

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 60
номер 10
2024



НАУКА
— 1727 —



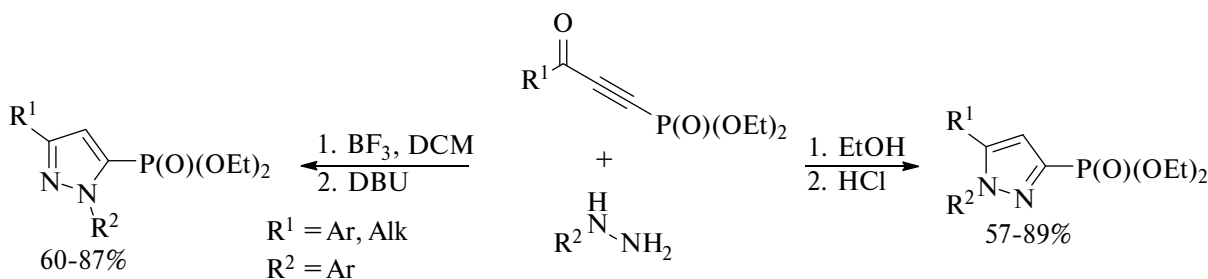
СОДЕРЖАНИЕ

Том 60, номер 10, 2024

Селективный синтез пиразол-3-ил- и пиразол-5-илфосфонатов

Митрофанов А.Ю., Девнозашвили Д.Н., Белецкая И.П.

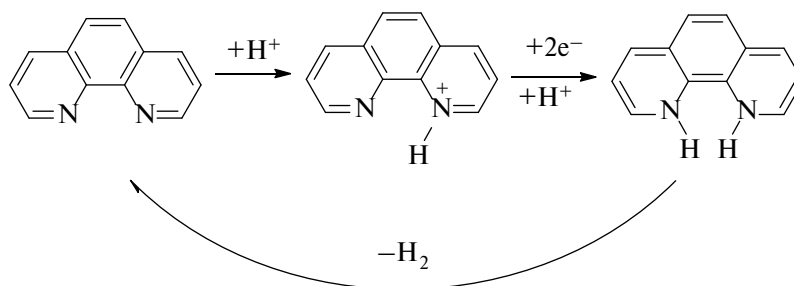
1007



1-Гидро- и 1,10-дигидро-1,10-фенантролиния перхлораты в реакции электрокаталитического получения молекулярного водорода

Юдина А.Д., Бойкова Т.В., Ганц О.Ю., Климаева Л.А., Улякина Ю.В., Бурмистрова А.А., Карпунина Т.О., Окина Е.В.

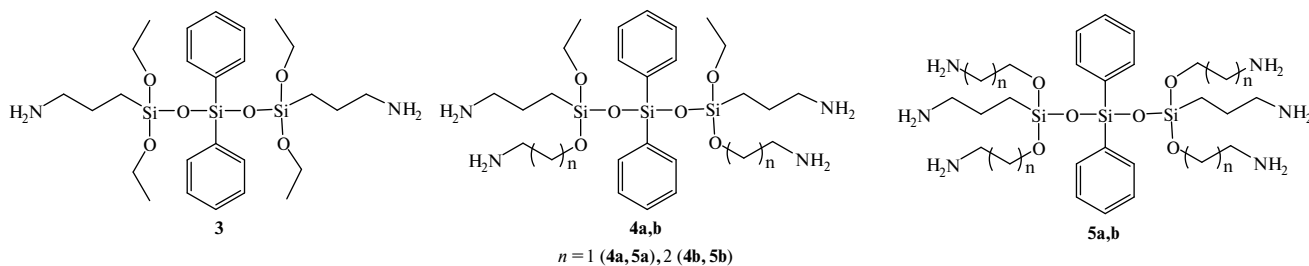
1017

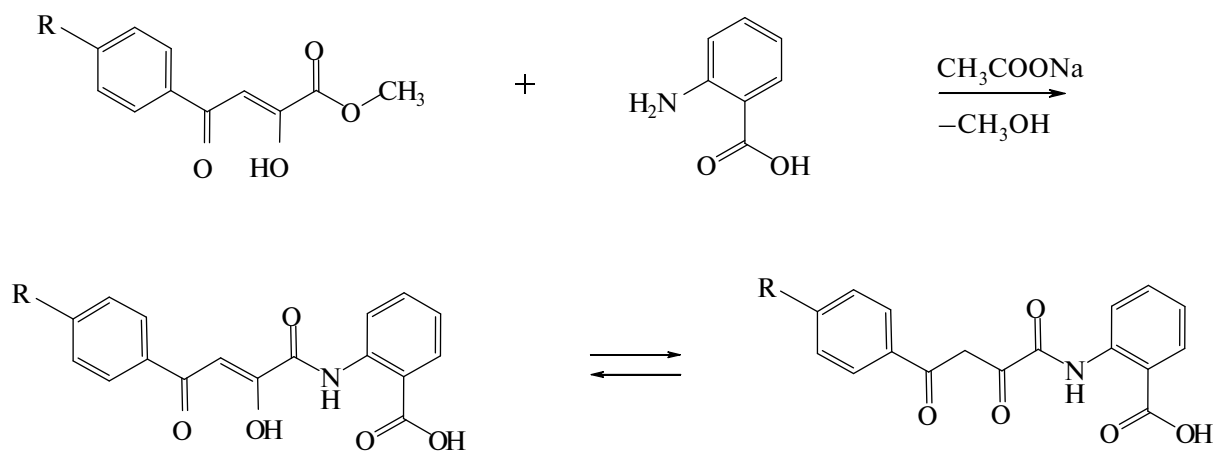
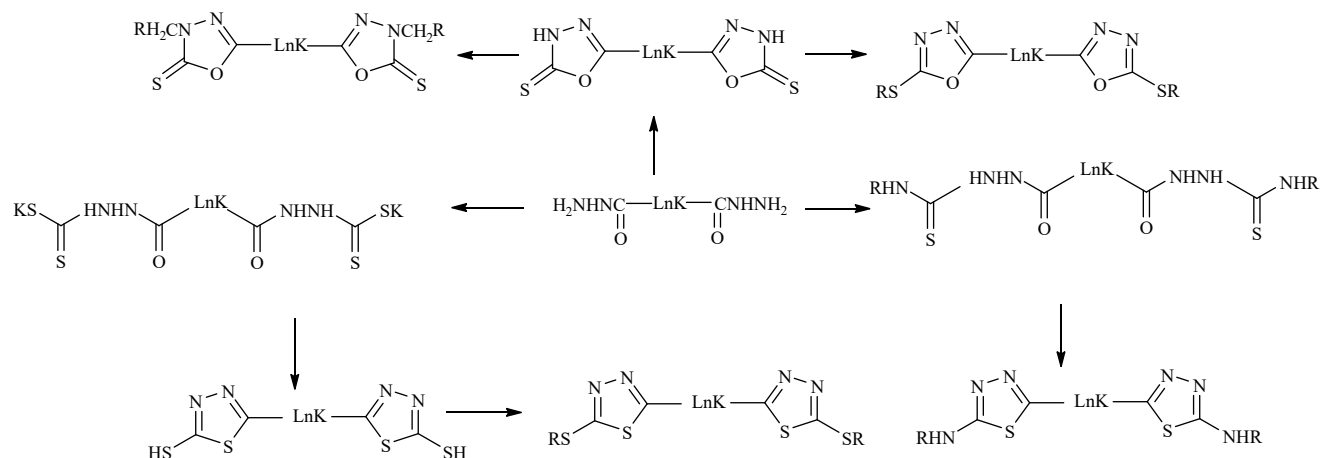


Синтез новых 3-аминопропил(ω-аминоалкокси)трисилоксанов

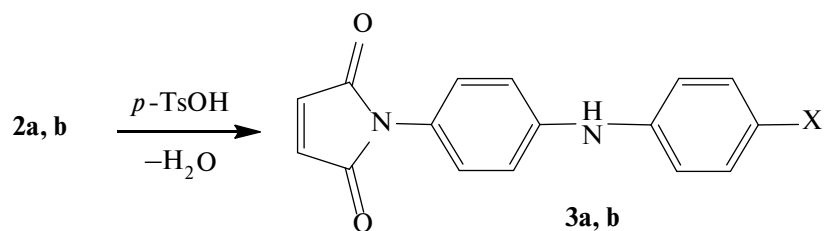
Васильев А.Б., Лукин А.В., Иванова К.Ю., Кузьмин М.В., Колямишин О.А., Митрасов Ю.Н.

1025

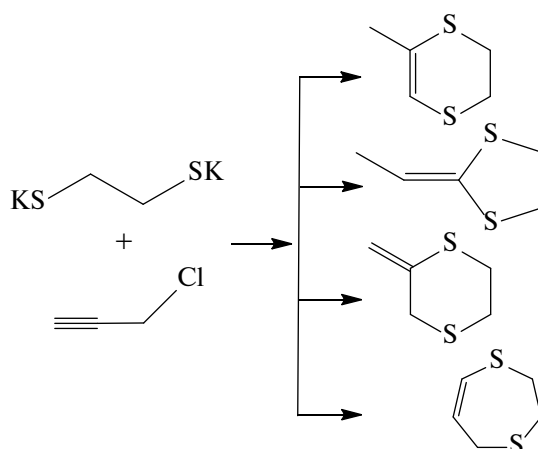
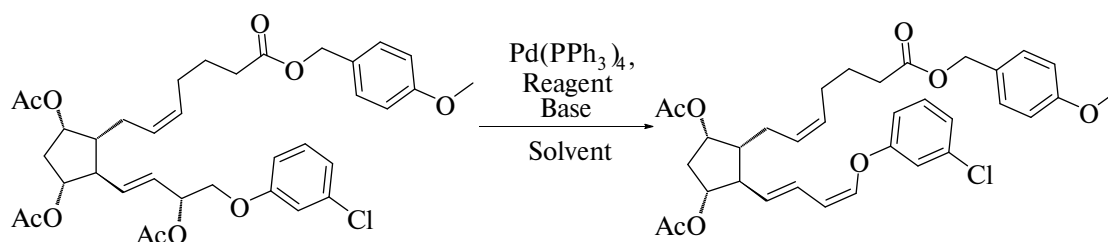




$\text{R} = \text{H}$ (1a), F (1b), Cl (1c), EtO (1d), Me (1e), Br (1f), MeO (1g).



