 м (2H, Ar), 7.36–7.46 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.2, 55.2, 96.2, 110.2, 114.3, 115.8, 125.6, 127.6, 128.8, 129.1, 129.7, 136.6, 139.6, 140.8, 141.2, 151.4, 160.5. Найдено, %: C 70.20; H 4.75; N 11.71. $C_{21}H_{17}N_3O_3$. Вычислено, %: C 70.18; H 4.77; N 11.69.

1-[5'-(Метиламино)-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил]этанон (11b). Выход 0.27 г (73%) (метод А), желтые кристаллы, т.пл. 133–134°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3400 (NH), 1663 (C=O), 1515, 1362 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.67 с (3H, COMe), 2.87 д (3H, N-Me, *J* 5.0 Гц), 3.81 с (3H, 4''-MeO), 6.55 с (1H, 6'-H), 6.82 уш.с (1H, NH), 6.90–6.94 м (2H, Ar), 7.30–7.35 м (2H, Ar), 7.37–7.45 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 29.9, 31.6, 55.3, 111.4, 114.4, 120.3, 127.8, 128.2, 128.6, 128.7, 130.8, 135.5, 136.3, 140.2, 141.0, 148.4, 160.6, 206.1. Найдено, %: C 70.21; H 5.38; N 7.49. $C_{22}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 70.20; H 5.36; N 7.44.

[5'-(Метиламино)-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](циклопропил)метанон (11c). Выход 0.31 г (78%) (метод А), 0.24 (60%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 193–194°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3405 (NH), 1650 (C=O), 1532, 1348 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.44–0.52 м (2H, *c*-Pr), 0.84–0.91 м (2H, *c*-Pr), 1.48–1.55 м (1H, *c*-Pr), 2.86 д (3H, N-Me, *J* 5.1 Гц), 3.81 с (3H, 4''-MeO),

6.39 уш.с (1H, NH), 6.55 с (1H, 6'-H), 6.88–6.94 м (2H, Ar), 7.24–7.29 м (2H, Ar), 7.37–7.45 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.0, 24.4, 30.0, 55.3, 111.0, 114.2, 123.3, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 130.7, 135.0, 137.3, 138.1, 141.0, 147.7, 160.1, 206.9. Найдено, %: C 71.60; H 5.49; N 7.00. $C_{24}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 71.63; H 5.51; N 6.96.

[5'-(Метиламино)-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](фенил)метанон (11d). Выход 0.22 г (50%) (метод А), 0.32 (72%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 177–178°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3385 (NH), 1662 (C=O), 1525, 1360 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.86 д (3H, N-Me, *J* 5.1 Гц), 3.64 с (3H, 4''-MeO), 5.36 уш.с (1H, NH), 6.63 с (1H, 6'-H), 6.53–6.59 м (2H, Ar), 6.95–7.00 м (2H, Ar), 7.15–7.22 м (2H, Ar), 7.30–7.36 м (1H, Ar), 7.41–7.48 м (7H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.2, 55.1, 110.7, 113.4, 122.6, 126.9, 127.8, 127.9, 128.6, 128.7, 128.8, 130.8, 132.8, 134.8, 137.4, 138.0, 138.6, 148.1, 159.4, 198.9. Найдено, %: C 73.93; H 5.05; N 6.42. $C_{27}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.96; H 5.06; N 6.39.

[5'-(Метиламино)-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-метилфенил)метанон (11e). Выход 0.19 г (43%) (метод А), 0.34 (75%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 196–197°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3392 (NH), 1671 (C=O), 1507, 1348 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.29 с (3H, 4-Me), 2.85 д (3H, N-Me, *J* 4.9 Гц), 3.65 с (3H, 4''-MeO), 5.10 уш.с (1H, NH), 6.58 с (1H, 6'-H), 6.59–6.63 м (2H, Ar), 6.98–7.04 м (4H, Ar), 7.38–7.49 м (7H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.6, 30.2, 55.1, 110.6, 113.5, 123.2, 126.9, 127.9, 128.5, 128.7, 128.8, 129.2, 130.6, 134.4, 135.5, 137.5, 137.7, 141.2, 144.0, 147.8, 159.4, 198.1. Найдено, %: C 74.35; H 5.33; N 6.21. $C_{28}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 74.32; H 5.35; N 6.19.

[5'-(Метиламино)-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-метоксифенил)метанон (11f). Выход 0.17 г (36%) (метод А), 0.32 (69%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 194–195°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3398 (NH), 1667 (C=O), 1512, 1351 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.84 д (3H, N-Me, *J* 5.0 Гц), 3.66 с (3H, 4'-MeO), 3.78 с (3H, 4''-MeO), 4.95 уш.с (1H, NH), 6.58 с (1H, 6'-H), 6.59–6.64 м (2H, Ar), 6.68–6.73 м (2H, Ar), 7.01–7.06 м (2H, Ar), 7.39–7.48 м (5H, Ar), 7.50–7.55 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.2, 55.1, 55.4, 110.6, 113.4, 113.6, 123.3, 123.4, 126.9, 127.9, 128.5, 128.7, 130.5, 130.7, 131.7, 134.1, 137.5, 141.2, 147.6, 159.4, 163.7, 196.7. Найдено, %: C 71.80; H 5.14; N 6.00. $C_{28}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: C 71.78; H 5.16; N 5.98.

[5'-(Метиламино)-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-хлорфенил)метанон (11g). Выход 0.27 г (57%) (метод А), 0.35 (74%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 163–164°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3390 (NH), 1668 (C=O), 1511, 1359 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.85 с (3H, N–Me), 3.67 с (3H, 4''-MeO), 5.51 уш.с (1H, NH), 6.57–6.63 м (3H, 6'-H, Ar), 6.93–6.99 м (2H, Ar), 7.11–7.17 м (2H, Ar), 7.34–7.39 м (2H, Ar), 7.41–7.49 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.1, 55.1, 110.7, 113.6, 121.1, 126.7, 127.4, 128.2, 128.6, 128.8, 130.1, 130.3, 134.7, 136.5, 137.0, 138.2, 138.9, 140.3, 148.1, 159.1, 197.8. Найдено, %: C 68.54; H 4.50; N 5.95. $C_{27}H_{21}ClN_2O_4$. Вычислено, %: C 68.57; H 4.48; N 5.92.

(4-Бромфенил)[5'-(метиламино)-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил]метанон (11h). Выход 0.26 г (50%) (метод А), 0.36 (69%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 185–186°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3389 (NH), 1664 (C=O), 1510, 1354 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.86 д (3H, N–Me, *J* 5.1 Гц), 3.67 с (3H, 4''-MeO), 5.53 уш.с (1H, NH), 6.57–6.63 м (3H, 6'-H, Ar), 6.93–6.99 м (2H, Ar), 7.26–7.33 м (4H, Ar), 7.41–7.49 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.1, 55.1, 110.7, 113.6, 121.1, 126.7, 127.4, 127.8, 128.7, 128.8, 130.1, 130.3, 131.1, 134.8, 136.9, 137.0, 138.2, 140.3, 148.1, 159.1, 198.0. Найдено, %: C 62.70; H 4.07; N 5.45. $C_{27}H_{21}BrN_2O_4$. Вычислено, %: C 62.68; H 4.09; N 5.41.

[5'-(Метиламино)-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](1-нафтил)метанон (11i). Выход 0.29 г (60%) (метод А), 0.37 (75%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 208–209°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3382 (NH), 1642 (C=O), 1515, 1356 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.86 д (3H, N–Me, *J* 5.0 Гц), 3.24 с (3H, 4''-MeO), 6.05–6.11 м (2H, Ar), 6.41 уш.с (1H, NH), 6.59 с (1H, 6'-H), 6.62–6.68 м (2H, Ar), 7.07–7.17 м (2H, Ar), 7.29–7.39 м (7H, Ar), 7.55–7.64 м (2H, Ar), 8.04–8.10 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.1, 54.8, 110.9, 113.5, 123.2, 123.8, 125.6, 126.1, 126.9, 127.2, 127.8, 127.9, 128.0, 128.7, 128.7, 129.7, 130.4, 132.2, 133.5, 136.6, 137.3, 138.1, 138.6, 141.2, 149.4, 158.6, 200.5. Найдено, %: C 76.23; H 4.97; N 5.70. $C_{31}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 76.21; H 4.95; N 5.73.

5'-(Метиламино)-4''-метокси-2'-нитро-*N*-фенил-1,1':3',1''-терфенил-4'-карбоксамид (11j). Выход 0.10 г (22%) (метод А), 0.30 (67%) (метод Б), желтые кристаллы, т.пл. 193–194°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3420 (NH), 1660 (C=O), 1520, 1360 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.92 д (3H, N–Me, *J* 5.1 Гц), 3.76 с (3H, 4''-MeO), 6.50 уш.с (1H, NH), 6.58 с (1H, 6'-H), 6.79 с (1H, CONH), 6.90–6.96 м (2H, Ar), 6.97–7.02 м (2H, Ar), 7.03–7.09 м (1H, Ar), 7.17–7.23 м (2H, Ar), 7.33–7.38 м (2H, Ar), 7.39–7.4 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.1, 55.3, 111.0, 114.9, 118.0, 120.4, 124.9, 127.2, 127.8, 128.6, 128.7, 128.8, 129.6, 133.2, 136.8, 137.2, 138.1, 141.0, 149.4, 160.2, 166.0. Найдено, %: C 71.52; H 5.09; N 9.30. $C_{27}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: C 71.51; H 5.11; N 9.27.

[5'-Гидрокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](фенил)метанон (11d). Выход 0.11 г (37%) (метод А), бесцветные кристаллы, т.пл. 119–120°С. Спектральные характеристики приведены ранее [11].

[5'-Гидрокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-метилфенил)метанон (12e). Выход 0.11 г (27%) (метод А), бесцветные кристаллы, т.пл. 220–221°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3387 (OH), 1631 (C=O), 1527, 1367 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.26 с (3H, 4-Me), 6.93–6.98 м (2H, Ar), 7.04–7.09 м (5H, Ar), 7.11 с (1H, 6'-H), 7.30–7.34 м (2H, Ar), 7.43–7.46 м (5H, Ar), 8.70 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.6, 118.6, 123.2, 127.8, 128.2, 128.6, 128.7, 128.8, 129.1, 129.3, 129.6, 134.1, 135.3, 135.6, 135.8, 138.9, 143.8, 144.0, 157.7, 199.0. Найдено, %: C 76.28; H 4.70; N 3.45. $C_{26}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: C 76.27; H 4.68; N 3.42.

[5'-Гидрокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-метоксифенил)метанон (12f). Выход 0.13 г (30%) (метод А), бесцветные кристаллы, т.пл. 195–196°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3220 (OH), 1639 (C=O), 1524, 1370 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.76 с (3H, 4-MeO), 6.63–6.67 м (2H, Ar), 7.04–7.15 м (6H, 6'-H, Ar), 7.42–7.48 м (7H, Ar), 8.48 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 55.4, 113.3, 118.4, 123.8, 127.8, 128.2, 128.7, 128.8, 129.0, 129.4, 130.6, 131.8, 134.1, 135.1, 135.9, 138.4, 143.9, 157.2, 163.5, 196.9. Найдено, %: C 73.42; H 4.52; N 3.26. $C_{26}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: C 73.40; H 4.50; N 3.29.

[5'-Гидрокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-хлорфенил)метанон (12g). Выход 0.06 г (15%) (метод А), бесцветные кристаллы, т.пл. 208–209°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3382 (OH), 1634 (C=O), 1528, 1366 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 7.06–7.15 м (8H, 6'-H, Ar), 7.30–7.35 м (2H, Ar), 7.41–7.48 м (5H, Ar), 8.87 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 118.4, 122.3, 127.8, 128.2, 128.4, 128.9, 129.1, 129.2, 129.6, 130.3, 133.9, 135.6, 135.7, 136.7, 139.1, 139.5, 144.0, 158.2, 198.4. Найдено, %: C 69.83; H 3.76; N 3.22. $C_{25}H_{16}ClNO_4$. Вычислено, %: C 69.85; H 3.75; N 3.26.

(4-Бромфенил)[5'-гидрокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил]метанон (12h). Выход 0.08 г (16%) (метод А), бесцветные кристаллы, т.пл. 213–214°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3385 (OH), 1634 (C=O), 1528, 1368 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 7.06–7.15 м (6H, 6'-H, Ar), 7.21–7.25 м (2H, Ar), 7.26–7.31 м (2H, Ar), 7.41–7.48 м (5H, Ar), 8.89 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 118.8, 122.3, 127.7, 127.8, 128.4, 128.9, 129.1, 129.3, 129.7, 130.3, 131.2, 133.9, 135.6, 135.7, 137.2, 139.6, 144.0, 158.2, 198.6. Найдено, %: C 63.29; H 3.43; N 2.91. $C_{25}H_{16}BrNO_4$. Вычислено, %: C 63.31; H 3.40; N 2.95.

[5'-Гидрокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](1-нафтил)метанон (12i). Выход 0.09 г (20%) (метод А), бесцветные кристаллы, т.пл. 185–186°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3375 (OH), 1641 (C=O), 1530, 1356 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 6.56–6.67 м (3H, Ar), 6.82–6.86 м (2H, Ar), 7.15–7.25 м (3H, 6'-H, Ar), 7.44–7.50 м (7H, Ar), 7.65–7.69 м (2H, Ar), 7.97–8.03 м (1H, Ar), 10.44 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 119.0, 122.7, 123.6, 124.9, 126.3, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.8, 129.2, 129.3, 129.6, 132.2, 133.3, 133.8, 135.6, 137.1, 137.2, 140.1, 144.2, 160.4, 202.3. Найдено, %: C 78.21; H 4.28; N 3.12. $C_{29}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: C 78.19; H 4.30; N 3.14.

5'-Гидрокси-2'-нитро-*N*-фенил-1,1':3',1''-терфенил-4'-карбоксамид (12j). Выход 0.12 г (29%) (метод А), бесцветные кристаллы, т.пл. 233–234°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3385 (OH), 1660 (C=O), 1533, 1362 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 6.90–6.94 м (2H, Ar), 7.05–7.11 м (2H, Ar), 7.12 с (1H, 6'-H), 7.18–7.24 м (2H, Ar, CONH), 7.39–7.45 м (5H, Ar), 7.50–7.61 м (5H, Ar), 12.72 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 113.8, 120.3, 120.5, 125.4, 127.8, 128.8, 128.9, 129.2, 129.6, 129.9, 130.3, 133.1, 133.9, 135.6, 136.1, 139.3, 144.0, 162.8, 167.0 (CO). Найдено, %: C 73.13; H 4.43; N 6.81. $C_{25}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.16; H 4.42; N 6.83.

[5'-Гидрокси-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](фенил)метанон (13d). Выход 0.15 г (35%) (метод А), бесцветные кристаллы, т.пл. 192–193°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3390 (OH), 1638 (C=O), 1530, 1367 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.64 с (3H, 4''-MeO), 6.53–6.58 м (2H, Ar), 6.96–7.01 м (2H, Ar), 7.09 с (1H, 6'-H), 7.12–7.18 м (2H, Ar), 7.26–7.32 м (1H, Ar), 7.35–7.40 м (2H, Ar), 7.42–7.45 м (5H, Ar), 8.98 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 55.1, 113.8, 118.4, 122.7, 126.3, 127.7, 127.8, 128.8, 128.9, 129.1, 131.1, 132.6, 135.6, 135.8, 138.5, 139.2, 144.2, 158.2, 159.8, 199.9. Найдено, %: C 73.42; H 4.48; N 3.25. $C_{26}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: C 73.40; H 4.50; N 3.29.

[5'-Гидрокси-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-метилфенил)метанон (13e). Выход 0.20 г (45%) (метод А), бесцветные кристаллы, т.пл. 181–182°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3390 (OH), 1634 (C=O), 1537, 1367 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.27 с (3H, 4-Me), 3.65 с (3H, 4''-MeO), 6.55–6.61 м (2H, Ar), 6.95–7.03 м (4H, Ar), 7.04 с (1H, 6'-H), 7.34–7.46 м (7H, Ar), 8.85 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.7, 55.1, 113.6, 117.9, 123.2, 126.0, 127.6, 128.7, 128.9, 129.0, 129.3, 130.5, 134.9, 135.0, 135.6, 138.4, 143.7, 144.1, 157.2, 159.4, 198.9. Найдено, %: C 73.81; H 4.84; N 3.15. $C_{27}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: C 73.79; H 4.82; N 3.19.

[5'-Гидрокси-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-метоксифенил)метанон (13f). Выход 0.23 г (50%) (метод А), бесцветные кристаллы, т.пл. 217–218°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3395 (OH), 1631

(C=O), 1520, 1362 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.49 с (3H, 4'-MeO), 3.64 с (3H, 4''-MeO), 6.58–6.64 м (2H, Ar), 6.78–6.83 м (3H, 6'-H, Ar), 6.84–6.89 м (2H, Ar), 7.22–7.26 м (2H, Ar), 7.28–7.34 м (3H, Ar), 7.45–7.50 м (2H, Ar), 10.74 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 54.9, 55.5, 113.4, 114.1, 116.2, 125.2, 127.6, 127.7, 128.7, 128.9, 129.8, 130.1, 131.4, 133.3, 135.4, 136.2, 142.9, 155.2, 159.1, 163.5, 192.3. Найдено, %: C 71.18; H 4.64; N 3.10. $C_{27}H_{21}NO_6$. Вычислено, %: C 71.20; H 4.65; N 3.08.

[5'-Гидрокси-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](4-хлорфенил)метанон (13g). Выход 0.22 г (32%) (метод A), бесцветные кристаллы, т.пл. 179–180°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3388 (OH), 1632 (C=O), 1532, 1365 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.67 с (3H, 4''-MeO), 6.57–6.63 м (2H, Ar), 6.95–7.01 м (2H, Ar), 7.08–7.16 м (3H, 6'-H, Ar), 7.29–7.34 м (2H, Ar), 7.40–7.47 м (5H, Ar), 8.92 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 55.2, 113.9, 118.5, 122.3, 126.2, 127.8, 128.2, 128.9, 129.2, 130.2, 131.1, 135.5, 135.6, 136.8, 138.9, 139.5, 144.2, 158.3, 160.1, 198.6. Найдено, %: C 67.92; H 3.93; N 3.08. $C_{26}H_{18}ClNO_5$. Вычислено, %: C 67.90; H 3.95; N 3.05.

(4-Бромфенил)[5'-гидрокси-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил]метанон (13h). Выход 0.14 г (27%) (метод A), бесцветные кристаллы, т.пл. 189–190°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3392 (OH), 1636 (C=O), 1528, 1366 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.68 с (3H, 4''-MeO), 6.58–6.63 м (2H, Ar), 6.95–7.00 м (2H, Ar), 7.08 с (1H, 6'-H), 7.25–7.32 м (4H, Ar), 7.37–7.48 м (5H, Ar), 9.13 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 55.2, 113.8, 118.3, 121.9, 125.8, 127.5, 127.7, 128.9, 129.2, 130.3, 130.7, 131.1, 135.3, 135.4, 136.6, 139.2, 143.7, 158.0, 159.6, 198.7. Найдено, %: C 61.90; H 3.61; N 3.57. $C_{26}H_{18}BrNO_5$. Вычислено, %: C 61.92; H 3.60; N 2.78.

[5'-Гидрокси-4''-метокси-2'-нитро-1,1':3',1''-терфенил-4'-ил](1-нафтил)метанон (13i). Выход 0.12 г (25%) (метод A), бесцветные кристаллы, т.пл. 221–222°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3392 (OH), 1635 (C=O), 1522, 1363 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.35 с (3H, 4''-MeO), 6.10–6.16 м (2H, Ar), 6.70–6.75 м (2H, Ar), 7.15–7.22 м (3H, 6'-H, Ar), 7.41–7.51 м (7H, Ar), 7.66–7.72 м (2H, Ar), 7.97–8.02 м (1H, Ar), 10.51 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 54.9, 113.4, 118.7, 122.9, 123.7, 125.1, 126.2, 126.3, 127.1, 127.3, 127.9, 128.1, 128.8, 129.2, 129.6, 130.5, 121.9, 133.4, 135.7, 137.0, 137.5, 140.1, 144.4, 158.9, 160.4, 202.5. Найдено, %: C 75.81; H 4.47; N 2.99. $C_{30}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: C 75.78; H 4.45; N 2.95.

5'-Гидрокси-4''-метокси-2'-нитро-*N*-фенил-1,1':3',1''-терфенил-4'-карбоксамид (13j). Выход 0.25 г (57%) (метод A), бесцветные кристаллы, т.пл. 167–168°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3385 (OH), 1665 (C=O), 1530, 1367 (NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.87 с (3H, 4''-MeO), 6.96–7.00 м (2H, Ar), 7.06–7.12 м (4H, 6'-H, Ar), 7.21–7.28 м (3H, Ar, CONH), 7.38–7.45 м (7H, Ar), 12.84 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 55.6, 113.8, 115.4, 120.1, 120.5, 125.2, 125.4, 127.8, 128.8, 129.0, 129.1, 130.9, 132.9, 135.6, 136.1, 139.0, 144.3, 161.1, 162.8, 167.1. Найдено, %: C 70.92; H 4.60; N 6.34. $C_{26}H_{20}N_2O_5$. Вычислено, %: C 70.90; H 4.58; N 6.36.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована большая серия замещенных нитропиридинов и их четвертичных солей на основе доступных нитрохалконов и енаминов. Перегруппировкой четвертичных солей нитропиридиния синтезированы замещенные *мета*-терфенилы. Установлено, что рециклизация четвертичных солей пиридиния с использованием в качестве основания 41%-ного водного метиламина является наиболее удобным методом синтеза метиламино-*мета*-терфенилов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Росссийского научного фонда (проект № 23-23-00622).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Куратова Анна Константиновна

Якушев Лев Викторович

Прохоров Данил Алексеевич

Глиздинская Лариса Васильевна

Сагитуллина Галина Павловна,
ORCID: 0000-0001-6630-1402

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu J.-K. *Chem. Rev.***2006**, *106*, 2209–2223. doi 10.1021/cr050248c
2. Kikuchi H., Matsuo Y., Katou Y., Kubohara Y., Oshima Y. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 8884–8889. doi 10.1016/j.tet.2012.08.041
3. Li T., Yang Y., Cheng C., Tiwari A.K., Sodani K., Zhao Y., Abraham I., Chen Z.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 7268–7271. doi 10.1016/j.bmcl.2012.07.057
4. Hill H.B., *Chem. Ber.*, **1900**, *33*, 1241–1242. doi 10.1002/cber.190003301216

5. Dimroth K., Neubauer G., *Chem.Ber.,* **1959**, *92*, 2046–2051.
doi 10.1002/cber.19590920913

6. Dimroth K., Vogel K., Krafft W., *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 2215–2223.
doi 10.1002/cber.19681010641

7. Melzer P., Kurreck H., Kilslich W., *Chem. Ber.,* **1982**, *115*, 3597–3609.
doi 10.1002/cber.19821151112

8. Sepiol J., Milart P., *Tetrahedron,* **1985**, *41*, 5261–5265.
doi 10.1016/S0040-4020(01)96775-4

9. Сагитуллина Г.П., Глиздинская Л.В., Ситников Г.В., Сагитуллин Р.С. *ХГС*, **2002**, 1518–1524. [Sagitullina G.P., Glizdinskaya L.B., Sitnikov G.V., Sagitullin R.S. *Chem. Heterocycl. Comp*., **2002,** *38*, 1336–1341.]
doi 10.1023/A:1022174325051

10. Сагитуллина Г.П., Глиздинская Л.В., Сагитуллин Р.С. *ХГС*, **2005**, 858–863. [Sagitullina G.P, Glizdinskaya L.B., Sagitullin R.S. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2005**, *41*, 739–744.]
doi 10.1007/s10593-005-0214-4

11. Сагитуллина Г.П., Глиздинская Л.В., Сагитуллин Р.С. *ЖОрХ*, **2006**, *42*, 1222–1226. [Sagitullina G.P., Glizdinskaya L.V., Sagitullin R.S. *Russ. J. Org. Chem.,* **2006**, *42*, 1203–1207.]
doi 10.1134/S1070428006080173

12. Сагитуллина Г.П., Глиздинская Л.В., Сагитуллин Р.С. *ХГС*, **2005**, 633–634. [Sagitullina G.P., Glizdinskaya L.V., Sagitullin R.S. *Chem. Heterocycl. Compd*., **2005**, *41*, 544–545.]
doi 10.1007/s10593-005-0185-5

13. Гаркушенко А.К., Поендаев Н.В., Воронцова М.А., Сагитуллина Г.П. *ХГС*, **2011**, 573–585. [Garkushenko A.K., Poendaev N.V., Vorontsova M.A., Sagitullina G.P. *Chem. Heterocycl., Compd*., **2011**, *47*, 470–481.]
doi 0.1007/s10593-011-0783-3

14. Sagitullina G.P. Garkushenko A.K., Atavin E.G. Sagitullin R.S. *Mendeleev Commun*. **2009**, *19*, 155–156.
doi 10.1016/j.mencom.2009.05.014

15. Goncharov D.S., Garkushenko A.K., Savelieva A.P., Fisyuk A.S. *Arkivoc*, **2015**, 176–189.
doi 10.3998/ark.5550190.p009.126

16. Valduga C.J., Squizani A., Braibante H.S., Braibante M.E.F. *Synthesis,* **1998**, 1019–1022.
doi 10.1055/s-1998-2107

17. Singh B., Lesher G.Y. *J. Heterocycl. Chem.,* **1990**, *27*, 2085–2091.
doi 10.1002/jhet.5570270743

18. Сагитуллина Г.П., Гаркушенко А.К., Глиздинская Л.В., Поендаев Н.В., Еремеева Д.Е., Сагитуллин Р.С. *ХГС*, 699–705. [Sagitullina G.P., GarkushenkoA.K., Glizdinskaya L.V., Poendaev N.V., EremeevaD.E., Sagitullin R.S. *Chem. Heterocycl., Compd*., **2010**, *46*, 553–558.]
doi 10.1007/s10593-010-0545-7

Synthesis of Substituted *Meta*-Terphenyls

A. K. Kuratova, L. V. Yakushev, D. A. Prohorov, L. V. Glizdinskaya, and G. P. Sagitullina*

Dostoevsky Omsk State University, ul. Mira, 55-A, Omsk, 644077 Russia
**e-mail: sagitullina@chemomsu.ru*

Received August 25, 2023; revised September 13, 2023; accepted September 15, 2023

New 5'-methylamino-2′-nitro-m-terphenyls were obtained by rearrangement of quaternary nitropyridinium salts under the action of aqueous alcoholic alkali and aqueous methylamine. 4-Aryl-2-methyl-5-nitro-6-phenyl-1,4-dihydropyridines of Hantzsch obtained by cyclocondensation of nitrochalcones with various enamines were used as starting compounds. By oxidation of 1,4-dihydropyridines with sodium nitrite in acetic acid, 4-aryl-2-methyl-5-nitro-6-phenylpyridines were synthesized. Dimethyl sulfate and fluorosulfonic acid methyl ester were used for alkylation nitropyridines.

Keywords: Kost-Sagitullin rearrangement, nitrochalcones, enamines, 5-nitropyridines, 5-nitropyridinium quaternary salts, meta-terphenyls

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 646–653

УДК 547-302

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ОКТА(2,6-ДИФТОРФЕНИЛ)ПОРФИРАЗИНА В КИСЛОТНО-ОСНОВНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ ОСНОВАНИЯМИ

© 2024 г. О. А. Петров[a, *], Г. А. Гамов[a], Н. В. Чижова[b], Н. Ж. Мамардашвили[b]

[a]ФГБОУ ВО "Ивановский государственный химико-технологический университет", Россия, 153000 Иваново, Шереметевский просп., 7
[b]Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук, Россия, 153040 Иваново, ул. Академическая, 1
**e-mail: poa@isuct.ru*

Поступила в редакцию 31.08.2023 г.
После доработки 15.09.2023 г.
Принята к публикации 17.09.2023 г.

Изучено взаимодействие окта(2,6-дифторфенил)порфиразина с пиридином, 2-метилпиридином, морфолином, пиперидином, *н*-бутиламином, *трет*-бутиламином, диэтиламином и триэтиламином в бензоле. Реакция кислотно-основного взаимодействия с пиперидином и *н*-бутиламином относится к числу медленных процессов и приводит к образованию кинетически устойчивых комплексов с переносом протонов. Методом CAM-B3LYP/cc-pVTZ оптимизированы структуры этих комплексов. Рассмотрено изменение реакционной способности окта(2,6-дифторфенил)порфиразина в зависимости от пространственного строения и протоноакцепторной способности азотсодержащего основания.

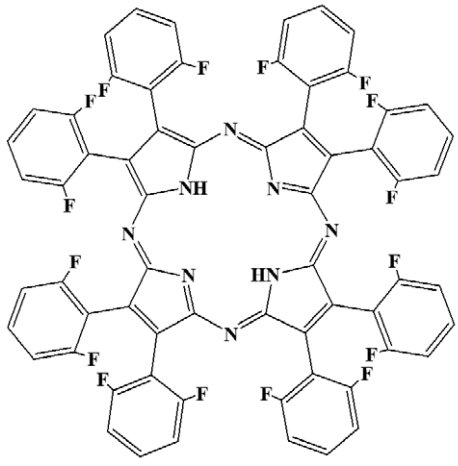
Ключевые слова: окта(2,6-дифторфенил)порфиразин, азотсодержащее основание, кислотно-основное взаимодействие, реакционная способность, комплексы с переносом протонов

DOI: 10.31857/S0514749224050083 **EDN:** RCWHTW

ВВЕДЕНИЕ

Синтез порфиразинов (H_2PA) относится к числу быстро развивающихся направлений в химии ароматических макрогетероциклических соединений. Благодаря разнообразным возможностям структурной модификации порфиразины нашли применение в качестве полупроводников, жидкокристаллических, каталитических, сенсорных материалов и др. [1–3]. Расширить область практического использования H_2PA возможно при всестороннем изучении их физико-химических свойств. К числу редко наблюдаемых свойств этого класса соединений следует отнести способность H_2PA вступать в нехарактерные для родственных соединений (порфиринов, порфириноидов, корролов) кинетически контролируемые кислотно-основные взаимодействия [4, 5]. Они оказывают непосредственное влияние на устойчивость π-хромофорной системы макроцикла в протоноакцепторных средах [4], а также позволяют установить взаимосвязь между строением молекулы и ее реакционной способностью, что немаловажно для подбора оптимальных условий синтеза металлокомплексов порфиразинов *in vitro*. В настоящее время достаточно подробно изучены кислотно-основные взаимодействия с участием β-тетрахлор- и β-тетрабромзамещенных порфиразинов в системе органическое основание–бензол [4]. Количественные данные о реакционной способности порфиразинов, имеющих в своем составе атомы фтора, до сих пор отсутствуют.

В связи с этим в данной работе изучено взаимодействие окта(2,6-дифторфенил)порфиразина [$H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$] с пиридином, 2-метилпиридином, морфолином, пиперидином (Pip), *н*-бутиламином ($BuNH_2$), *трет*-бутиламином, диэтиламином и триэтиламином в бензоле.



$[H_2Pa(C_6H_3F_2)_8]$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительно установлено, что в среде инертного бензола электронный спектр поглощения (ЭСП) $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ имеет в видимой области 2 расщепленные Q_x- и Q_y- составляющие Q-полосы с $\lambda_I = 650$ и $\lambda_{II} = 579$ нм соответственно, что указывает на D_{2h}-симметрию молекулы (рис. 1). В среде протоноакцепторного пиперидина (*н*-бутиламина) расщепление Q-полосы исчезает в результате повышения симметрии молекулы от D_{2h} до D_{4h} (рис. 1). Этот факт свидетельствует о том, что $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ проявляет свойства двухосновной NH-кислоты и образует с основаниями устойчивые во времени комплексы с переносом протонов. На это указывает характер ЭСП $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ в пиперидине (*н*-бутиламине), который не претерпевает изменений в течение ~57 ч при температуре 333 K (рис. 1).

Дальнейшие исследования показали, что кинетически контролируемое взаимодействие $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ с пиперидином и *н*-бутиламином наблюдается в интервале концентраций C^o_{Pip} = 1.26–6.30 и C^o_{BuNH} = 1.27–6.34 моль/л в бензоле. В ЭСП с течением времени независимо от природы основания регистрируется уменьшение интенсивности Q_x- и Q_y-составляющих Q-полосы с λ_I и λ_{II} соответственно и одновременный рост интенсивности полосы поглощения с $\lambda = 620$ нм (рис. 2, 3).

Реакция H2Pa(C6H3F2)8 с пиперидином и н-бутиламином в бензоле:

$$H_2Pa(C_6H_3F_2)_8 + 2B \longrightarrow H_2Pa(C_6H_3F_2)_8 \cdot 2B, \quad (1)$$

имеет первый порядок по NH-кислоте (рис. 4) и близкий к единице – по основанию (рис. 5). Следовательно, кинетическое уравнение имеет вид:

$$-dC_1/d\tau = k \cdot C_1 \cdot C_B, \quad (2)$$

$$k = k_н/C_B, \quad (3)$$

где $k_н$ и k – наблюдаемая и истинная константы скорости кислотно-основного взаимодействия соответственно; C_1 – концентрация $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$; B – пиперидин (*н*-бутиламин).

Полученные данные указывают на бимолекулярный характер лимитирующей стадии процесса, а повышение симметрии $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ от D_{2h} до D_{4h} (рис. 2, 3) свидетельствует о двухстадийном процессе переноса внутрициклических протонов от NH-кислоты к основанию в соответствии с предполагаемой схемой:

$$H_2Pa(C_6H_3F_2)_8 + B \xrightarrow{k_1} [HPa(C_6H_3F_2)_8 \cdots HB], \quad (4)$$

$$[HPa(C6H3F2)8 \cdots HB] + B \xrightarrow{k_2} [Pa(C6H3F2)8] \cdots [HB]_2. \quad (5)$$

Молекула пиперидина (*н*-бутиламина) вступает во взаимодействие с одним из 2 внутрициклических

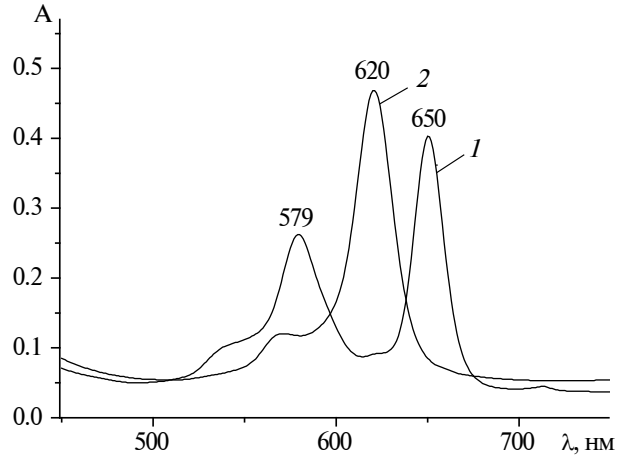


Рис. 1. ЭСП $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ в бензоле (*1*) и пиперидине (*2*) при 298 K

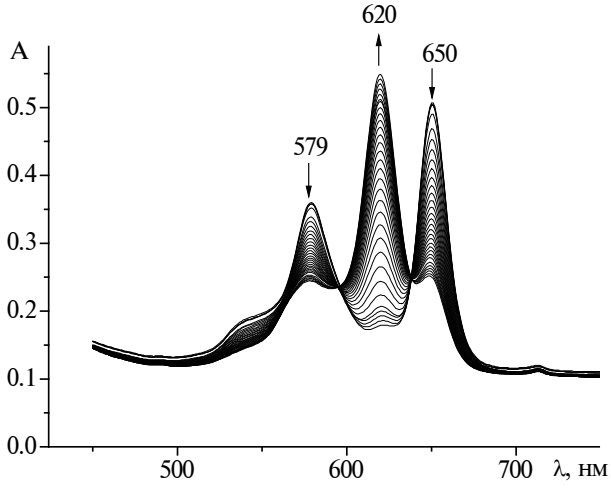


Рис. 2. Изменение ЭСП $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ в присутствии пиперидина в течение 54 мин при 323 K и C^o_{Pip} = 2.53 моль/л в бензоле

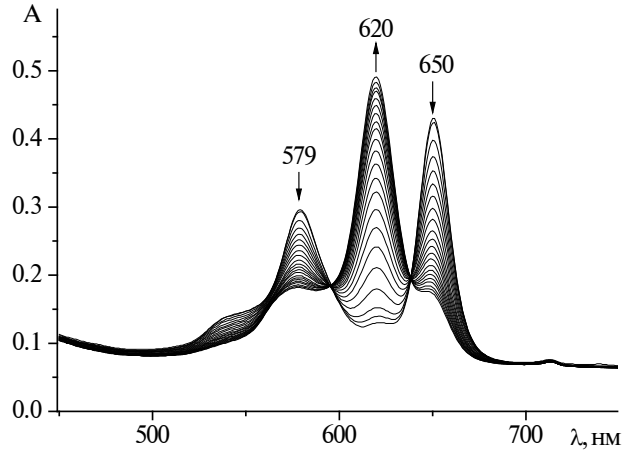


Рис. 3. Изменение ЭСП $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ в присутствии *н*-бутиламина в течение 68 мин при 323 K и $C^{o}_{BuNH_2}$ = = 2.53 моль/л в бензоле

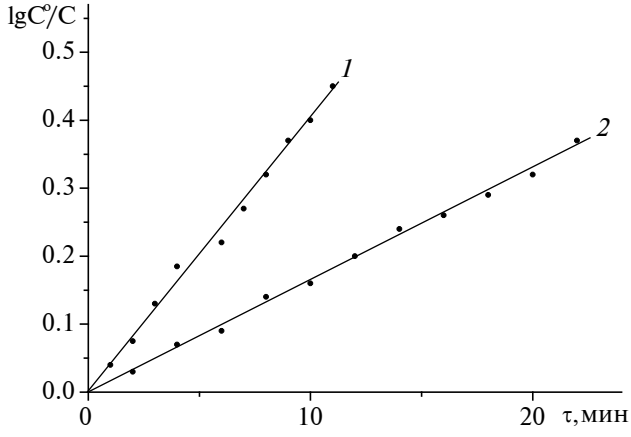


Рис. 4. Зависимость $\lg C^{o}/C$ от времени реакции $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ с пиперидином (*1*), *н*-бутиламином (*2*) в бензоле при 343K и $C^{o}_{Pip} = C^{o}_{BuNH_2} = 3.80$ моль/л

протонов NH-групп $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ и осуществляет его вывод из плоскости макроцикла с образованием комплекса $[HPa(C_6H_3F_2)_8\cdots HB]$. Это приводит к искажению плоской структуры порфиразинового макроцикла на 11° и уменьшению поворота периферийных дифторзамещенных фенильных колец от 90° (рис. 6, *а*) до 60° независимо от природы основания (рис. 6, *б*, *в*). При этом симметрия молекулы должна понижаться от D_{2h} до C_{2v}, а в ЭСП должен наблюдаться гипсохромный сдвиг длинноволновой компоненты Q_x, приводящий к уменьшению расщепления *Q*-полосы [6]. Однако подобные спектральные изменения в условиях значительного избытка основания не наблюдаются. Уменьшение концентрации $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ происходит с сохранением четких изобестических точек без появления в реагирующей системе промежуточной спектральной формы – $[HPa(C_6H_3F_2)_8\cdots HB]$ (рис. 2, 3). Этот факт дает основание полагать, что $k_1 < k_2$. Поскольку скорость кислотно-основного взаимодействия определялась по уменьшению оптической плотности раствора наиболее интенсивной полосы поглощения Q_x ($\lambda_I = 650$ нм), то $k_1 = k_{H.}$

В комплексе $[Pa(C_6H_3F_2)_8]\cdots[HB]$ протоны NH-групп, связанные с атомом азота молекул пиперидина (*н*-бутиламина) через водородные связи, располагаются над и под плоскостью макроцикла, что обеспечивает благоприятное пространственное расположение оснований (рис. 7, *а*, *б*). При этом пиперидин (*н*-бутиламин) образует 2 водородные связи с пирролениновыми атомами азота макроцикла за счет их неподеленных электронных пар, в отличие от $[HPa(C_6H_3F_2)_8\cdots HB]$ (рис. 6, *б*, *в*). Такое геометрическое строение приводит к дальнейшей деформации макроцикла, угол которой не превышает 15°. Кроме этого, 8 дифторфенильных заместителей располагаются под углом 60°. Принимая во внимание слабовыраженную кислотность замещенных октафенилпорфиразина [7] и сравнительно низкую полярность среды, комплекс $[Pa(C_6H_3F_2)_8]\cdots[HB]$, скорее всего, следует рассматривать как Н-ассоциат [4]. Образование более полярных структур представляется маловероятным [8].

Результаты эксперимента (таблица) показывают, что взаимодействие $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ с основаниями в бензоле характеризуется низкими скоро-

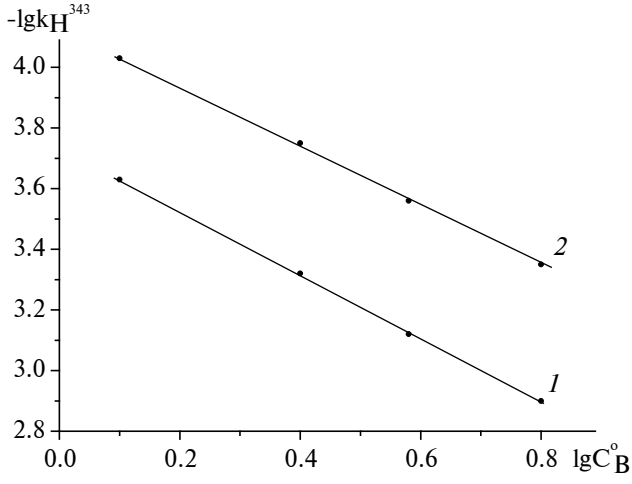


Рис. 5. Зависимость $\lg k_H^{343}$ от $\lg C^{o}_{B}$ для реакции $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ с пиперидином (*1*) и *н*-бутиламином (*2*) при 343K

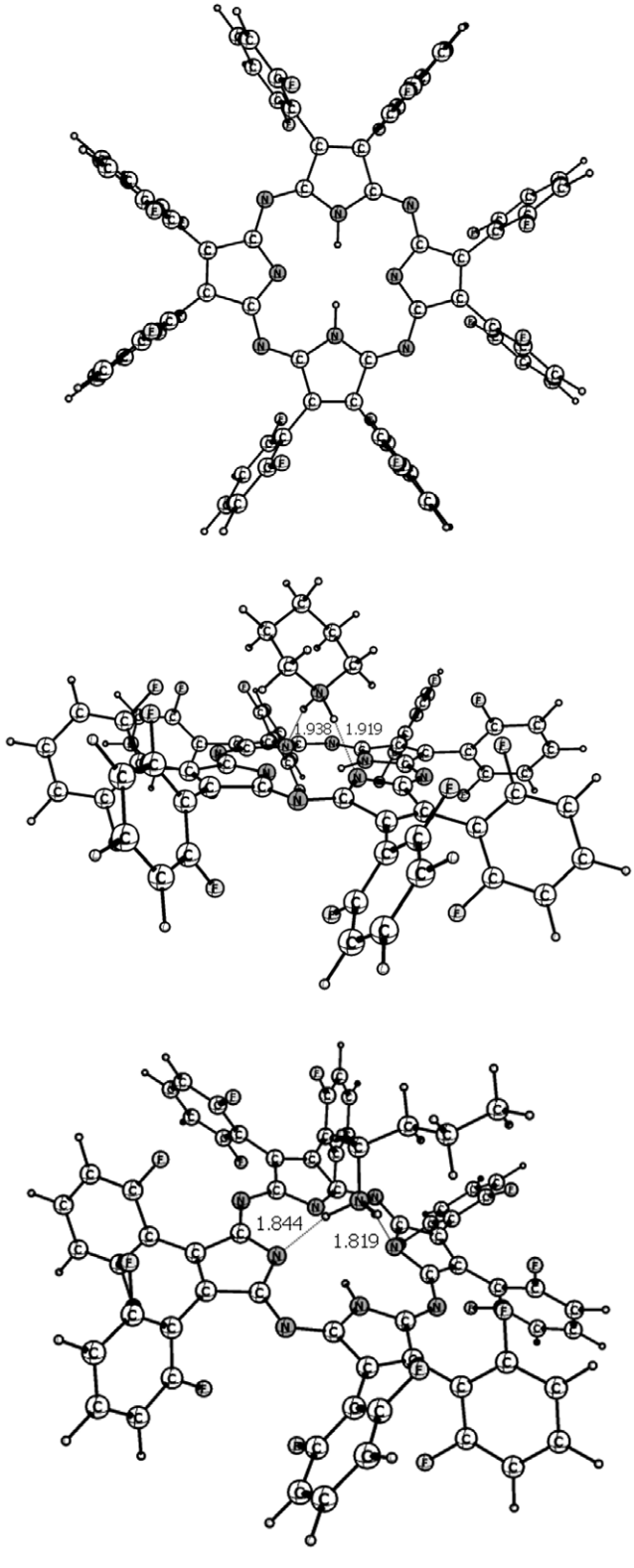


Рис. 6. Оптимизированные методом CAM-B3LYP структуры $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ (*а*) и [$HPa(C_6H_3F_2)_8$···HB] с пиперидином (*б*) и *н*-бутиламином (*в*)

стями и высокими значениями энергии активации (E_a) процесса, что не свойственно для подавляющего большинства жидкофазных кислотно-основных систем [8, 9]. Причина этого явления связана со стерической составляющей ароматического макрогетероцикла. Достаточно высокая жесткость плоской конформации порфиразина [6, 10] обусловливает пространственное экранирование атомами и π-электронами внутрициклических NH-групп. В результате этого затрудняется наиболее благоприятный контакт реакционных центров молекул-партнеров, что находит отражение в кинетических параметрах процесса. При этом электронная составляющая, связанная с увеличением полярности NH-связей $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ за счет электроноакцепторного влияния 4 *мезо*-атомов азота, изменяется несимбатно пространственной и не играет ключевой роли в кислотно-основном взаимодействии.

Достаточно сильное влияние на реакционную способность $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ оказывает геометрическое строение основания и его протоноакцепторная способность. Так, разветвление углеводородной цепи в амине или увеличение числа алкильных заместителей, связанных с атомом азота, препятствует оптимальной пространственной ориентации взаимодействующих молекул на стадиях (4) и (5) и затрудняет перенос протонов NH-групп от кислоты к основанию. В отличие от *н*-бутиламина (pK_a^{298} = 10.60 [11]), близкие по протоноакцепторной способности *трет*-бутиламин (pK_a^{298} = 10.68 [11]), диэтиламин (pK_a^{298} = 10.93 [11]) и триэтиламин (pK_a^{298} = 10.87 [11]) не вступают в кислотно-основное взаимодействие с окта(2,6-дифторфенил) порфиразином. Электронный спектр поглощения $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ в среде этих оснований содержит расщепленную *Q*-полосу, как и в бензоле (рис. 1), которая не претерпевает изменений в течение ~57 ч при температуре 333 K. Аналогичное, но менее значительное влияние пространственного фактора наблюдается в случае *н*-бутиламина и пиперидина (pK_a^{298} = 11.23 [11]), имеющего более стерически доступный атом азота в составе молекулы, находящейся в конформации "*кресло*" [12]. Скорость кислотно-основного взаимодействия, судя по значениям k^{298} , различается в ~2.5 раза на фоне постоянтсва E_a процесса (таблица). Замена в пиперидиновом цикле атома углерода на атом кислорода не влияет на пространственное строение амина

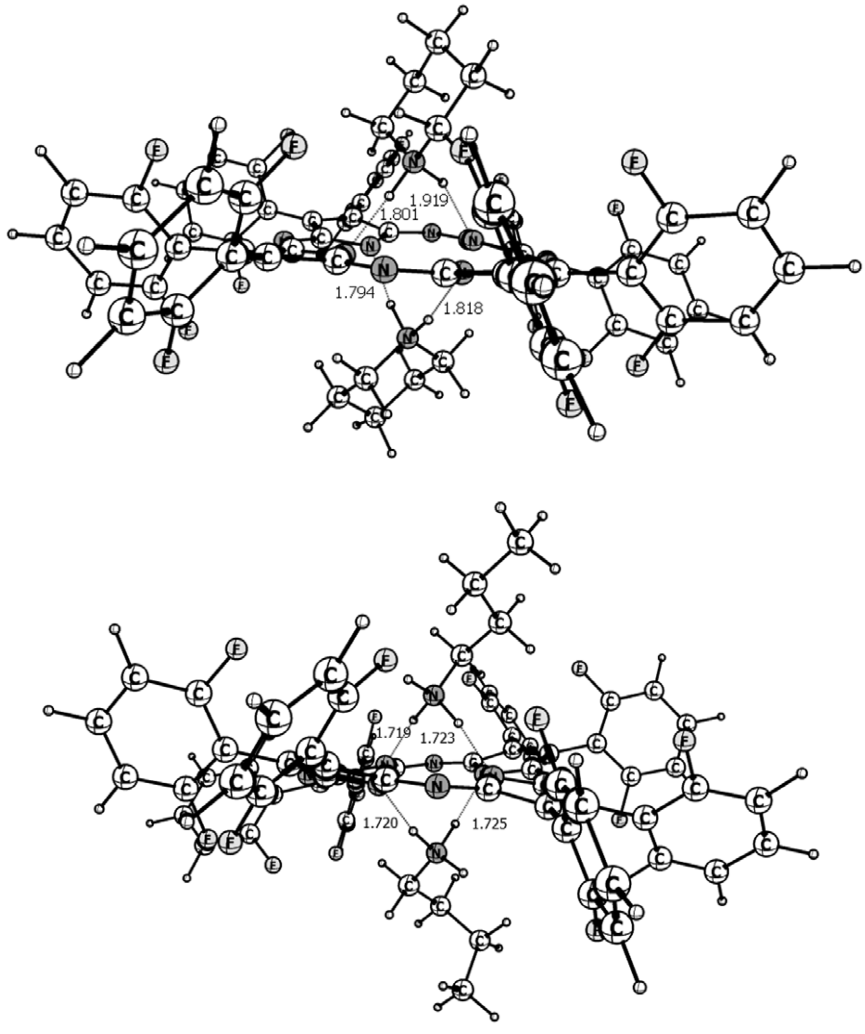


Рис. 7. Оптимизированная методом CAM-B3LYP структура $[Pa(C_6H_3F_2)_8]\cdots [HB]_2$ с пиперидином (*а*) и *н*-бутиламином (*б*)

[13], но приводит к перераспределению электронной плотности и понижению pK_a^{298} на ~2.7 единицы. В результате этого образование комплекса $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ с морфолином (pK_a^{298} = 8.50 [11]), происходящее согласно (4) и (5), не наблюдается. Пиридин (pK_a^{298} = 5.23 [11]) и 2-метилпиридин (pK_a^{298} = 6.00 [11]) вследствие их слабовыраженной протоноакцепторной способности также не вступают во взаимодействие с $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Окта(2,6-дифторфенил)порфиразин синтезировали по методике [14]. Бензол и азотсодержащие основания (ACROS) использовали без дополнительной очистки. Для проведения кинетических измерений в термостатируемую кювету спектрофотометра SHIMADZU-UV-1800 (Japan) помещали свежеприготовленный раствор $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ с постоянной концентрацией в бензоле и добавляли переменные количества оснований. Скорость кислотно-основного взаимодействия определяли по уменьшению оптической плотности раствора наиболее интенсивной *Q*-полосы при длине волны λ = 650 нм (рис. 2, 3). Минимальное значение оптической плотности в конце реакции свидетельствовало об отсутствии молекулярной формы $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ и указывало на образование продукта реакции. Различие в максимумах полос поглощения $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ и комплекса с переносом протонов – $[Pa(C_6H_3F_2)_8]\cdots [HB]_2$ – позволило

Таблица. Кинетические параметры кислотно-основного взаимодействия окта(2,6-дифторфенил)порфиразина с азотсодержащими основаниями в бензоле, $C^{o}_{H_2Pa(C_6H_3F_2)_8}$ = 0.97 x 10^{-5} моль/л

$C^{o}_{в}$, моль/л	T, K[a]	$k_{н}\cdot10^{5}$, $с^{-1}$	$k\cdot10^{5}$, л/(моль·с)	E_a, кДж/моль
1	2	3	4	5
Пиперидин				
1.26	298	0.08	0.07	106
	323	2.30	1.80	
	333	7.35	5.75	
	343	23.15	18.10	
2.53	298	0.14	0.05	110
	323	4.40	1.65	
	333	15.20	5.70	
	343	48.05	18.00	
3.80	298	0.30	0.07	104
	323	7.70	1.90	
	333	23.83	5.87	
	343	74.50	18.35	
6.30	298	0.37	0.05	111
	323	11.13	1.60	
	333	40.80	5.87	
	343	126.50	18.20	
н-Бутиламин				
1.27	298	0.03	0.02	108
	323	0.87	0.70	
	333	3.00	2.35	
	343	9.25	7.40	
2.53	298	0.06	0.02	105
	323	1.77	0.73	
	333	5.65	2.30	
	343	17.50	7.20	
3.80	298	0.10	0.35	104
	323	2.85	0.80	
	333	8.50	2.40	
	343	27.30	7.70	
6.34	298	0.15	0.02	108
	323	4.30	0.75	
	333	14.45	2.50	
	343	44.80	7.75	

[a]Параметры при 298 K рассчитаны по уравнению Аррениуса.

определить текущую концентрацию $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ по формуле:

$$C = C^{o}(A_o - A_\infty)/(A_\tau - A_\infty), \qquad (6)$$

где A_o, A_τ, A_∞ – оптические плотности растворов в начальный момент времени, в момент времени τ и после завершения реакции (τ_∞) соответственно; C^{o} и C – начальная и текущая концентрации $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$. Все измерения проводили в условиях реакции псевдопервого порядка, поэтому наблюдаемую константу скорости кислотно-основного взаимодействия с пиперидином и *н*-бутиламином рассчитывали по формуле:

$$k_{н} = (1/\tau)\lg(C^{o}/C). \qquad (7)$$

Точность кинетических параметров оценивали с помощью обычных методов статистики при доверительном интервале 95%. Использование метода Стьюдента позволило определить относительные ошибки в значениях k и E_a, которые составили не более 3.5–4 и 7–8% соответственно.

Оптимизацию геометрических параметров комплексов $H_2Pa(C_6H_3F_2)_8$ с пиперидином и *н*-бутиламином проводили с помощью программного обеспечения Gaussian09 [15] в рамках теории функционала плотности с учетом нулевого заряда и синглетного электронного состояния. Использовали трехпараметрический гибридный обменно-корреляционный функционал CAM-3LYP [16] и базисный набор cc-pVTz [17]. Расчеты всех моделей проводили *in vacuo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что кислотно-основное взаимодействие окта(2,6-дифторфенил)порфиразина с пиперидином и *н*-бутиламином в бензоле характеризуется низкими значениями констант скорости и высокими значениями энергии активации процесса.

Обнаружена высокая кинетическая устойчивость образующихся комплексов с переносом протонов окта(2,6-дифторфенил)порфиразина в системе азотсодержащее основание–бензол и предложено их строение.

Показано, что реакционная способность окта(2,6-дифторфенил)порфиразина при взаимодействии с основанием уменьшается, если молекулы-партнеры имеют пространственно-экранированный кислотный и/или основный центр и обладают слабовыраженной протоноакцепторной способностью.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петров Олег Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3424-7135

Гамов Георгий Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5240-212X

Чижова Наталья Васильевна, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5387-5933

Мамардашвили Нугзар Жораевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9778-5327

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Novakova V., Donzello M.P., Ercolani C., Zimcik P., Stuzhin P.A. *Coord. Chem. Rev*. **2018**, *361*, 1–73. doi 10.1016/j.ccr.2018.01.015.
2. Шапошников Г.П., Кулинич В.П., Майзлиш В.Е. *Модифицированные фталоцианины и их структурные аналоги*. М.: Красанд. **2012**, 480.
3. Lupton J.M. *Appl. Phys. Lett*. **2008**, *81*, 2478–2492. doi 10.1013/1.1509115.
4. Петров О.А. *ЖФХ*. **2021**, *95*, 549-557. [Petrov O.A. *Russ. J. Phys. Chem. A*. **2021**, *95*, 696–704.] doi 10.1134/S003602442104021X
5. Петров О.А., Осипова Г.В., Майзлиш В.Е., Аганичева К.А., Чуркина М.М. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 1281–1289. [Petrov O.A., Osipova G.V., Mayzlish V., Churkina M.M. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*, 1428–1434.] doi 10.1134/S1070363218040187
6. Stuzhin P.A., Khelevina O.G., Berezin B.D. *Phthalocyanines: Properties and Applications.* Eds. C.C. Lesnoff, A.B.P. Lever. New York: VCH Publ. **1996**, *4*, 19–47
7. Stuzhin P.A. *J. Porphyrins Phthalocyanines*. **2003**, *7*, 813-832. doi 10.1142/S1088424603001014
8. *Молекулярные взаимодействия*. Ред. Г. Ратайчак, У. Орвилл-Томас. М.: Мир. **1984**, *2*, 598.
9. Базилевский М.В., Венер М.В. *Усп. хим*. **2003**, *72*, 3–39 [Basilevsky M.V., Vener M.V. *Usp. Khim*. **2003**, *72*, 3–39.] doi 10.1070/RC2003v072n01ABEH000774
10. Березин Д.Б. *Макроциклический эффект и структурная химия порфиринов*. М. : Красанд. **2010**, 424.
11. *Handbook of Chemistry and Physics*. Ed. W.M. Haynes. New York: CHC. **2013**, 2668.
12. Anet F.A.L., Yavari I. *J. Amer. Chem. Soc*. **1977**, *99*, 2794–2796.
13. Blackburne I.D., Katritzky A.R., Takeuchi Y. *Accouts Chem. Res*. **1975**, *8*, 300–306.
14. Русанов А.И., Чижова Н.В., Лихонина А.Е., Мамардашвили Н. Ж. *ЖНХ*. **2023**, *68*, 1050–1058. [Rusanov A.I., Chizhova N. V., Lihonina A.E., Mamardashvili N. Zh. *Russ. J. Inorg. Chem*. **2023**, *68*, 1062–1073] doi 10.31857/S0044457X23600329
15. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. *Gaussian09. Revision A. 02*. Wallingsdorf C.T.: Gaussian Inc. **2016**.
16. Yanai T., Tew D.P., Handy N.C. *Chem. Phys. Lett*. **2004**, *393*, 51–57. doi 10.1016/j.cplett.2004.06.011
17. Kendall R.A., Dunning T. H., Harrison R.J. *J. Chem. Phys*. **1992**, *96*, 6796–6806. doi 10.1063/1.462569

Reactivity of Octa(2,6-fluorophenyl)porphyrazine in Acid-Base Interaction with Nitrogen Organic Bases

O. A. Petrov[a, *], G. A. Gamov[a], N. V. Chizhova[b], and N. Zh. Mamardashvili[b]

[a] *Ivanovo State University of Chemistry and Technology, prosp. Sheremetevskii, 7, Ivanovo, 153000 Russia*
[b] *Krestov Institute of Solution Chemistry of Russian Academy of Sciences, ul. Akademicheskaya, 1, Ivanovo, 153045 Russia*
**e-mail: poa@isuct.ru*

Received August 31, 2023; revised September 15, 2023; accepted September 17, 2023

An interaction between octa(2,6-fluorophenyl)porphyrazine and pyridine, 2-methylpyridine, morpholine, piperidine, *n*-buthylamine, *tert*-buthylamine, diethylamine and triethylamine in benzene medium. Acid-base reaction between macroheterocycle and piperidine or *n*-buthylamine is a slow process resulting in forming the kinetically stable complexes with the proton transfer. The structures of these complexes are optimized using CAM-B3LYP/cc-pVTZ method. The changes in reactivity of octa(2,6-fluorophenyl)porphyrazine are analyzed as a function of spatial structure and proton-accepting ability of nitrogen base.

Keywords: octa(2,6-fluorophenyl)porphyrazine, nitrogen base, acid-base interaction, reactivity, complexes with proton transfer

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 654–659

УДК 547.772.1+547.773

МОДИФИКАЦИЯ *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 4-НИТРОЗО-1*H*-ПИРАЗОЛОВ

© 2024 г. А. В. Боброва[a, *], Э. И. Голенко[a], А. В. Оберенко[b], Т. Ю. Иваненко[c], Е. В. Роот[a, d], Г. А. Субоч[a]

[a] Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева, Россия, 660037 Красноярск, просп. им. газ. "Красноярский рабочий", 31
[b] Сибирский федеральный университет, Россия, 660041 Красноярск, просп. Свободный, 79
[c] Институт химии и химической технологии СО РАН – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Россия, 660036 Красноярск, Академгородок, 50с24
[d] Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
**e-mail: anastasiya-an-96@mail.ru*

Поступила в редакцию 25.08.2023 г.
После доработки 08.09.2023 г.
Принята к публикации 10.09.2023 г.

Химические свойства *N*-замещенных 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразолов исследованы в реакциях окисления, конденсации и восстановления. Полученный 4-аминопиразол ацилировали, диазотировали с последующим азосочетанием или заменой аминогруппы на йод, конденсировали с 4-нитробензальдегидом. В результате были выделены ранее неизвестные производные пиразола с различными функциональными группами, строение которых подтверждено методами ИК, ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии, газовой хроматомасс-спектрометрии и данными элементного анализа. Полученные соединения являются перспективными для проведения дальнейших исследований в области медицины и фармацевтической химии.

Ключевые слова: 4-нитрозопиразолы, динитрозосоединения, пиразолы, окисление, восстановление, азосочетание

DOI: 10.31857/S0514749224050091 **EDN:** RCVSVA

ВВЕДЕНИЕ

Нитрозосоединения и их производные часто выступают в качестве синтонов для синтеза широкого ряда продуктов, применяемых в различных областях науки и производства [1, 2]. Наличие нитрозогруппы в молекуле гетероцикла открывает широкие возможности для синтеза, так как нитрозосоединения обладают высокой химической активностью и могут вступать в реакции окисления [3, 4], восстановления [5, 6], Дильса–Альдера с диенами [7, 8], конденсации с нуклеофильными реагентами [9–11] и др.

Ранее нами методом прямого алкилирования 4-нитрозо-1*H*-пиразолов впервые был синтезирован ряд *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов [12], строение которых предполагает возможность их применения в качестве структурирующих и модифицирующих агентов в эластомерных композициях [13]. Кроме того, химическая модификация нитрозосоединений позволит получать ранее недоступные продукты с потенциальной биологической активностью. Так, восстановление нитрозопиразолов приводит к получению аминов [14], обладающих анальгетическим и противовоспалительным действием. Ацетамидные производные *N*-замещенных пиразолов перспективны для лечения глиобластомы [15], а некоторые 4-нитропиразолы проявляют цитотоксическую активность в отношении быстрорастущих клеток плоскоклеточного рака [16].

В этой связи, имея ряд замещенных 4-нитрозопиразолов [12], мы изучили их химические превращения с целью получения потенциально полезных продуктов, что позволило синтезировать ранее неизвестные функционализированные пиразолы химической модификацией нитрозогруппы в пиразолах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химическую модификацию впервые полученных *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов исследовали на примере этил-2-(3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)ацетата (**1**) (схема 1).

Восстановление 4-нитрозопиразола **1** проводили гидразингидратом в среде хлористого метилена в присутствии катализатора Pd/C. Полученный с хорошим выходом 4-аминопиразол **2** ацилировали с получением амида **3**, а также диазотировали с последующими превращениями диазосоединений в новые продукты **4** и **5**. Стоит отметить, что при азосочетании происходит гидролиз сложноэфирной группы, в результате чего была выделена соответствующая карбоновая кислота **5**. Конденсация 4-аминопиразола **2** с альдегидами была показана на примере взаимодействия с *n*-нитробензальдегидом при кипячении в этаноле с образованием имина **6**.

Нитропроизводное **7** получено с выходом 60% при окислении нитрозопиразола **1** пероксидом водорода в уксусной кислоте (схема 1), а окисление в тех же условиях бис(4-нитрозопиразола) **8** (схема 2) [12] привело к соответствующему динитропроизводному **9** с выходом 84%.

На примере *N*-(*n*-нитробензил)производного **10** показана возможность конденсации нитрозопиразолов с 2,4-динитротолуолом. Реакция успешно протекает в этаноле в присутствии K_2CO_3 с образованием имина **11** (схема 3).