X = H (a), CH₃O (b).

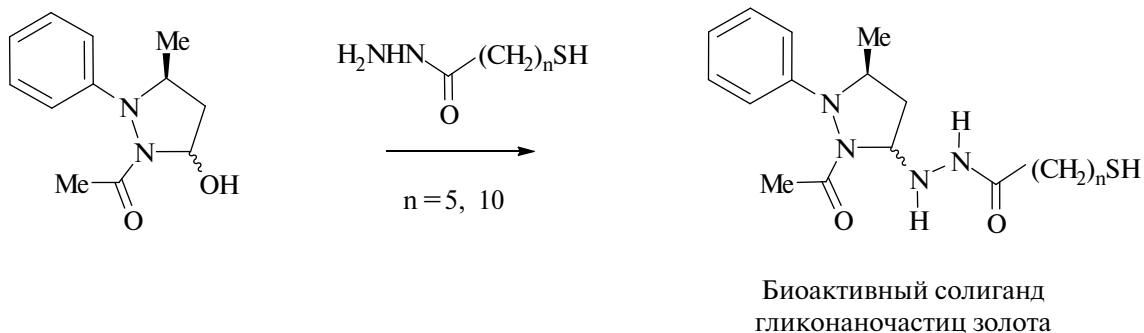


КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Взаимодействие 5-гидроксипиразолидина с тиолсодержащими гидразидами как метод синтеза биологически активных лигандов гликонаночастиц золота

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

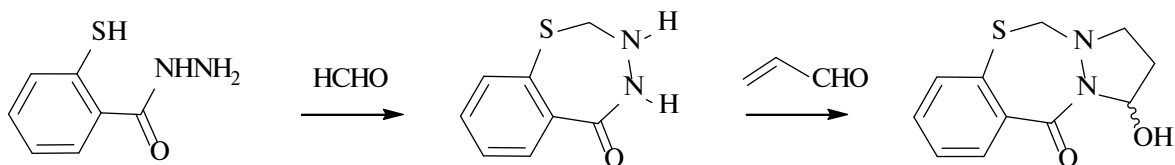
1070



Простой метод синтеза производных пиразоло[1,2-с]бензо-1,3,4-тиадиазепина на основе формальдегида, акролеина и гидразида 2-меркаптобензойной кислоты

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

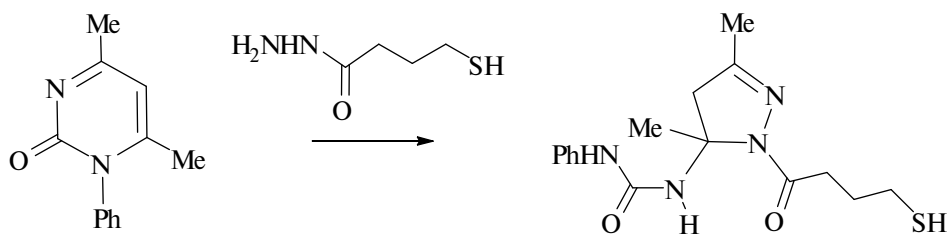
1074

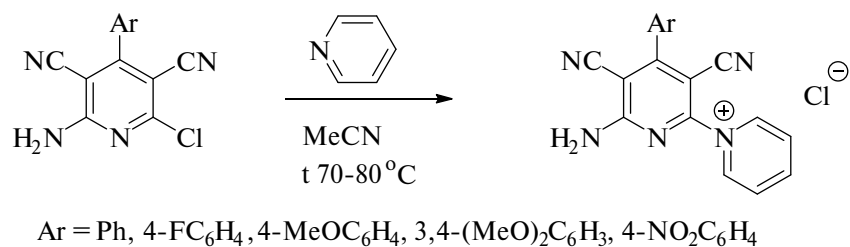


Применение процесса ANRORC для направленного синтеза производного 5-уреидо-2-пиразолина как биологически активного лиганда гликонаночастиц золота

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

1078





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Андреева В.В.	1082	Ершов А.Ю.	1074	Мартыненко А.А.	1070
Батыренко А.А.	1070	Ершов А.Ю.	1078	Мартыненко А.А.	1074
Батыренко А.А.	1074	Ершов О.В.	1082	Мартыненко А.А.	1078
Батыренко А.А.	1078	Ершова А.И.	1082	Митрасов Ю.Н.	1025
Белецкая И.П.	1007	Загитов В.В.	1048	Митрасов Ю.Н.	1043
Бобровская О.В.	1036	Иванова К.Ю.	1025	Митрофанов А.Ю.	1007
Бойкова Т.В.	1017	Карпов С.В.	1082	Мифтахов М.С.	1048
Буниатян Ж.М.	1030	Карпунина Т.О.	1017	Мокрушин И.Г.	1036
Бурмистрова А.А.	1017	Климаева Л.А.	1017	Назарец О.В.	1036
Васильев А.Б.	1025	Колямшин О.А.	1025	Окина Е.В.	1017
Востриков Н.С.	1048	Колямшин О.А.	1043	Паносян Г.А.	1030
Ганц О.Ю.	1017	Корчевин Н.А.	1054	Пыльчикова Ю.Ю.	1043
Гейн В.Л.	1036	Кривдин Л.Б.	1054	Розенцвейг И.Б.	1054
Грабельных В.А.	1054	Кузьмин М.В.	1025	Романова А.В.	1036
Данилов В.А.	1043	Лагода И.В.	1070	Туткин П.И.	1082
Девнозашвили Д.Н.	1007	Лагода И.В.	1074	Улякина Ю.В.	1017
Диланян С.В.	1030	Лагода И.В.	1078	Чиркина Е.А.	1054
Ершов А.Ю.	1070	Лукин А.В.	1025	Юдина А.Д.	1017

УДК 547.772

СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПИРАЗОЛ-3-ИЛ- И ПИРАЗОЛ-5-ИЛФОСФОНАТОВ

© 2024 г. А. Ю. Митрофанов*, Д. Н. Девнозашвили, И. П. Белецкая

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1с3

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

Поступила в редакцию 17.05.2023 г.

После доработки 21.06.2023 г.

Принята к публикации 24.06.2023 г.

Разработан подход к селективному синтезу региоизомерных *N*-замещенных пиразолил-3-ил- и пиразол-5-илфосфонатов на основе реакции арилзамещенных гидразинов с (3-оксопроп-1-ин-1-ил)фосфонатами.

Ключевые слова: пиразолы, фосфонаты, сопряженные иноны, селективность

DOI: 10.31857/S0514749224100018, **EDN:** QNKFQS

ВВЕДЕНИЕ

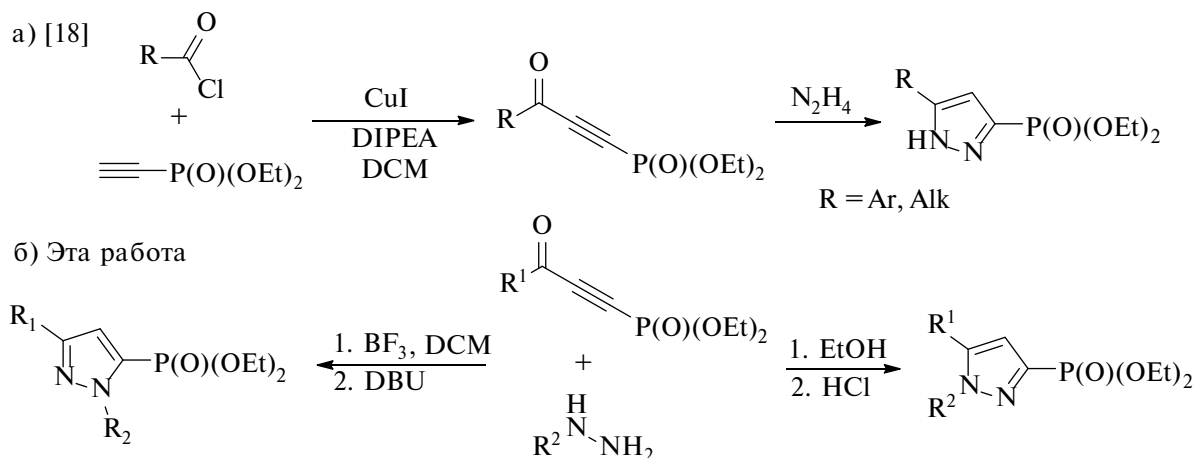
Пиразолы играют важную роль в фармацевтической химии, агрохимии, используются как лиганды в координационной химии и катализе [1–8]. Фосфорилзамещенные пиразолы представляют интерес в первую очередь как биологически активные соединения, и их методы синтеза активно изучаются [9–16]. Сопряженные иноны являются удобными предшественниками пиразолов, поскольку позволяют в случае монозамещенных гидразинов при правильном выборе катализатора или растворителя получать селективно оба региоизомера [17]. Ранее нами был разработан удобный метод синтеза сопряженных инонов типа (3-оксопроп-1-ин-1-ил)фосфонатов по медь-катализируемой реакции ацилхлоридов и диэтилэтинилфосфоната, и на их основе синтезирован ряд пиразолилфосфонатов по реакции с гидразином (схема 1, а) [18]. В рамках наших работ по дивергентному синтезу гетероциклических фосфонатов [19–21] в данной работе мы изучили реакции (3-арил(алкил)-3-оксопроп-1-ин-1-ил)

фосфонатов с монозамещенными гидразинами с целью селективного синтеза региоизомерных *N*-замещенных пиразол-3-ил- и пиразол-5-илфосфонатов (схема 1, б).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве модели была выбрана реакция фенилгидразина **1a** с иноном **2a**. Данная реакция без использования катализатора селективно приводит к образованию пиразол-3-илфосфоната **3a** с практически количественным выходом (после обработки HCl, необходимой для элиминирования воды от промежуточно образующегося пиразолина) при проведении реакции в ацетонитриле или этаноле (таблица 1, оп. 1,2), однако в EtOH реакция заканчивается значительно быстрее (10 мин) [22]. В литературе известно, что в случае CF₃-инонов для изменения региоселективности присоединения необходимо использование катализаторов [23–24] или проведение реакции в высокополярных протонных растворителях (гексафторизопропанол) [25]. В связи с этим нами для получения

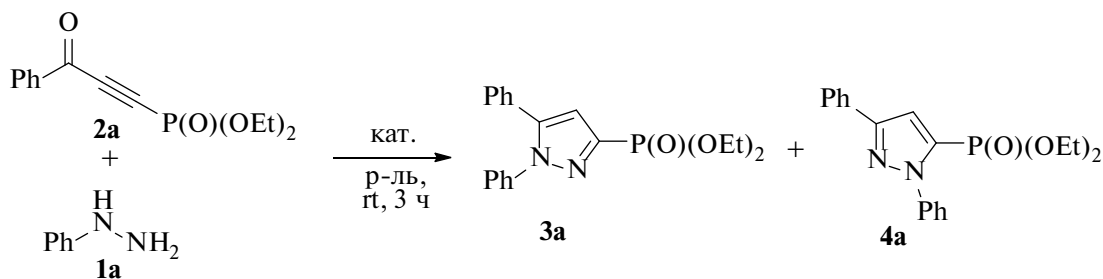
Схема 1



региоизомерного пиразол-5-илфосфоната были протестированы катализаторы на основе меди, серебра и золота, однако они оказались неэффективны: выходы пиразола **4a** оставались низкими (оп. 3-5). Несколько выше выход пиразола **4a** был при проведении реакции в гексафторизопропаноле, однако основным продуктом оставался пиразол **3a**.