Строение впервые синтезированных соединений доказывали с помощью ЯМР ^{1}H, ЯМР ^{13}C,

Схема 1

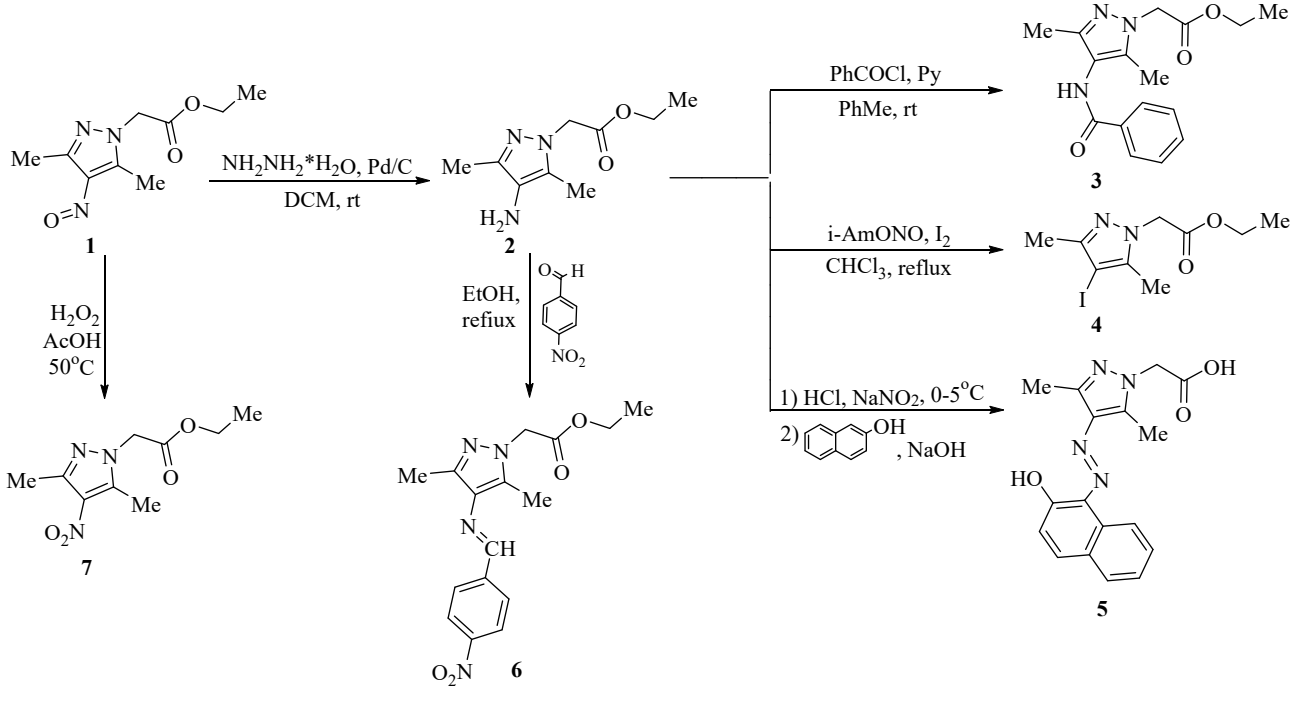


Схема 2

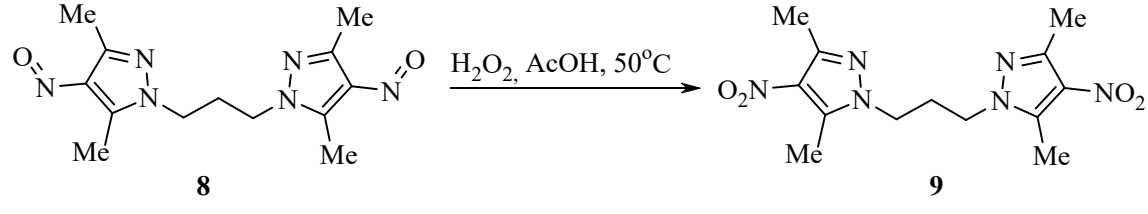
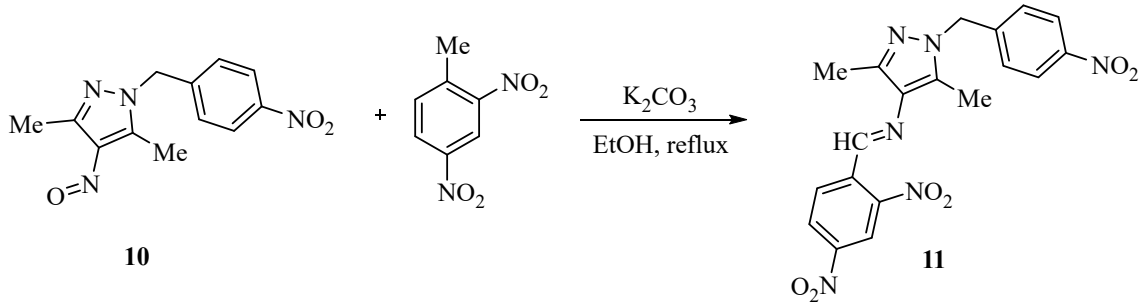


Схема 3



ИК-спектроскопии, ГХ–МС и элементного анализа. ИК-спектры продуктов **2**–**4** и **6**, **7** содержат характеристические полосы поглощения сложноэфирной C=O группы при 1727–1743 $см^{-1}$, а также при 1207–1240 $см^{-1}$ имеется интенсивная полоса поглощения, отвечающая колебаниям группы C–O–C в сложноэфирном фрагменте. В ИК-спектрах соединений **6**, **7**, **9**, **11** присутствуют полосы валентных колебаний NO_2 групп (1516–1565, 1347–1364 $см^{-1}$). На ЯМР ^1H спектрах продуктов **2**–**4** и **6**, **7** наблюдается триплет в области 1.26–1.30 м.д. и квадруплет при 4.20–4.26 м.д., соответствующие этильному фрагменту сложноэфирного заместителя. Для соединений **2**–**7** и **11** сигнал протонов N–CH_2 группы зарегистрирован в области 4.70–5.44 м.д. На спектрах всех продуктов наблюдаются синглеты CH_3 групп в положениях 3 и 5 пиразольного цикла при 2.11–2.48 и 2.16–2.61 м.д. В ЯМР ^{13}C спектрах сигналы карбонильных атомов углерода зарегистрированы в области 166.5–168.5 м.д. В масс-спектрах соединений **2**–**4**, **6**, **7** и **9** имеются пики молекулярных ионов средней и малой интенсивности (5–54%). Наименее интенсивен пик молекулярного иона нитропроизводного **9** (5%), в случае соединений **2**, **4**, **6**, **7** интенсивность пиков составляет 33–38%, а наиболее интенсивный пик (54%) наблюдается для амида **3**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-В (Россия), элюент толуол–ацетон (1:1, 2:1), пятна детектировали в УФ-свете. ИК спектры соединений записаны на спектральном инфракрасном комплексе фирмы "SIMEX" (Россия, Новосибирск), состоящем из ИК Фурье-спектрометра «ФТ-801» и инфракрасного широкодиапазонного микроскопа МИКРАН-2. Спектры ЯМР ^1H (600.13 МГц) и ^{13}C (150.90 МГц) регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 600. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C указаны относительно остаточного сигнала растворителя ($CDCl_3$: δ = 7.26 м.д. (^1H) и 77.16 м.д. (^{13}C); ДМСО: δ = 2.50 м.д. (^1H) и 39.52 м.д. (^{13}C)). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C выполнено с использованием метода двумерной корреляционной спектроскопии ^1H–^{13}C HSQC и анализа химических сдвигов. Исследования методом ГХ–МС осуществляли с помощью газового хроматографа Кристалл 5000.2 с кварцевой капиллярной колонкой TR-5MS (длина 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, неподвижная фаза – фенил–диметилполисилоксан (5 : 95, %), толщина фазы 0.25 мкм) с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором "ISQ" (Thermo Fisher Scientific, США), ионизация электронным ударом, 70 эВ. Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000. Исходные нитрозосоединения **1**, **8** и **10** синтезировали по ранее разработанной нами методике [12].

Этил-2-(4-амино-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил) ацетат (2). К раствору нитрозопиразола **1** (1.02 г, 4.83 ммоль) в 15 мл CH_2Cl_2 прибавляли 0.5 г Pd/C (0.7%). Затем по каплям вводили гидразингидрат (0.48 г, 9.69 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч, после чего катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток промывали 5 мл холодного эфира. Выход 0.62 г (65 %), белые кристаллы, т.пл. 42–43°C. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3390, 3329, 1329 (NH_2), 1741(C=O), 1207 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.26 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 2.11 с (3H, $PyrC\underline{H}_3$), 2.16 с (3H, $PyrC\underline{H}_3$), 2.37 уш.с (2H, $N\underline{H}_2$), 4.20 к (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$, *J* 7.1 Гц), 4.70 с (2H, $C\underline{H}_2CO_2C_2H_5$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.8 ($Pyr\underline{C}H_3$), 11.0 ($Pyr\underline{C}H_3$), 14.3 ($\underline{C}H_3CH_2O$), 50.9 ($\underline{C}H_2CO_2C_2H_5$), 61.7 ($CH_3\underline{C}H_2O$), 123.5, 128.7, 140.7, 168.5 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 197 (38) $[M]^+$, 124 (100), 83 (14), 42 (36). Найдено, %: C 54.69; H 7.68; N 21.35. $C_9H_{15}N_3O_2$. Вычислено, %: C 54.81; H 7.67; N 21.30.

Этил-2-(4-бензамидо-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат (3). К раствору аминопиразола **2** (0.20 г, 1.02 ммоль) в 10 мл $CHCl_3$ прибавляли 0.16 г (2.03 ммоль) пиридина, затем по каплям вводили 0.21 г (1.52 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре,

после чего прибавляли 50 мл 5 %-ного раствора $NaHCO_3$ и перемешивали смесь 5 мин. Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали $CHCl_3$ (5 × 10 мл). Экстракты объединяли, сушили Na_2SO_4, и упаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали перекристаллизацией из хлороформа. Выход 0.19 г (61%), белые кристаллы, т.пл. 162–164°C ($CHCl_3$). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3265 (NH), 1743 (C=O), 1643 (NHC=O), 1216 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.29 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 2.17 с (3H, Pyr$C\underline{H}_3$), 2.18 с (3H, Pyr$C\underline{H}_3$), 4.22 к (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$, *J* 7.1 Гц), 4.78 с (2H, $C\underline{H}_2CO_2C_2H_5$), 7.25 уш.с (1H, N$\underline{H}$), 7.48–7.51 м ($2H_{аром}$), 7.55–7.58 м ($1H_{аром}$), 7.89–7.90 м ($2H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 9.8 (Pyr$\underline{C}H_3$), 11.5 (Pyr$\underline{C}H_3$), 14.3 ($\underline{C}H_3CH_2O$), 51.1 ($\underline{C}H_2CO_2C_2H_5$), 62.0 ($CH_3\underline{C}H_2O$), 115.4, 127.4, 128.9, 132.1, 134.3, 136.5, 145.1, 166.7 (C=O), 168.2 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 301 (53.5) $[M]^+$, 228 (19), 196 (32), 105 (100), 77 (25). Найдено, %: C 63.95; H 6.34; N 13.92. $C_{16}H_{19}N_3O_3$. Вычислено, %: C 63.77; H 6.36; N 13.94.

Этил-2-(4-йод-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил) ацетат (4). К раствору аминопиразола **2** (0.20 г, 1.02 ммоль) и I_2 (0.59 г, 2.34 ммоль) в 10 мл $CHCl_3$ по каплям вводили изоамилнитрит (0.15 г, 1.32 ммоль). Реакционную массу перемешивали 2 ч при кипячении, охлаждали и промывали раствором $Na_2S_2O_3$. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4, упаривали растворитель при пониженном давлении и остаток хроматографировали (SiO_2, элюент гексан–этилацетат, 50 : 10). Выход 0.18 г (58%), белые кристаллы, т.пл. 96–98°C. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1741 (C=O), 1210 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.28 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 2.22 с (3H, Pyr$C\underline{H}_3$), 2.24 с (3H, Pyr$C\underline{H}_3$), 4.23 к (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$, *J* 7.1 Гц), 4.82 с (2H, $C\underline{H}_2CO_2C_2H_5$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 12.1 (Pyr$\underline{C}H_3$), 14.2 (Pyr$\underline{C}H_3$), 14.3 ($\underline{C}H_3CH_2O$), 51.6 ($\underline{C}H_2CO_2C_2H_5$), 62.1 ($CH_3\underline{C}H_2O$), 63.8, 141.9, 150.4, 167.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 308 (34) $[M]^+$, 235 (100), 107 (19), 80 (26.5), 67 (32). Найдено, %: C 35.13; H 4.24; N 9.07. $C_9H_{13}IN_2O_2$. Вычислено, %: C 35.08; H 4.25; N 9.09.

2-(4-((2-Гидроксинафталин-1-ил)диазенил)-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)уксусная кислота (5). К раствору аминопиразола **2** (0.20 г, 1.02 ммоль) в 1.2 мл HCl (17%) при 0°C по каплям прибавляли раствор $NaNO_2$ (0.077 г, 1.12 ммоль) в 1.3 мл H_2O. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 0°C. В полученную смесь вводили холодный раствор 2-нафтола (0.161 г, 1.12 ммоль) в водном NaOH (0.2 г в 2.2 мл H_2O) при интенсивном перемешивании, затем прибавляли 1 мл HCl (35%). Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Аналитический образец получен перекристаллизацией из ацетона. Выход 0.12 г (36%), оранжевые кристаллы, т.пл. 242°C ($(CH_3)_2CO$). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 2530 (OH), 1731 (C=O), 1427 (-N=N-), 1246 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.50 с (3H, Pyr$C\underline{H}_3$, перекрывается с пиком ДМСО), 2.54 с (3H, Pyr$C\underline{H}_3$), 5.02 с (2H, $C\underline{H}_2CO_2H$), 7.24 д ($1H_{аром}$, *J* 8.9 Гц), 7.47–7.50 м ($1H_{аром}$), 7.65–7.67 м ($1H_{аром}$), 7.93 д ($1H_{аром}$, *J* 8.1 Гц), 7.96 д ($1H_{аром}$, *J* 8.9 Гц), 8.58 д ($1H_{аром}$, *J* 8.5 Гц), 14.17 с (1H, $CH_2CO_2\underline{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 9.8 (Pyr$\underline{C}H_3$), 14.0 (Pyr$\underline{C}H_3$), 50.6 ($\underline{C}H_2CO_2H$), 119.6, 121.2, 123.4, 124.3, 128.0, 128.1, 128.3, 129.0, 131.9, 133.3, 141.2, 150.6, 164.9, 169.1. Найдено, %: C 63.10; H 4.98; N 17.24. $C_{17}H_{16}N_4O_3$. Вычислено, %: C 62.95; H 4.97; N 17.27.

Этил-2-(3,5-диметил-4-((4-нитробензилиден) амино)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат (6). К раствору аминопиразола **2** (0.20 г, 1.02 ммоль) в 5 мл EtOH прибавляли *n*-нитробензальдегид (0.15 г, 1.02 ммоль). Реакционную массу кипятили 1 ч, выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным EtOH (2 мл). Аналитический образец получен перекристаллизацией из EtOH. Выход 0.19 г (56%), желтые кристаллы, т.пл. 163–165°C (EtOH). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1738(C=O), 1516 (NO_2), 1224 (C–O–C). 1347 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.30 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 2.38 с (3H, Pyr$C\underline{H}_3$), 2.43 с (3H, Pyr$C\underline{H}_3$), 4.25 к (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$, *J* 7.1 Гц), 4.80 с (2H, $C\underline{H}_2CO_2C_2H_5$), 7.99-8.00 м ($2H_{аром}$), 8.28–8.29 м ($2H_{аром}$), 8.61 с (1H, NC$\underline{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 9.4 (Pyr$\underline{C}H_3$), 14.3 (Pyr$\underline{C}H_3$), 14.3 ($\underline{C}H_3CH_2O$), 51.0 ($\underline{C}H_2CO_2C_2H_5$), 62.1 ($CH_3\underline{C}H_2O$), 124.1, 128.3, 129.3, 137.3, 141.0, 143.2, 148.7, 152.0 (N$\underline{C}$H), 167.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 330 (33) $[M]^+$, 257 (38), 182 (100), 129 (50), 55 (41). Найдено, %: C 58.27; H 5.48; N 16.99. $C_{16}H_{18}N_4O_4$. Вычислено, %: C 58.17; H 5.49; N 16.96.

Этил-2-(3,5-диметил-4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат (7). Нитрозопиразол **1** (0.21 г, 1 ммоль) растворяли в 5 мл AcOH и прибавляли 5 мл H_2O_2 (35%). Реакционную массу перемешивали 2.5 ч при 50°C до исчезновения зеленой окраски, разбавляли 50 мл H_2O и экстрагировали $CHCl_3$ (5 × 10 мл). Экстракты объединяли, сушили Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении и перекристаллизовывали остаток из гексана. Выход 0.136 г (60%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 71–72°C (гексан). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1727 (C=O), 1565, 1356 (NO_2), 1240 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.30 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 2.52 с (3H, Pyr$C\underline{H}_3$), 2.59 с (3H, Pyr$C\underline{H}_3$), 4.26 к (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$, *J* 7.1 Гц), 4.82 с (2H, $C\underline{H}_2CO_2C_2H_5$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 11.8 (Pyr$\underline{C}H_3$), 14.2 (Pyr$\underline{C}H_3$), 14.2 ($\underline{C}H_3CH_2O$), 51.2 ($\underline{C}H_2CO_2C_2H_5$), 62.6 ($CH_3\underline{C}H_2O$), 131.8, 141.7, 146.8, 166.5 (C=O). Масс-

спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 227 (38) $[M]^+$, 154 (100), 137 (63), 55 (14). Найдено, %: C 47.68; H 5.76; N 18.46. $C_9H_{13}N_3O_4$. Вычислено, %: C 47.57; H 5.77; N 18.49.

1,3-Бис(3,5-диметил-4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пропан (9). Бис(4-нитрозопиразол) **8** (0.29 г, 1 ммоль) растворяли в 14 мл AcOH и прибавляли 13 мл H_2O_2 (35%). Реакционную массу перемешивали 1.5 ч при 50°C, затем разбавляли насыщенным водным раствором NaCl (140 мл). Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.27 г (84%), светло-желтый порошок, т.пл. 146–148°C. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1561, 1350 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 2.40–2.45 м (2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.48 с (6H, PyrC$\underline{H}_3$), 2.61 с (6H, PyrC$\underline{H}_3$), 4.06–4.09 м (4H, $C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 11.5 (Pyr$\underline{C}H_3$), 14.2 (Pyr$\underline{C}H_3$), 28.6 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2$), 46.3 ($\underline{C}H_2CH_2\underline{C}H_2$), 131.4, 140.3, 146.5. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 322 (5) $[M]^+$, 305 (19), 181 (18), 168 (100), 154 (69), 55 (18). Найдено, %: C 48.56; H 5.62; N 26.10. $C_{13}H_{18}N_6O_4$. Вычислено, %: C 48.44; H 5.63; N 26.07.

***N*-(3,5-Диметил-1-(4-нитробензил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1-(2,4-динитрофенил)метанимин (11).** К суспензии нитрозопиразола **10** (0.26 г, 1 ммоль) в 5 мл EtOH прибавляли K_2CO_3 (0.14 г, 1 ммоль) и 2,4-динитротолуол (0.18 г, 1 ммоль). Реакционную массу перемешивали 1.5 ч при кипячении, затем упаривали растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографировали (SiO_2, элюент гексан–этилацетат, 50 : 15–50 : 20). Выход 0.14 г (33%), желтые кристаллы, т.пл. 192–194°C (разл.). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1550, 1528, 1364, 1351 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 2.40 с (3H, PyrC$\underline{H}_3$), 2.53 с (3H, PyrC$\underline{H}_3$), 5.44 с (2H, $C\underline{H}_2C_6H_5NO_2$), 7.34 д (2$H_{аром}$, *J* 8.5 Гц), 8.22 д (2$H_{аром}$, *J* 8.6 Гц), 8.49–8.50 м (1$H_{аром}$), 8.56–8.58 м (1$H_{аром}$), 8.89 с (1H, N=C$\underline{H}$), 9.11 с (1$H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 9.6 (Pyr$\underline{C}H_3$), 13.6 (Pyr$\underline{C}H_3$), 52.4 ($\underline{C}H_2C_6H_5NO_2$), 120.4, 124.4, 127.3, 127.9, 130.2, 130.5, 131.6, 135.6, 138.0, 141.1, 143.2, 148.0, 148.7. Найдено, %: C 53.87; H 3.81; N 19.76. $C_{19}H_{16}N_6O_6$. Вычислено, %: C 53.78; H 3.80; N 19.80.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность химической модификации *N*-функционализированных 4-нитрозопиразолов до различных классов соединений, в результате чего был выделен ряд ранее неизвестных нитропиразолов, иминов, амидов, амино-, азо- и йодзамещенных производных. Полученные продукты можно рассматривать в качестве потенциальных биологически активных веществ и синтонов. Рассмотрены спектральные характеристики синтезированных соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование проведено с использованием оборудования Красноярского регионального центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук".

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

ЯМР исследования проведены в рамках государственного задания (проект №FWES-2021-0012) Института химии и химической технологии СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Анастасия Викторовна,
ORCID: 0000-0002-9264-4449

Голенко Элина Игоревна,
ORCID: 0009-0001-1413-6318

Оберенко Андрей Витальевич,
ORCID: 0000-0002-1156-9644

Иваненко Тимур Юрьевич,
ORCID: 0000-0002-1931-3205

Роот Евгений Владимирович,
ORCID: 0009-0001-7093-4701

Субоч Георгий Анатольевич,
ORCID: 0000-0003-2027-8512

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vančik H. *Aromatic C-Nitroso Compounds*. Dordrecht: Springer Netherlands **2013**, *1*, 1–156. doi 10.1007/978-94-007-6337-1
2. Huang J., Chen Z., Yuan J., Peng Y. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 951–960. doi 10.1002/ajoc.201600242
3. Astolfi P., Carloni P., Damiani E., Greci L., Marini M., Rizzoli C., Stipa P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *19*, 3279–3285. doi 10.1002/ejoc.200800213
4. Bobrov P.S., Kirik S.D., Peterson I.V., Suboch G.A. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 3604–3614. doi 10.1039/D3OB00356F
5. Yang W., Lu X., Zhou T., Cao Y., Zhang Y., Ma M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 780–783. doi 10.1007/s10593-018-2349-0
6. Bobrova A.V., Krasnov P.O., Povarov I.G., Bobrov P.S., Lyubyashkin A.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. *J. Mol.*

Struct. **2021**, *1230*, 129912. doi 10.1016/j.molstruc.2021.129912

7. Maji B., Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15957–15963. doi 10.1021/jacs.5b11273
8. Xu X.-B., Liu Y.-N., Rao G.-W. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 559–568. doi 10.1134/s1070428019040237
9. Priewisch B., Rück-Braun K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2350–2352. doi 10.1021/jo048544x
10. Li W., Xin J., Zhai P., Lin J., Huang S., Gao W., Li X., *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6473–6477. doi 10.1039/D1OB00930C
11. Gulyaev D.A., Klenov M.S., Churakov A.M., Strelenko Y.A., Fedyanin I.V., Lempert D.B., Kosareva E.K., Kon'kova T.S., Matyushin Y.N., Tartakovsky V.A., *RSC Adv.* **2021**, *11*, 24013–24021. doi 10.1039/D1RA03919A
12. Bobrova A.V., Krasnov P.O., Radzhabov A.D., Kondrasenko A.A., Root E.V., Suboch G.A. *ChemistrySelect* **2023**, *8*, e202302031. doi 10.1002/slct.202302031
13. Боброва А.В., Субоч Г.А., Левченко С.И., Роот Е.В., Пен В.Р. Пат. 2786096 (**2022**). РФ. *Б.И.* **2022**, № 35.
14. Burgart Y.V., Agafonova N.A., Shchegolkov E.V., Krasnykh O.P., Kushch S.O., Evstigneeva N.P., Gerasimova N.A., Maslova V.V., Triandafilova G.A., Solodnikov S.Yu., Ulitko M.V., Makhaeva G.F., Rudakova E.V., Borisevich S.S., Zilberberg N.V., Kungurov N.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *208*, 112768. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112768
15. Comes Franchini M., Bonini B.F., Camaggi C.M., Gentili D., Pession A., Rani M., Strocchi E. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *45*, 2024–2033. doi 10.1016/j.ejmech.2010.01.014
16. Abu-Surrah A.S., Abu Safieh K.A., Ahmad I.M., Abdalla M.Y., Ayoub M.T., Qaroush A.K., Abu-Mahtheieh A.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *45*, 471–475. doi 10.1016/j.ejmech.2009.10.029

Modification of *N*-Functionalized 4-Nitroso-1*H*-pyrazoles

A. V. Bobrova[a, *], E. I. Golenko[a], A. V. Oberenko[b], T. Y. Ivanenko[c], E. V. Root[a, d], and G. A. Suboch[a]

[a] *Reshetnev Siberian State University of Science and Technology, Krasnoyarskii Rabochii prosp., 31, Krasnoyarsk, 660037 Russia*

[b] *Siberian Federal University, Svobodny prosp., 79, Krasnoyarsk, 660041 Russia*

[c] *Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS, Federal Research Center 'Krasnoyarsk Science Center SB RAS, Akademgorodok, 50/24, Krasnoyarsk, 660036 Russia*

[d] *Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia*

**e-mail: anastasiya-an-96@mail.ru*

Received August 25, 2023; revised September 8, 2023; accepted September 10, 2023

N-substituted 3,5-dimethyl-4-nitroso-1*H*-pyrazoles was oxidized and reduced. The resulting 4-aminopyrazole was acylated, diazotized with further azo coupling or amino group replacement by iodine. Aminopyrazole was also condensed with 4-nitrobenzaldehyde. The first condensation of nitrosopyrazole with 2,4-dinitrotoluene was shown. As a result, new functionalised pyrazole derivatives were isolated. The structure of novel pyrazoles was confirmed by IR, ^{1}H, ^{13}C NMR spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry, and elemental analysis. The obtained compounds are promising for further research in medicine and pharmaceutical chemistry.

Keywords: 4-nitrosopyrazoles, dinitroso compounds, pyrazoles, oxidation, reduction, azo coupling

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 660–671

УДК 547.567.5+547.838.8+547.415.1+547.592.15

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МОНООКСИМА 1,4-БЕНЗОХИНОНА И 5-(ГИДРОКСИМИНО)ХИНОЛИН-8(5*H*)-ОНА С АЛКАН- И ЦИКЛОАЛКАНДИАМИНАМИ

© 2024 г. Н. А. Гаврилова[a], *, А. В. Усольцева[a], Е. С. Семиченко[a], Т. Ю. Иваненко[b], А. А. Кондрасенко[b], Г. А. Субоч[a]

[a] *Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева, Россия, 660037 Красноярск, просп. им. газ. "Красноярский рабочий", 31*
[b] *Институт химии и химической технологии СО РАН – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Россия, 660036 Красноярск, Академгородок, 50с24*
**e-mail: nataliagavrilova@yandex.ru*

Поступила в редакцию 06.07.2023 г.
После доработки 18.07.2023 г.
Принята к публикации 20.07.2023 г.

Аминированием монооксима 1,4-бензохинона и 5-(гидроксимино)хинолин-8(5*H*)-она диаминами $H_2N–R–NH_2$ (R = $-(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_4-$; *транс*-1,4-циклогексилен) получены соответствующие *N*,*N*'-бис(4-нитрозофенил)диамины и *N*,*N*'-бис(5-нитрозохинолин-8-ил)диамины. Выделены устойчивые алкан- и циклоалкандиаммониевые соли монооксима 1,4-бензохинона и 5-(гидроксимино) хинолин-8(5*H*)-она.

Ключевые слова: аминирование, монооксим 1,4-бензохинона, 5-(гидроксимино)хинолин-8(5*H*)-он, алкан- и циклоалкандиамины, 4-нитрозоанилин, *C*-динитрозоарены, алкан- и циклоалкандиаммониевые соли

DOI: 10.31857/S0514749224050102 **EDN:** RCTSKO

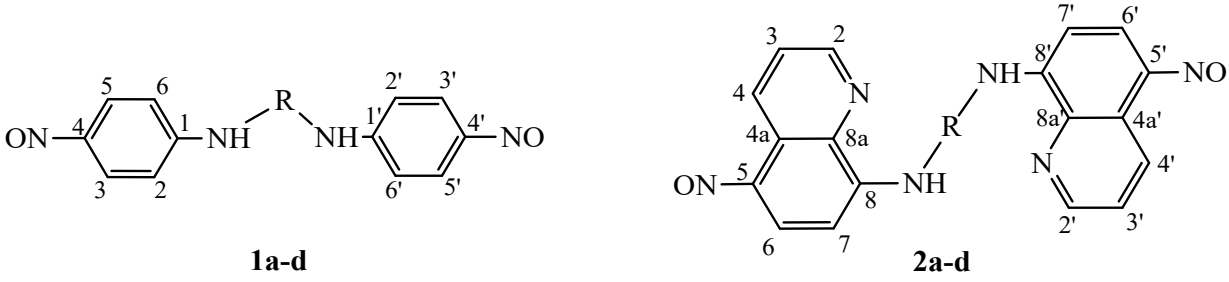
ВВЕДЕНИЕ

C-Динитрозоарены, такие как *n*-динитрозобензол и динитрозогенерирующие системы на основе диоксима 1,4-бензохинона или хиноловых эфиров диоксима 1,4-бензохинона, являются перспективными вулканизующими агентами, особенно в области низкотемпературной вулканизации [1, 2]. В то же время вторичные 4-нитрозоанилины, образующие прочные ковалентные связи между азотом нитрозогруппы и полимерной цепью, применяются в полимерных композициях в качестве "привитых" антиоксидантов, не вымывающихся из резин при эксплуатации в агрессивных средах [3, 4].

Объединение в структуре одной молекулы 2 *C*-нитрозоанилиновых фрагментов может привести к получению соединений с полифункциональными свойствами в полимерных композициях. Вышеуказанным структурным критериям отвечают *N*,*N*'-бис(4-нитрозофенил)алкан(циклоалкан)диамины **1a–d** и *N*,*N*'-бис(5-нитрозохинолин-8-ил)алкан(циклоалкан)диамины **2a–d** (рис. 1). Недавно показано, что N^1,N^2-бис(4-нитрозофенил) этан-1,2-диамин **1a** (рис. 1) и N^1,N^6-бис(5-нитрозохинолин-8-ил)гексан-1,6-диамин **2c** (схема 1) проявляют свойства эффективных структурирующих агентов и одновременно стабилизаторов аминного типа в полимерных композициях на основе непредельных каучуков [5–7]. Кроме того, соединение **2c** является модификатором адгезии резин к металлу [7] за счет образования хинолин-8-аминовыми группами устойчивых хелатных комплексов [8, 9].

Поэтому синтез соединений, являющихся по своей структуре одновременно *C*-динитрозосоединениями и вторичными жирноароматическими аминами, является актуальной задачей, а наличие в структуре аминохинолинового фрагмента расширяет спектр полифункционального действия динитрозосоединений.

Литературные данные по синтезу алкандиаминов **1** и **2** крайне ограничены. Соединение **1a** полу-



1a-d **2a-d**

1a–d, 2a–d: R = -$(CH_2)_2$- (a); R = -$(CH_2)_4$- (b); R = -$(CH_2)_6$- (c); R = 1,4-циклогексилен (d)

Рис. 1. Структуры диаминов **1a–d** и **2a–2d**

чали перегруппировкой Фишера–Хеппа N^1,N^2-динитрозо-N^1,N^2-дифенил-1,2-этандиамина [10]. Однако известно, что перегруппировке Фишера–Хеппа препятствуют объёмные *N*-алкильные группы. Так, не удалось провести реакцию с *N*-нитрозо-*N*-октадециланилином [11].

Сведения о синтезе алкандиаминов **1a–d** с 3, 4 и более метиленовыми группами между нитрозоанилиновыми фрагментами в литературе нами не найдены.

Единственным известным примером алкандиаминов **2** является N^1,N^6-бис(5-нитрозохинолин-8-ил)гексан-1,6-диамин **2c**, который получен нами [12] при изучении аминирования 5-(гидроксимино)хинолин-8(5*H*)-она (5-нитрозохинолин-8-ола, **4**) алифатическими аминами.

В настоящей работе исследовано взаимодействие монооксима 1,4-бензохинона **3** и 5-(гидроксимино)хинолин-8(5*H*)-она **4** с первичными диаминами с целью получения *N*,*N*'-бис(4-нитрозофенил)алкандиаминов и *N*,*N*'-бис(5-нитрозохинолин-8-ил)алкандиаминов, являющихся перспективными полифункциональными структурирующими и модифицирующими агентами в полимерных композициях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длина и гибкость метиленового мостика, связывающего нитрозоанилиновые или нитрозохинолинаминные фрагменты, может влиять на физико-механические свойства полимерных материалов. Поэтому мы изучили взаимодействие монооксима **3** и хинолина **4** с первичными диаминами, отличающимися строением углеводородного мостика, связывающего аминогруппы: 1,2-этандиамином (**5a**), 1,4-бутандиамином (**5b**), 1,6-гександиамином (**5c**) и *транс*-1,4-циклогександиамином **(5d)** (схемы 1, 2). Реакцию проводили в пиридине при двукратном мольном избытке соединений **3** и **4**.

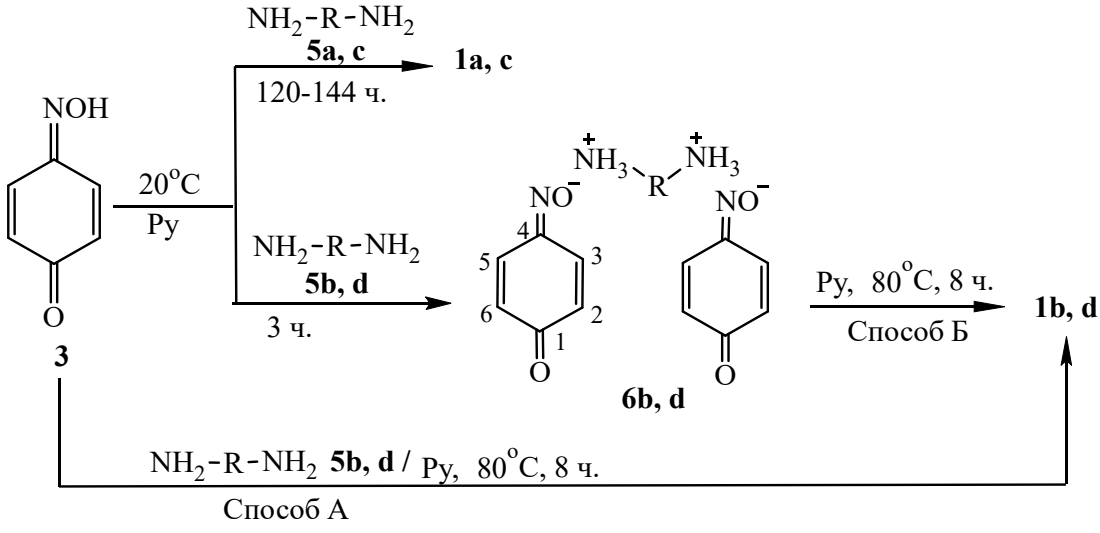
Соединения **1a**, **c** (схема 1) образуются при 20°C в течение 120–144 ч (ТСХ-контроль). Взаимодействие монооксима **3** с диаминами **5b**, **d** и хинолина **4** с диаминами **5a**, **b**, **d** при 20°C приводит к образованию ранее неизвестных диаммониевых солей **6b**, **d** (схема 1) и **7a**, **b**, **d** (схема 2), которые формируются в реакционной смеси в виде мелкокристаллических осадков, что препятствует аминированию. Однако нитрозоанилины **1b**, **d** (схема 1) и нитрозохинолинамины **2a**, **b**, **d** (схема 2) удалось получить при выдерживании смеси монооксима **3** с диаминами **5b**, **d** и хинолина **4** с диаминами **5a**, **b**, **d** при 80°C в течение 8 ч (способ А).

Соли **6b**, **d** и **7a**, **b**, **d** после фильтрования и промывания диэтиловым эфиром устойчивы в сухом виде при длительном хранении на воздухе при 20–30°C. Нагреванием диаммониевых солей **6b**, **d** и **7a**, **b**, **d** при 80°C в пиридине в течение 8 ч получили продукты аминирования **1b, d** (схема 1, способ Б) и нитрозохинолинамины **2a**, **b**, **d** (схема 2, способ Б).

При замене пиридина на ДМСО, в котором соли **6b**, **d** и **7a**, **b**, **d** хорошо растворимы, соль **7a** переходит в продукт аминирования **2a** при 20–25°C в течение 168 ч с выходом 70% (схема 2, способ В). В случае солей **6b**, **d** и **7b, d** превращение в соответствующие диамины **1b**, **d** и **2a**, **b**, **d** в ДМСО происходит только при нагревании, но препаративного значения этот способ не имеет.

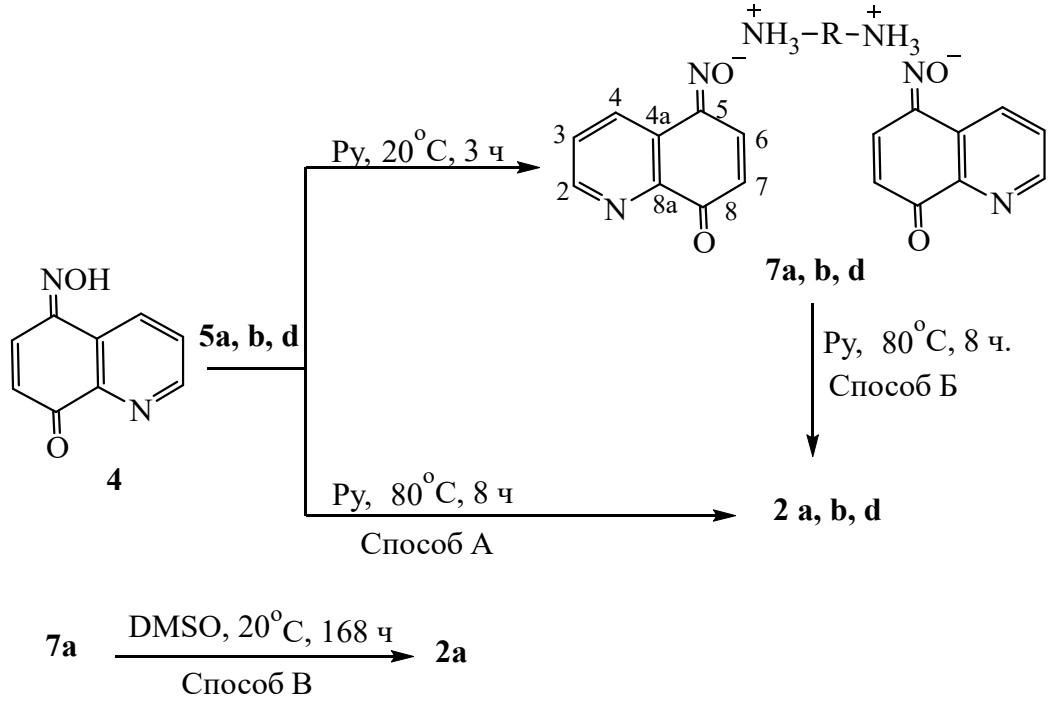
Несмотря на то, что соединение **1a** впервые было синтезировано в 1897 г. [10], доступные аналитические данные фрагментарны, спектральные характеристики отсутствуют. Поэтому состав и строение соединений **la–d** установили по совокупности данных элементного анализа (**la–d**), масс-спектрометрии (**1a**), спектроскопии ЯМР ^{13}C (**1a**,**c**), ^{1}H (**la–d**) и электронной спектроскопии (**1a–d**).

Схема 1



R = -$(CH_2)_2$- (1a, 5a); R = -$(CH_2)_4$- (1b, 5b, 6b); R = -$(CH_2)_6$- (1c, 5c); R = 1,4-циклогексилен (1d, 5d, 6d)

Схема 2

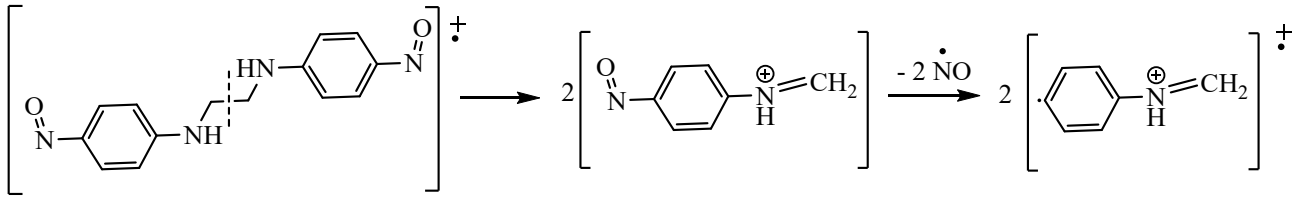


R = -$(CH_2)_2$- (2a, 7a); R = -$(CH_2)_4$- (2b, 7b); R = 1,4-циклогексилен (2d, 7d)

В масс-спектре соединения **1a** присутствует пик молекулярного иона 270 (22.8%), соответствующий расчетному. Максимальную интенсивность (100%) имеет сигнал фрагментного иона $[C_6H_4NH{=}CH_2]^{+}$ *m/z* 105, который образуется при характерном для алкилариламинов разрыве алифатической C–C связи [13] и выбросе группы NO (схема 3).

В спектре ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, 22°C) соединения **1a** атомы углерода метиленовых групп дают сигнал при 41.61 м.д. Сигналы атомов

Схема 3



углерода $C^{1,1'}$ и $C^{4,4'}$ (рис. 1) находятся, соответственно, при 156 м.д. и 163.68 м.д. Сигналы остальных атомов углеродов бензольного кольца уширены и поэтому не детектируются. Ранее отмечалось, что полный набор сигналов атомов углеродов в спектрах ЯМР ^{13}C 4-нитрозодиметиланилина и 1,4-бис(4-нитрозофенил)пиперазина обнаруживается только при заторможенном вращении вокруг C–N связи [14–16].

В спектре ^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 22°C) нитрозоанилинов **1a–d** уширенный сигнал в области 8.28–9.38 м.д. отнесен к протонам $H^{3,3'}$ находящимся в *орто*- и "*анти*"- положении к NO-группе (рис. 1). Сигнал протонов $H^{5,5'}$, вместе с сигналами протонов $H^{2,2'}$ и $H^{6,6'}$, находится в области 6.16–7.33 м.д. Уширение сигналов протонов $H^{3,3'}$ и $H^{5,5'}$, а также большая разница в химических сдвигах этих протонов (≈ 2 м.д.) обусловлены заторможенным вращением нитрозогруппы вдоль связи C–N и ее большой магнитной анизотропией [17,18]. Протоны $H^{3,3'}$ находящиеся в *орто*- и "*анти*"-положении к NO-группе, значительно дезэкранированны, что приводит к сдвигу сигнала протонов в более слабое поле. Аналогичные особенности ЯМР ^1H спектра (ДМСО-d_6) наблюдались для 4-нитрозодиметиланилина [19] и 1,4-бис(4-нитрозофенил) пиперазина [16].

Отнесение сигналов протонов $H^{3,3'}$ и $H^{5,5'}$ было подтверждено методом динамического ЯМР (ДЯМР). Анализ температурной зависимости показал эволюцию сигналов $H^{3,3'}$ и $H^{5,5'}$ при повышении температуры в ЯМР ^1H спектрах (ДМСО-d_6) соединений **1a** (рис. 2) и **1d**. Экспериментальные ЯМР ^1H спектры соединений **1a** и **1d**, полученные при 22, 35, 45 и 52°C, сопоставляли со спектрами, которые моделировали, измененяя константы скорости обмена между эталонными сигналами протонов в арильных кольцах. Компьютерное моделирование спектров ЯМР ^1H и расчет констант скорости обмена *k* выполняли с использованием пакета программного обеспечения gNMR 5.0.6.0. [20].

При нагревании растворов соединений **1a** и **1d** в ДМСО-d_6 от 22 до 52°C наибольшие изменения в спектрах ЯМР ^1H (рис. 2) происходят в химических сдвигах сигналов протонов $H^{3,3'}$ и $H^{5,5'}$, которые, уширяясь, сближаются, и при 35°C происходит их коалесценция. При этом уширенный синглетный сигнал, соответствующий протонам в *мета*-положении к NO-группе $H^{2,2'}$ и $H^{6,6'}$ соединения **1a** при 6.76 м.д., при повышении температуры не меняет положения и при температуре выше 45°C расщепляется в дублет. Подобные изменения в ЯМР ^1H спектре 4-нитрозодиметиланилина в D_2O при повышении температуры отмечались ранее [19].

В спектрах ^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 22°C) соединений **1a–d** протоны 2 NH-групп дают сигнал в области 7.95–8.05 м.д. При переходе температуры от 22 к 52°C в спектрах соединений **1a**, **d** наблюдается небольшое смещение сигнала протонов аминогрупп в сторону сильного поля (на ≈ 0.17 м.д.), что, видимо, связано с диссоциацией межмолекулярных водородных связей при повышении температуры и сопровождается таким же смещением сигналов следовых количеств воды в растворителе. Химический сдвиг протонов аминогрупп в соединении **1a–c** близок к химическому сдвигу аминогруппы (7.54 м.д.) в спектре ЯМР ^1H (ДМСО-d_6) 3,5-диметил-*N*-(1-адамантил)этил-4-нитрозоанилина [21].

Сигналы протонов группы $N–CH_2$ соединений **1a–c** в области 3.29–3.53 м.д. и группы N–CH соединения **1d** в области 3.39–3.61 м.д. (ДМСО-d_6, 22°C) слегка уширены из-за заторможенного вращения вокруг связи $C_{аром.}–NH$ вследствие p,π-сопряжения аминогруппы с ароматическим ядром. При нагревании выше 35°C барьер вращения преодолевается и сигналы групп $N–CH_2$ соединения **1a** и N–CH нитрозоанилина **1d** в спектре ЯМР ^1H становятся мультиплетными.

Набор сигналов протонов мостикового фрагмента N–R–N (R = $–(CH_2)_2–$; $–(CH_2)_4–$; 1,4-циклогексилен) соединений **1a–d** и соотношение сумм интегральных интенсивностей ароматических протонов и алифатических протонов в спектрах ЯМР ^1H соответствует структурам, содержащим 2 нитрозоанилиновых фрагмента.

Для подтверждения строения соединения **1a**, кроме анализа спектральных данных, нами осуществлен его встречный синтез *C*-нитрозированием N^1,N^2-дифенил-1,2-этандиамина (**8**) в среде

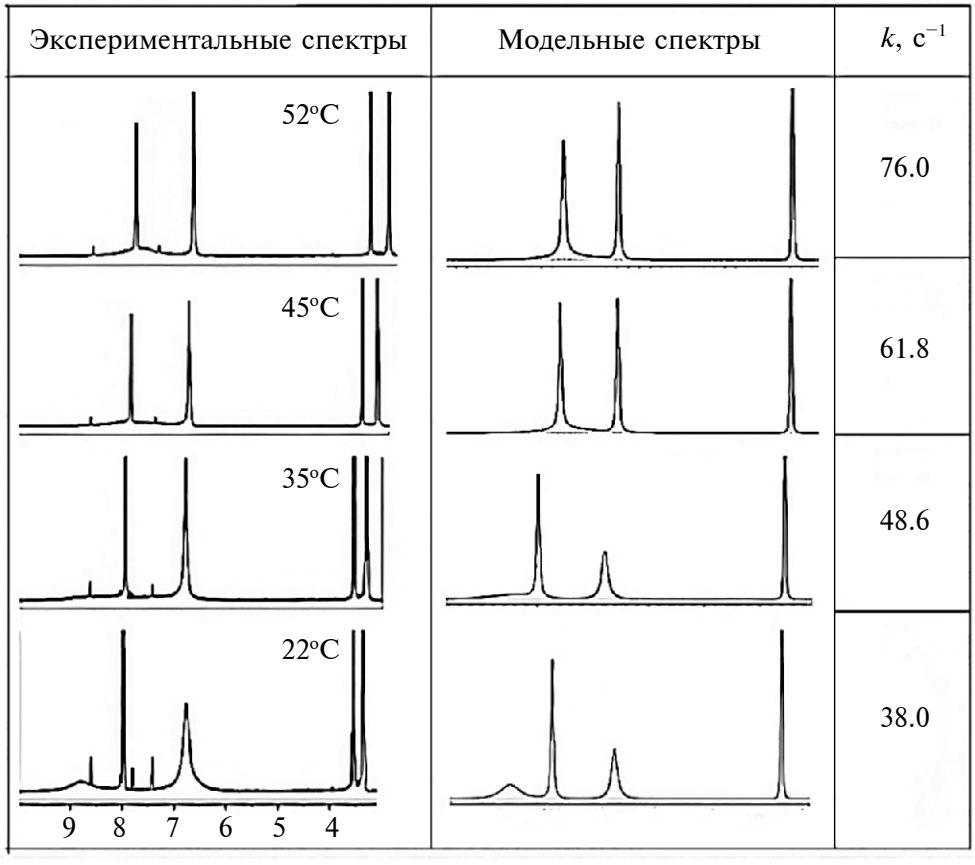
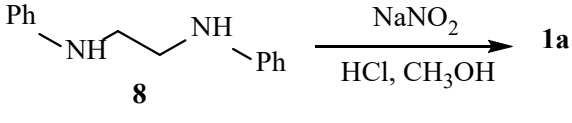


Рис. 2. Влияние температуры на экспериментальные и смоделированные с использованием пакета программного обеспечения gNMR 5.0.6.0 [20] спектры ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) соединения **1a**.

метанола, насыщенного HCl (схема 4, способ Б). Данные электронной, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии соединения **1a**, синтезированного аминированием и полученного встречным синтезом, идентичны.

В спектрах ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) соединений **2a–d** сигналы протонов хинолиновых фрагментов и NH-групп находятся в области 6.50–9.80 м.д. Точное отнесение сигналов хинолиновых протонов затруднено из-за уширения, связанного с большим барьером вращением вокруг связи C–NO и высокой анизотропией нитрозогруппы. Кроме того, возможен быстрый (в шкале времени ЯМР) обмен протона между аминогруппой и азотом пиридинового цикла при образовании внутримолекулярной водородной связи (ВМВС), а также замедленного вращения вокруг связи C–NH. Для соединения **2a** сделали отнесение сигнала $H^{2,2'}$ (рис. 1) при 8.9 м.д., исходя его из корреляции с сигналом $C^{2,2'}$ 149.4 м.д. в спектре HSQC ^{1}H–^{13}C. Такой же кросс-пик $H^{2,2'}$/$C^{2,2'}$ 8.9/149.6 обнаружен в спектре HSQC ^{1}H–^{13}C (ДМСО-d_6) гексан-1,6-диамина **2c**, полученного по нашей методике [5], для которого ранее отсутствовали спектральные данные в ДМСО-d_6.

Схема 4



В спектрах ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) соединений **2a–d** наблюдается попарное наложение сигналов симметричных CH_2 (**2a–d**) и CH (**2d**) групп алифатического мостика, что в совокупности с отношением суммы интегральных интенсивностей протонов в области 6.50–9.80 м.д. и протонов алифатических групп соответствует структурам с 2 хинолиновыми фрагментами.

Состав и строение солей **6b**, **d**, **7a**, **b**, **d** подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии.

В спектрах ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) солей **6b**, **d** и **7a**, **b**, **d** отношение суммы интегральных интенсивностей ароматических протонов и мостиковых протонов катиона диаммония показало образование

солей одного типа, в которых катион диаммония и анион соответствующего хинонмонооксима содержатся в соотношении 1 : 2.

Присутствие в спектрах ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6) солей **6b**, **d** сигналов карбонильного углерода (C=O) в области 183–186 м.д. и иминного атома углерода (C=N) в области 158–160 м.д. свидетельствует о бензохинонмонооксимном строении соединений в растворе в ДМСО. Это заключение согласуется с данными о строении солей монооксима 1,4-бензохинона [22, 23].

В спектрах ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) диаммониевых солей **6b**, **d** уширенный сигнал протонов H^3, H^5 хиноидного фрагмента находится в области 7.42–7.46 м.д. Уширение сигнала протонов H^3, H^5 может быть объяснено большим барьером инверсии в оксимах, из-за чего протоны H^3 и H^5 становятся магнитнонеэквивалентными, что ранее отмечалось для солей щелочных металлов монооксимов 1,4-бензохинонов [22]. Сигнал протонов H^2, H^6 на 6.14–6.15 м.д. дублетный. В спектре HSQC ^{1}H–^{13}C-соединения **6d** имеется кросс-пик $H^{2,6}$ и $C^{2,6}$ 6.15 м.д./122.5 м.д.

В кристаллическом состоянии соли **6b**, **d**, по данным ИК-спектров, находятся в хиноноксимной форме. В ИК-спектрах **6b**, **d** присутствуют полосы валентных колебаний группы C=O (1590–1600 см$^{-1}$) и группы C=N (1500–1530 см$^{-1}$) в областях, характерных для щелочных солей хинонмонооксимов [22]. Валентные колебания N–H-связей аммонийных групп катиона диаммония солей **6b, d** проявляются в виде широкой высокоструктурированной полосы в области 2100–3000 см$^{-1}$.

Для определения строения аниона хинолиновых солей **7a**, **b**, **d** в ДМСО-d_6 мы предварительно изучили особенности строения соединения **4** в ДМСО-d_6. Ранее было показано [24, 25], что соединение **4** в ДМСО-d_6 находится в гидроксиминной форме, однако соотношение *Z*-, *E*-изомеров (рис. 3) не определяли.

Строение хинолина **4** в ДМСО-d_6 устанавливали на основании данных ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, а также в результате анализа двумерных ЯМР-спектров HSQC ^{1}H–^{13}C, COSY ^{1}H–^{1}H, HMBC ^{1}H–^{13}C, HMBC ^{1}H–^{15}N и NOESY ^{1}H–^{1}H. В спектрах ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) и ЯМР ^{13}C присутствует двойной набор сигналов протонов и углеродов хинолинового фрагмента. По данным констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) спектра ЯМР ^{1}H и HSQC ^{1}H–^{13}C (ДМСО-d_6) оба набора относятся к гидроксиминной форме. В спектре NOESY ^{1}H–^{1}H наблюдается кросс-пик сигнала протона H^6 преобладающей формы (95%) с сигналом протона NOH-группы (13.54 м.д.). Отнесение дублетного сигнала протона H^6 при 8.01 м.д. сделали на основании корреляции в спектре HMBC ^{1}H–^{15}N, в котором есть кросс-пики сигнала H^6 и сигнала ядра азота NOH-группы при 397.74 м.д. Таким образом, соединение **4** в ДМСО-d_6 находится преимущественно в *E*-гидроксиминной форме (95%), содержание *Z*-изомера составляет около 5% (рис. 3).

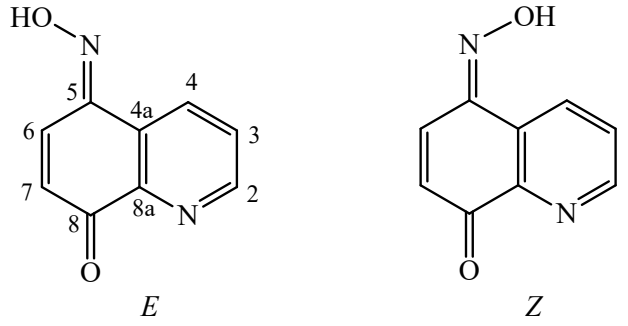


Рис. 3. *Z*-, *E*-изомеры гидроксиминной формы хинолина **4**

В растворах солей **7a**, **b**, **d** в ДМСО-d_6 анион находится в хиноноксимной форме, на что указывает наличие в ЯМР ^{13}C-спектрах сигнала атома углерода C=O в области 182.84–182.89 м.д. В спектре ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) солей **7a**, **b**, **d** имеется 2 набора сигналов хинолинового фрагмента, отнесенных к *Z*- и *E*-изомерам аниона. Парные сигналы *Z*- и *E*-изомеров определяли по КССВ. Сопоставление спектров солей **7a**, **b**, **d** и хинолина **4** показало, что преобладающим является *E*-изомер. Соотношение между *E*- и *Z*-изомерами равно 6 : 1 для соединения **7a** и 5 : 1 для соединений **7b**, **d**. Для *E*-изомера полное отнесение сигналов протонов и атомов углерода сделано на основании данных о КССВ и корреляциях в спектрах HSQC ^{1}H–^{13}C (для солей **7b**, **d**) и HMBC ^{1}H–^{13}C (для соли **7d**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil марки (ПТСХ-АФ-В, Россия, г. Краснодар) с УФ индикатором, элюент – этилацетат, пятна детектировали в УФ свете.

Коммерческие реагенты использовали без дополнительной очистки. Монооксим 1,4- бензохинона получали по методике [26].

ИК спектры регистрировали с помощью ИК микроскопа SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК Фурье-спектрофотометра Impact 400 (США). Исследуемый образец наносили на позолоченную пластину, раскатывали с помощью роликового ножа, укладывали на столик микроскопа и запи-

сывали спектр НПВО. Диапазон волновых чисел 4000–650 $см^{-1}$, детектор MCT/A, объектив Si Caplugs с разрешением 1.928 $см^{-1}$, количество сканирований 64, ПО OMNIC 5.1 E.S.P

Масс-спектр регистрировали на приборе Finnigan MAT 8200 (Германия) (ЭУ, 70 эВ) в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

Электронные спектры поглощения (ЭСП) сняты на приборе Helios Omega (США) при толщине слоя 1 см в области 200–500 нм при концентрации $5\cdot10^{-5}$ моль/л, а в области 500–800 нм – при концентрации 10^{-2} моль/л. Спектры ЯМР ^{1}H (600 МГц) и ^{13}C (150 МГц) регистрировали в ДМСО-d_6 на приборе Bruker Avance III 600 (Германия) Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Все сигналы в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C в ДМСО-d_6 приведены относительно резонансных пиков ДМСО-d_6 растворителя (2.50 и 39.7 м.д., соответственно). Спектры HSQC ^{1}H–^{13}C записаны с использованием вариации с редактированием. Спектры HMBC ^{1}H–^{15}N записаны для констант около 5 Гц. Шкала химических сдвигов ^{15}N на спектре ^{1}H–^{15}N HMBC дана относительно NH_3 в качестве стандарта.

Компьютерное моделирование спектров ЯМР ^{1}H и расчет констант скорости обмена выполнены с использованием пакета программного обеспечения gNMR 5.0.6.0. [20]. Вначале для спектра, в отсутствие обмена, теоретически моделировали формы линий эталонных сигналов протонов. Затем в результате программного изменения химических сдвигов, ширины сигналов на полувысоте и КССВ (если есть) формы линий были оптимизированы с использованием метода наименьших квадратов с экспериментально наблюдаемыми формами линий в файлах с расширением spg. Спектры, рассчитанные с фиксированной разностью между химическими сдвигами эталонных сигналов, фиксированной шириной на полувысоте и константами связи, коррелировали с серией экспериментальных температурно-зависимых спектров, полученных при изменении константы скорости обмена. В результате были определены константы скорости для каждого спектра при соответствующей температуре (рис. 2).

***N*^{1},*N*^{2}-Бис(4-нитрозофенил)этан-1,2-диамин (1a).** *Способ А.* К раствору 1 г (8 ммоль) монооксима 1,4-бензохинона (**3**) в 30 мл пиридина при перемешивании по каплям прибавляли 0.32 г (3.7 ммоль) 70%-ного водного раствора 1,2-этандиамина. Реакционную смесь выдерживали при 20°C в течение 120 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали 50 мл диэтилового эфира. Для получения дополнительного количества соединения **1a** фильтрат выливали в 300 мл воды со льдом, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой до исчезновения запаха пиридина, затем промывали 10 мл этанола. Суммарный выход 0.7 г (70%), темно-зеленые кристаллы, т.пл. 208–210°C. Электронный спектр (растворитель), $\lambda_{макс}$, нм (ε): (этанол), 426 (49906); (ДМСО), 698 (125). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: (22°C) 3.51–3.53 м (4H, $2CH_2$), 6.16–7.33 уш.с (6H, $H^{2,2'} + H^{6,6'} + H^{5,5'}$), 7.95–7.99 уш.с (2H, 2NH), 8.28–9.38 уш.с (2H, $H^{3,3'}$); (35°C) 3.53 кв (4H, *J* 2.9 Гц, $2CH_2$), 6.76 с (4H, $H^{2,2'} + H^{6,6'}$), 7.90 с (2H, 2NH), сигналы $H^{3,3'}$ и $H^{5,5'}$ очень уширены и не детектируются; (45°C) 3.55–3.51 м (4H, $2CH_2$), 6.76 д (4H, *J* 8.5 Гц, $H^{2,2'} + H^{6,6'}$), 7.84 с (2H, 2NH), сигналы $H^{3,3'}$ и $H^{5,5'}$ очень уширены и не детектируются; (52°C) 3.55–3.51 м (4H, $2CH_2$), 6.76 д (4H, *J* 8.8 Гц, $H^{2,2'} + H^{6,6'}$), 7.64 уш.с (4H, $H^{3,3'} + H^{5,5'}$), 7.80 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д. (22°C): 41.61(CH_2), 156.0 ($C^{1,1'}$), 163.7 ($C^{4,4'}$), сигналы $C^{2,2'}$, $C^{3,3'}$, $C^{5,5'}$, $C^{6,6'}$, очень уширены и не детектируются. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 271 (3) $[M+1]^+$, 270 (23) $[M]^+$, 135 (6), 105(100). Найдено, %: C 62.89; H 5.65; N 20.33. $C_{14}H_{14}N_4O_2$. Вычислено, %: C 62.21; H 5.22; N 20.73. *M* 279.29.

Способ Б (встречный синтез). К 4 г (109 ммоль) HCl в 6.5 мл метанола при 0–5°C прибавляли 0.85 г (4 ммоль) диамина **8**. К полученной смеси при интенсивном перемешивании и температуре 5°C прибавляли 1.1 г (16 ммоль) нитрита натрия. Через 30 мин прекращали охлаждение и перемешивали смесь при 20–25°C в течение 24 ч. Затем выливали в 200 г льда и нейтрализовали водным раствором NH_3 при 0–5°C до pH ~ 8.0. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Выход 0.57 г (53%), т.пл. 205–208°C. Электронный спектр (растворитель), $\lambda_{макс}$, нм (ε): (этанол), 426 (49850); (ДМСО), 698 (121). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: (22°C) 3.51–3.53 м (4H, $2CH_2$), 6.16–7.33 уш.с (6H, $H^{2,2'} + H^{6,6'} + H^{5,5'}$), 7.95–7.99 уш.с (2H, 2NH), 8.28–9.38 уш.с (2H, $H^{3,3'}$). Найдено, %: C 62.75; H 5.77; N 20.23. $C_{14}H_{14}N_4O_2$. Вычислено, %: C 62.21; H 5.22; N 20.73. *M* 279.29.

Соединения 1b, d. *Общая методика. Способ А.* К раствору 0.5 г (4 ммоль) 1,4-бензохинонмонооксима (**3**) в 20 мл пиридина прибавляли при перемешивании 2 ммоль соответствующего диамина 5**b** (0.18 г) или 5**d** (0.23 г). Полученную суспензию перемешивали в течение 8 ч при 80°C. Затем реакционную смесь охлаждали и выливали в лед с водой. Через 24 ч выделившийся осадок отфильтровывали, промывали холодной водой до исчезновения запаха пиридина, затем этанолом (10 мл).

Способ Б. Суспензию 2 ммоль, соответственно, соли **6b** (0.67 г) или **6d** (0.72 г) в 12 мл пиридина перемешивали 8 ч при 80°C. Затем реакционную смесь охлаждали и выливали в лед с водой. Через 24 ч выделившийся осадок отфильтровывали, промывали холодной водой до исчезновения запаха пиридина, затем этанолом (10 мл).

***N*¹,*N*⁴-Бис(4-нитрозофенил)бутан-1,4-диамин (1b).** *Способ А:* выход 0.48 г (80%); *способ Б:* выход 0.46 г (76%), коричневый порошок, т.разл. 130°C. Электронный спектр (растворитель), $\lambda_{макс}$, нм (ε): (этанол), 272 (9525), 436 (43100); (ДМСО), плечо 550–730. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д: 1.70 уш.с (4H, $2CH_2$), 3.29 уш.с (4H, $2N-CH_2$), 6.30–7.16 уш.с (6H, $H^{2,2'} + H^{6,6'} + H^{5,5'}$), 7.76–8.05 уш.с (2H, 2NH), 8.31–9.44 уш.с (2H, $H^{3,3'}$). Найдено, %: C 65.11; H 5.95; N 18.05. $C_{16}H_{18}N_4O_2$. Вычислено, %: C 64.41; H 6.08; N 18.78. *M* 298.14.

***N*¹,*N*⁴-Бис(4-нитрозофенил)-*транс*-циклогексан-1,4-диамин (1d).** *Способ А:* выход 0.47 г (73%); *способ Б:* выход 0.45 г (70%), коричневый порошок, т.разл. 184°C. Электронный спектр (растворитель), $\lambda_{макс}$, нм (ε): (этанол), 272 (9037), 426 (49906). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: (22°C) 1.25–1.49 уш.м (4H, $4H_{ax}$), 1.98–2.11 уш.м (4H, $4H_{eq}$), 3.39–3.61 уш.с (2H, 2N–CH), 6.31–8.94 м (10H, $8H_{аром}$ + 2NH); (35°C) 1.32–1.53 м (4H, $4H_{ax}$), 1.98–2.11 уш.м (4H, $4H_{eq}$), 3.58 уш.с (2H, 2N–CH), 6.65–6.94 м (4H, $H^{2,2'}$ + $H^{6,6'}$), 7.79 д (2H, *J* 7.7 Гц, 2NH), сигналы $H^{3,3'}$ и $H^{5,5'}$ очень уширены и не детектируются; (45°C) 1.34–1.52 м (4H, $4H_{ax}$), 1.93–2.08 м (4H, $4H_{eq}$), 3.54–3.61 м (2H, 2N–CH), 6.72–6.85 м (4H, $H^{2,2'} + H^{6,6'}$), 7.73 д (2H, *J* 7.7 Гц, 2NH), сигналы $H^{3,3'}$ и $H^{5,5'}$ очень уширены и не детектируются; (52°C) 1.34–1.52 м (4H, $4H_{ax}$), 1.93–2.08 м (4H, $4H_{eq}$), 3.54–3.61 м (2H, 2N–CH), 6.72–6.85 м (4H, $H^{2,2'} + H^{6,6'}$), 7.69 д (2H, *J* 7.7 Гц, 2NH), сигналы $H^{3,3'}$ и $H^{5,5'}$ очень уширены и не детектируются. Найдено, %: C 67.08; H 5.85; N 17.05. $C_{18}H_{20}N_4O_2$. Вычислено, %: C 66.65; H 6.21; N 17.27. *M* 324.38.

***N*¹,*N*⁶-Бис(4-нитрозофенил)гексан-1,6-диамин (1c).** К раствору 1.46 г (12 ммоль) 1,4-бензохинонмонооксима (**3**) в 40 мл пиридина при перемешивании по каплям прибавляли раствор 0.68 г (6 ммоль) гексаметилендиамина **5c** в 10 мл пиридина при 20°C. Через 144 ч реакционную смесь выливали в лед с водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до исчезновения запаха пиридина, затем промывали 10 мл этанола. Выход 1.27 г (65%), зеленый порошок, т.пл. 151–153°C (этилацетат). Электронный спектр (растворитель), $\lambda_{макс}$, нм (ε): (этанол), 428 (47000), 681 (113). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.42 уз.м (4H, $2CH_2$), 1.61 уз.м (4H, $2CH_2$), 3.24 с (4H, $2N-CH_2$), 6.64–7.00 уш.с (6H, $H^{2,2'}+H^{6,6'}+ H^{5,5'}$), 7.8–8.0 с (2H, 2NH), 8.56–9.0 м (2H, $H^{3,3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 26.7 ($2CH_2$), 28.9 ($2CH_2$), 42.8 ($2N-CH_2$), 108.2, 110.7, 114.3, 143.0 ($C^{3,3'}$), 156.6 ($C^{1,1'}$), 163.7 ($C^{4,4'}$). Найдено, %: C 66.71; H 6.05; N 17.83. $C_{18}H_{22}N_4O_2$. Вычислено, %: C 66.24; H 6.79; N 17.17; O 9.80 *M* 326.39.

5-(Гидроксимино)хинолин-8(5*H*)-он (4). Соединение **4** получали по методике [27] из 8-гидроксихинолина и перекристаллизовывали из этанола с активированным углем. Т.пл. 235°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: (*E*-изомер, 95%) 6.74 д (1H, *J* 10.4 Гц, H^7); 7.72 д.д (1H, *J* 8.2, 4.4 Гц, H^3), 8.01 д (1H, *J* 10.5 Гц, H^6), 8.55 д.д (1H, *J* 8.1, 1.7 Гц, H^4), 8.87 д.д (1H, *J* 4.5, 1.6 Гц, H^2); (*Z*-изомер, 5%) 6.72 д (1H, *J* 10.0 Гц, H^7), 7.78 д.д (1H, *J* 8.4, 4.5 Гц, H^3), 7.52 д (1H, *J* 10.2 Гц, H^6), 8.91 д.д (1H, *J* 4.5, 1.6 Гц, H^2), 9.44 д.д (1H, *J* 8.4, 1.6 Гц, H^4); *Z*- и *E*-изомеры: 13.54 уш.с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: (*Z*- и *E*-изомеры) 145.13 (C^{8a}); (*E*-изомер) 126.03 (C^6), 127.49 (C^3), 130.70 (C^{4a}), 131.41 (C^4), 132.16 (C^7), 145.47 (C^5), 151.78 (C^2), 183.51 (C^8); (*Z*-изомер) 125.14 (C^{4a}), 127.21 (C^3), 129.59 (C^7), 137.98 (C^4), 142.30(C^6), 146.03 (C^5), 151.60 (C^2), 182.23 (C^8). Найдено, %: C 62.75; H 3.05; N 15.83. $C_9H_6N_2O_2$. Вычислено, %: C 62.07; H 3.47; N 16.09. *M* 174.16.

Соединения 2a, b, d. *Общая методика. Способ А.* К раствору 0.5 г (2.9 ммоль) хинолина **4** в 25 мл пиридина прибавляли по каплям при перемешивании 1.45 ммоль соответствующего диамина **5a** (0.087 г), **5b** (0.116 г), **5d** (0.165 г). Смесь перемешивали 8 ч при 80°C. Затем реакционную смесь охлаждали и выливали в лед с водой. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали холодной водой до исчезновения запаха пиридина, затем промывали 10 мл этанола.

Способ Б. Суспензию 1.45 ммоль соответствующей соли **7a** (0.59 г),**7b** (0.62 г),**7d** (0.67 г) в 10 мл пиридина перемешивали при температуре 80°C в течение 8 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и выливали в лед с водой. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали холодной водой до исчезновения запаха пиридина, затем этанолом (10 мл).