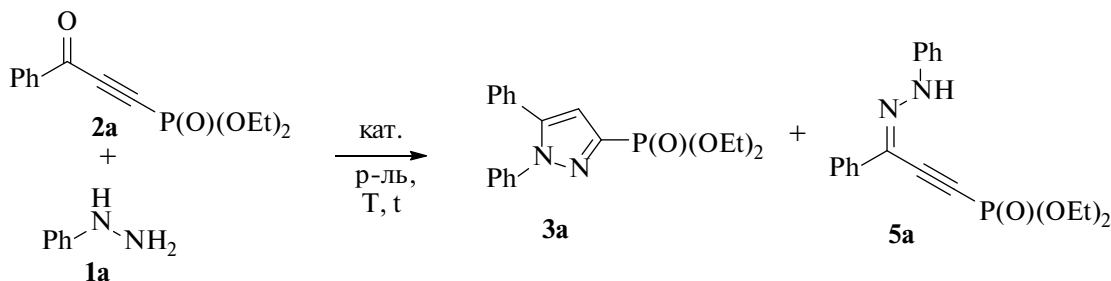
В связи с этим для синтеза **4a** мы использовали альтернативный подход [26, 27], основанный на синтезе на первой стадии гидразона **5a**, дальнейшая циклизация которого могла бы привести к получению пиразола **4a**. При проведении реакции между фенилгидразином и иноном **2a** в присутствии 1 экв. HCl в этаноле [27] при 60°C выход гидразона **5a** составил 60% (таблица 2, оп. 1). Невысокий выход **5a** связан с его низкой

Таблица 1. Оптимизация условий получения пиразол-3-илфосфоната **3a**



Опыт	Кат. (мол.%)	Растворитель	Выход 3a , % ^a	Выход 4a , % ^a
1	—	MeCN	99 ^b	0
2 ^b	—	EtOH	99 ^b	0
3	Cu(OAc) ₂ (5)	DCM	56	15
4	AgOTf (5)	DCM	71	17
5	PPh ₃ AuCl/AgOTf (5)	DCM	86	14
6	—	DCM	70	7
7	—	HFIP	65	35

^a Выход определяли спектроскопией ЯМР ³¹P. ^b После обработки HCl (капля 4M HCl в диоксане) по окончании реакции, 5 мин. ^c Время реакции — 10 мин.

Таблица 2. Оптимизация условий получения гидразона **5a**


Опыт	Кат. (1 экв.)	Растворитель	T, °C	t, ч	Выход 3a , % ^a	Выход 5a , % ^a
1	HCl	EtOH	60	4	8	60
2	AcOH	EtOH	60	16	65	9
3	BF ₃	DCM	25	24	0	75
4	BF ₃	DCM	25	48	0	98
5	BF ₃	MeCN	25	24	80	20
6	BF ₃	толуол	25	24	79	21
7	BF ₃	THF	25	24	78	22
8	BF ₃	EtOH	25	24	71	29

^a Выход определяли спектроскопией ЯМР ³¹P.

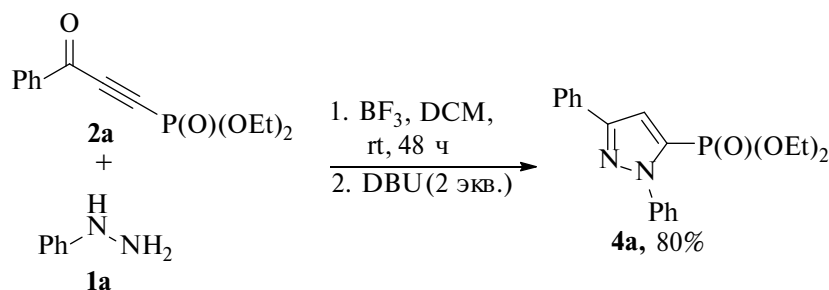
устойчивостью при повышенной температуре в условиях реакции. В тех же условиях, но в присутствии уксусной кислоты, реакция протекала значительно менее селективно с образованием гидразона **5a** с выходом 9% (оп. 2). С другой стороны, использование льюисовой кислоты BF₃ (10%-ный раствор в метаноле) позволило провести реакцию между фенилгидразином и иноном **2a** в дихлорметане селективно с образованием **5a** с выходом 75% при комнатной температуре за 24 ч (оп. 3). Увеличение времени

реакции до 48 ч позволило получить гидразон **5a** с практически количественным выходом (оп. 4). Другие растворители оказались неподходящими для получения **5a** присутствии BF₃ (оп. 5-8).

Полученный гидразон in situ количественно превращается в пиразол **4a** под действием DBU (схема 2).

В оптимизированных условиях (проведение реакции в этаноле с последующей обработкой HCl) была получена серия различных пира-

Схема 2



зол-5-илфосфонатов **3a–3h** с высокими выходами, за исключением пиразола **3g**, содержащего циклопропильный заместитель, поскольку в данном случае реакция сопровождалась образованием неидентифицированных побочных продуктов (схема 3).

При проведении реакции между арилгидразинами и инонами **2** в присутствии 1 экв. трифторида бора с последующей циклизацией

промежуточно образующихся гидразонов под действием DBU была получена серия изомерных пиразол-5-илфосфонатов также с высокими выходами (схема 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P регистрировали на приборах Bruker Avance-400 и Agilent-400.

Схема 3

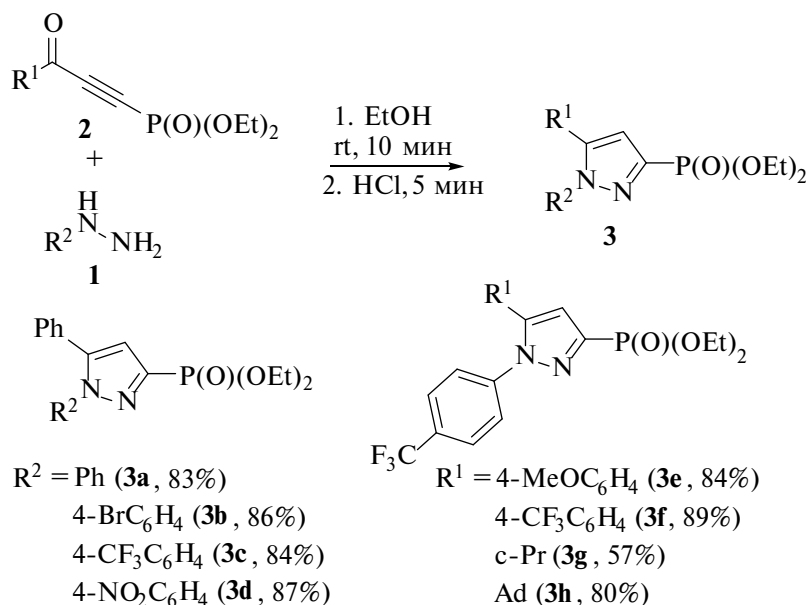
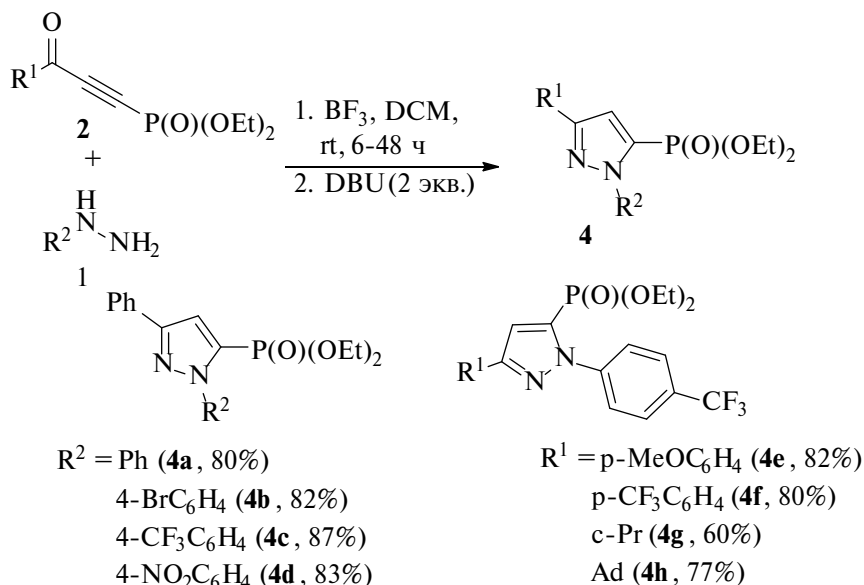


Схема 4



Спектры регистрировали в CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта использовался сигнал остаточных протонов растворителя. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Thermo LTQ Orbitrap XL с использованием электрораспыления (ESI) в качестве источника ионизации. Исходные (3-оксопроп-1-ин-1-ил)фосфонаты были получены согласно [18].

Общая методика получения пиразол-3-ил-фосфонатов 3. В стеклянную вialsу с завинчивающейся крышкой снабженную магнитной мешалкой помещали EtOH (2 мл), растворяли в нем инон **1** (0.2 ммоль) и затем добавляли арилгидразин (0.22 ммоль). После перемешивания смеси в течение 10 мин при комнатной температуре добавляли каплю 4М HCl в диоксане. Через 5 мин смесь упаривали, продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Диэтил-1,5-дифенил-1H-пиразол-3-ил-фосфонат (3a). Получен из 23.8 мг фенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 3:2). Выход 59 мг (83%), бесцветное масло. Спектральные данные **3a** соответствуют описанным в статье [22].

Диэтил-1-(4-бромфенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илфосфонат (3b). Получен из 41.1 мг 4-бромфенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 3:2). Выход 75 мг (86%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.43 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.34–7.27 м (3H), 7.21–7.14 м (4H), 6.91 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.3 Гц), 4.31–4.17 м (4H), 1.37 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 144.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.3 Гц) 143.1 д ($^1J_{\text{CP}}$ 232.3 Гц), 138.5, 132.1, 129.2, 129.0, 128.8, 126.9, 122.0, 113.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 23.0 Гц), 62.9 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.9 Гц), 16.4 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 10.03. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 435.0470 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 435.0473.

Диэтил-1-(4-(трифторметил)фенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илфосфонат (3c). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 3:2). Выход 71.3 мг (84%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.58 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.44 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.36–7.31 м (3H), 7.22–7.18 м (2H), 6.93 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.3 Гц), 4.33–4.20 м (4H), 1.38 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 144.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.6 Гц), 143.8 д ($^1J_{\text{CP}}$ 232.2 Гц), 142.2, 130.1 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.9 Гц), 129.2, 128.9, 126.2 м, 125.4 м, 123.7 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.3 Гц), 113.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 22.8 Гц), 63.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.3 Гц), 16.44 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц), 16.41 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 9.76. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 425.1237 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 425.1242.

Диэтил-1-(4-нитрофенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илфосфонат (3d). Получен из 33.7 мг 4-нитрофенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 2:1). Выход 70 мг (87%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 8.16 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.48 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.41–7.31 м (3H), 7.22–7.17 м (2H), 6.92 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.3 Гц), 4.33–4.19 м (4H), 1.38 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 146.7, 144.7 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.7 Гц), 144.4 д ($^1J_{\text{CP}}$ 231.7 Гц), 144.2, 129.5, 129.1, 128.92, 128.87, 125.4, 124.5, 114.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 22.5 Гц), 63.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 16.4 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 9.29. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 402.1225 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 402.1219.

Диэтил-5-(4-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-3-илфосфонат (3e). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 59.2 мг диэтил-3-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2b** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 3:2). Выход

76.3 мг (84%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.58 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.44 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.11 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 6.86 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.4 Гц), 6.84 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц) 4.31–4.18 м (4H), 3.79 с (3H), 1.37 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 160.3, 144.4 д ($^1J_{\text{CP}}$ 9.5 Гц), 143.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 231.9 Гц), 142.4, 130.3, 129.9 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.8 Гц), 126.2 к ($^3J_{\text{CF}}$ 3.8 Гц), 125.4, 123.8 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.3 Гц), 121.4, 114.4, 113.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 22.9 Гц), 63.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.6 Гц), 55.4, 16.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 9.96. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 455.1340 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 455.1348.

Диэтил-1,5-бис(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-3-илфосфонат (3f). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 66.8 мг диэтил-3-(4-(трифторметил)фенил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2c** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 3:2). Выход 87.5 мг (89%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.64 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.62 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.44 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.34 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.01 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.3 Гц), 4.36–4.21 м (4H), 1.40 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 144.2 д ($^1J_{\text{CP}}$ 232.6 Гц), 142.9 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.6 Гц), 141.9, 132.7, 131.2 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.8 Гц), 130.6 к ($^2J_{\text{CF}}$ 33.0 Гц), 129.2, 126.5 к ($^3J_{\text{CF}}$ 3.7 Гц), 126.0 к ($^3J_{\text{CF}}$ 3.7 Гц), 125.6, 123.8 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.4 Гц), 123.6 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.4 Гц), 114.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 22.8 Гц), 63.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 16.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 9.18. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 493.1101 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 493.1116.

Диэтил-1-(4-(трифторметил)фенил)-5-циклопропил-1H-пиразол-3-илфосфонат (3g). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 46 мг диэтил-3-циклопропил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2d** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 3:2). Выход 44.4 мг (57%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.80 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 7.74 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 6.44 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.4 Гц), 4.28–4.13 м (4H), 1.79 т.т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4, $^3J_{\text{HH}}$ 5.0 Гц), 1.35 т

(6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 1.08–1.00 м (2H), 0.85–0.78 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 147.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.8 Гц), 143.1 д ($^1J_{\text{CP}}$ 232.0 Гц), 142.3, 130.1 к ($^2J_{\text{CF}}$ 33.8 Гц), 126.4, 125.0, 123.8 к ($^1J_{\text{CF}}$ 273.7 Гц), 109.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 23.1 Гц), 62.8 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.8 Гц), 16.4 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц), 9.2, 7.8. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 10.25. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 389.1256 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 389.1242.

Диэтил-5-(адамант-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-3-илфосфонат (3h). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 64.9 мг диэтил-3-(адамант-1-ил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2e** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 3:2). Выход 74.3 мг (77%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.74 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 7.51 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 6.66 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.5 Гц), 4.28–4.13 м (4H), 1.93 уш. с, (3H), 1.82–1.78 м (6H), 1.69–1.50 м (6H), 1.35 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 155.0 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.5 Гц), 145.1, 141.5 д ($^1J_{\text{CP}}$ 233.2 Гц), 131.9 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.9 Гц), 129.3 к ($^3J_{\text{CF}}$ 4.4 Гц), 126.0, 123.7 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.4 Гц), 109.8 д ($^2J_{\text{CP}}$ 23.3), 62.9 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.4 Гц), 42.0, 36.2, 34.6, 28.2, 16.4 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 10.17. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 483.2027 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 483.2024.

Общая методика получения пиразол-5-илфосфонатов. В стеклянную вialsу с завинчивающейся крышкой снабженную магнитной мешалкой помещали дихлорметан (2 мл), инон **1** (0.2 ммоль) и 158 мкл 10%-ного раствора BF_3 в метаноле, затем добавляли арилгидразин (0.22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 6–48 ч, после чего добавляли DBU (0.2 ммоль) и дополнительно перемешивали 30 мин. Смесь упаривали, продукт очищали с помощью колоночной хроматографии.

Диэтил-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-илфосфонат (4a). Получен из 23.8 мг фенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике (48 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–

этилацетат, 2:1). Выход 57 мг (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.19 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.14–3.96 м (4H), 7.29 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.6 Гц), 7.37–7.32 м (1H), 7.51–7.39 м (5H), 7.72–7.69 м (2H), 7.89–7.86 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц), 63.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 114.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.7 Гц), 125.5, 125.9, 128.4, 128.7, 128.8, 132.1, 133.5 д ($^1J_{\text{CP}}$ 215.3 Гц), 140.6, 151.9 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 5.17. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 357.1357 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 357.1368.

Диэтил-1-(4-бромфенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-илфосфонат (4b). Получен из 41.1 мг 4-бромфенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике (16 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 71.5 мг (82%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.88–7.84 м (2H), 7.62 с (4H), 7.46–7.40 м (2H), 7.39–7.33 м (1H), 7.29 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.6 Гц), 4.18–3.99 м (4H), 1.24 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 152.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.8 Гц), 139.6, 133.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 215.1 Гц), 132.0, 131.89, 128.9, 128.7, 127.0, 126.0, 122.5, 115.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.4 Гц), 63.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 16.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 4.85. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 435.0457 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 435.0473.

Диэтил-1-(4-(трифторметил)фенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-илфосфонат (4c). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике (6 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 73.7 мг (87%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.92 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.88 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.75 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.46–7.40 м (2H), 7.39–7.33 м (1H), 7.32 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.8 Гц), 4.20–4.01 м (4H), 1.22 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 152.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.4 Гц), 143.3, 133.7 д ($^1J_{\text{CP}}$ 214.6 Гц), 131.7, 130.4 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.7 Гц), 128.9, 128.8, 126.03, 125.98, 125.4, 123.9 к ($^1J_{\text{CF}}$ 273.6 Гц),

115.4 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.2 Гц), 63.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.8 Гц), 16.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 4.85. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 425.1252 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 425.1242.

Диэтил-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-илфосфонат (4d). Получен из 33.7 мг 4-нитрофенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике (6 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 66.5 мг (83%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 8.36 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1 Гц), 8.05 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1 Гц), 7.90–7.85 м (2H), 7.48–7.42 м (2H), 7.41–7.36 м (1H), 7.34 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.9 Гц), 4.23–4.07 м (4H), 1.27 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 153.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.5 Гц), 146.9, 145.3, 133.9 д ($^1J_{\text{CP}}$ 213.8 Гц), 131.4, 129.03, 128.97, 126.1, 125.1, 124.4, 116.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.1 Гц), 63.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.9 Гц), 16.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 4.71. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 402.1227 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 402.1219.

Диэтил-3-(4-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-илфосфонат (4e). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 59.2 мг диэтил-3-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2b** согласно общей методике (6 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 74.5 мг (82%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.91 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.80 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.74 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.24 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.8 Гц), 6.96 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 4.19–4.01 м (4H), 3.84 с (3H), 1.22 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 160.2, 152.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.8 Гц), 143.4, 133.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 214.4 Гц), 130.3 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.8 Гц), 127.4, 126.1, 125.3, 124.5, 123.9 к ($^1J_{\text{CF}}$ 273.1 Гц), 115.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.4 Гц), 114.4, 63.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 55.4, 16.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 5.01. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 455.1333 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 455.1348.