***N*¹,*N*²-Бис(5-нитрозохинолин-8-ил)этан-1,2-диамин (2a).** *Способ А*: выход 0.4 (73%); *способ Б*: выход 0.36 г (68%), коричневые кристаллы, т.разл. 158–160°C. *Способ В.* Соль **7a** 1.5 ммоль (0.61 г) растворяли в 10 мл ДМСО при 20°C и выдерживали при этой температуре 168 ч. Цвет смеси при этом менялся от

ярко-зеленого до темно-коричневого. Образовавшиеся в реакционной смеси светло-коричневые кристаллы соединения **2a** отфильтровывали. Для получения дополнительного количества соединения **2a** фильтрат выливали в 300 мл воды со льдом, выделившийся порошкообразный осадок коричневого цвета отфильтровывали, промывали холодной водой, затем этанолом. Выход 0.37 г (70%), коричневые кристаллы, т.разл. 160°C. Электронный спектр (ДМСО), $\lambda_{макс}$, нм (ε): 468 (29000), 722 (44). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (ДМСО-d_6): 3.93 уш.с (4H, CH_2), 6.44–7.37 уш. м (4H, $H^{6,6'}$, $H^{7,7'}$), 7.90 м (2H, $H^{3,3'}$), 8.75–9.03 уш.с (2H, $H^{2,2'}$), 9.24 уш.с (2H, 2NH), 9.13–9.94 уш.с (2H, $H^{4,4'}$). Спектры HSQC ^{1}H–^{13}C, δ, м.д: 8.9/149.4. Найдено, %: C 65.18; H 4.05; N 21.65. $C_{20}H_{16}N_6O_2$. Вычислено, %: C 64.51; H 4.33; N 22.57. *M* 372.38.

***N*^{1},*N*^{4}-Бис(5-нитрозохинолин-8-ил)бутан-1,4-диамин (2b).** *Способ А*: выход 0.37 г (64%); *способ Б*: выход 0.35 г (60%), коричневый порошок, т.разл. 150–152°C. Электронный спектр (ДМСО), $\lambda_{макс}$, нм (ε): 442 (30400), 690 (120). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.83 с (4H, β-CH_2), 3.63 с (4H, α-CH_2), 6.70–7.30 уш.с (4H, $H^{6,6'}$, $H^{7,7'}$), 7.89 уш.с (2H, $H^{3,3'}$), 8.70–8.90 уш.с (2H, $H^{2,2'}$), 9.08 уш.с (2H, 2NH), 9.60–9.80 уш.с (2H, $H^{4,4'}$). Найдено, %: C 66.38; H 4.65; N 20.15. $C_{22}H_{20}N_6O_2$ Вычислено, %: C 65.99; H 5.03; N 20.99.

***N*^{1},*N*^{6}-Бис(5-нитрозохинолин-8-ил)гексан-1,6-диамин (2c).** Синтезировали по методике [12]. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.44 с (4H, 2γ-CH_2), 1.73 с (4H, 2β-CH_2), 3.64 с (4H, 2N–CH_2), 6.80–7.40 уш.с (4H, $H^{6,6'}$, $H^{7,7'}$), 7.92 с (2H, $H^{3,3'}$), 8.72–9.05 уш.с (2H, $H^{2,2'}$), 9.13–9.67 уш.с (2H, 2NH), 9.70–9.40 уш.с (2H, $H^{4,4'}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 26.48 (γ-CH_2), 28.80 (β-CH_2), 43.69 (N–CH_2). Спектр HSQC ^{1}H–^{13}C, δ, м.д.: 8.9/149.2.

***N*^{1},*N*^{4}-Бис(5-нитрозохинолин-8-ил)-*транс*-циклогексан-1,4-диамин (2d).** *Способ А:* выход 0.37 г (60%); *способ Б:* выход 0.35 г (57%), желто-коричневый порошок, т.разл. 191–193°C. Электронный спектр (ДМСО), $\lambda_{макс}$, нм (ε): 453 (11540), 720 (94). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (ДМСО): 1.88 с (4H, $4H_{ax}$), 2.14 с (4H, $4H_{eq}$), 3.95 с (2H, 2N–CH), 6.70–7.04 уш.с (2H, $H^{6,6'}$, $H^{7,7'}$), 7.95 уш.с (2H, $H^{3,3'}$), 8.63 уш.с (2H, $H^{2,2'}$), 8.95 уш.с (2H, 2NH), 9.75 уш.с (2H, $H^{4,4'}$). Найдено, %: C 68.27; H 4.95; N 19.15. $C_{24}H_{22}N_6O_2$. Вычислено, %: C 67.59; H 5.20; N 19.71.

Соединения 6b, d. *Общая методика.* К раствору 0.5 г (4 ммоль) монооксима 1,4-бензохинона **3** в 7 мл пиридина при 20°C прибавляли по каплям при перемешивании 2 ммоль соответствующего диамина **5b** (0.16 г), **5d** (0.23 г). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 5 мл пиридина, затем 20 мл диэтилового эфира.

Бис(4-(оксидоимино)-2,5-циклогексадиен-1-он) бутан-1,4-диаммония (6b). Выход 0.59 г (85%), темно-зеленый порошок, т.разл. 148–150°C. Электронный спектр (растворитель), $\lambda_{макс}$, нм (ε): (этанол), 262 (11900), 404 (81250); (ДМСО), 621 (87). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.51–1.59 м (4H, β-CH_2), 2.74–2.79 м (4H, α-CH_2); сигналы протонов групп $2NH_3^+$ уширены и накладываются на сигнал протонов следов H_2O в растворителе в области 3.70–4.50 м.д.; 6.15 д (4H, *J* 9.1 Гц, H^2, H^6), 6.79–8.05 уш.с (4H, H^3, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 25.71 (β-CH_2), 39.17 (H_3^+N–CH_2), 121.96 (C^2, C^6), 159.16 (C=NO^-), 182.85 (C=O); сигналы C^5, C^3 уширены и не детектируются. Спектр HSQC ^{1}H–^{13}C, δ, м.д: 6.15/122 уш. Найдено, %: C 58.08; H 5.98; N 16.05. $C_{16}H_{22}N_4O_4$. Вычислено, %: C 57.48; H 6.58; N 16.76. *M* 334.38.

Бис(4-(оксидоимино)-2,5-циклогексадиен-1-он)-*транс*-циклогександиаммония (6d). Выход 0.59 г (87%), зеленый порошок, т.разл. 158–160°C. Электронный спектр (растворитель), $\lambda_{макс}$, нм (ε): (этанол), 262 (6900), 403 (37025); (ДМСО), 623 (69). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.23–1.33 м (4H, $4H_{ax}$), 1.91 к (4H, $4H_{eq}$, *J* 2.9 Гц), 2.85–2.88 м (2H, $^+NH_3$–CH); сигналы протонов групп $2NH_3^+$ уширены и накладываются на сигнал протонов следов H_2O в растворителе в области 3.30–4.20 м.д.; 6.14 д (4H, *J* 9.3 Гц, H^2, H^6), 6.80–8.20 уш.м (4H, H^3, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 30.3 (CH_2), 49.0 (CH), 122.52 ($C_{аром}$), 158.85 (C=NO^-), 182.79 (C=O). Сигналы C^5, C^3 уширены и не детектируются. Найдено, %: C 60.18; H 6.08; N 15.10. $C_{18}H_{24}N_4O_4$. Вычислено, %: C 59.99; H 6.71; N 15.55. *M* 360.4.

Соединения 7a, b, d. *Общая методика.* К раствору 0.5 г (3 ммоль) хинолина **4** в 20 мл пиридина при 20°C прибавляли по каплям и перемешивании 1.5 ммоль соответствующего диамина **5a** (0.09 г), **5b** (0.12 г), **5d** (0.17 г) (для получения **7a** можно использовать 70%-ный водный раствор соединения **5a**). После добавления диамина смесь перемешивали 3 ч при 20°C. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 5 мл пиридина, затем 20 мл диэтилового эфира.

Бис((5*E,Z*)-5-(оксидоимино)хинолин-8-оксо-5,8-дигидрохинолин)этан-1,2-диаммония (7a). Выход 0.41 г (80%), оранжевый мелкокристаллический порошок, т.разл. 150–152°C. Электронный спектр (ДМСО), $\lambda_{макс}$, нм (ε): 450 (14000), 640 (55).

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: (*Z*-изомер и *E*-изомер в соотношении 1:4) 2.72–2.74 м (4H, CH_2), 6.0–7.0 уш.с (1H, $2NH_3^+$); (*Z*-изомер) 6.51 д (2H, $J_{7,6}$ 10.0 Гц, H^7), 7.59 уз.м (2H, H^3), 8.03 уш.д (2H, $J_{7,6}$ 9.0 Гц, H^6), 8.66 уш.с (2H, H^2), 9.76 д (2H, *J* 8.3 Гц, H^4); (*E*-изомер) 6.52 д (2H, $J_{7,6}$ 10.30 Гц, H^7), 7.66 д.д (2H, $J_{3,2}$ 4.4 Гц, $J_{3,4}$ 8.0 Гц, H^3), 7.70 м (2H, $J_{6,7}$ 10.1 Гц, H^6), 8.79 д (2H, $J_{2,3}$ 4.4 Гц, $J_{2,4}$ 1.7 Гц, H^2), 8.84 д.д (2H, $J_{4,3}$ 7.8 Гц, $J_{4,2}$ 2.1 Гц, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: (*E*-изомер) 41.11 (N–CH_2), 122.60 (C^6), 126.58 (C^3), 127.51 (C^7), 130.61 (C^4), 150.09 (C^2, C=NO^-), 183.01 (C=O). Найдено, %: C 59.28; H 4.15; N 19.85. $C_{20}H_{20}N_6O_4$ Вычислено, %: C 58.82; H 4.94; N 20.58.

Бис((5*E,Z*)-5-(оксидоимино)хинолин-8-оксо-5,8-дигидрохинолин)-1,4-бутандиаммония (7b). Выход 0.52 г (84%), коричневый порошок, т.разл. 118–120°C. Электронный спектр (растворитель), $\lambda_{макс}$, нм (ε): (этанол), 409 (30000); (ДМСО), 618 (85). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: (*E*- и *Z*-изомеры в соотношении 5:1) 1.51–1.54 м (4H, β-CH_2), 2.70–2.72 м (4H, α-CH_2); (*Z*-изомер) 6.47 д (2H, $J_{7,6}$ 9.8 Гц, H^7), 7.59 м (2H, H^3), 8.10 д (2H, $J_{6,7}$ 9.5 Гц, H^6), 8.65 д (2H, $J_{2,3}$ 4.2 Гц, H^2), 9.79 д (2H, $J_{4,3}$ 8.3 Гц, H^4); (*E*-изомер) 6.43 д (2H, $J_{7,6}$ 10.1 Гц, H^7), 7.59 д (2H, $J_{6,7}$ 10.1 Гц, H^6), 7.63 д.д (2H, $J_{3,4}$ 8.3 Гц, $J_{3,2}$ 4.3 Гц, H^3), 8.74 д (2H, $J_{2,3}$ 4.0 Гц, H^2), 8.96 д.д (2H, $J_{4,3}$ 8.2 Гц, $J_{4,2}$ 1.5 Гц, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: (*E*-изомер) 27.42 (β-CH_2), 40.51 (N–CH_2), 121.52 (C^6), 124.40 (C^7), 126.30 (C^3), 130.35 (C^4), 140.58 (C^9), 149.43(C^2), 150.08 (C=NO^-), 182.89 (C=O). Спектр HSQC ^{1}H–^{13}C, δ, м.д: 6.4/124.4; 7.59/ 121.52; 7.63/126.30; 8.73/149.47; 8.95/130.35. Найдено, %: C 60.98; H 4.91; N 18.95. $C_{22}H_{24}N_6O_4$. Вычислено, %: C 60.54; H 5.54; N 19.25.

Бис((5*E,Z*)-5-(оксидоимино)хинолин-8-оксо-5,8-дигидрохинолин)-1,4-*транс*-циклогександиаммония (7d). Выход 0.63 г (79%), темно-желтый порошок, т.разл. 170–172°C. Электронный спектр (растворитель), $\lambda_{макс}$, нм (ε): (этанол), 409 нм (29600); (ДМСО), 618 (70). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: (*E*- и *Z*-изомеры в соотношении 5:1) 1.23–1.30 м (4H, $4H_{ax}$), 1.87–1.92 м (4H, $4H_{eq}$), 2.80–2.84 м (2H, 2N–CH_2); (*Z*-изомер) 6.49 д (2H, $J_{7,6}$ 9.6 Гц, H^7), 7.59 м (2H, H^3), 8.13 д (2H, $J_{6,7}$ 9.5 Гц, H^6), 8.65 д (2H, $J_{2,3}$ 4.3 Гц, H^2), 9.79 д (2H, $J_{4,3}$ 8.4 Гц, H^4); (*E*-изомер) 6.43 д (2H, $J_{7,6}$ 10.1 Гц, H^7), 7.58 д (2H, $J_{6,7}$ 10.0 Гц, H^6), 7.64 д.д (2H, $J_{3,4}$ 8.3 Гц, $J_{3,2}$ 4.3 Гц, H^3), 8.74 д (2H, $J_{2,3}$ 4.2 Гц, H^2), 8.98 д (2H, $J_{4,3}$ 8.2 Гц, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: (*E*-изомер) 31.24 (β-CH_2), 49.29 (N–CH_2), 121.29 (C^6), 124.40 (C^7), 126.25 (C^3), 130.34 (C^4), 149.39 (C^2), 150.07 (C=NO^-), 182.86 (C=O). Спектр HSQC ^{1}H–^{13}C, δ, м.д: 8.7/149.4. Найдено, %: C 61.97; H 5.04; N 17.85. $C_{24}H_{26}N_6O_4$. Вычислено, %: C 62.33; H 5.67; N 18.17.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен новый метод синтеза структурирующего и модифицирующего агента полимерных композициий – N^1,N^2-бис(4-нитрозофенил)-1,2-этандиамина. Аминированием 1,4-бензохинона и 5-(гидроксимино)хинолин-8(5*H*)-она с алкан- и циклоалкандиаминами синтезирован ряд новых *N*,*N*'-бис(4-нитрозофенил)- и *N*,*N*'-бис(5-нитрозохинолин-8-ил)алкандиаминов, являющихся перспективными соединениями с полифункциональным действием в полимерных композициях. Взаимодействием 1,4-бензохинона и 5-(гидроксимино)хинолин-8(5*H*)-она с алкан- и циклоалкандиаминами получены ранее неизвестные диаммониевые соли. На основании спектральных данных установлено, что диаммониевые соли 5-(гидроксимино)хинолин-8(5*H*)-она в растворе ДМСО находятся в виде смеси *Z,E*-гидроксиминоформ.

БЛАГОДАРНОСТИ

ЯМР исследования проведены в рамках государственного задания Института химии и химической технологии СО РАН (FWES-2021-0012) с использованием оборудования Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кондрасенко Александр Александрович,
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3885-8400

Субоч Георгий Анатольевич,
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2027-8512

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klyuchnikov O. R., Deberdeev R. Ya., Zaikov G. E. *Каучук и резина*. **2005**, *5*, 2–5. [Klyuchnikov O. R., Deberdeev R. Ya., Zaikov G. E. *Int. Polymer Sci. Technol*. **2006**, *33*, 51–56.] doi 10.1177/0307174X0603300810
2. Ключников О. Р. *С-Нитрозо-N-оксидные системы вулканизации*. Монография. Казань: Изд-во КНИТУ, **2018**.
3. Щерба В.П., Ильин И.А., Захаров Н.Д., Субоч Г.А., Шеин В.Д., Гаврикова Т.Я. *Высокомол. соед.*, **1980**, *22*, 696–700.

4. *Химические добавки к полимерам*. Ред. И.П. Маслова. М.: Химия, **1981**, 203.

5. Субоч Г.А., Левченко С.И., Гаврилова Н.А., Семиченко Е.С., Пен В.Р. Пат. 2709874 (**2019**). РФ. *Б.И.* **2019**, № 36.

6. Субоч Г.А., Левченко С.И., Гаврилова Н.А., Семиченко Е.С., Пен В.Р. Пат. 2689583 (**2018**). РФ. *Б.И.* **2019**, № 16.

7. Субоч Г.А., Левченко С.И., Гаврилова Н.А., Семиченко Е.С., Пен В.Р., Усольцева А.В. Пат. 2774179 (**2020**). РФ. *Б.И.* **2022**, № 17.

8. Jensen K.A., Nielsen P.H. *Acta Chem. Scand*. **1964**, *18*, 1–10. doi 10.3891/acta.chem.scand.18-0001

9. Nielsen P.H., Dahl O. *Acta Chem. Scand*. **1966**, *20*, 1113–1121. doi 10.3891/acta.chem.scand.20–1113

10. Francis F. E. *J. Chem. Soc., Trans.* **1897**, *71*, 422–428. doi 10.1039/ct8977100422

11. Wilenz J. *J. Chem. Soc. (Resumed)*. **1955**, 1677–1682. doi 10.1039/jr9550001677

12. Гаврилова Н.А., Семиченко, Кондрасенко А. А., Субоч Г.А. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 389–393. [Gavrilova N.A., Semichenko E.S., Kondrasenko A.A., Suboch G.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 368–372.] doi 10.1134/s107042801603012x

13. Вульфсон Н.С., Заикин В.Г., Микая А.И. *Масс-спектрометрия органических соединений*. М.: Химия, **1986**, 131–133.

14. Grishin Yu.K., Sergeyev N.M., Subbotin O.A., Ustynyuk Yu.A. *Mol. Physics*. **1973**, *25*, 297–310. doi 10.1080/00268977300100281

15. Негребецкий В.В., Боканов А.И., Степанов Б.И. *ЖСХ*. **1981**, *22*, 88–91.

16. Wirth S., Barth F., Lorenz I.-P. *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 2176. doi 10.1039/c1dt11696g

17. Fletcher D.A., Gowenlock B.G., Orrell K.G.J. *Chem. Soc., Perkin Trans.2*. **1997**, 2201–2206. doi 10.1039/a703760k

18. Fletcher D.A., Gowenlock B.G., Orrell K.G. *Chem. Soc., Perkin Trans.2*. **1998**, 797–804. doi 10.1039/a708653i

19. Varadharajan R., Kelley S.A., Jayasinghe-Arachchige V.M., Prabhakar R., Ramamurthy V., Blackstock S.C. *ACS Org. Inorg. Au*. **2022**, *2*, 175–185. doi 10.1021/acsorginorgau.1c00043

20. Budzelaar P. H. M., gNMR for Windows (5.0.6.0), NMR Simulation Programm, **2006**.

21. Гомонова А.Л. Дис. ...канд. хим. наук, Красноярск, **2007**.

22. Авдеенко А.П., Глиняная Н.М., Пироженко В.В. *ЖОрХ*. **1999**, *35*, 1512–1519. [Avdeenko A.P., Glinyanaya N.M., Pirozhenko V.V. *Russ. J. Org. Chem*. **1999**, *35*, 1480–1487.]

23. Albert K., Häfelinger G., Milart P., Krygowski T. M., Kühn T., Pursch M., Strohschein S. *Z. Naturforschung B*. **1997**, *52*, 263–280. doi 10.1515/znb-1997-0222

24. Khakhlary P., Baruah J.B. *RSC Adv.* **2014**, *110*, 64643-64648. doi 10.1039/c4ra13805h

25. Ishikawa T., Watanabe T., Tanigawa H., Saito T., Kotake K.-I., Ohashi Y., Ishii H. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 2774–2779. doi 10.1021/jo951873s

26. Гитис С.С., Глаз А.И., Иванов А.В. *Практикум по органической химии: Органический синтез*. М.: Высшая школа, **1991**, 120.

27. Кирсанов А.В., Лозинский М.О., Дмитруха В.С., Зарановская Е.В., Кипнис М.С., Куприянова Н.С., Марковский Л.Н., Маловик В.В., Тринус Ф.П., Даниленко В.С. А.С. 609284 (**1979**). СССР. *Б.И.* **1979**, № 43.

Interaction of 1,4-Benzoquinone Monooxyme and 5-(Hydroximino)quinoline-8(5*H*)-one with Alkane- and Cycloalkane Diamines

N. A. Gavrilova[a], *, A. V. Usoltseva[a], E. S. Semichenko[a], T. Y. Ivanenko[b], A. A. Kondrasenko[b], and G. A. Suboch[a]

[a] *Reshetnev Siberian State University of Science and Technology, Krasnoyarskii Rabochii prosp., 31, Krasnoyarsk, 660037 Russia*

[b] *Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center SB RAS", Akademgorodok, 50/24, Krasnoyarsk, 660036 Russia*

**e-mail: nataliagavrilova@yandex.ru*

Received July 6, 2023; revised July 18, 2023; accepted July 20, 2023

Amination of 1,4-benzoquinone monooxime and 5-(hydroximino)quinoline-8(5*H*)-one with diamines H_2N-R-NH_2 (R = -$(CH_2)_2$-; -$(CH_2)_4$-; trans-1,4-cyclohexylene synthesized the corresponding *N*,*N*'-bis(4-nitrosophenyl)diamines and *N*,*N*'-bis(5-nitrosoquinolin-8-yl)diamines. Stable alkane- and cycloalkandiamonium salts of 1,4-benzoquinone monooxime and 5-(hydroximino)quinolin-8(5*H*)-one were synthesized.

Keywords: amination, 1,4-benzoquinone monooxime, 5-(hydroximino)quinoline-8(5*H*)-one, alkane- and cycloalkandiamines, 4-nitrosoaniline, C-dinitrosoarenes, alkane- and cycloalkandiamonium salts

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 672–682

УДК 547

СИНТЕЗ 7-(2-(ДИМЕТИЛАМИНО)ВИНИЛ)-ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНИТРИЛОВ И ИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С N1 СИНТОНАМИ

© 2024 г. В. А. Поликарчук[a, *], М. С. Деркачев[a], Х. С. Шихалиев[a]

[a] ФГБОУ ВО "Воронежский государственный университет", Россия, 394018 Воронеж, Университетская пл., 1
**e-mail: polikarchyk@mail.ru*

Поступила в редакцию 26.10.2023 г.
После доработки 05.11.2023 г.
Принята к публикации 07.11.2023 г.

Продемонстрирована возможность применения новых 7-метилазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов для построения аннелированных по пиримидиновому циклу гетероциклических систем. Каскадные циклизации осуществлены через промежуточное получение диметиламиновинил-производных. Показана особенность протекания каскадных реакций при использовании аммиака и алифатических аминов в качестве N1 синтонов в зависимости от использованных условий проведения процессов.

Ключевые слова: пиразоло[1,5-*a*]пиримидин, 3-оксобутаннитрил, гетероциклизация, N1 синтон, диметиламиновинил-производное, аннелирование, пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин

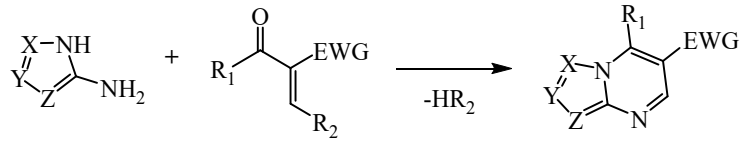
DOI: 10.31857/S0514749224050117 **EDN:** RCTRZF

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время широко применяемым приемом поиска новых типов эффективных лекарственных средств является соединение в одной молекуле-лидере различных фармакофорных групп, в том числе гетероциклов. Часто это позволяет создать новое гибридное соединение с более высокой биологической активностью, селективностью и снизить нежелательные побочные эффекты [1–8]. Следует также отметить, что некоторые гибридные полиазагетероциклические соединения применяются в качестве добавок в процессах электрохимического меднения [9, 10].

Одним из способов объединения фармакофорных фрагментов является функционализация связанных с гетероциклом активированных метильных групп с образованием реакционноспособных заместителей и последующее их взаимодействие с реакционными центрами второго фармакофора. 7-Метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилы – малоизученные производные азолопиримидинового скаффолда, имеющие значительный синтетический потенциал за счет активации метильной группы в положении 7 акцепторной цианогруппой в положении 6 пиридинового фрагмента бицикла. Синтез 7-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонитрила описан только в одной известной работе [11], но доказательство структуры продукта реакции не является убедительным. Однако структуры 7-метилазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонитрилов, содержащие в качестве азольного фрагмента бицикла 1,2,4-триазол или бензимидазол, доказаны однозначно [12]. Также существует достаточное количество работ, посвященных синтезу азолопиримидиновых систем, содержащих арильный [13–18] или гетерильный заместитель вместо метильной группы в положении 7 бицикла [19–21], либо ацетильную [22–24] или сложноэфирную [25–28] функцию в положении 6. При этом общая методология синтеза таких гетероциклических систем заключается во взаимодействии аминоазолов и продуктов коденсации β-дикетонов, β-кетоэфиров или α-цианокетонов с ортоэфирами или диметилацеталем диметилформамида (ДМАДМФ) (схема 1).

Схема 1. Общая схема синтеза 7-замещенных азолопиримидинов, содержащих в положении 6 электронакцепторную группу



X, Y ,Z = N, CR

R_1 = CH_3, Ar, Het
R_2 = OAlk, NEt_2
EWG = $COCH_3$, COOEt, CN

Кроме того, в работах [24, 26, 29–33] для ряда 7-метилзамещеннных азолопиримидинов показана возможность конденсации с ДМАДМФ с образованием 7-((2-диметиламино)винил)-производных, которые затем вводились в реакцию гетероциклизации с участием N1 синтонов, что в конечном результате приводило к надстройки пиридинового цикла на шестичленный фрагмент азолопиримидинового бицикла.

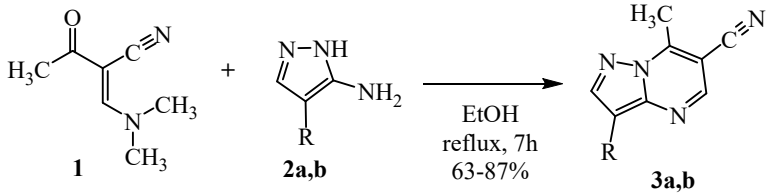
В этой работе представлены наши результаты по оригинальному синтезу 7-(2-(диметиламино)винил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов и исследованию их реакций гетероциклизаций с участием ряда N1 синтонов, обладающих нуклеофильными свойствами. Полученные гетероциклические соединения могут представлять интерес как потенциально физиологически активные вещества, а также как полифункциональные добавки для процессов металлизации в микроэлектронике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нашего исследования был синтезирован известный (2-(диметиламино)метилен)-3-оксобутаннитрил **1** [34, 35]. Далее, с целью получения азолопиримидиновых систем, была осуществлена конденсация (2-(диметиламино)метилен)-3-оксобутаннитрила **1** с аминопиразолами **2a**, **b** при кипячении реагентов в этаноле в течение 7 часов, по аналогии с реакцией, описанной для 6-ацетил-7-метилпиразоло[1,5-*a*] пиримидинов [24]. В результате были выделены с выходами 63–87% 3-R-7-метилпиразоло[1,5-*a*] пиримидин-6-карбонитрилы **3a**, **b** (схема 2). В ЯМР ^{1}H спектрах соединений **3a**, **b** содержатся синглетные сигналы протонов метильной группы при 2.96–2.97 м.д. и синглетные сигналы единственного CH протона новообразованного пиримидинового цикла при 8.75–9.02 м.д. Кроме того, в этих спектрах наблюдаются ожидаемые сигналы протонов незамещенного пиразольного цикла (для вещества **3a**) при 6.95–8.49 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) 2.2 Гц, а для **3b** наблюдается синглет протона незамещенного пиразольного цикла 8.84 м.д. и сигналы протонов соответствующие фенильной группе в области 7.31–8.13 м.д. В ИК спектрах характерной является полоса поглощения валентных колебаний цианогруппы при 2227–2232 $см^{-1}$, а также аналогичного типа сигналы C=N связи при 1607–1608 $см^{-1}$.

В дальнейшем, нами было осуществлено взаимодействие соединений **3a**, **b** с ДМАДМФ **4** при кипячении в толуоле в течение 2 часов, по аналогии с известной методикой [24]. В результате были выделены 3-R-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]

Схема 2. Синтез 3-*R*-7-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **3a**, **b**

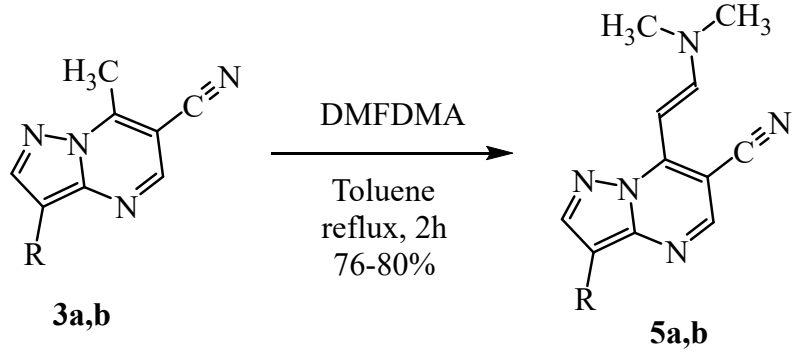


2-3, R = H (**a**), R = Ph (**b**)

пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилы **5a**, **b** (схема 3). В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **5a**, **b** присутствуют сигналы протонов диметиламинных групп при 3.05–3.07 и 3.29–3.31м.д., а также сигналы винильных протонов в виде дублетов при 5.52–5.56 и 9.35–9.35 м.д. Значения величин вицинальных КССВ между протонами составляют ~12 Гц, что свидетельствует о нахождении диметиламиновинил-производных **5a**, **b** в *E*-конфигурации C=C-связи. В ИК спектрах сохраняется характерная полоса поглощения валентных колебаний цианогруппы при 2199–2206 см$^{-1}$ и появляются полосы валентных колебаний, относящиеся к сопряженной с ароматической системой C=C-связи, при 1612–1614 см$^{-1}$ с дополнительной полосой поглощения при 1578–1586 см$^{-1}$.

Далее нами было исследовано взаимодействие соответствующих 6-цианопроизводных **5a**, **b** с троекратным избытком ацетата аммония при их кипячении в уксусной кислоте. Этот синтетический прием был основан на аналогии с реакциями

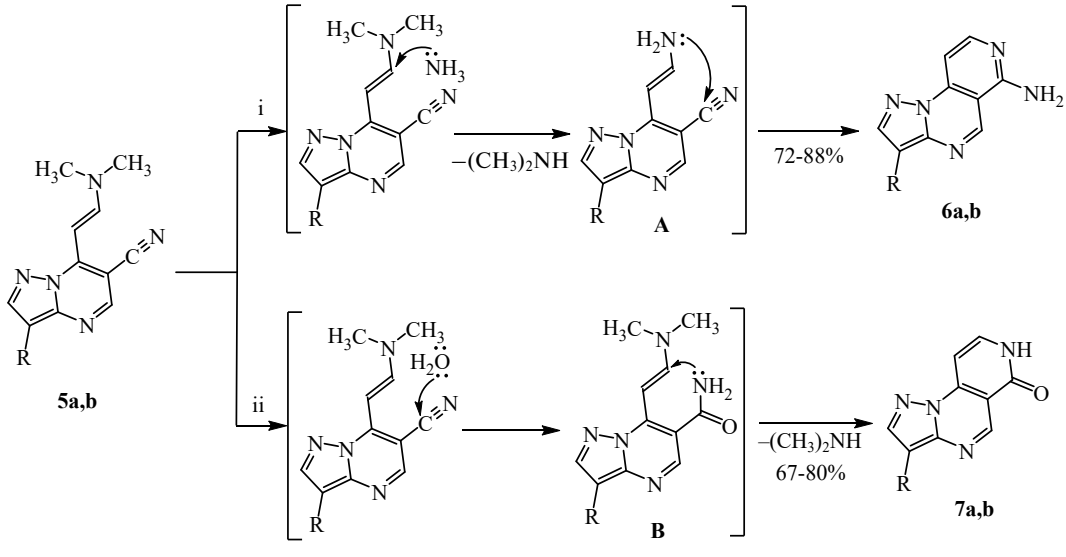
Схема 3. Синтез 3-*R*-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **5a**, **b**



3a,b **5a,b**

3-5, R = H (**a**), R = Ph (**b**)

Схема 4. Взаимодействие 3-*R*-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов с ацетатом аммония и аммиаком



5a,b **A** **6a,b** **B** **7a,b**

5-7, R = H (**a**), R = Ph (**b**)

i. NH_3, DMF, heating, 80 °C, 4h
ii. CH_3COONH_4, CH_3COOH, reflux, 8h

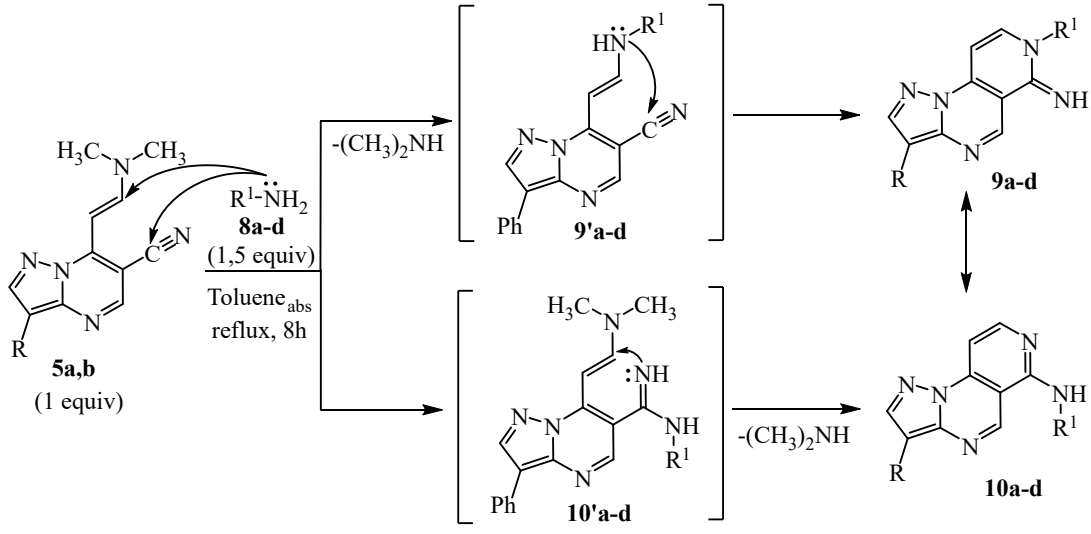
аннелирования пиридинового цикла к азолопиримидинам с помощью диметиламиновинил-производных последних с вицинальной ацетильной или сложноэфирной функцией [24, 26]. Однако, вместо ожидаемых продуктов 3-R-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6-аминов **6a**, **b**, нами были с хорошими выходами 67–80% получены 3-R-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-оны **7a**, **b**. В то же время, нагревание при t = 80 °C и перемешивание реагентов **5a**, **b** в ДМФА с водным раствором аммиака, вместо ацетата аммония, приводит исключительно к 3-R-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6-аминам **6a**, **b** с выходами 72–88% (схема 4).

В спектрах ЯМР ^{1}H продуктов **6a**, **b** и **7a**, **b** по сравнению со спектрами исходных соединений **5a**, **b** отсутствуют сигналы винильных протонов. Но наблюдаются сигналы однопротонных дублетов, новообразованного пиридинового цикла при 7.09–7.33 (J = 5.6–7.2 Гц) и 7.91–8.33 м.д. (J = 5.6–7.2 Гц), а также уширенные сигналы NH_2 группы при 7.58–7.66 м.д. или NH группы при 12.18–12.20 м.д. для соединений **6a**, **b** и **7a**, **b** соответственно. Характеристики и спектральные данные выделенных соединений **7a**, **b** полностью совпадают с ранее полученными и охарактеризованными в работе [26]. В ИК спектрах соединений **6a**, **b** и **7a**, **b** исчезает полоса поглощения валентных колебаний цианогруппы. Для соединений **6a**, **b** появляются две характерные полосы, относящиеся к аминогруппе при 3345–3381 см$^{-1}$ с дополнительной полосой поглощения при 3114–3193 см$^{-1}$. Для соединений **7a**, **b** характерной является полоса поглощения валентных колебаний NH-группы при 3125–3330 см$^{-1}$ и соответствующая 6-членному лактамному фрагменту полоса поглощения при 1661–1669 см$^{-1}$.

Таким образом, можно предположить, что, с высокой долей вероятности, реакция соединений **5a**, **b** в ДМФА с водным раствором аммиака начинается с переенаминирования диметиламиногруппы с образованием интермедита **A**. Последующая гетероциклизация интермедита **A** по цианогруппе, приводит к конечным продуктам **6a**, **b**. При проведении реакции в уксусной кислоте с ацетатом аммония, изначально происходит гидролиз цианогруппы до амида **B**, катализированный кислой средой. Дальнейшее взаимодействие амидного фрагмента интермедиата **B** с диметиламиновиниловой группой приводит к внутримолекулярной циклизации с образованием 3-R-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-онов **7a**, **b** (схема 4). Такой маршрут каскадного процесса согласуется с ранее описанными [36–38] маршрутами схожих реакций аннелирования пиридинового цикла.

Далее нами была исследована реакция 3-R-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **5a**, **b** с алифатическими аминами **8a–d**, использованными

Схема 5. Взаимодействие 3-*R*-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **5a**, **b** с аминами



5a,b, R=H (**a**), Ph (**b**)

8a-d, R=$HOCH_2CH_2$ (**a**), $HOCH_2CH_2CH_2$ (**b**), $PhCH_2$ (**c**), 2-$CH_3OC_6H_4CH_2$ (**d**)

9a-d, R=H, R^1=$HOCH_2CH_2CH_2$ (**a**); R=Ph, R^1=$HOCH_2CH_2$ (**b**); R=Ph, R^1=$PhCH_2$ (**c**); R=Ph, R^1=2-$CH_3OC_6H_4CH_2$ (**d**)

в качестве N1 синтонов (схема 5). Известно, что циклизация диметиламиновинил-производных с вицинальной ацетильной или сложноэфирной функцией с аминами так же приводит к аннелированию пиридинового цикла, как и в случае с аммиаком [30–32, 39–40]. Однако, подобные реакции для структурно близких орто-диметиламиновинилазоло[1,5-*a*]пиримидинкарбонитрилов до нас не были изучены. Наш интерес к ним также был обусловлен тем, что, в зависимости от селективности первичного взаимодействия амина **8**, в результате реакции могут образовываться несколько изомеров **9** и **10**. Имины **9** получаются в результате первоначальной реакции переенаминирования диметиламиновинил-производного **5** с амином и последующей циклизацией с раскрытием цианогруппы. Обратная последовательность реагирования исходых компонентов приводит к образованию пиразолопиридопиримидинов **10**. Также нельзя исключать возможности взаимного превращения вероятных изомеров **9** и **10** в результате протекания перегруппировки Димрота (схема 5).

Данные спектров ЯМР ^{1}H выделенных веществ не позволяют сделать однозначный выбор в пользу какой-либо структуры **9a**–**d** или **10a**–**d** вследствие идентичности набора сигналов (однопротонные дублеты новообразованного пиридинового цикла при 6.61–6.68 и 7.82–8.37 м.д., уширенные синглеты иминной группы при 8.56–8.76 м.д. и пиримидинового цикла при 9.20–9.43 м.д.).

Для определения наиболее вероятной структуры и ее преимущественной таутомерной формы выделенные вещества дополнительно были проанализированы комплексом двумерной спектроскопии (NOESY, HSQC, HMBC) на примере соединения **9b**. В спектре NOESY наблюдаются корреляционные пики N-CH_2 протонов с сигналом метинового протона при C-8, но отсутствуют корреляционные пики с протоном при C-5. Более того, наличие в спектре HMBC трех диагностических корреляций сигналов N-CH_2 протонов с сигналами атома C-8 и узлового атома C-6 через три связи и с сигналом соседнего атома углерода CH_2-группы через две связи, а также корреляция сигнала протона при C-8 с сигналом углерода N-CH_2 фрагмента (рис. 1) подтверждают предполагаемую иминную таутомерную форму пиридо[3,4-*e*]азоло[1,5-*a*]пиримидинов **9** и позволяет исключить образование аминов **10**.

В ИК-спектрах продуктов **9a**–**d** по сравнению со спектрами исходных соединений **5a**, **b** исчезает полоса поглощения валентных колебаний цианогруппы, но появляются характерная полоса поглощения иминогруппы при 3278–3315 см$^{-1}$, а также полосы для связи C=NH при 1630–1631 см$^{-1}$.

В препаративном плане наилучшие результаты нами были получены при проведении вышеописанной реакции при кипячении енаминов **5a**, **b** с 50%-ным мольным избытком амина **8** в безводном толуоле в течение 22ч. Однако и в этом случае выходы 3-R-7-R^1-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-иминов **9a**–**d** оставались невысокими 45–54% вследствие образования сложной смеси. Попытки провести реакцию в щелочных условиях с использованием комбинации ДМФА + K_2CO_3, или в кислотных – с использованием в качестве растворителя уксусной кислоты, или замена растворителя на ДМФА, ацетонитрил, а также изменения мольного соотношения реагентов и времени кипячения не приводили к существенному изменению выхода продуктов **9a**–**d**. Таким

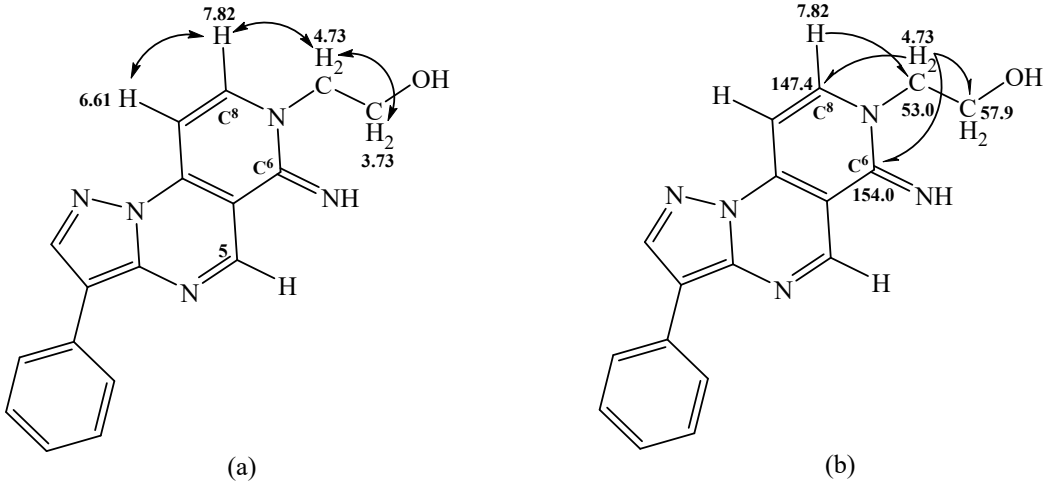


Рис. 1. Отдельные корреляционные взаимодействия в спектре NOESY (a) и в спектре HMBC (b) соединения **9b** (δ, м. д.).

Таблица 1. Корреляционные взаимодействия сигналов соединения **9b**, основанные на 1D (^{1}H, ^{13}C) и 2D (NOESY, HSQC, HMBC) ЯМР-спектроскопии

Атомы ^{1}H (δ, м.д.)	HSQC (δ, м.д.) (H→C)	HMBC (δ, м.д.) (H→C)
CH_2-O (3.73)	CH_2-O (57.9)	N-CH_2 (53.0)
N-CH_2 (4.73)	N-CH_2 (53.0)	CH_2-O (57.9), C^8 (147.4), C^6 (154.0)
H^9 (6.61)	C^9 (88.5)	C^{5a} (106.0), C^{9a} (142.2), C^8 (147.4)
H^4_{Ph} (7.26)	C^4_{Ph} (126.2)	$C^{2,6}_{Ph}$ (125.9), $C^{3,5}_{Ph}$ (128.6)
$H^{3,5}_{Ph}$ (7.44)	$C^{3,5}_{Ph}$ (128.6)	$C^{2,6}_{Ph}$ (125.9), C^4_{Ph} (126.2), C^1_{Ph} (131.8)
H^8 (7.82)	C^8 (147.4)	N-CH_2 (53.0), C^9 (88.5), C^{9a} (142.2), C^6 (154.0)
$H^{2,6}_{Ph}$ (8.14)	$C^{2,6}_{Ph}$ (125.9)	C^3 (110.3), C^4_{Ph} (126.2), $C^{3,5}_{Ph}$ (128.6)
H^2 (8.76)	C^2 (143.2 или 143.3)	C^3 (110.3), C^2 или C^{3a} (143.2 или 143.3)
H^5 (9.23)	C^5 (147.9)	C^{5a} (106.0), C^{9a} (142.2), C^2 или C^{3a} (143.2 или 143.3), C^6 (154.0)

образом, низкий выход продуктов **9** не позволяет исключать образование альтернативной структуры **10**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex 70 с использованием приставки НПВО Platinum ATR (Bruker) в диапазоне частот 4000–400 см$^{-1}$ с разрешением 2 см$^{-1}$. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C, NOESY, HMBC, HSQC были зарегистрированы в ДМСО-d_6 на приборах "Bruker DRX-500" (рабочие частоты 500.1 и 125.8 МГц соответственно) и "Bruker DPX400" (400.1 и 100.6 МГц). ТМС являлся внутренним стандартом. Хроматографический анализ проводился на приборе Agilent Technologies 1260 infinity с масс-детектором Agilent 6230 TOF LC/MS (времяпролетный детектор масс высоого разрешения), метод ионизации – двойное электрораспыление (dual-ESI). Запись и регистрация сигналов проводилась в положительной полярности; небулайзер (N_2) 20 psig, газ-осушитель (N_2) 6 мл/мин, 325°C; диапазон обнаружения масс составляет 50–2000 Дальтон. Напряжение на капилляре 4.0 кВ, фрагментаторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Условия хроматографирования: колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6 × 50 мм, 2.7 мкм). Градиентное элюирование: ацетонитрил–вода (0.1% муравьиной кислоты), скорость потока 0.4 мл/мин. Программное обеспечение для обработки результатов исследований – MassHunter Workstation/ Data Acquisition V.06.00. Температуру плавления определяли на приборе Stuart SMP 30. Контроль за протеканием реакции и чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254, элюентами являлись смеси хлороформ-метанол в различных объемных соотношениях. Хроматограммы проявлялись в УФ-свете или в парах йода.

Аминопиразол **2b** получен по литературной методике [41], 3-оксобутаннитрил **3** получен по литературной методике [42], другие реагенты и растворители приобретены у коммерческих производителей (Acros Organics, Alinda Chemical Ltd.) и использованы без дополнительной очистки.

Синтез (*E*)-(2-(диметиламино)метилен)-3-оксобутаннитрила (1). В 15 мл этилацетата растворяли 2,97 мл (3,2 ммоль) 3-оксобутаннитрила **3** и к раствору прикапывали 5.18 мл (3.9 ммоль) ДМАДМФ **4** при перемешивании в течение 10 минут. По окончании реакции, (контроль методом ТСХ) в реакционную смесь добавляли 0.54 г $NaHCO_3$ (6.4 ммоль) в воде 15 мл и полученную двухфазную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Далее собирали органический слой и сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли на роторном испарителе с образованием светло-коричневого масла, которое разбавляли *i*-PrOH и охлаждали до 0-3°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным *i*-PrOH и перекристаллизовывали из *i*-PrOH. Выход 368 мг (84%), кристаллы белого цвета, т.пл. 74–76°C. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 2192 с (C≡N), 1652 о.с (O=C), 1587 о.с (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.17 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3N), 3.28 с (3H, CH_3N), 7.83 с (1H, CH). Найдено, *m/z*: 139.0870 $[M+H]^+$. $C_7H_{10}N_2O$. Вычислено, *m/z*: 139.0866.

Синтез 3-R-7-метил-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов 3a, b (*общая методика*). Смесь 1.5 ммоль соответствующего аминопиразола **1a**, **b** и 235 мг (1.7 ммоль) (*E*)-2-((диметиламино)метилен)-3-оксобутаннитрил **2** кипятят в течение 7 часов в 10 мл EtOH до завершения реакции (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА 8:1.

7-метил-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил (3a). Выход 148 мг (63%), бежевые иголки, т.пл. 136–137°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2232 с (C≡N), 1608 с (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.96 с (3H, CH_3), 6.95 д (1H, $H^3_{пираз}$, *J* 2.2 Гц), 8.49 д (1H, $H^2_{пираз}$, *J* 2.2 Гц), 8.75 с (1H, $H^5_{пирим}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 16.3, 94.5, 98.8, 115.4, 147.6, 147.7, 148.7, 153.5. Найдено, *m/z*: 159.0661 $[M+H]^+$. $C_8H_6N_4$. Вычислено, *m/z*: 159.0665.

7-метил-3-фенил-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил (3b). Выход 304 мг (87%), желтые кристаллы, т.пл. 240–242°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2237 с (C≡N), 1607 с (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.97 с (3H, CH_3), 7.31 т (1H, H_{Ph}, *J* 7.4 Гц), 7.47 т (2H, H_{Ph}, *J* 7.9 Гц), 8.13 д.д (2H, H_{Ph}, *J* 7.1, 0.8 Гц), 8.84 с (1H, $H^2_{пираз}$), 9.02 с (1H, $H^5_{пирим}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 15.9, 94.7, 111.5, 114.9, 126.1, 126.6, 128.5, 130.7, 143.5, 145.3, 148.6, 153.7. Найдено, *m/z*: 234.0977 $[M+H]^+$. $C_{14}H_{10}N_4$. Вычислено, *m/z*: 235.0979.

Синтез 3-R-7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов 5a, b (*общая методика*). Смесь 1.5 ммоль соответствующего пиразолопиримидина **3a**, **b** и 214 мг (1.8 ммоль) диметилацеталя диметилформамида **4** кипятят в течение 2 часов в 15 мл толуола. После окончания реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА 4:1.

7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]призоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил (5a). Выход 254 мг (80%), желтые кристаллы, т.пл. 185–187°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2206 с (C≡N), 1614 с., 1578 с (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.05 с (3H, CH_3N), 3.29 с (3H, CH_3N), 5.52 д (1H, $\underline{CH}$=CHN$(CH_3)_2$, *J* 12.4 Гц), 6.63 д (1H, $H^3_{пираз}$, *J* 2.3 Гц), 8.28 д (1H, $H^2_{пираз}$, *J* 2.3 Гц), 8.35 с (1H, $H^5_{пирим}$), 9.35 д (1H, CH=$\underline{CH}$N$(CH_3)_2$, *J* 12.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 36.6, 45.9, 83.7, 96.9, 118.1, 145.6, 148.0, 149.0, 149.6, 155.8. Найдено, *m/z*: 214.1092 $[M+H]^+$. $C_{11}H_{11}N_5$. Вычислено, *m/z*: 214.1088.

7-[(*E*)-2-(диметиламино)винил]-3-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил (5b). Выход 328 мг (76%), желтые кристаллы, т.пл. 205–207°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2199 с (C≡N), 1612 с., 1586 с (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.07 с (3H, CH_3N), 3.31 с (3H, CH_3N), 5.56 д (1H, $\underline{CH}$=CHN$(CH_3)_2$, *J* 12.4 Гц), 7.25 т (1H, H_{Ph}, *J* 7.3 Гц), 7.43 т (2H, H_{Ph}, *J* 7.3 Гц), 8.12 д (2H, H_{Ph}, *J* 7.5 Гц), 8.44 с (1H, $H^2_{пираз}$), 8.79 с (1H, $H^5_{пирим}$); 9.35 д (1H, CH=$\underline{CH}$N$(CH_3)_2$, *J* 12.1 Гц,). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 36.7, 45.9, 83.8, 84.2, 109.5, 118.0, 126.0, 126.0, 128.5, 131.8, 143.5, 145.0, 148.3, 149.8, 155.9. Найдено, *m/z*: 290.1405 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{15}N_5$. Вычислено, *m/z*: 290.1401.

Синтез 3-R-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6-аминов 6a, b (*общая методика*). При температуре 80°C 1.5 ммоль соответствующего енамина **5a**, **b** перемешивают в растворе, состоящем из 10 мл 25% водного раствора NH_3 и 4 мл ДМФА, в течение 4 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) реакционную массу охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА 5 : 1.

Пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6-амин (6a). Выход 199 мг (72%), желтое аморфное вещество, т.пл. 267–269°C. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3345 ср., 3193 с., 1591 с (NH_2), 1295 с (C-N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.81 д (1H, $H^3_{пираз}$, *J* 2.1 Гц), 7.31 д (1H, $H^9_{пирид}$, *J* 5.6 Гц), 7.58 уш.с (2H, NH_2), 8.23 д (1H, $H^2_{пираз}$, *J* 2.1 Гц), 8.31 д (1H, $H^8_{пирид}$, *J* 5.7 Гц), 9.25 с (1H, $H^5_{пирим}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 96.7, 99.0, 99.6, 141.6, 144.2, 146.3, 148.1, 153.0, 158.2. Найдено, *m/z*: 186.0777 $[M+H]^+$. $C_9H_7N_5$. Вычислено, *m/z*: 186.0774.

3-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6-амин (6b). Выход 343 мг (88%), желтое аморфное вещество, т.пл. 273–275°C. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3444 ср., 3311 ср., 1590 с (NH_2), 1298 с (C-N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.29 т (1H, H_{Ph}, *J* 7.4 Гц), 7.33 д (1H, $H^9_{пирид}$, *J* 5.7 Гц), 7.47 т (2H, H_{Ph}, *J* 7.6 Гц), 7.66 уш.с (2H, NH_2), 8.16 д (2H, H_{Ph}, *J* 7.8), 8.33 д (1H, $H^8_{пирид}$, *J* 5.7 Гц), 8.74 с (1H, H-2), 9.33 с (1H, $H^5_{пирим}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.:

96.8, 99.0, 99.6, 125.8, 125.9, 128.4, 130.9, 141.6, 144.3, 146.4, 148.2, 152.9, 158.3. Найдено, *m/z*: 262.1082 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{11}N_5$. Вычислено, *m/z*: 262.1088.

Синтез 3-R-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-онов 7a, b (*общая методика*). Смесь 1.5 ммоль соответствующего енамина **5a**, **b** и 347 мг (4.5 ммоль) ацетата аммония **12** кипятят в 15 мл уксусной кислоте в течение 8 часов до завершения реакции (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 6 мл *i*-PrOH, образующийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА 4:1.

пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-он (7a). Выход 186 мг (67%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. >300°C. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3125 сл., 1556 с (NH лактам), 1661 с (C=O лактам), 1253 ср (C-N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.85 с (1H, $H^3_{пираз}$), 7.09 д (1H, $H^9_{пирид}$, *J* 7.2 Гц), 7.91 д (1H, $H^8_{пирид}$, *J* 7.2 Гц), 8.34 с (1H, $H^2_{пираз}$), 8.98 с (1H, $H^5_{пирим}$), 12.18 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 93.0, 98.7, 107.4, 141.5, 144.3, 145.8, 147.7, 148.2, 160.4. Найдено, *m/z*: 187.0618 $[M+H]^+$. $C_9H_6N_4O$. Вычислено, *m/z*: 187.0615.

3-фенил-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-он (7b). Выход 313 мг (80%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. >300°C. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3330 сл., 1557 с., (NH лактам), 1669 с (C=O лактам), 1298 ср (C-N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.09 д (1H, $H^9_{пирид}$, *J* 7.2 Гц), 7.29 т (1H, H_{Ph}, *J* 7.4 Гц), 7.46 т (2H, H_{Ph}, *J* 7.5 Гц), 7.92 д (1H, $H^8_{пирид}$, *J* 7.2 Гц), 8.15 д (2H, H_{Ph}, *J* 7.7 Гц), 8.85 с (1H, $H^2_{пираз}$), 9.05 с (1H, $H^5_{пирим}$), 12.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 93.0, 107.7, 111.4, 126.0, 126.4, 128.7, 131.4, 141.8, 143.6, 143.7, 144.6, 148.5, 160.3. Найдено, *m/z*: 263.0924 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{10}N_4O$. Вычислено, *m/z*: 263.0928.

Синтез 3-R-7-R^1-пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-иминов 9a–d (общая методика). Смесь 1.5 ммоль енамина **5a**, **b** и 2.3 ммоль соответствующего амина **8a–d** кипятят в 15 мл безводном толуоле в течение 22 часов до завершения реакции (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. К смолообразному остатку добавляют 6 мл *i*-PrOH, образующийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА 5 : 1.

2-(6-иминопиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-7(6*H*)-ил)пропан-1-ол 9a. Выход 190 мг (52%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. 207–208°C. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3315 сл (NH), 3211 ш (OH), 1630 с (C=NH), 1055 с (C-OH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.86 п (2H, CH_2, *J* 6.3 Гц), 3.33 уш.с (2H, OH+NH+H_2O), 3.45 т (2H, CH_2, *J* 6.0 Гц), 4.07 т (2H, CH_2, *J* 6.7 Гц), 6.67 д (1H, $H^9_{пирид}$, *J* 7.4 Гц), 6.75 д (1H, $H^3_{пираз}$, *J* 2.2 Гц), 7.89 д (1H, $H^8_{пирид}$, *J* 7.4 Гц), 8.26 д (1H, $H^2_{пираз}$, *J* 2.2 Гц), 9.20 с (1H, $H^5_{пирим}$)

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 30.4, 53.0, 57.9, 96.6, 99.0, 109.6, 142.2, 144.1, 147.0, 147.8, 152.7, 158.8. Найдено, *m/z*: 244.1197 $[M+H]^+$. $C_{12}H_{13}N_5O$. Вычислено, *m/z*: 244.1193.

2-(6-имино-3-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-7(6*H*)-ил)этан-1-ол 9b. Выход 206 мг (45%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. 228–230°C. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3322 сл (NH), 3205 ш (OH), 1631 с (C=NH), 1056 с (C-OH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.33 уш.с (2H, OH + NH + H_2O), 3.73 т (2H, CH_2, *J* 4.7 Гц), 4.73 т (2H, CH_2, *J* 4.7 Гц), 6.61 д (2H, $H^9_{пирид}$, *J* 7.4 Гц), 7.26 т (1H, H_{Ph}, *J* 7.4 Гц), 7.44 т (2H, H_{Ph}, *J* 7.6 Гц), 7.82 д (1H, $H^8_{пирид}$, *J* 7.3 Гц), 8.14 д (2H, H_{Ph}, *J* 7.8 Гц), 8.76 с (1H, $H^2_{пираз}$), 9.23 с (1H, $H^5_{пирим}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 53.0 (NCH_2), 57.9 (CH_2O), 88.5 (C^9), 106.0 (C^{5a}), 110.3 (C^3), 125.9 ($C^{2,6}_{Ph}$), 126.2 (C^4_{Ph}), 128.6 ($C^{3,5}_{Ph}$), 131.8 (C^1_{Ph}), 142.2 (C^{9a}), 143.2 (C^2 или C^{3a}), 143.3 (C^2 или C^{3a}), 147.4 (C^8), 147.9 (C^5), 154.0 (C^6). Найдено, *m/z*: 306.1354 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{15}N_5O$. Вычислено, *m/z*: 306.1350.

7-бензил-3-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-имин 9c. 284 мг (54%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. 216–217°C. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3278 сл (NH), 1631 с (C=NH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.82 с (2H, CH_2), 7.24 т (1H, H_{Ph}, *J* 7.3 Гц), 7.29 т (1H, H_{Ph}, *J* 7.3 Гц), 7.31-7.37 м (3H, H_{Ph} + $H^9_{пирид}$), 7.41 д (2H, H_{Ph}, *J* 7.4 Гц), 7.47 т (2H, H_{Ph}, *J* 7.6 Гц), 8.16 д (2H, H_{Ph}, *J* 7.8 Гц), 8.37 д (1H, $H^8_{пирид}$, *J* 5.7 Гц), 8.75 с (1H, $H^2_{пираз}$), 8.76 уш.с (1H, NH), 9.43 с (1H, $H^5_{пирим}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 44.0, 96.9, 100.6, 111.7, 126.1, 126.4, 126.7, 127.3, 128.3, 128.7, 131.7, 139.8, 141.8, 142.2, 142.3, 147.5, 153.0, 156.0. Найдено, *m/z*: 352.1552 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{17}N_5$. Вычислено, *m/z*: 352.1557.

7-(2-метоксибензил)-3-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-6(7*H*)-имин 9d. 274 мг (48%), светло-желтое аморфное вещество, т.пл. 207–208°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3302 сл (NH), 1630 с (C=NH), 1247 ср., 1022 с (Ph-O-Me). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 5.15 с (2H, CH_2), 6.68 д (2H, $H^9_{пирид}$, *J* 7.5 Гц), 6.91 т (1H, H_{Ph}, *J* 7.5 Гц), 7.05 д (1H, H_{Ph}, *J* 8.3 Гц), 7.17 д (1H, H_{Ph}, *J* 7.0 Гц), 7.24-7.32 м (2H, H_{Ph}), 7.45 т (2H, H_{Ph}, *J* 7.8 Гц), 7.93 д (1H, $H^8_{пирид}$, *J* 7.5 Гц), 8.56 уш.с (1H, NH), 8.79 с (1H, $H^2_{пираз}$), 9.23 с (1H, $H^5_{пирим}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 48.6, 55.5, 89.2, 106.3, 110.3, 110.8, 120.3, 124.0, 125.9, 126.2, 128.6, 128.8, 128.9, 131.8, 142.1, 143.3, 143.4, 146.7, 148.0, 157.1. Найдено, *m/z*: 382.1667 $[M + H]^+$. $C_{23}H_{19}N_5O$. Вычислено, *m/z*: 382.1663.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, была продемонстрирована возможность применения синтезированных 7-метилазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов как гетероциклических билдинг-блоков для построения аннелированных по пиримидиновому циклу гетероциклических систем, через промежуточное получение диметиламиновинил производных, которые затем вводились в реакции с аммиаком или алифатическими аминами. Реакции протекают не совсем однозначно и их направления зависят от природы используемого N1 синтона. В результате был получен ряд замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидинов с перспективой их дальнейшей функционализации для синтеза гибридных молекул с различной физиологической активностью и использования в качестве полиазагетероциклических добавок в электрохимических процессах.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2022–2024 годы, проект № FZGU-2022-0003.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lazar C., Kluczyk A., Kiyota T., Konishi Y. *J. Med. Chem*. **2004**, *47*, 6973–6982. doi 10.1021/jm049637%2B
2. Hernandes-Olmos V., Knape T., Heering T., von Knethen A., Kilu W., Kaiser A., Wurglics M., Helmstдdter M., Merk D., Shubert-Zsilavecz M., Parnham M.J., Steinhilber D., Proschak *E. Bioorg. Med. Chem*. **2019**, *27*, 115082. doi 10.1016/j.bmc.2019.115082
3. Meunier B. *Acc. Chem. Res*. **2008**, *41*, 69–77. doi 10.1021/ar7000843
4. Matesic L., M. Locke J., Vine K., Ranson M., Bremner J. B., Skropeta D. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 6810–6819. doi 10.1016/j.tet.2012.06.049
5. Medvedeva S.M., Potapov A.Yu., Gribkova I.V., Katkova E.V., Sulimov V.B., Shikhaliev Kh.S. *Pharm. Chem. J*. **2018**, *51*, 975–979. doi 10.1007/s11094-018-1726-4
6. Медведева С.М., Кошелева Е.А, Бердникова М.А., Шихалиев Х.С. *ХГС*. **2018**, *54*(8), 784–788. [Medvedeva S.M., Kosheleva Y.A., Berdnikova M.A., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2018**, *54*(8), 784–788.] doi 10.1007/s10593-018-2351-6
7. Новичихина Н.П., Шестаков А.С., Потапов А.Ю., Кошелева Е.А., Шаталов Г.В., Вережников В.Н., Вандышев Д.Ю., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. *Изв. РАН. Серия хим*. **2020**, *4*, 787–792. [Novichikhina N.P., Shestakov A.S., Potapov A.Yu., Kosheleva E.A., Shatalov G.V., Verezhnikov V.N., Vandyshev D.Yu., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S., *Russ. Chem. Bull*. **2020**, *69*, 787–792.] doi 10.1007/s11172-020-2834-3
8. Brown J. P., Jackman L. M. *J. Chem. Soc*. **1964**, 3132–3141. doi 10.1039/JR9640003132
9. Li J., Zhou G., Hong Y., Wang C., He W., Wang S., Chen Y., Wen Z., Wang Q. *ACS Omega*. **2020**, *5*, 4868–4874. doi 10.1021/acsomega.9b03691
10. Yang S., Thacker Z., Allison E., Bennett M., Cole N., Pinhero P. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2017**, *9*, 40921-40929. doi 10.1021/acsami.7b04721
11. Erian A.W., Sherif S.M., Alassar A.Z.A., Elkholy Y.M. *Tetrahedron*. **1994**, *50*(6), 1877–1884. doi 10.1016/S0040-4020(01)80859-0
12. Černuchová P., Vo-Thanh G., Milata V., Loupy A., Jantová S., Theiszová M. *Tetrahedron*. **2005**, *61*(22), 5379–5387. doi 10.1016/j.tet.2005.03.066
13. Al-Mousawi S.M., Mohammad M.A., Elnagdi M.H. *J. Heterocycl. Chem*. **2001**, *38*(4), 989–991. doi 10.1002/jhet.5570380430
14. Choi C., Carlo A.A., Cronin C.N., Jing K., Kung D.W., Liu J., Lombardo V.M., Turco A.R., Yin J., Yu A., Wright S.W. *ACS Med. Chem. Lett*. **2022**, *13*(2), 250–256. doi 10.1021/acsmedchemlett.1c00634
15. Al-Afaleq E.I. *Synth. Commun*. **2000**, *30*(11), 1985–1989. doi 10.1080/00397910008087248

16. Al-Saleh B., Abdel-Khalik M.M., Al-Enzy A., Elnagdi M.H. *J. Chem. Res. (S)*. **1999**, *23*(11), 654–655. doi 10.1177/174751989902301109

17. Al-Zaydi K.M., Al-Shiekh M.A.A., Hafez E.A.A. *J. Chem. Res. (S)*. **2000**, *2000*(1), 13–15. doi 10.3184/0308234001031657

18. Attia M.H., Elrazaz E.Z., El-Emam S.Z., Taher A.T., Abdel-Aziz H.A., Abouzid, K.A. *Bioorg. Chem*. **2020**, *94*, 103458. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103458

19. Dawood K.M., Farag A.M., Kandeel Z.E. *J. Chem. Res. (S)*. **1999**, (*2*), 88–89. doi 10.1177/174751989902300211

20. Radwan M.A., Ragab E.A., Shaaban M.R., El-Nezhawy A.O. *Arkivoc*. **2009**, *7*, 281–291.

21. El-Mekabaty A., Fadda A.A. *J. Heterocycl. Chem*. **2018**, *55*(10), 2303–2308. doi 10.1002/jhet.3288

22. El-Mekabaty A., Hasel A.M. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2015**, *50*, 1608–1615. doi 10.1007/s10593-014-1630-0

23. Макаров В.А., Тафеенко В.А., Граник В.А. *ХГС*. **1998**, *34*(12), 1423–1427. [Makarov V.A., Tafeenko V.A., Granik V.G. *Chem. Heterocycl. Compd*. **1998**, *34*(12), 1423–1427.] doi 10.1007/BF02317814

24. Bruni F., Chimichi S., Cosimelli B., Costanzo A., Guerrini G., Selleri S. *Heterocycles*. **1990**, *31*(6), 1141–1149. doi 10.3987/COM-90-5408

25. Danagulyan G.G., Mkrtchyan A. D., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2005**, *41*, 485–491. doi 10.1007/s10593-005-0176-6

26. Bruni F., Selleri S., Costanzo A., Guerrini G., Casilli M. L., Giusti L. *J. Heterocycl. Chem*. **1995**, *32*(1), 291–298. doi 10.1002/jhet.5570320149

27. Salaheldin A.M., Khairou K.S. *Zeitschrift für Naturforschung B*. **2013**, *68*(2), 175–181. doi 10.5560/znb.2013-2252

28. Chimichi S., Cosimelli B., Bruni F., Selleri S. *Magnetic resonance in chemistry*. **1992**, *30*(11), 1117–1121. doi 10.1002/mrc.1260301116

29. Bruni F., Chimichi S., Cosimelli B., Costanzo A., Guerrini G., Selleri S. *Heterocycles*. **1990**, *31*, 1635–1640. doi 10.3987/COM-90-5471

30. Selleri S., Bruni F., Costanzo A., Guerrini G., Aiello P.M., Iavarone G., Martini C. *Eur. J. Med. Chem*. **1992**, *27*(9), 985–990. doi 10.1016/0223-5234(92)90033-W

31. Chimichi S., Boccalini M., Selleri S., Costagli C., Guerrini G., Viola, G. *Org. Biomol. Chem*. **2008**, *6*(4), 739–744. doi 10.1039/b717835b

32. Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю., Полухин Е.Л., Сливкин А.И. *Изв. РАН. Серия хим*. **2009**, *9*, 1934–1937. [Shikhaliev, K.S., Potapov, A.Y., Polukhin, E.L., Slivkin, A.I. *Russ. Chem. Bull*. **2009**, *58*, 1996–1999.] doi 10.1007/s11172-009-0273-2

33. Шихалиев Х.С., Крысин М.Ю., Зорина А.В., Столповская Н.В., Медведева С.М. Пат. Росс. заявка RU 2619932C1, **2017**.