Диэтил-1,3-бис(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-илфосфонат (4f). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина

и 66.8 мг диэтил-3-(4-(трифторметил)фенил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2с** согласно общей методике (6 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 2:1). Выход 78.7 мг (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: д 7.98 (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.92 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.78 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.70 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.36 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 2.8 Гц), 4.20–4.03 м (2H), 1.24 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 151.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.7 Гц), 143.1, 135.2, 134.4 д ($^1J_{\text{CP}}$ 214.5 Гц), 130.7 к ($^2J_{\text{CF}}$ 33.1 Гц), 130.5 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.8 Гц), 126.2, 125.9 к (J_{CF} 4.4 Гц), 125.5, 124.1 к ($^1J_{\text{CF}}$ 271.8 Гц), 123.8 к ($^1J_{\text{CF}}$ 271.3 Гц), 115.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.1 Гц), 63.5 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 16.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 4.38. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 493.1111 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 493.1116.

Диэтил-1-(4-(трифторметил)фенил)-3-циклопропил-1H-пиразол-5-илфосфонат (4g). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 46 мг диэтил-3-циклопропил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2d** согласно общей методике (48 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 2:1). Выход 46.6 мг (60%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.81 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.70 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 6.66 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.7 Гц), 4.13–3.96 м (4H), 2.05–1.95 м (2H), 1.19 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 1.02–0.96 м (2H), 0.84–0.79 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 156.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.9 Гц), 143.3, 132.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 214.6 Гц), 130.1 к ($^2J_{\text{CF}}$ 33.1 Гц), 126.0 к ($^3J_{\text{CF}}$ 3.8 Гц), 125.2, 124.0 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.1 Гц), 115.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.2 Гц), 63.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.8 Гц), 16.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц), 8.9 д ($^4J_{\text{CP}}$ 2.0 Гц), 8.5. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 5.23. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 389.1233 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 389.1242.

Диэтил-3-(адамант-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-илфосфонат (4h). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 64.9 мг диэтил-3-(адамант-1-ил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2е** согласно общей методике (24 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(петролейный эфир—этилацетат, 2:1). Выход 77.2 мг (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.83 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 7.69 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 6.85 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.8 Гц), 4.14–3.97 м (4H), 2.06 уш. с (3H), 2.00–1.95 м (6H), 1.82–1.71 м (6H), 1.19 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 163.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.6 Гц), 143.6, 132.0 д ($^1J_{\text{CP}}$ 215.1 Гц), 129.9 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.1 Гц), 126.0, 125.3, 124.0 д ($^1J_{\text{CF}}$ 272.3 Гц), 114.7 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.5 Гц), 63.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 42.6, 36.8, 34.2, 28.6, 16.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 5.85. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 483.2013 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 483.2024.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(3-Оксопроп-1-ин-1-ил)фосфонаты являются удобными исходными реагентами для селективного синтеза N-замещенных пиразол-3-ил- и пиразол-5-илфосфонатов. Метод позволяет получать различные пиразолилфосфонаты с высокими выходами, в том числе содержащие такие фармакофорные группы, как адамантильная и циклопропильная.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант No 21-73-00147).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Митрофанов Александр Юрьевич, <https://orcid.org/0000-0003-3141-3599>

Девнозашвили Давид Нодариевич, <https://orcid.org/0009-0007-9941-2265>

Белецкая Ирина Петровна, <https://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fustero, S., Sánchez-Roselló, M., Barrio, P., and Simón-Fuentes, A., *Chem. Rev.*, 2011, vol. 111, p. 6984. <https://doi.org/10.1021/cr2000459>

2. Ji Ram, V., Sethi, A., Nath, M., and Pratap, R., *The Chemistry of Heterocycles*, Eds. Elsevier, 2019, p. 149.
3. Ojwach, S. O. and Darkwa, J., *Inorg. Chim. Acta* 2010, vol. 363, p. 1947.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.02.014>
4. Withbroe, G.J., Singer, R.A., and Sieser, J.E., *Org. Process Res. Dev.*, 2008, vol. 12, p. 480.
<https://doi.org/10.1021/op7002858>
5. Mukherjee, A. and Sarkar, A., *Arkivoc*, 2003, vol. 2003, p. 87. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0004.911>
6. El Boutaybi, M., Taleb, A., Touzani, R., and Bahari, Z. *Mater. Today: Proc.*, 2020, vol. 31, p. S96.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.06.249>
7. Halcrow, M.A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2009, p. 2059.
<https://doi.org/10.1039/B815577A>
8. Pérez, J. and Riera, L., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2009, vol. 2009, p. 4913.
<https://doi.org/10.1002/ejic.200900694>
9. Goulioukina, N.S., Makukhin, N.N., and Beletskaya, I.P., *Russ. Chem. Rev.*, 2016, vol. 85, p. 667.
<https://doi.org/10.1070/RCR4579>
10. Jamali, M.F., Vaishanv, N.K., and Mohanan, K., *Chem. Rec.*, 2020, vol. 20, p. 1394.
<https://doi.org/10.1002/tcr.202000091>
11. Goulioukina, N.S., Makukhin, N.N., Shinkarev, E.D., Grishin, Y.K., Roznyatovsky, V.A., and Beletskaya, I.P., *Org. Biomol. Chem.*, 2016, vol. 14, p. 10000.
<https://doi.org/10.1039/C6OB01780K>
12. Kalla, R.M.N. and Kim, I., *Mol. Catal.*, 2019, vol. 473, p. 110396. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2019.110396>
13. Xiaofeng, P., Xiaofei, Z., Shun Yao, L., Yunfu, L., Lefu, L., and Chunhao, Y., *Org. Chem. Front.*, 2019, vol. 6, p. 1775.
<https://doi.org/10.1039/C9QO00324J>
14. Imen, L. and Soufiane, T., *Heterocycles*, 2017, vol. 94, p. 894. <https://doi.org/10.3987/COM-17-13687>
15. Levashova, E.Yu., Zhukovsky, D.D., Dar'in, D.V., and Krasavin, M.Yu., *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2020, vol. 56, p. 806.
<https://doi.org/10.1007/s10593-020-02735-z>
16. Dhameja, M. and Pandey, J., *Asian J. Org. Chem.*, 2018, vol. 7, p. 1502.
<https://doi.org/10.1002/ajoc.201800051>
17. Nájera, C., Sydnes, L.K., and Yus, M., *Chem. Rev.*, 2019, vol. 119, p. 11110.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00277>
18. Mitrofanov, A.Yu. and Beletskaya, I.P., *Mendeleev Commun.* 2021, vol. 31, p. 536.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.07.033>
19. Mitrofanov, A.Yu., Bychkova, V.A., Nefedov, S.E., and Beletskaya, I.P., *J. Org. Chem.*, 2020, vol. 85, p. 14507.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00913>
20. Mitrofanov, A.Yu., Bychkova, V.A., Kalugin, D.A., and Beletskaya, I.P., *Synthesis*, 2022, vol. 54, p. 1652.
<https://doi.org/10.1055/a-1690-4840>
21. Mitrofanov, A.Yu. and Beletskaya I.P., *J. Org. Chem.*, 2023, vol. 88, p. 2367.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02780>
22. Liao, L., Zhang H., and Zhao, X., *ACS Catal.*, 2018, vol. 8, p. 6745.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01595>
23. Hsieh, M.-T., Kuo, S.-C., and Lin, H.-C., *Adv. Synth. Catal.* 2015, vol. 357, p. 683.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201400853>
24. Topchiiy, M.A., Zharkova, D.A., Asachenko, A.F., Muzalevskiy, V.M., Chertkov, V.A., Nenajdenko, V.G., and Nechaev, M.S., *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, vol. 2018, p. 3750.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201800208>
25. Muzalevskiy, V.M. Rulev, A.Y., Romanov, A.R., Kondrashov, E.V., Ushakov, I.A., Chertkov, V.A., and Nenajdenko, V.G., *J. Org. Chem.*, 2017, vol. 82, p. 7200.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00774>
26. Muzalevskiy, V.M. and Nenajdenko, V.G., *Org. Biomol. Chem.*, 2018, vol. 16, p. 7935.
<https://doi.org/10.1039/c8ob02247>
27. Jeyaveeran, J.C., Praveen, C., Arun, Y., Prince A.A.M., and Peumal P.T., *J. Chem Sci.*, 2016, vol. 128, p. 73.
<https://doi.org/10.1007/s12039-015-0993-9>

Selective Synthesis of Pyrazol-3-yl- and Pyrazol-5-ylphosphonates

A. Yu. Mitrofanov*, D. N. Devnozashvili, and I. P. Beletskaya

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

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

Received May 5, 2023; revised June 21, 2023; accepted June 24, 2023

An approach to selective synthesis regioisomeric *N*-substituted pyrazolyl-3-yl- and pyrazol-5-ylphosphonates based on the reaction of aryl-substituted hydrazines with 3-oxoprop-1-yn-1-ylphosphonates has been developed.

Keywords: pyrazoles, phosphonates, conjugated ynones, selectivity

УДК 547.828.1

1-ГИДРО- И 1,10-ДИГИДРО- 1,10-ФЕНАНТРОЛИНИЯ ПЕРХЛОРАТЫ В РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКОГО ПОЛУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА

© 2024 г. А. Д. Юдина*, Т. В. Бойкова, О. Ю. Ганц, Л. А. Климаева, Ю. В. Улякина,
А. А. Бурмистрова, Т. О. Карпунина, Е. В. Окина

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

*e-mail: dolganov_sasha@mail.ru

Поступила в редакцию 20.12.2023 г.

После доработки 25.01.2024 г.

Принята к публикации 26.01.2024 г.

С использованием метода циклической вольтамперометрии изучены электрохимические и электрокаталитические свойства перхлоратов 1-гидро-1,10-фенантролиния и 1,10-дигидро-1,10-фенантролиния в реакции образования молекулярного водорода в присутствии CF_3COOH . Наличие атомов водорода у азота в гетероциклических соединениях оказывает значительное влияние на электрохимические свойства и эффективность электрокаталитического процесса. Переход от 1-гидро-1,10-фенантролиния перхлората к 1,10-дигидро-1,10-фенантролиния перхлорату приводит к увеличению эффективности процесса (выше значения TOF и TON), несмотря на идентичные механизмы. Методом DFT изучены механизмы реакций и выявлены ключевые интермедиаты.