34. Kim B.R., Lee H.G., Kang S.B., Jung K.J., Sung G.H., Kim J.J., Yoon Y.J. *Tetrahedron*. **2013**, *69*(48), 10331–10336. doi 10.1016/j.tet.2013.10.007

35. Anderson L., Zhou M., Sharma V., McLaughlin J.M., Santiago D.N., Fronczek F.R., McLaughlin, M.L. *J. Org. Chem*. **2010**, *75*(12), 4288–4291. doi 10.1021/jo100272d

36. Abdelhamid I.A., Ghozlan S.A.S., Kolshorn H. *Heterocycles*. 2007, *71*(12), 2627–2637. doi 10.3987/COM-07-11141

37. Al-Mousawi S. M., El-Apasery M. A., Mahmoud H.M. *Molecules*. **2013**, *18*(6), 7081–7092. doi 10.3390/molecules18067081

38. Brough, S. J., Luker T. J., Roberts B. G., St-Gallay S. A. Пат. Междунар. заявка WO 2010/039079 Al, **2010**.

39. Потапов А.Ю., Полухин Е.Л., Шихалиев Х.С., Вережников В.Н. *Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация*. **2011**, *2*, 41–45.

40. Shaw J.T., Acciai G.F., Babin J.E., Sensenig L.A. *J. Heterocycl. Chem*. **1986**, *23*(2), 381–383. doi 10.1002/jhet.5570230214

41. Gilligan P.J., Baldauf C., Cocuzza A., Chidester D., Zaczek R., Fitzgerald L. W., Hartig P. *Bioorg. Med. Chem*. **2000**, *8*(1), 181–189. doi 10.1016/S0968-0896(99)00271-0

42. Kuroki M., Kono S., Shioka K. Пат. Америк. заявка US 4,152,336, **1977**.

Synthesis of 7-(2-(Dimethylamino)vinyl)-pyrazolo[1,5-*a*]-pyrimidine-6-carbonitriles and Their Heterocyclizations with N1 Synthons

V. A. Polikarchuk[a], *, M. S. Derkachev[a] and Kh. S. Shikhaliev[a]

Voronezh State University,
Universitetskaya pl., 1, Voronezh, 394006 Russia
**e-mail: polikarchyk@mail.ru*

Received October 26, 2023; revised November 5, 2023; accepted November 7, 2023

The possibility of using new 7-methylazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbonitriles for the construction of heterocyclic systems annulated at the pyrimidine ring has been demonstrated. Cascade cyclizations are carried out by intermediate preparation of dimethylaminovinyl derivatives. The peculiarity of using ammonia or aliphatic amines as N1 synthons in cascade reactions, depending on the process conditions used, is shown.

Keywords: pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, 3-oxobutanenitrile, heterocyclization, N1 synthon, dimethylaminovinyl derivative, annulation, pyrazolo[1,5-*a*]pyrido[3,4-*e*]pyrimidine

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 683–687

УДК 547.314+547.71

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ТРИЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИН-2(1H)-ОНОВ

© 2024 г. Г. М. Талыбов*

Азербайджанский технический университет, Азербайджан, AZ 1073 Баку, просп. Г. Джавида, 25
**e-mail: gtalibov61@gmail.com*

Поступила в редакцию 12.01.2024 г.
После доработки 20.01.2024 г.
Принята к публикации 22.01.2024 г.

Конденсация арилцианидов с хлорметилпропаргил(аллил)овыми эфирами и этилфенилпропиолатом в присутствии каталитических количеств пиридина приводит к образованию тризамещенных пиридин-2(1H)-онов.

Ключевые слова: пиридин-2(1H)-он, арилцианиды, хлорметилпропаргил(аллил)овый эфир, этилфенилпропиолат.

DOI: 10.31857/S0514749224050127 **EDN:** RCQTLW

ВВЕДЕНИЕ

Структурные аналоги 2-пиридинона содержатся во многих биологически активных природных и синтетических соединениях, которые обладают рядом лечебных свойств [1, 2], в том числе, антибактериальными и противогрибковыми [3], а также используются в качестве эффективных средств лечения ВИЧ-инфекций [4, 5]. В большинстве случаев направленная биологическая пиридинсодержащих препаратов во многом определяется характером т заместителей пиридинового цикла.

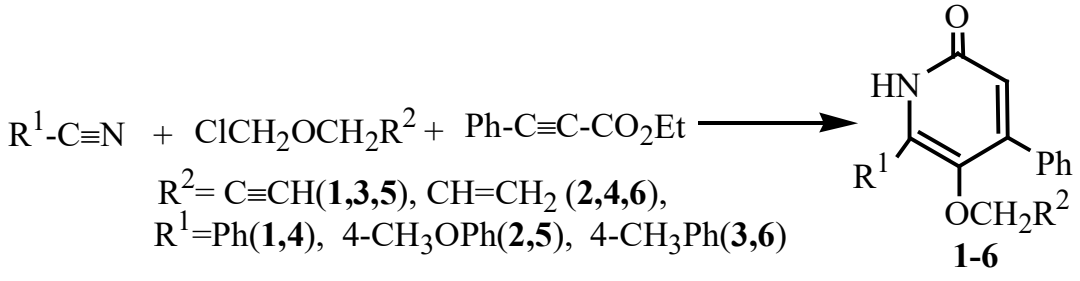
Авторы работы [6] для синтеза замещенных пиридин-2-онов использовали аминоальдегидов или кетонов с замещенными ацетатами в присутствии литий бис(триметилсилил)амида, что позволяет получать производные пиридин-2-онов с различными заместителями в кольце.

Методы синтеза замещенных пиридин-2(1H)-онов предложены в работах [8–12]. Известен также региоселективный метод синтеза 6-амино-5-бензоил-1-замещенных пиридин-2(1H)-онов взаимодействием ациклических кетеноаминов с эфиром пропионовой кислоты [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы разработали метод трехкомпонентного синтеза тризамещенных пиридин-2(1*H*)-онов путем взаимодействия арилцианидов с хлорметилпропаргил(аллил)овым эфиром и этилфенилпропиолатом в присутствии пиридина (схема 1).

Схема 1



1-6

Ниже мы приводим схему возможного механизма образования трихзамещенных пиридин-2(1Н)-онов (**1**–**6**) (схема 2). Хорошо известно, что нитрилы в присутствии порошкообразного цинка вступают во взаимодействие с α-галоген эфирами с образованием кетоэфиров [12]. Фактически первый этап реакции протекает по методу Блейза [13] и последующим внутримолекулярным циклоэлиминированием, что приводит к образованию замещенных пиридин-2(1Н)-онов (**1**–**6**) с выходами 62.1–70.6%.

Таким образом, впервые разработали эффективный, одностадийный синтез пиридон-2(1*H*)-онов через тандемную реакции нитрилов с пропиолатами. Эта метод позволяет прямое использование нитрилов, а также обеспечивает синтез пиридинонов-2(1*H*)-онов .с разнообразными заместителями кольце.

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

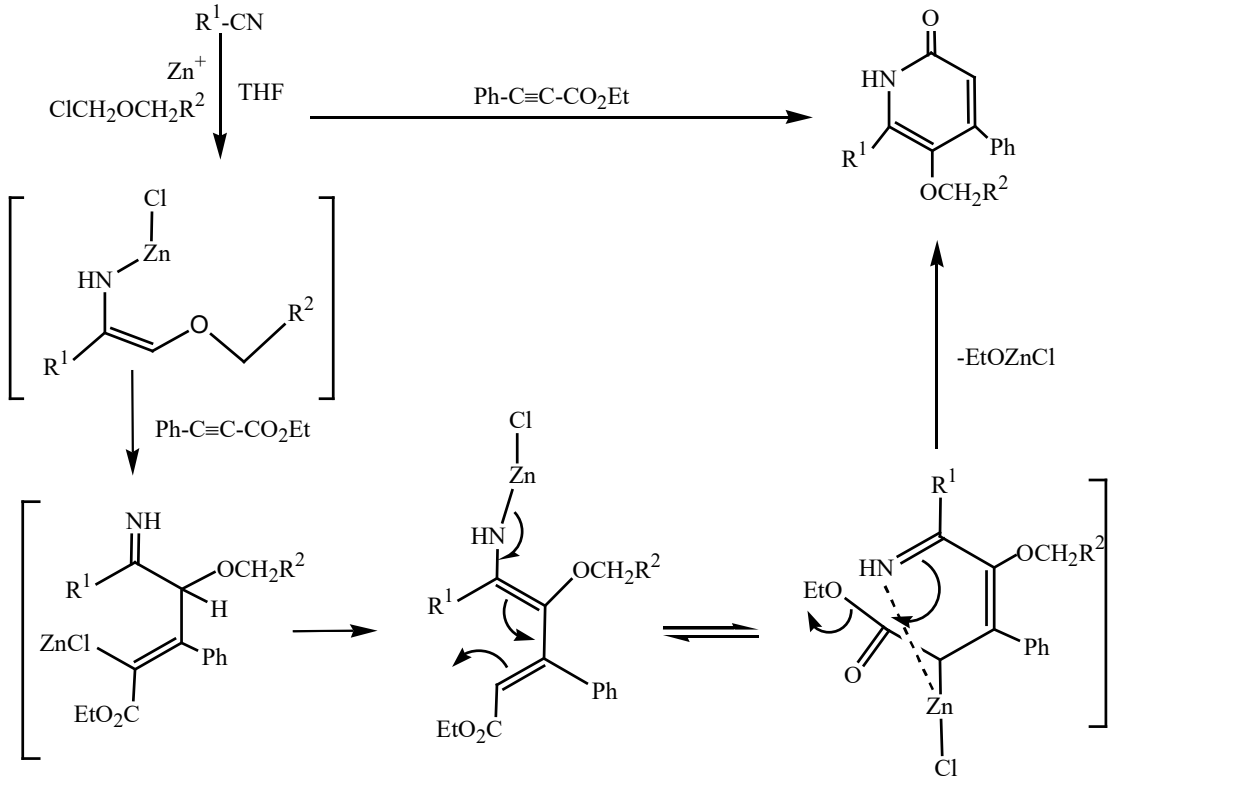
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1Н и 13С веществ в $CDCl_3$ записаны на приборе Bruker SF-300 [300.13 (1H), 75 (13C) МГц] (Германия), внутренний стандарт-ГМДС. Элементный состав образцов определяли на элементном анализаторе Karlo Erba 1106 (США).

Соединение 1–6. (*Общая методика*). К суспензии цинковой пыли (10 мкм, 1.0 г, 15.3 ммоль) добавляли метансульфоновую кислоту (3.7 мг) в безводном ТГФ (4.0 мл), а затем через 10 мин добавили бензонитрил (0.8 мл, 7.6 ммоль). При постоянной температуре в течение 1 ч добавили хлорметилпропаргил(аллил)ового эфира (1.26 мл, 11.4 ммоль) и реакционную смесь нагревали еще в течение 1 часа. Затем к смеси добавили этилфенилпропиолат (1.4 мл, 8.4 ммоль). После кипячения смеси в течение 3 ч насыщали к смеси добавили 0 мл 0% раствора NH_4Cl и органический слой экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл), сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давление. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хромато- графировали на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат, 9 : 1, затем 7 : 3).

5-(Проп-2-ин-1-илокси)-4,6-дифенилпиридин-2(1*H*)-он (1). Выделено вещества (2). Выход 64.3 %, т.пл. 202–203°C(из EtOH). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3441, 3310, 2893, 2110, 1967, 1651, 1280, 1120, 1010, 702. Спектр ЯМР ^{1}H (300 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.52 т (1H, ≡CH, ^4J 2.4 Гц), 3.83 д.д (1H, ^2J = 16.2 Гц, ≡CCH_2O, ^4J 2.4 Гц), 4.05 д.д (1H, ≡CCH_2O, ^2J 16.2 Гц, ^4J 2.4 Гц), 6.45 с (1H, CH), 7.26–7.41 м (5H, Ph), 7.45–7.52 м (5H, Ph), 12.21 уш (1H, NH).

Схема 2



Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 56.1 (≡C-CH_2O), 78.0 (≡CH), 88.4 (≡C-CH_2O), 114.3, 118.5, 127.2, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 130.3, 132.9, 138.1, 147.2, 154.0, 163.7, 166.7. Найдено, %: C 79.11; H 5.08; N 4.61. $C_{20}H_{15}NO_2$. Вычислено, %: C 79.72; H 5.02; N 4.65.

5-(Проп-2-ен-1-илокси)-4,6-дифенилпиридин-2(1*H*)-он (2). Выделено вещества (2). Выход 70.4%, т.пл. 101–103°C (из EtOH). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3080, 3010, 2926, 1640, 1596, 1501, 1360, 1270, 1121, 992, 845, 757, 686. Спектр ЯМР ^{1}H (300 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.00 д.д (2H, CH_2O, ^3J 5.67 и ^4J 1.47 Гц), 5.17 д.д.т (1H, H_2C=, $J^{цис}$10.37, ^2J=^4J 1.57 Гц), 5.26 д.д.д (1H, H_2C=, $J^{транс}$17.31 и ^2J = ^4J 1.66 Гц), 5.89 д.д.т (1H, CH=, $J^{цис}$ 10.37, ^2J = ^4J 1.57 и $J^{транс}$17.31 Гц), 6.45 с (1H, CH), 7.26–7.41 м (5H, Ph), 7.45–7.52 м (5H, Ph), 12.21 уш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 72.3 (=C-CH_2O), 117.6 (H_2C=), 134.6 (HC=).114.3, 118.5, 127.2, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8,130.3, 132.9, 138.1, 147.2, 154.0, 163.7, 166.7. Найдено, %: C 79.33; H 5.61; N 4.55. $C_{20}H_{17}NO_2$. Вычислено, %: C 79.19; H 5.65; N 4.62.

5-(Проп-2-ин-1-илокси)-4-фенил-6-(4-метоксифенил)пиридин-2(1*H*)-он (3).

Т.пл. 196–198°C (из EtOH). Выделено вещества (3). Выход 62.1%. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3437, 3310, 2935, 2110, 1647, 1249, 1107, 833, 702. Спектр ЯМР ^{1}H (300 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.51 т (1H, ≡CH, ^4J 2.4 Гц), 3.82 д.д (1H, ≡CCH_2O, ^2J 16.2 Гц, ^4J = 2.4 Гц), 3.84 с (3H, CH_3), 4.04 д.д (1H, ^2J 16.2 Гц, ≡CCH_2O, ^4J 2.4 Гц), 6.42 с (1H, Ph), 6.95 д (2H, *J* 8.8 Гц), 7.31-7.40 м (5H, Ph), 7.47 д (2H, *J* 8.8 Гц), 12.25 уш (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 58.7 (≡C-CH_2O), 68.8 (≡CH), 79.1 (≡C-CH_2O), 61.2, 113.7, 114.2, 118.1, 125.3, 127.2, 128.4, 128.7, 129.7, 138.4, 146.9, 153.9, 161.1, 163.5, 167.0. Найдено, %: C 79.45; H 5.24; N 4.55. $C_{20}H_{17}NO_2$. Вычислено, %: C 79,19; H 5.65; N 4.62.

5-(Проп-2-ен-1-илокси)-4-фенил-6-(4-метоксифенил)пиридин-2(1*H*)-он (4). Выход 66.3 %. Т.пл. 196–198°C (из EtOH). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3080, 3009, 2925, 1640, 1596, 1501, 1361, 1270, 1121, 993, 845, 757, 685. Спектр ЯМР ^{1}H (300 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.84 с (3H, CH_3), 6.42 (1H с), 4.02 д.д (2H, CH_2O, ^3J 5.67 и ^4J 1.47 Гц), 5.18 д.д.т (1H, H_2C=, $J^{цис}$10.37, ^2J=^4J 1.57 Гц), 5.26 д.д.д (1H, H_2C=, $J^{транс}$17.31 и ^2J = ^4J 1.66 Гц), 5.89 д.д.т (1H, CH=, $J^{цис}$10.37, ^2J = ^4J 1.57 и $J^{транс}$17.31 Гц), 6.95 д (2H, *J* 8.8 Гц), 7.31-7.40 м (5H, Ph), 7.47 д (2H, *J* 8.8 Гц), 12.25 уш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.(*J*, Гц): 72.3 (=C-CH_2O), 116.4 (H_2C=), 133.6 (-HC=), 61.2, 113.7, 114.2, 118.1, 125.3, 127.2, 128.4, 128.7, 129.7, 138.4, 146.9, 153.9, 161.1, 163.5, 167.0. Найдено, %: C 78.51; H 6,24; N 4,62. $C_{20}H_{19}NO_2$. Вычислено, %: C 78.66; H 6.27; N 4,59.

5-(Проп-2-ин-1-илокси)-4-фенил-6-(4-метилоксифенил)пиридин-2(1*H*)-он (5). Выход 69.5%. Т.пл 203–205°C (из EtOH). Выделено 6.7 г вещества (5). Выход 69.5%. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3310 и 2110 (C≡CH), 3425, 2908, 1280, 1110, 825, 779, 1120 (C-O-C). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.51 т (1H, ≡CH, ^4J 2.4 Гц), 2.39 (3H с,), 6.47 (1H с), 3.84 д.д (1H, ≡CCH_2O, ^2J 16.2 Гц, ^4J 2.4 Гц), 4.05 д.д (1H, ≡CCH_2O, ^2J 16.2 Гц, ^4J 2.4 Гц), 7.25 д (2H, Ph, *J* 7.1 Гц), 7.28-7.42 м (7H, Ph), 11.03 уш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 59.1 (≡C-CH_2O), 78.2 (≡CH), 86.3 (≡C-CH_2O), 61.2, 113.8, 118.3, 127.2, 128.1, 128.4, 128.6, 129.4, 130.1, 138.3, 140.4, 147.4, 153.8, 163.7, 167.0. Найдено, %: C 75.21; H 5.44; N 4.32. $C_{20}H_{17}NO_3$. Вычислено, %: C 75.22; H 5.37; N 4.39.

5-(Проп-2-ен-1-илокси)-4-фенил-6-(4-метилоксифенил)пиридин-2(1*H*)-он (6). Выход 70.6 %. Т.пл. 211–213°C (из EtOH). Выделено 6.7 г вещества (6). Выход 68.1%. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3081, 3010, 2926, 1642, 1596, 1501, 1359, 1270, 1121, 992, 845, 757, 686. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.39 с (3H, CH_3), 4.02 д.д (2H, CH_2O, ^3J 5.67 и ^4J 1.47 Гц), 5.16 д.д.т (1H, H_2C=, $J^{цис}$10.37, ^2J = ^4J 1.57 Гц), 5.26 д.д.д (1H, H_2C=, $J^{транс}$17.31 и ^2J=^4J 1.66 Гц), 5.88 д.д.т (1H, CH=, $J^{цис}$ 10.37, ^2J = ^4J 1.57 и $J^{транс}$17.31 Гц), 6.47 с (1H, CH), 7.25 д (2H, *J* 7.1 Гц), 7.28-7.42 м (7H, Ph), 11.03 уш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 72.32 (=C-CH_2O), 117.67 (H_2C=), 134.63 (-HC=), 61.2, 113.8, 118.3, 127.2, 128.1, 128.4, 128.6, 129.4, 130.1, 138.3, 140.4, 147.4, 153.8, 163.7, 167.0. Найдено, %: C 74.41; H 5.74; N 4,31. $C_{20}H_{19}NO_3$. Вычислено, %: C 74.75; H 5.96; N 4.36.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые описанная реакция является первым примером построения ранее недоступной гетероциклической системы тризамещенных пиридин-2(1Н)-онов. Синтезированные соединения могут представлять интерес для медицинской химии ввиду наличия в их структуре гетероатомов в том числе азота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dean A. Wacker,Ying Wang, Matthias Broekema, Karen Rossi, Steven O'Connor,Zhenqiu Hong, Ginger Wu, Sarah E. Malmstrom, Chen-Pin Hung, Linda LaMarre. Anjaneya Chimalakonda, Lisa Zhang, Li Xin, Hong Cai, Cuixia Chu, Stephanie Boehm, Jacob Zalaznick, Randolph Ponticiello, Larisa Sereda, Song-Ping Han, Rachel Zebo, Bradley Zinker, Chiuwa Emily Luk, Richard Wong, Gerry Everlof, Yi-Xin Li, Chunyu K. Wu, Michelle Lee, Steven Griffen, Keith J. Miller, John Krupinski, Jeffrey A. Robl. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7499–7508. https://doi.org/10.1021/jm501175v

2. V.S. Prasadarao Lingam, Dnyaneshwar H. Dahale, Vijay E. Rathi, Yogesh B. Shingote, Rajni R. Thakur, Ajit S. Mindhe, Srinivas Kummari, Neelima Khairatkar-Joshi, Malini Bajpai, Daisy M. Shah, Ratika S. Sapalya, Srinivas Gullapalli, Praveen K. Gupta, Girish S. Gudi, Satyawan B. Jadhav, Rambabu Pattem, Abraham Thomas. *J. of Med. Chem.* **2015**, *58*, 8292–8308. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01240

3. James F. Blake, Michael Burkard, Jocelyn Chan, Huifen Chen, Kang-Jye Chou, Dolores Diaz, Danette A. Dudley, John J. Gaudino, Stephen E. Gould, Jonas Grina, Thomas Hunsaker, Lichuan Liu, Matthew Martinson, David Moreno, Lars Mueller, Christine Orr, Patricia Pacheco, Ann Qin, Kevin Rasor, Li Ren, Kirk Robarge, Sheerin Shahidi-Latham, Jeffrey Stults, Francis Sullivan, Weiru Wang, Jianping Yin, Aihe Zhou, Marcia Belvin, Mark Merchant, John Moffat,Jacob B. Schwarz. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5650–5660. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00389

4. Alvarez S., Medina S., Domínguez G., Perez-Castells J. *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 9995. https://doi.org/10.1021/jo401538p

5. Kiet Le Van, Christine Cauvin, Ste phane de Walque,| Benoıˆt Georges Sandro Boland, Vale rie Martinelli, Dominique Demonte, Franc ois Durant, La ´szlo ´ Hevesi,and Carine Van Lint. *J. Med. Chem.* **2009**, *52,* 3636. https://doi.org/10.1021/jm801438e

6. Tushar Apsunde, Ryan P. Wurz. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 3260. https://doi.org/ 10.1021/jo400541s

7. Hartmut Schirok, Cristina Alonso-Alija, Jordi Benet-Buchholz, Andreas H. Go ¨ller, Rolf Grosser, Martin Michels, and Holger Paulsen. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 9463.

8. Wei Pan, Dewen Dong, Kewei Wang, Jie Zhang, Rigenhada Wu, Dexuan Xiang,Qun Liu. *Organic Letters* **2007**, *9*, 2421–2423. https://doi.org/10.1021/ol070905i

9. Sandip Chikhalikar, Vijay Bhawe**,** Bhausaheb Ghotekar, Madhukar Jachak,Maruti Ghagare**.** *J. Org. Chem*. **2011**, 76, 10, 3829–3836. doi 10.1021/jo200197g.

10. Cécile Croix, Gildas Prié, Charlotte Chaulet, Marie-Claude Viaud-Massuard. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 3264–3269. https://doi.org/ 10.1021/jo502784.

11. Dexuan Xiang, Kewei Wang, Yongjiu Liang, Guangyuan Zhou, Dewen Dong. *Org. Let.* **2008**, 10, 2, 345–348. https://doi.org/10.1021/ol702846t

12. Талыбов Г.М. *ЖОрХ*, **2017**, *53*, 124–125. (Talybov G.M. New synthesis of 1,2-diol monopropargyl ethers. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 123–124. https://doi.org/10.1134/S1070428017010225

13. Blaise, E.E. C. R. Hebd. *Seances Acad. Sci*. **1901**, *132*, 478–480.

Three-Component Synthesis of Trisubstituted Pyridin-2(1*H*)-ones

G. M. Talybov*

Azerbaijan Technical University, prosp. G. Javida, 25, Baku, AZ 1073 Azerbaijan
**e-mail: gtalibov61@gmail.com*

Received January 12, 2023; revised January 20, 2023; accepted January 22, 2023

Condensation of aryl cyanides with chloromethylpropargyl(allyl) ethers and ethylphenylpropiolate in the presence of pyridine leads to trisubstituted pyridin-2(1H)-ones.

Keywords: pyridin-2(1*H*)-one, aryl cyanide, chloromethylpropargyl(allyl) ether, ethylphenylpropiolate

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2024, том 60, № 5, с. 688–698

УДК 547.586.2

СИНТЕЗ D,L-2-АМИНО-3-(3,4-ДИГИДРОКСИФЕНИЛ)-ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2024 г. М. А. Барабанов[a], *, Г. С. Мартьянов[a], М. И. Кодесс[a], М. А. Ежикова[a], П. А. Слепухин[a], А. В. Пестов[a, b]

[a]ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22
[b]ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19
**e-mail: flimsey@mail.ru*

Поступила в редакцию 15.11.2023 г.
После доработки 26.11.2023 г.
Принята к публикации 28.11.2023 г.

Разработан метод синтеза 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты – рацемической формы антипаркинсонического препарата леводопы и биосинтетического предшественника меланинов. Указанная аминокислота получена в три стадии с общим выходом 59%, что превышает ранее опубликованные данные. На первой стадии конденсацией вератрового альдегида с бензоилглицином получен азлактон с выходом 83%, последовательный гидролиз и одновременное восстановление которого сплавом Ренея в щелочной среде привело к 3-(3,4-диметоксифенил)-2-бензоиламинопропановой кислоте с выходом 90%. Дальнейшее удаление защитных групп с использованием бромистоводородной кислоты с последующей обработкой водным раствором аммиака обеспечило получение 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты с выходом 80%. Строение всех полученных соединений подтверждено данными ЯМР ^{1}H, ЯМР ^{13}C, ИК спектроскопии и элементного анализа. В том числе для (Z)-2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты строение подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: ДОФА, диоксифенилаланин, меланины, паркинсонизм, азлактон, гидрирование, никель Ренея

DOI: 10.31857/S0514749224050137 **EDN:** RCJFNY

ВВЕДЕНИЕ

2-Амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановая кислота (диоксифенилаланин, ДОФА) представляет собой жирноароматическую α-аминокислоту, которая не является протеиногенной аминокислотой, однако, будучи жизненно важным для организма эндогенным метаболитом, играет существенную роль в биохимии позвоночных. ДОФА является прямым биохимическим предшественником дофамина – важного гормона и нейромедиатора. Кроме того, *in vivo*, в зависимости от условий, из ДОФА образуются 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновая кислота или 5,6-дигидроксииндол - мономеры эумеланина [1], представляющие большой интерес для исследователей в качестве предшественников пигментов – меланинов [2].

Основываясь на биомиметическом синтезе мономеров эумеланина, ДОФА может быть использован *in vitro* для получения 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновой кислоты путем каскада окислительно-восстановительных реакций [3]. В свою очередь, из рацемического ДОФА может быть выделен L-энантиомер, который является действующим веществом противопаркинсонического препарата леводопа. Кроме того, рацемический ДОФА является ценным интермедиатом при получении как уже существующих, так и потенциальных лекарственных средств и их аналогов с антипаркин-

соническим [4], антиоксидантным [5], противовирусным [6] или противораковым [7] действием.

Среди известных методов получения L-ДОФА – метод прямого окисления, например, ферментативное гидроксилирование тирозина или фенилаланина с помощью тирозиназы [8]. В нефизиологических условиях тирозин при участии тирозиназы окисляется до дофахинона с последующим самопроизвольным превращением в пигмент эумеланин. Поэтому необходимо предотвращать окисление ДОФА, либо восстанавливать хиноидную форму обратно в ДОФА, например, с помощью аскорбиновой кислоты [9] или электрохимически [10]. В работе [11] это достигается *in vivo* с помощью специфического метаболизма галофильных черных дрожжей, из которых затем и выделяют ДОФА. Работы по биотехнологическому получению L-ДОФА ранее 2015 г приведены в обзоре [12].

Наиболее широко применяемым в промышленности методом синтеза L-ДОФА является технология [13] компании Монсанто. Первая стадия представляет собой классический синтез азлактонов по Эрленмейеру с использованием ванилина и N-ацетилглицина. Затем полученный азлактон гидролизуют и гидрируют на хиральном родийсодержащем катализаторе [14], получая L-2-ацетамидо-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропановую кислоту. На последней стадии удаляют защитные группы нагреванием под давлением с водным раствором HCl. Сравнительно недавно осуществлен гетерогенный асимметрический катализ – гидрирование бензамидокоричных кислот на Pd в присутствии цинхонина [15].

Данные методы синтеза являются дорогостоящими по причине использования благородных металлов в составе катализаторов гидрирования, а получение энантиомерно-чистого ДОФА не является обязательным, если предполагается дальнейшее превращение этого субстрата в соединения, не содержащие асимметрического центра – 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновую кислоту и 5,6-дигидроксииндол, и далее – в меланины.

Ранее [16] разработан семистадийный метод синтеза рацемического ДОФА из гелиотропина. К недостаткам данного метода синтеза относится использование прекурсоров, опасных и токсичных реагентов, большое количество стадий и низкий общий выход – 14%. В 2020 г опубликован [17] новый подход к синтезу рацемического ДОФА через аминирование производных малоновой кислоты с последующим гидролизом и декарбоксилированием, однако общий выход целевого соединения не превышал 30%.

Таким образом, получение рацемического ДОФА в настоящее время является сложным и зачастую многостадийным процессом, требующим специфических реактивов и дорогостоящего оборудования. Задача данной работы – разработка метода синтеза 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил) пропановой кислоты простым и эффективным способом с использованием минимальных количеств коммерчески доступных и нетоксичных реагентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ известных методов синтеза [13, 14, 16, 17] показал, что для получения рацемического ДОФА количество стадий синтеза может быть сокращено. Так, бензамидопропановая кислота **4** – ключевой интермедиат в синтезе ДОФА может быть получена из вератрового альдегида **1** [18, 19]. Для этого на первой стадии осуществляют синтез азлактона **2** по Эрленмейеру конденсацией вератрового альдегида **1** с N-ацетил- или N-бензоилглицином. При разработке выбранного метода синтеза использовали N-бензоилглицин (схема 1), поскольку полупродукты, синтезируемые из него, имеют более высокую молекулярную массу и температуру плавления, менее растворимы в H_2O и легче кристаллизуются по сравнению с аналогичными полупродуктами, получаемыми из N-ацетилглицина.

Как известно [20], бензамидокоричные кислоты способны существовать в виде *Z*- и *E*-изомеров. Гидролиз азлактона **2** в H_2O с добавлением ацетона в присутствии K_2CO_3 приводил к образованию бензамидокоричной кислоты **3** в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров, выход которой стабильно превышал указанный в литературе [20] на 4–5%, предположительно, из-за более длительного охлаждения суспензии и, как следствие – более полного осаждения продукта. При перекристаллизации полученной смеси из водной AcOH с выходом 68% была выделена *Z*-бензамидокоричная кислота с температурой плавления 198–200°C. В то время как после перекристаллизации смеси изомеров из ледяной AcOH с выходом 64% был выделен термодинамически более устойчивый *E*-изомер с температурой плавления 212–214°C, превышающей температуру плавления *Z*-изомера на 12–16°C.

В ходе работы найдено, что бензамидокоричная кислота **3** в растворе ДМСО-d_6 существует в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 82 : 18. Структуры *Z*- и *E*-**3** подтверждена данными ЯМР ^1H и ^{13}C и 2D экспериментов. В ^1H-^1H NOESY спектре *E*-изомера наблюдаются корреляции между протонами (H-3, NH) и (H-3, H-6'), а *Z*-изомера – (H-2', NH).

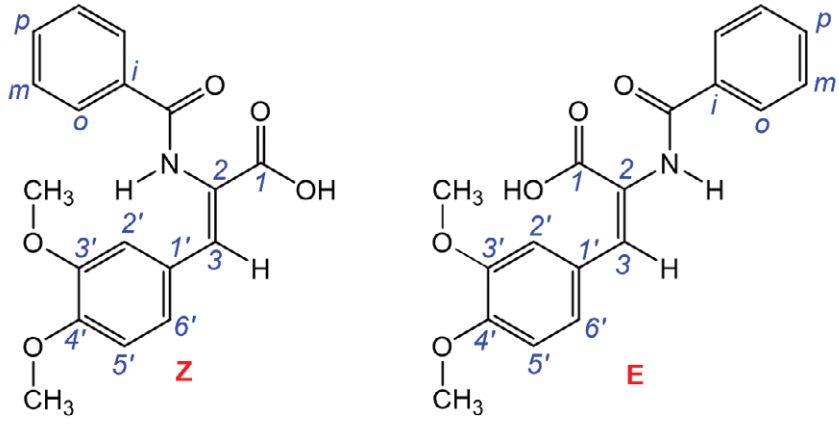
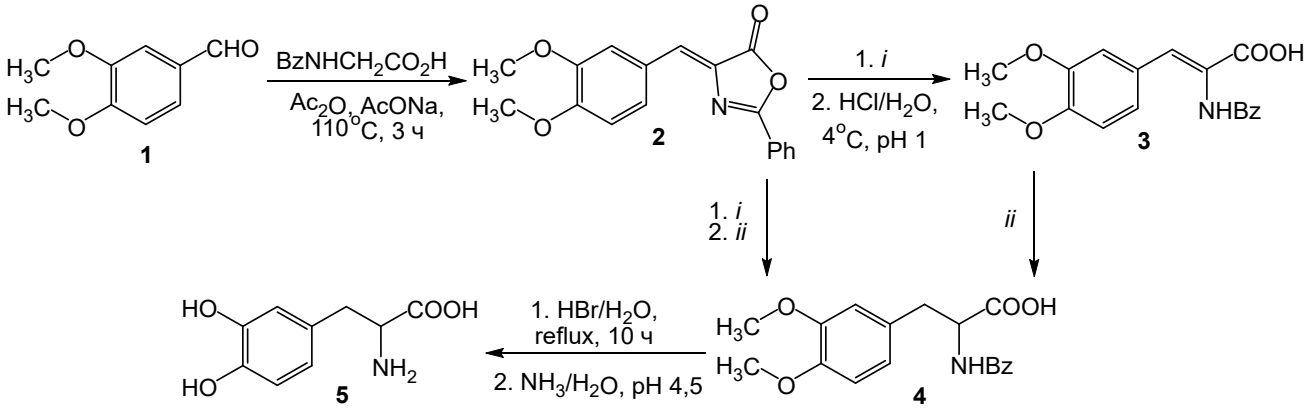


Схема 1



Реагенты и условия: *i*, $NaOH/H_2O$, 20-25°C, 7 сут; *ii*, 1. $H_2/NiRa$, $NaOH/H_2O$, 90°C; 2. HCl/H_2O, 4°C.