Ключевые слова: молекулярный водород, безметалльные катализаторы, 1,10-фенантролин, механизм реакции образования молекулярного водорода

DOI: 10.31857/S0514749224100026, EDN: QNBTES

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в течение последних нескольких десятилетий добыча и потребление ископаемых видов топлива существенно увеличилось, что, в свою очередь, привело к увеличению выбросов парниковых газов в атмосферу и значительному ухудшению состояния окружающей среды [1]. Кроме того, истощение запасов ископаемых ресурсов постоянно ускоряется, что способствует росту их стоимости [2]. Поиск экологически чистого, безопасного аль-

тернативного источника энергии является актуальной задачей водородной энергетики, поскольку в перспективе она может снабдить человечество необходимыми энергоресурсами. Водород обладает рядом свойств, которые делают его пригодным в качестве альтернативного источника энергии [3, 4]. Помимо прочего, он является чистым топливом и энергоносителем, который не загрязняет окружающую среду вредными выбросами, в частности, углекислым газом. Согласно прогнозам, если эффективная технология производства газообразного водо-

рода будет разработана и получит поддержку со стороны государства, то использование нефти и угля может сократиться до 40.5 и 36.7 % соответственно [5].

Наиболее интересным процессом получения молекулярного водорода является дорогостоящий электролиз воды, который представляет собой электрохимический процесс, в котором окислительно-восстановительные реакции протекают между электродом и электролитом, а водород генерируется за счет восстановления протона [6]. Несмотря на перспективность этого процесса, для его осуществления и снижения стоимости требуется подходящий электрокатализатор. На сегодняшний день доступно несколько катализаторов, однако большинство из них содержит ценные металлы, например, платину. В поисках более доступных каталитических систем предлагается рассмотреть гомогенные катализаторы на основе переходных металлов первой группы, таких как Fe, Co, Ni, а также безметалльные системы [7–10].

Как показано нами ранее, “управлять” эффективностью числа превращений на одном активном центре (turnover number, TON), происходящих до потери каталитической активности, а также частота этих событий (turnover frequency, TOF) каталитического процесса получения молекулярного водорода в присутствии производных пиридина можно при варьировании заместителей [11–14]. Альтернативным методом, позволяющим также увеличить эффективность электрокаталитического процесса, является объединение в одну молекулу 2 пиридинсодержащих фрагментов, соединённых между собой по *орто*-положению. Такой подход должен привести к возник-

новению синергетического эффекта в каталитической реакции образования молекулярного водорода вследствие того, что бимолекулярная стадия в механизме реакций между 2 протонированными частицами, сопровождающаяся элиминированием водорода в одной молекуле, “замещается” на мономолекулярную (схема 1).

С целью создания новых эффективных электрокатализаторов для получения молекулярного водорода изучены свойства 1,10-фенантролина (**1a**) и его производных — 1-гидро-1,10-фенантролиния перхлората (**1b**) и 1,10-дигидро-1,10-фенантролиния перхлората (**1c**) — соединений, при электрохимическом восстановлении которых будут получены интермедиаты, представленные на рис. 1.

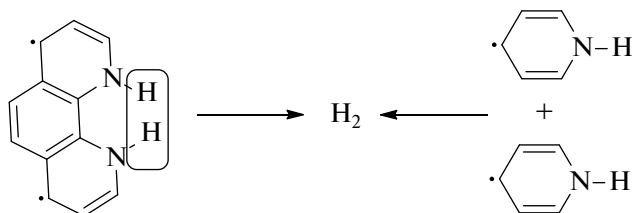
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

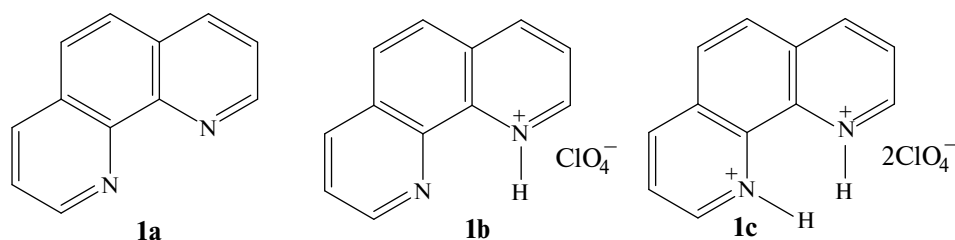
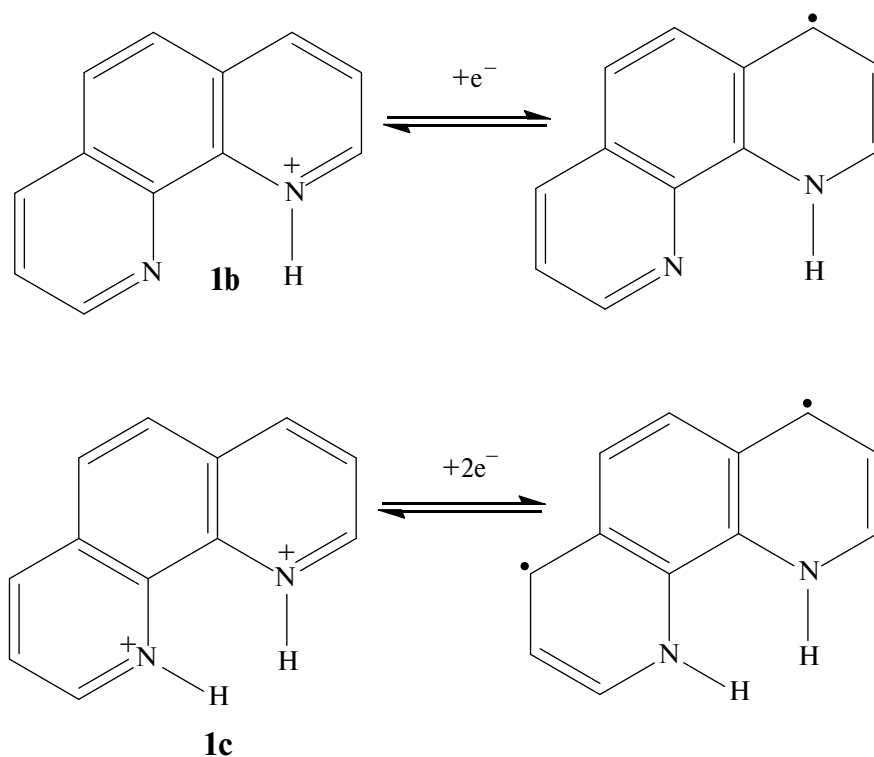
Электрохимические свойства синтезированных соединений изучены методом циклической вольтамперометрии. На циклической вольтамперограмме соединений **1b** и **1c** наблюдается необратимая одноэлектронная волна при одинаковых потенциалах -0.8 В (рис. 2), что выглядит неожиданно, поскольку соединения сильно отличаются по своей природе. Можно предположить, что в обоих случаях происходит редокс-переход катион–радикал (схема 2).

В пользу этого предположения свидетельствует значение тока, которое в случае соединения **1c** в 2 раза выше, чем в случае соединения **1b**, что соответствует двухэлектронному редокс-процессу.

Каталитическая активность представленных соединений была изучена в присутствии трифторуксусной CF_3COOH ($\text{pK}_a = 10.6$) кислоты [15].

Схема 1. Проявление синергетического эффекта реакции получения молекулярного водорода в присутствии 1,10-фенантролина



Рис. 1. Структурные формулы соединений **1a**, **1b**, **1c**Схема 2. Редокс-переход катион–радикал в соединениях **1b** и **1c**

При добавлении трифторуксусной кислоты к соединениям **1b** и **1c** циклические вольтамперограммы соединений **1b** и **1c** похожи (рис. 3) и имеют близкие значения потенциалов и тока при потенциале $E = -0.8$ В.

Можно предположить, что на первой стадии электрокаталитического процесса в случае соединения **1b** происходит восстановление исходного катиона с образованием радикала **1d**, последующее протонирование которого приводит к образованию катион-радикала **1e** — интермедиата, который также получается при электрохимическом восстановлении соединения **1c**. Далее можно предположить,

что происходит его восстановление с образованием соединения **1f**, в котором через стадию внутримолекулярного восстановительного элиминирования отщепляется водород и генерируется 1,10-фенантролин, который быстро протонируется и тем самым вновь вовлекается в электрокаталитический процесс (схема 3).

С целью подтверждения данного предположения и установления механизма реакции, а также нахождения энергетических характеристик электрокаталитического процесса были проведены квантово-химические расчеты с помощью метода DFT в базисе B3LYP/6-31+G (рис. 4).

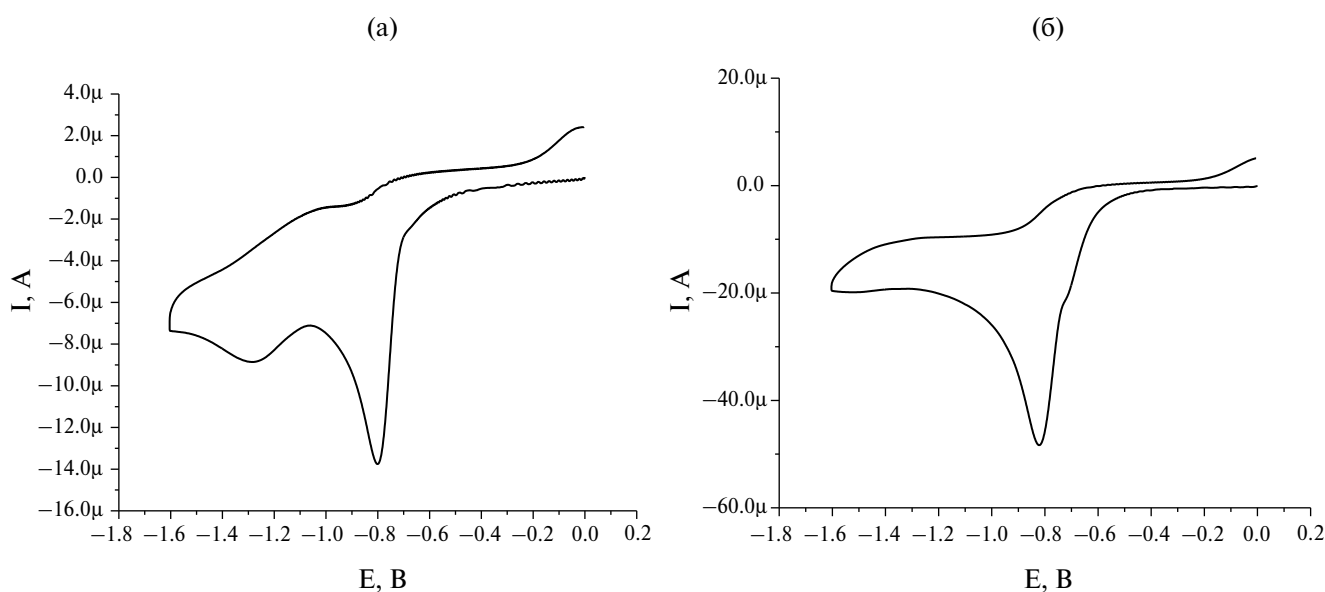


Рис. 2. Циклическая вольтамперограмма соединений **1b** (а) и **1c** (б); $C = 1$ mM, стеклоуглеродный электрод (СУ), 100 мВ/с, CH_3CN , 0.1 M Bu_4NBF_4 , $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}_{\text{aq}}$

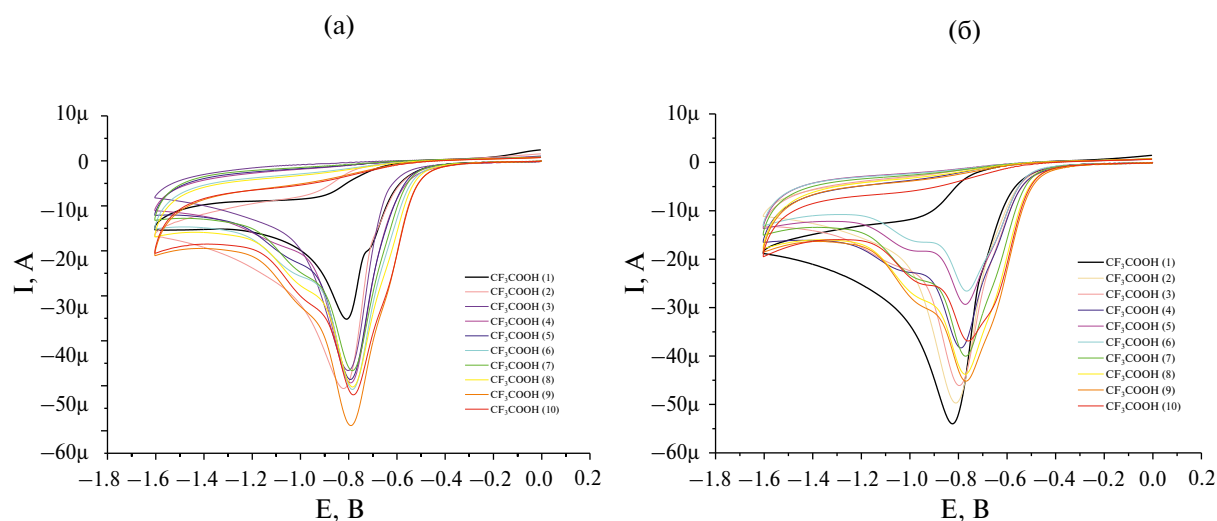


Рис. 3. Циклическая вольтамперограмма 1 mM соединений **1b** (а) и **1c** (б), деаэрированных аргонem, при 1–10 mM эквивалентах CF_3COOH , скорость сканирования 100 мВ/с; 0.1 M раствор $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBF}_4$ в CH_3CN использовали в качестве фонового электролита, рабочий электрод — стеклоуглеродный ($S = 0.0314 \text{ cm}^2$), электрод сравнения — стандартный хлоридсеребряный электрод ($E_0 = 0.33 \text{ V}$ (CH_3CN) в отличие от Fc/Fc^+)

Как следует из рисунка 4, единственно возможным вторым шагом каталитического процесса в случае соединения **1b** в этих условиях является протонирование радикала по незамещенному атому азота с образованием дигидро- N,N -замещенного катион-радикала **1d**, обладающего максимальной основностью. Образовавшийся катион-радикал **1d** электро-

химически восстанавливается до бирадикала **1f**, далее через стадию внутримолекулярной димеризации образуется соединение **1g**. Соединение **1g** по внутримолекулярному гомогенному механизму отщепляет молекулу водорода с генерированием 1,10-фенантролина, который быстро протонируется с образованием соединения **1b**.

Схема 3. Механизм образования молекулярного водорода в присутствии соединений **1b**, **1c** и CF_3COOH при потенциалах $E = -0.80$ В

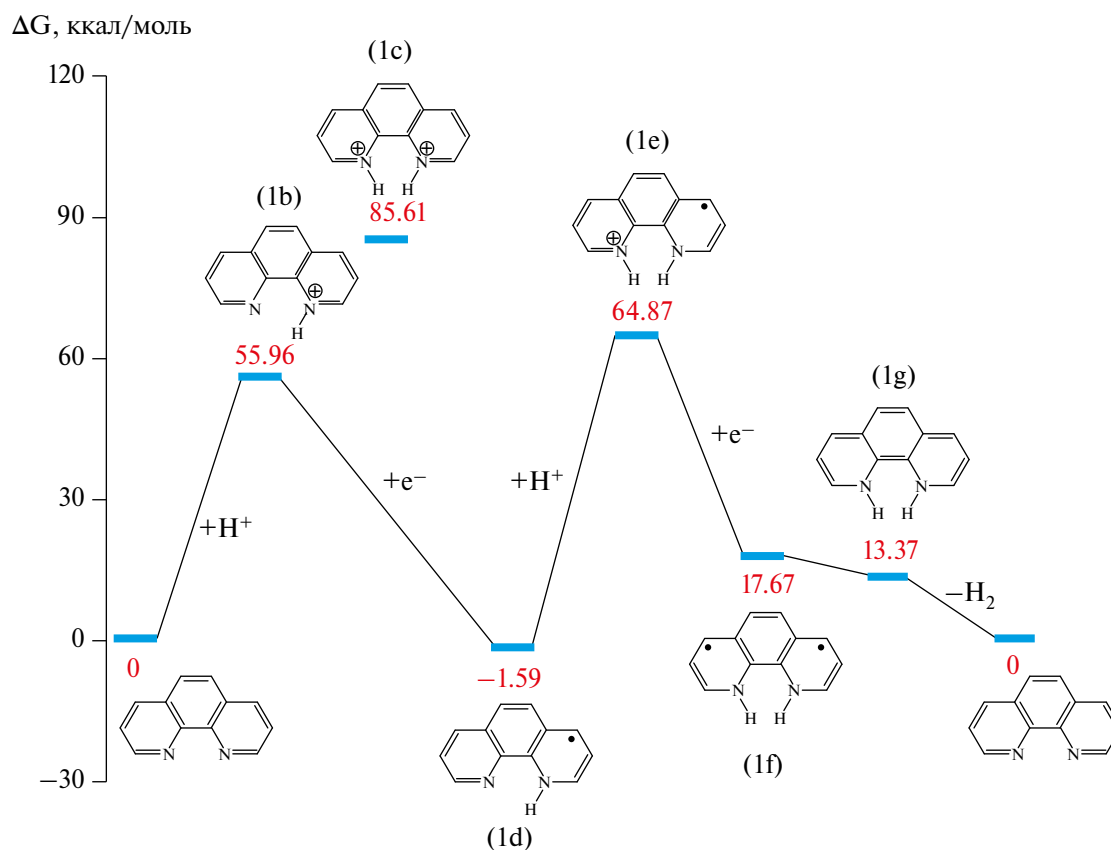
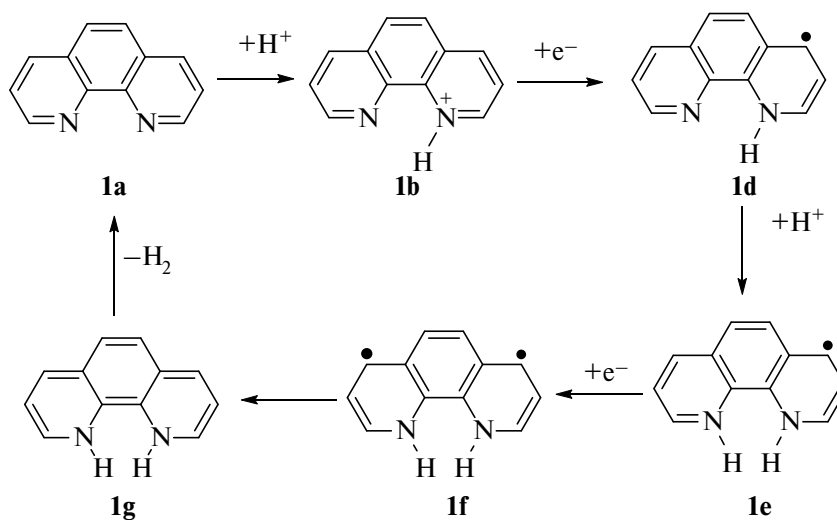


Рис. 4. Энергетическая диаграмма реализации реакции образования молекулярного водорода в присутствии соединения **1b** и H^+

Каталитическая природа волн генерирования молекулярного водорода в присутствии соединений **1b-1c** и CF_3COOH , наблюдающаяся на циклической вольтамперограмме (рис. 3), изучена и подтверждена в ходе препаративного электролиза с одновременным количественным детектированием образовавшегося молекулярного водорода. Газохроматографический анализ газовых смесей, полученных при проведении электролиза в течение 1 ч при потенциалах, соответствующих потенциалу на половине каталитического тока, подтвердил, что во всех случаях образуется молекулярный водород. Для того, чтобы учесть какая доля тока или количества прошедшего через электрохимическую систему электричества расходуется на каждую конкретную реакцию, рассчитан выход вещества по току (фарадеевский выход). [16, 17].