Конфигурация двойной связи также установлена на основании значения констант спин-спинового взаимодействия между протоном H-3 и карбоксильным углеродом $^3J_{H\text{-}3,COO}$, измеренных с помощью 2D эксперимента ^1H-^{13}C HSQMBC [18, 19]. Величина константы составляет для *E*-изомера 10.5 Гц, для *Z*-изомера 5.0 Гц, что подтверждается литературными данными [21]. Измеренная таким же методом для азлактона **2** константа $^3J_{H,CO}$ = 5.2 Гц указывает на *Z*-конфигурацию соединения, что соответствует ранее опубликованным данным [22] о строении полученных различными методами азлактонов.

По данным РСА, соединение *Z*-**3** кристаллизуется из ацетона в центросимметричной пространственной группе моноклинной системы в виде трёх кристаллографически независимых молекул. Общий вид одной из молекул и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов приводится на рис. 1, номера атомов оставшихся молекул несут дополнительный буквенный индекс A и B.

Общие геометрические параметры молекул (основные длины связей и валентные углы) близки (табл. 1), основные различия связаны с конформационной подвижностью, в частности, с изменением торсионного угла фенильного заместителя относительно амидного фрагмента (рис. 2).

Основной структурной особенностью молекул *Z*-**3** является сохранение практически плоского структурного фрагмента коричной кислоты, даже ценой серьезного увеличения валентного угла C(2)–C(3)–C(4) при двойной связи C(2) –C(3) до величины 132(1)°, связанного с неблагоприятным стерическим взаимодействием между фенильным заместителем при двойной связи и амидным фрагментом. При этом сам амидный фрагмент развёрнут под большим углом к плоскости двойной C–C-связи и практически исключён из системы

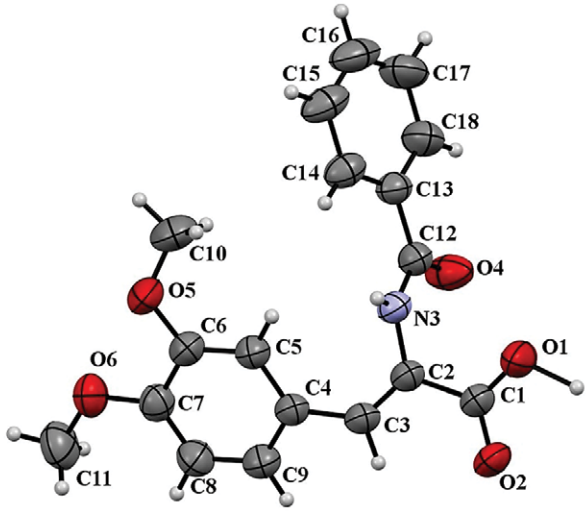


Рис. 1. Кислота *Z*-**3** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности по данным РСА

сопряжения, что приводит к снижению интенсивности окраски *Z*-изомера, который представляет собой бесцветный порошок, по сравнению с окрашенным в желтый цвет кристаллическим *E*-изомером. Структурной особенностью упаковки молекул в кристалле является наличие системы межмолекулярных водородных связей. При этом карбоксильные группы оказываются связаны в межмолекулярные димеры, а амидные фрагменты образуют цепи за счет ММВС типа NH···O.

Для восстановления полученной смеси *Z*- и *E*-изомеров бензамидокоричной кислоты **3** использовали амальгаму Na, которая обладает необходимой селективностью, восстанавливая только C=C связь. Однако, хорошего выхода **4** (74%, методика *в*) удалось достичь только с 2-кратным количеством амальгамы Na (2.5 моль Na на 1 моль кислоты **3**), по сравнению с используемым для восстановления **3** в работе [20].

В связи с опасностью работы с металлическими натрием и ртутью, восстановление проводили с помощью сплава Ренея, который существенно дешевле Rh и Pd катализаторов [13, 14, 23]. Восстановление осуществляли, добавляя сплав Ренея к нагретому до 90°C раствору кислоты **3** в щелочи (методика *г*). Выход бензамидопропановой кислоты **4** при этом составил 87%, что существенно превосходит результат, полученный при восстановлении амальгамой натрия.

Сплав Ренея играет в реакции гидрирования двоякую роль, являясь катализатором за счет образования губчатого никеля, и восстановителем, из-за выделения водорода при растворении алюминия. Поэтому, с целью снижения количества катализатора, была предпринята попытка использования катализатора – никеля Ренея совместно с другими источниками водорода, в роли которых выступали порошкообразные Al или Zn. При этом выходы целевой кислоты **4** (методики *д*, *е*) составили 84 и 89% соответственно.

Поскольку никель Ренея плохо хранится, со временем теряя свою каталитическую активность, а также является пирофорным веществом, с целью дальнейшей оптимизации процесса восстановления были осуществлены эксперименты, в которых вместо свежеприготовленного никеля Ренея использовали сплав Ренея, однако в меньших количествах (5 мол. % в пересчете на Ni). Взаимодействуя с раствором NaOH, сплав Ренея генерировал каталитически активный никель Ренея, а в качестве восстановителя использовали порошки Al или Zn. В этом случае нет необходимости в утилизации от-

Таблица 1. Избранные геометрические параметры молекул *Z*-**3** в кристалле

Связь (Å)/угол (°)	Молекула 1	Молекула 2 (A)	Молекула 3 (B)
C1–C2	1.491(3)	1.470(3)	1.477(3)
C2–C3	1.335(3)	1.339(3)	1.337(3)
N3–C2	1.429(2)	1.425(3)	1.427(2)
N3–C12	1.337(2)	1.351(2)	1.340(3)
O4–C12	1.230(2)	1.220(2)	1.233(2)
O2–C1	1.254(2)	1.297(2)	1.254(2)
O1–C1	1.272(2)	1.243(2)	1.275(2)
C2–C3–C4	132.26(18)	132.23(19)	131.10(17)
C12–N3–C2–C3	–101.3(2)	67.5(3)	95.9(2)
C14–C13–C12–N3	–11.2(3)	–5.4(3)	125.0(2)

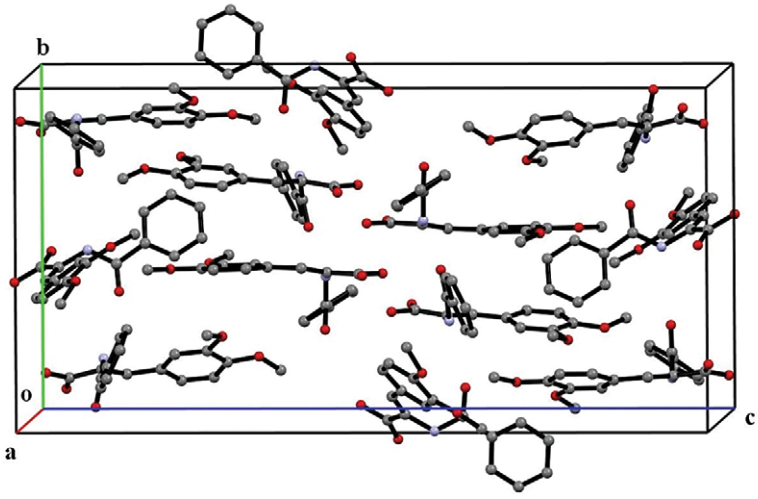


Рис. 2. Элементарная ячейка кристалла соединения *Z*-**3** (атомы водорода не приводятся)

Таблица 2. Водородные связи в кристалле соединения *Z*-**3** с параметрами H···A < r(A) + 2 Å и <DHA > 110°

D–H	d(D–H)	d(H···A)	<DHA	d(D···A)	A
N3–H3	0.78(2)	2.18(2)	156(2)	2.909(2)	O4A
N3B–H3B	0.84(2)	2.03(2)	161(2)	2.842(2)	O4 [–x, –y + 1, -z + 1]
N3A–H3AA	0.89(3)	2.56(3)	164(2)	3.420(2)	O4B [–x, –y + 2, –z + 1]
O2A–H2A	1.10(4)	1.56(4)	166(2)	2.641(2)	O1A [–x, –y + 2, –z + 1]
O1B–H1B	1.01(4)	1.62(4)	173(2)	2.625(2)	O2
O2B–H2B	1.35(6)	1.37(6)	156(2)	2.655(2)	O1
O2B–H2B	1.35(6)	2.54(6)	117(2)	3.368(2)	O2

работанного катализатора, поскольку небольшое количество никеля быстро растворяется в избытке соляной кислоты. Выходы целевой кислоты **4** (методики *ж*, *з*) составили 79 и 88% при восстановлении с помощью Al или Zn соответственно.

Гидролиз азлактона **2** до кислоты **3** и ее дальнейшее восстановление проводились в щелочной среде, поэтому далее, для сокращения времени работы и снижения потерь при выделении продуктов эти две стадии были объединены в одну. Восстановление проводилось сразу после гидролиза в водной щелочи при комнатной температуре согласно методикам *в*'– *з*'. В результате объединения стадий гидролиза и восстановления удалось увеличить общий выход кислоты **4** для всех использованных восстановителей (табл. 3).

На основании представленных в табл. 3 данных можно заключить, что наиболее эффективными восстановителями являются сплав Ренея (методика *г*') а также комбинации никеля Ренея или сплава Ренея и цинка (методики *е*' и *з*' соответственно).

На последней стадии синтеза 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты **5** необходимо удалить бензоильную и метильные защитные группы в *о*-катехиновом фрагменте кислоты **4**. В связи с тем, что простые эфиры фенолов гидролизуются значительно труднее амидов кислот, для полного удаления защитных групп необходимо использование более жестких условий. Ранее одновременное удаление двух метильных и одной бензоильной группы на аналогичных ДОФА субстратах не проводилось, а для удаления одной метильной группы и бензоильного либо ацетильного фрагмента использовали нагревание с концентрированной HCl под давлением [14], либо нагревание [18] с концентрированной HBr в течение 5 ч соответственно.

В ходе работы обнаружено, что удалить защитные группы с бензамидопропановой кислоты **4**

Таблица 3. Получение кислоты **4** из азлактона **2** в различных условиях

Использованный восстановитель	Выход соединения **4**, % (методика получения)	
	С выделением кислоты **3**	Без выделения кислоты **3** (*in situ*)
Амальгама натрия	65 (*в*)	82 (*в'*)
Сплав Ренея	77 (*г*)	90 (*г'*)
Алюминий, никель Ренея	74 (*д*)	85 (*д'*)
Цинк, никель Ренея	78 (*е*)	88 (*е'*)
Алюминий, сплав Ренея	70 (*ж*)	82 (*ж'*)
Цинк, сплав Ренея	77 (*з*)	87 (*з'*)

можно кипячением в избытке концентрированной HBr в течение 10 ч. Для выделения цвиттерионной формы ДОФА из полученного гидробромида, его растворяли в небольшом количестве воды и обрабатывали водным раствором $NaHCO_3$. При этом целевое соединение получали с выходом 62%. Однако, при использовании водного раствора аммиака вместо $NaHCO_3$, выход 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты **5** удалось увеличить до 80%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AVANCE-500. Химические сдвиги ^{1}H измерены от внутреннего стандарта $SiMe_4$, сдвиги ^{13}C — относительно сигнала растворителя ДМСО-d_6 δ_C = 39.5 м.д. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C проведено на основании гетероядерных корреляционных экспериментов 2D ^{1}H–^{13}C HSQC и ^{1}H–^{13}C HMBC. Конфигурация двойной связи в соединениях **2** и **3** определена с помощью экспериментов 2D ^{1}H–^{1}H NOESY и ^{1}H–^{13}C HSQMBC [24, 25]. ИК спектры получены на спектрометре Nicolet 6700 с использованием приставки НПВО с кристаллом алмаза в диапазоне 400–4000 см$^{-1}$. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer CHN PE 2400. Рентгеноструктурное исследование проведено на автоматическом 4-х кружном дифрактометре с CCD-детектором «Xcalibur 3» по стандартной процедуре (MoK_α-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование с шагом 1° при T= 295(2) K). Введена эмпирическая поправка на поглощение. Структура определена методом «скачущих зарядов» по программе Superflip [26] и уточнена по программе ShelXL [27] полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода С-Н связей помещены в геометрически рассчитанные положения, протоны NH- и OH-групп уточнены независимо в изотропном приближении. Все расчеты проведены в программной оболочке Olex [28]. Температуры плавления полученных веществ измерены на столике Stuart SMP-3. Дистиллированную воду для промывания и приготовления растворов получали с помощью электрического дистиллятора ДЭ-4 ТЗМОИ (АО «Тюменский завод медицинского оборудования и инструментов»).

Коммерчески доступные б/в ацетат натрия, 3,4-диметоксибензальдегид, соляную кислоту, гидрокарбонат натрия, водный раствор аммиака, натрий, безводный карбонат калия, гидроксид натрия, сплав Ренея, бромистоводородную кислоту вводили в реакции без дополнительной очистки. Бензоилглицин получали по методике, описанной в работе [29], выход 51%, т.пл. 188–190°C (187°C [29]). Амальгаму натрия получали по методике [30].

(*Z*)-4-(3,4-Диметоксибензилиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-он (2). Смесь 1 г (6.02 ммоль) 3,4-диметоксибензальдегида, 1.26 г (7.03 ммоль) бензоилглицина, 0.62 г (7.56 ммоль) безводного ацетата натрия и 2.7 мл уксусного ангидрида перемешивали 3 ч при 110°C. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 40 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 20 мл воды и высушивали при пониженном давлении. Выход 1.54 г (83%). Желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 152-153°C (AcOH) (151-152°C [20]). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3091 (ArH), 3047 ($CHsp^2$), 2842 (CH_3), 1783 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.86 с (3H, 3'–OC$\underline{H}_3$), 3.87 с (3H, 4'-O C$\underline{H}_3$), 7.10 д (1H, H-5', *J* 8.4 Гц), 7.28 с (1H, H-3), 7.62 т (2H, H*m*, *J* 7.7 Гц), 7.70 т (1H, H*p*, *J* 7.4 Гц), 7.78 д.д (1H, H-6', *J* 8.4, 1.6 Гц), 8.07 д.д (2H, H*o*, *J* 7.5, 1.4 Гц), 8.12 д (1H, H-2', *J* 1.6 Гц). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ,

м.д.: 55.35, 55.62, 111.62, 114.17, 125.23, 126.24, 127.58, 127.60, 129.26, 130.45, 131.51, 133.27, 148.68, 151.90, 161.67, 166.97. Найдено, %: C 69.63; H 4.67; N 4.63. $C_{18}H_{15}NO_4$. Вычислено, %: C 69.89; H 4.89; N 4.53.

2-Бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловая кислота (3) (смесь *E*- и *Z*-изомеров). *Методика а. Гидролиз с использованием карбоната калия в водном ацетоне.* Смесь 1 г (3.23 ммоль) 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она **2,** 12.4 мл 10%-ного водного раствора K_2CO_3 и 2.5 мл ацетона кипятили 12 ч. Затем полученный раствор выливали в смесь 12.4 мл 10%-ной соляной кислоты и 6 г льда и выдерживали 12 ч при 4°C. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 1.01 г (95%).

Методика б. Гидролиз с использованием гидроксида натрия. К раствору 0.13 г (3.25 ммоль) NaOH в 10 мл воды добавляли 1 г (3.23 ммоль) 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она **2** и перемешивали в течение 7 сут при комнатной температуре. Полученный раствор подкисляли соляной кислотой 1 : 1 до pH 1–2 и охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 0.93 г (88%).

(*E*)-2-Бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловая кислота (*E*-3). Выход 0.68 г 64%. Светло-желтые кристаллы, т.пл. 212–214°C (из AcOH) (206-207°C [31]). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3286 (NH), 3239 (OH), 3054 ($CHsp^2$), 3008 (ArH), 2836 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.75 с (3H, 3'-OC$\underline{H}_3$), 3.77 с (3H, 4'-OC$\underline{H}_3$), 6.65 с (1H, H-3), 6.93 м (2H, H-5', H-6'), 7.04 с (1H, H-2'), 7.53 т (2H, H*m*, *J* 7.5 Гц), 7.60 т (1H, H*p*, *J* 7.3 Гц), 7.95 д.д (2H, H*o*, *J* 7.9, 1.0 Гц), 10.30 с (1H, NH), 12.66 уш.с (1H, COOH). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 55.37, 55.49, 111.51, 112.01, 121.55, 122.13, 124.94, 126.93, 127.66, 128.53, 131.88, 133.27, 148.22, 148.59, 164.87, 166.25. Найдено, %: C 66.13; H 4.94; N 4.0. $C_{18}H_{17}NO_5$. Вычислено, %: C 66.05; H 5.23; N 4.28.

(Z)-2-Бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловая кислота (*Z*-3). Выход 0.72 г, 68%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 198–200°C (из AcOH – H_2O 5:1) (196–198°C [20]). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3517 (OH), 3448 (NH), 3057 ($CHsp^2$), 3010 (ArH), 2840 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.59 с (3H, 3'-OC$\underline{H}_3$), 3.76 с (3H, 4'-OC$\underline{H}_3$), 6.98 д (1H, H-5', *J* 8.5 Гц), 7.27 д.д (1H, H-6', *J* 8.5, 1.9 Гц), 7.36 д (1H, H-2', *J* 1.9 Гц), 7.48 с (1H, H-3), 7.53 т (2H, H*m*, *J* 7.5 Гц), 7.60 т (1H, H*p*, *J* 7.3 Гц), 8.03 м (2H, H*o*), 9.89 с (1H, NH), 12.66 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 55.12, 55.51, 111.53, 112.79, 123.95, 124.94, 126.31, 127.58, 128.46, 131.77, 133.61, 133.90, 148.29, 149.98, 165.83, 166.58. Найдено, %: C 66.05; H 5.17; N 4.43. $C_{18}H_{17}NO_5$. Вычислено, %: C 66.05; H 5.23; N 4.28. Основные кристаллографические параметры соединения *Z*-**3**: кристалл моноклинный, пр.гр. $P\,2_1/c$, a = 11.6537(4) Å, b = 14.5951(6) Å, c = 29.0758(10) Å, β = 92.739(3)°, V = 4939.7(3) $Å^3$, Z = 12, μ = 0.097 $мм^{-1}$. На углах 4.48° < 2θ < 58.26° собрано 22844 отражения, из них независимых 12821 (R_{int} = 0.0224). Окончательные параметры уточнения: R_1 = 0.1080, wR_2 = 0.1930 (по всем отражениям), R_1 = 0.0559, wR_2 = 0.1524 (по отражениям с I > 2σ(I)) при факторе добротности GooF = = 1.006. Пики остаточной электронной плотности 0.19/–0.18 $ē Å^{-3}$. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения *Z*-**3** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2084374).

D,L-3-(3,4-Диметоксифенил)-2-бензамидопропановая кислота (4). *Методика в. Восстановление кислоты 3 амальгамой натрия.* В 10 мл воды суспендировали 1 г (3.06 ммоль) 2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты **3**, охлаждали до 0°C и добавляли при перемешивании 5.85 г 3%-ной амальгамы натрия в три порции с интервалами в 15 минут. Через 15 минут после добавления последней порции смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 30 минут. Ртуть отфильтровывали через бумажный фильтр и промывали водой. Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли при перемешивании 0.8 мл 20%-ной HCl. Полученный раствор выдерживали при 8°C в течение 12 ч. Затем образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 0.75 г (74%). Бесцветный мелкокристаллический порошок, т.пл. 185°C (AcOH) (182–184°C [20]). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3307 (NH), 3058 (OH), 3001 (ArH), 2831 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.59 с (3H, 4'-OC$\underline{H}_3$), 3.69 д (2H, H-3 *J* 3.1 Гц), 3.76 с (3H, 3'-OC$\underline{H}_3$), 4.58 т (1H, H-2, *J* 3.1 Гц), 6.98 д (1H, H-5', *J* 8.7 Гц), 7.26 д.д (1H, H-6', *J* 8.7, 1.7 Гц), 7.35 д (1H, H-2', *J* 1.7 Гц), 7.52 т (2H, H*m*, *J* 7.3 Гц), 7.60 т (1H, H*p*, *J* 7.3 Гц), 8.01 д (2H, H*o*, *J* 7.3 Гц), 9.88 с (1H, NH), 12.61 уш.с (1H, COOH). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 35.83, 54.43, 55.29, 55.38, 111.63, 112.99, 121.03, 127.32, 128.23, 130.49, 131.36, 133.93, 147.36, 148.36, 166.28, 173.26. Найдено, %: C 65.60; H 5.83; N 4.32. $C_{18}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: C 65.64; H 5.82; N 4.25.

Методика в'. Гидролиз и восстановление in situ азлактона 2 амальгамой натрия. К раствору 0.13 г (3.24 ммоль) NaOH в 10 мл воды добавляли 1 г

(3.23 ммоль) 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-она **2** и перемешивали при комнатной температуре до растворения. Полученный раствор охлаждали до 0°C и использовали для восстановления по методике *в*. Выход 0.87 г (82%).

*Методика г. Восстановление кислоты **3** сплавом Ренея.* К 30 мл 5%-ного водного раствора NaOH добавляли 1 г (3.05 ммоль) 2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты **3** и перемешивали до полного растворения. Затем раствор нагревали до 90°C, нагрев прекращали и медленно добавляли при перемешивании 1.37 г сплава Ренея. По окончании выделения водорода смесь отфильтровывали, осадок промывали 5%-ным водным раствором NaOH. Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли 13 мл концентрированной HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 0.88 г (87%).

*Методика г'. Гидролиз и восстановление in situ азлактона **2** сплавом Ренея.* К 35 мл 5%-ного водного раствора NaOH добавляли 1 г (3.23 ммоль) 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-она **2** и перемешивали 7 суток при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали до 90°C и использовали для восстановления по методике *г*, вводя в реакцию 1.45 г сплава Ренея и 14 мл концентрированной HCl для подкисления. Выход 0.96 г (90%).

*Общая методика восстановления кислоты **3** д-з.* К 30 мл 5%-ного водного раствора NaOH добавляли 1 г (3.05 ммоль) 2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты **3** и перемешивали до полного растворения. Раствор нагревали до 90°C, нагрев прекращали, добавляли катализатор, а затем небольшими порциями при перемешивании порошок металла. По окончании выделения водорода смесь отфильтровывали, осадок промывали 5%-ным водным раствором NaOH. Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли 13 мл концентрированной HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали.

Вариант д. Катализатор: никель Ренея, 0.68 г (380% мольн.). Металл: алюминий, 0.55 г (20.3 ммоль). Выход 0.85 г (84%).

Вариант е. Катализатор: никель Ренея (380% мольн.), 0.68 г. Металл: цинк, 1 г (15 ммоль). Выход 0.90 г (89%).

Вариант ж. Катализатор: сплав Ренея (5% мольн.), 0.02 г. Металл: алюминий, 0.55 г (20.3 ммоль). Выход 0.80 г (79%).

Вариант з. Катализатор: сплав Ренея (5% мольн.), 0.02 г. Металл: цинк, 1 г (15 ммоль). Выход 0.89 г (88%).

*Общая методика восстановления азлактона **2** д'- з'.* К 35 мл 5%-ного водного раствора NaOH добавляли 1 г (3.23 ммоль) 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-она **2** и перемешивали 7 суток при комнатной температуре. Затем полученный раствор нагревали до 90°C и использовали для восстановления по методике *д*, вводя в реакцию указанные ниже реагенты и 14 мл концентрированной HCl для подкисления.

Вариант д'. Катализатор: никель Ренея, 0.72 г (380 мол. %). Металл: алюминий, 0.58 г (21.5 ммоль). Выход 0.90 г (85%).

Вариант е'. Катализатор: никель Ренея, 0.72 г (380 мол. %). Металл: цинк, 1.1 г (16.8 ммоль). Выход 0.93 г (88%).

Вариант ж'. Катализатор: сплав Ренея, 0.02 г (5 мол. %). Металл: алюминий, 0.58 г (21.5 ммоль). Выход 0.87 г (82%).

Вариант з'. Катализатор: сплав Ренея, 0.02 г (5 мол. %). Металл: цинк, 1.1 г (16.8 ммоль). Выход 0.93 г (87%).

D,L-2-Амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановая кислота (5). Смесь 1 г (3.04 ммоль) D,L-3-(3,4-диметоксифенил)-2-бензамидопропановой кислоты **4** и 4 мл концентрированной HBr кипятили с обратным холодильником в инертной атмосфере 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, выделившуюся бензойную кислоту отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный твердый остаток растворяли в 10 мл воды и добавляли 0.5 мл 22%-ного водного раствора аммиака до pH 4.5 и охлаждали раствор до 0°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 0.48 г (80%). Бежевый порошок, т.пл. (с разл.) = 270°C (271–272°C [32]). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3400 (OH), 3062 (ArH), 1650 (COO^-), 1527 (NH_3^+). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.82 д.д (1H, H-3B, *J* 14.1, 7.8 Гц), 3.02 д.д (1H, H-3A, *J* 14.1, 4.1 Гц), 3.66 м (1H, H-2), 6.54 д (1H, H-5', *J* 7.2 Гц), 6.68-6.73 м (2H, H-2', H-6'), 6.90-9.75 уш.с, (5H, 2*OH, NH_2, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 36.18, 55.52, 115.46, 116.69, 119.93, 127.65, 144.03, 145.11, 169.95. Найдено, %: C 54.87; H 5.55; N 7.15. $C_9H_{11}NO_4$. Вычислено, %: C 54.82; H 5.62; N 7.10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан удобный и эффективный препаративный метод синтеза 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты из коммерчески доступных и устойчивых соединений, который может быть реализован в три стадии на стандартном как лабораторном, так и промышленном оборудовании с общим выходом 59%. Установлено,

что гидролиз 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она и его восстановление до 2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)пропановой кислоты сплавом Ренея могут быть осуществлены в одну стадию с выходом 90%. При гидролизе 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она с выходом 68% выделена (*Z*)-2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловая кислота, существующая в твердом виде по данным рентгеноструктурного анализа в виде Z-изомера, а в растворе ДМСО-d_6 в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 82:18.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания на 2023 год (тема № гос. рег. АААА-А19-119011790132-7) с использованием оборудования центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Барабанов Михаил Александрович,
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5850-8443

Мартьянов Георгий Сергеевич,
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-1152-0317

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

Ежикова Марина Александровна,
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5689-5569

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

Пестов Александр Викторович,
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4270-3041

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oxford A.E., Raper H.S. *J. Chem. Soc*. **1927**, 417–422. doi 10.1039/JR9270000417
2. Barabanov M.A., Martyanov G.S., Pestov A.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2021**, *57*, 417–419. doi 10.1007/s10593-021-02918-2
3. Solano F. *New Journal of Science*. **2014**, 1–28. doi 10.1155/2014/498276
4. Dorszewska J., Prendecki M., Lianeri M., Kozubski W. *Current Genomics*. **2014**, *15*, 11–17. doi 10.2174/1389202914666131210213042
5. Жеребин Ю.М., Сава В.М., Колесник А.А., Богатский А.В. *Доклады АН СССР*. **1982**, *262*, 112–115.
6. Van de Klundert M.A.A., Zaaijer H.L., Kootstra N.A. *Journal of Viral Hepatitis*. **2015**, *23*, 191–201. doi 10.1111/jvh.12479
7. Sechi M., Casu F., Campesi I., Fiori S., Mariani A. *Molecules*. **2006**, *11*, 968–977. doi 10.3390/11120968
8. Reichl E., Ertl M., Knör G. *Eur. J. Org. Chem*. **2020**, *20*, 3077–3080. doi 10.1002/ejoc.202000357
9. Wei Y.-X., Wei C.-M., Li S., Zou Y. *ACS Sustain. Chem. Eng*. **2020**, *8*, 12277–12285. doi 10.1021/acssuschemeng.0c04186
10. Min K., Kathavarayan T., Park K., Yoo Y. *J. Mol. Catal. B Enzym*. **2013**, *90*, 87–90. doi 10.1016/j.molcatb.2013.01.027
11. Mahmoud D.A.R., El Bendary M.A. *World J. Microbiol. Biotechnol*. **2010**, *27*, 39–46. doi 10.1007/s11274-010-0424-5
12. Min K., Park K., Park D.-H., Yoo Y. *J. Appl. Microbiol. Biotechnol*. **2015**, *99*, 575–584. doi 10.1007/s00253-014-6215-4
13. Knowles W.S. *Acc. Chem. Res*. **1983**, *16,* 106–112. doi 10.1021/ar00087a006
14. Knowles W.S., Sabacky M.J. Vineyard B.D. Пат. 4005127 (**1975**). США. *C.A*. **1977**, *86*, 190463
15. Valdes R.H., Puzer L., Gomes M.J., Marques C.E.S.J., Aranda D.A.G., Bastos M.L., Gemal A.L., Antunes O.A.C. *Catal. Commun*. **2004**, *5*, 63–634. doi 10.1016/j.catcom.2004.07.018
16. Coelho F., Ullah H., Ferreira A., Bendassolli J., Rodrigues M., Formiga A. *Synthesis*. **2014**, *47*, 113–123. doi 10.1055/s-0034-1379168
17. Fu H., Li P., Wang Z., Li X., Dai Q., Hu C. *Org. Biomol. Chem*. **2020**, *18*, 4439–4446. doi 10.1039/D0OB00677G
18. Li T., Li X. *Green Chem*. **2014**, *16*, 4241–4256. doi 10.1039/C4GC00565A
19. Devasia G.M., Shafi P.M. *Indian J. Chem. B*. **1986**, *25B*, 204; *Chem. Abstrs*. **1986**, *105*, 134304
20. Butterick J., Unrau A. *Canadian Journal of Chemistry* **1974**, *52*, 2873–2879. doi 10.1139/v74-418
21. Прокофьев Е.П., Карпейская Е.И., Чельцова Г.В., Данциг Т.Б. *Изв. АН. Сер. хим*. **1980**, *29*, 823–829. [Prokof'ev E. P., Karpeiskaya E. I., Chel'tsova G. V., Dantsig T. B., *Russ Chem Bull*, **1980**, *29*, 576–582.] doi 10.1007/BF00961606

22. Carpy A.J.M., Haasbroek P.P., Oliver D.W., *Med. Chem. Res*. **2004**, *13*, 565–577. doi 10.1007/s00044-004-0102-y

23. Tolstikov A.G., Karpyshev N.N., Tolstikova O.V., Khlebnikova T.B., Salnikov G.E., Mamatyuk V. I., Gatilov Yu. V., Bagryanskaya I. Yu. *Russ. J. Org. Chem*. **2010**, *33*, 1134–1148. doi 10.1023/A:1013144431609

24. Williamson R.T., Márquez B.L., Gerwick W.H., Kövér K. E. *Magn. Reson. Chem*. **2000**, *38*, 265; Chem. Abstrs. 2000, 133, 101574

25. Márquez B.L., Gerwick W.H., Williamson R.T. *Magn. Reson. Chem*. **2001**, *39*, 49 –530. doi 10.1002/mrc.902

26. Palatinus L., Chapuis G., *J. Appl. Cryst*. **2007**, *40*, 786–790. doi 10.1107/S0021889807029238

27. Sheldrick G.M. *Acta Cryst*. **2008**, *A64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930

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

29. Mesaik M.A., Rahat S., Khan K.M., Zia-Ullah, Choudhary M.I., Murad S., Ismail Z., Atta-ur-Rahmanb, Ahmad A. Bioorg. *Med. Chem*. **2004**, *12*, 2049–2057. doi 10.1016/j.bmc.2004.02.034

30. Вульфсон Н.С. *Препаративная органическая химия*. М.: ГХИ, **1954**, 491

31. Gensler W.J., Healy E.M., Onshuus I., Bluhm A.L. *Journal of the American Chemical Society*. **1956**, *78*, 1713–1716. doi:10.1021/ja01589a063

32. Хейльброн И., Бэнбури Г.М. *Словарь органических соединений*. М.: Издательство иностранной литературы, **1949**, 851.

Synthesis of D,L-2-Amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic Acid

M. A. Barabanov[a, *], G. S. Martyanov[a], M. I. Kodess[a], M. A. Ezhikova[a], P. A. Slepukhin[a], and A. V. Pestov[a, b]

[a]Postovsky Institute of Organic Synthesis UB RAS, 620108, Russia, Ekaterinburg, S. ul. Kovalevskoy, 22
[b]Ural Federal University, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira,19
**e-mail: flimsey@mail.ru*

Received November 15, 2023; revised November 26, 2023; accepted November 28, 2023

A method for the synthesis of 2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid, a racemic form of the antiparkinsonian drug levodopa and a biosynthetic precursor of melanins, has been developed. This amino acid is obtained in three steps with total yield of 59%, which exceeds previously published data. At the first step, the condensation of 3,4-dimethoxybenzaldehyde with benzoylglycine produced azlactone with 83% yield, followed by hydrolysis and reduction by Raney alloy in an alkaline solution, carried out in one step gave 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-benzoylamineopropanoic acid with 90% yield. Further removal of the protective groups with hydrobromic acid followed by treatment with an aqueous ammonia solution resulted in 2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid with 80% yield. The structure of all compounds obtained was confirmed by NMR and IR spectroscopy and elemental analysis. The X-ray diffraction analysis data of (Z)-2-benzamido-3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylic acid - an intermediate in the synthesis of DOPA has been provided for the first time in this paper.

Keywords: DOPA, dioxyphenylalanine, melanins, parkinsonism, azlacton, hydrogenation, Raney nickel