Как видно из таблицы, во всех случаях наблюдается образование молекулярного водорода с довольно высокими выходами по току. Значения TOF максимальны в случае использования соединения **1c**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электрохимические свойства изучены методом циклической вольтамперометрии в специальной трехэлектродной ячейке с помощью цифрового потенциостата-гальваностата CorrTest CS300 (Китай), подключенного к персональному компьютеру. Объем раствора составлял 10 мл, в качестве растворителя использовали ацетонитрил и 0.1 М $[\text{n-Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$ как фоновый электролит. В качестве рабочего электрода использовали СУ ($S = 0.07065 \text{ см}^2$),

который тщательно очищали и полировали после каждого измерения. В качестве вспомогательного электрода использовали платиновый электрод, электродом сравнения служил стандартный Ag/AgCl электрод. В качестве внутреннего стандарта использовали ферроцен: $E^0(\text{Fc}^+/\text{Fc}) = 0.31$ в отличие от Ag/AgCl в ацетонитриле. Растворы деаэрировали аргоном перед каждым измерением.

При проведении потенциостатического электролиза использовали раствор, содержащий 1 мМ исследуемой соли, 150 мМ хлорной кислоты и 0.1 М $[\text{n-Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$. Электролиз проводили в течение 1 ч при потенциале $E = -1.4 \text{ В}$ (относительно Fc^+/Fc). Рабочим электродом служил графитовый стержень с площадью поверхности $S = 0.125 \text{ см}^2$. Присутствие молекулярного водорода в газовой смеси подтверждено газохроматографическим анализом.

Качественный и количественный анализ газовой смеси проводили при помощи газового хроматографа Кристалл 2000М (Россия). Использовали колонку из нержавеющей стали длиной 30 м с внутренним диаметром 250 мкм при 120 °С для детектора и при 80 °С для печи. В качестве газа-носителя использовали аргон со скоростью потока 40 мл/мин. Время удерживания газообразного водорода 2.48 мин.

Полная оптимизация геометрии и вычисление полной энергии исследуемых модельных систем проводили методом функционала плотности (DFT) при использовании гибридного функционала B3LYP [18] и стандартного базисного набора 6-31G [19] из пакета прикладных программ Firefly [20].

Таблица. Фарадеевский выход и частота оборотов (TOF катализатора) молекулярного водорода, полученного электролизом в течение 1 ч в присутствии соединений I, II и CF_3COOH

Соединение	$E_{\text{electrol}}, \text{ В}$	Фарадеевский выход, %	TOF, моль катализатора ч^{-1}
1b	0.75	86	110
1c	0.75	88	115

*Условия: концентрация соединения **1b** во всех случаях равна 10^{-6} М , концентрация всех кислот — 0.1 М, рабочий электрод — стеклогуглерод ($S = 5 \text{ см}^2$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены электрохимические и электрокаталитические свойства 1-гидро-1,10-фенантролиния перхлората и 1,10-дигидро-1,10-фенантролиния перхлората в присутствии CF_3COOH . Показано, что, несмотря на различное стартовое состояние катализаторов (соединения I и II), электрокаталитический процесс протекает по одинаковому механизму. Представленные результаты открывают возможности для поиска и исследования электрокаталитической активности других классов гетероциклических соединений, что позволит разработать эффективные каталитические системы нового поколения.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юдина Ангелина Дмитриевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1269-1609>

Климаева Людмила Александровна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-4720>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kibsgaard J., Chorkendorff I., *Nat. Energy*, **2019**, *4*, 430–433. doi 10.1038/s41560-019-0407-1.
2. Owusu P.A., Asumadu-Sarkodie S., *Cogent Eng.*, **2016**, *3*, 1167990. doi 10.1080/23311916.2016.1167990.
3. Ball M., Wietschel M., *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2009**, *34*, 615–627. doi 10.1016/j.ijhydene.2008.11.014.
4. Chisholm G., Zhao T., Cronin L., *Storing Energy, Elsevier*, **2022**, 559–591. doi 10.1016/B978-0-12-824510-1.00015-5.
5. Chen Z., Wei W., Song L., Ni B.-J., *Sustainable Horizons*, **2022**, *1*, 100002. doi 10.1016/j.horiz.2021.100002.
6. McHugh P.J., Stergiou A.D., Symes M.D., *Adv. Energy Mater.*, **2020**, *10*, 2002453. doi 10.1002/aenm.202002453.
7. Eckenhoff W.T., McNamara W.R., Du P., Eisenberg R., *BBA — Bioenergetics*, **2013**, *1827*, 958–73. doi 10.1016/j.bbabi.2013.05.003.
8. Alrashedi A.A., Abdulaziz F., Khalaf M., *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2022**, *17*, 221227. doi 10.20964/2022.12.37.
9. Das M., Khan Z.B., Biswas A., Dey R.S., *Inorg. Chem.*, **2022**, *61*, 18253–18259. doi 10.1021/acs.inorgchem.2c03074.
10. Wu Y., Rodríguez-López N., Villagrán D., *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 4689–4695. doi 10.1039/C8SC00093J.
11. Dolganov, A.V., Tanaseichuk, B.S., Pryanichnikova, M.K., Ivleva, A.Y., Chernyaeva, O.Y., Grigoryan, K.A., Chugunova, E.A., Yurova, V.Y., *J. Phys. Org. Chem.*, **2019**, *32*. doi 10.1002/poc.3930.
12. Dolganov, A.V., Tanaseichuk, B.S., Yurova, V.Y., Chernyaeva, O.Y., Okina, E.V., Balandina, A.V., Portnova, E.A., Kozlov, A.S., Solovyova, E.O., Yudina, A.D., Akhmatova, A.A., Lyukshina, Y.I., *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2019**, *44*, 21495–21505. doi 10.1016/j.ijhydene.2019.06.067.
13. Dolganov, A.V., Chernyaeva, O.Y., Kostyukov, S.G., Balandina, A.V., Solovyova, E.O., Yudina, A.D., Akhmatova, A.A., Lyukshina, Y.I., *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2020**, *45*, 501–507. doi 10.1016/j.ijhydene.2019.10.175.
14. Dolganov, A.V., Tanaseichuk, B.S., Tarasova, O.V., Chernyaeva, O.Yu., Selivanova, Yu.M., Yudina, A.D., Grigor'yan, K.A., Balandina, A.V., Yurova, V.Yu., *Russ. J. Electrochem.*, **2019**, *55*, 807–812. doi 10.1134/S1023193519080056.
15. Felton G.A.N., Glass R.S., Lichtenberger D.L., Evans D.H., *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 9181–9184. doi 10.1021/ic060984e.
16. Roberts J.A.S., Bullock R.M., *Inorg. Chem.*, **2013**, *52*, 3823–3835. doi 10.1021/ic302461q.
17. Helm M.L., Stewart M.P., Bullock R.M., DuBois M.R., DuBois D.L., *Science*, **2011**, *333*, 863–866. doi 10.1126/science.1205864.

18. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabalowski C.F., Frisch M.J., *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623–11627. doi 10.1021/j100096a001.
19. Ditchfield R., Hehre W.J., Pople J.A., *J. Phys. Chem.*, **1971**, *54*, 724–728. doi 10.1063/1.1674902.
20. Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A., *J. Comput. Chem.*, **1993**, *14*, 1347–1363. doi 10.1002/jcc.540141112.

1-Hydro-1,10-phenanthroline perchlorate and 1,10-Dihydro-1,10-phenanthroline Perchlorate in the Reaction of Electrocatalytic Production of Molecular Hydrogen

**A. D. Yudina*, T. V. Boykova, O. Yu. Ganz, L. A. Klimaeva, Yu. V. Ulyakina,
A. A. Burmistrova, T. O. Karpunina, and E. V. Okina**

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

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

Received December 20, 2023; revised January 25, 2024; accepted January 26, 2023

Using the cyclic voltammetry method, the electrochemical and electrocatalytic properties for hydrogen evolution reaction of the 1-hydro-1,10-phenanthroline perchlorate (I) and 1,10-dihydro-1,10-phenanthroline perchlorate (II) in the presence of CF_3COOH were studied. The presence of hydrogen atoms at nitrogen in heterocyclic compounds has a significant effect on the electrochemical properties and the efficiency of the electrocatalytic process. The transition from 1-hydro-1,10-phenanthroline perchlorate (I) to 1,10-dihydro-1,10-phenanthroline perchlorate (II) leads to an increase in the efficiency of the process (higher TOF and TON values), despite identical mechanisms. The DFT method was used to study the mechanisms of the processes taking place and identify key intermediates.

Keywords: molecular hydrogen, metal-free catalysts, 1,10-phenanthroline, reaction mechanism of molecular hydrogen formation

УДК 547.1'128

СИНТЕЗ НОВЫХ 3-АМИНОПРОПИЛ (ω-АМИНОАЛКОКСИ)ТРИСИЛОКСАНОВ

©2024 г. А. Б. Васильев^а, А. В. Лукин^а, К. Ю. Иванова^{а,*}, М. В. Кузьмин^а,
О. А. Колямшин^а, Ю. Н. Митрасов^б

^аФГБОУ ВО “Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова”,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15

^бФГБОУ ВО “Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева”
Россия, 428000 Чебоксары, ул. К. Маркса, д. 38

*e-mail: cool.karakyr@ya.ru

Поступила в редакцию 22.12.2023 г.

После доработки 11.01.2024 г.

Принята к публикации 13.01.2024 г.

Разработан одnoreакторный двухстадийный метод синтеза новых аминотрисилоксанов, заключающийся в последовательном взаимодействии дифенилсиландиола с 3-аминопропилтриэтоксисиланом и аминокспиртами.

Синтезированные ди-, тетра- и гексааминотрисилоксаны обладают широким потенциалом для использования как в органической химии, так и в химии высокомолекулярных соединений, в частности, в качестве эффективных кремнийсодержащих сшивающих агентов и модификаторов эпоксидиановых смол.

Ключевые слова: дифенилсиландиол, 3-аминопропилтриэтоксисилан, 2-аминоэтанол, 3-амино-1-пропанол, аминотрисилоксаны, ИК и ЯМР ¹H спектроскопия

DOI: 10.31857/S0514749224100033, EDN: QMZWUN

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что замещенные амины широко используются для химической модификации эпоксидных полимеров с целью улучшения их эксплуатационных характеристик [1]. Весьма перспективным представляется применение аминов, содержащих силильную группу, в качестве отвердителей эпоксидиановых систем. Это обусловлено тем, что кремнийорганические полифункциональные соединения, используемые для повышения адгезионной прочности композиционных материалов, обладают высокой термо- и атмосферостойкостью, химической инертностью и устойчивостью к кислороду, озону и микроорганизмам, а также отличными

диэлектрическими свойствами [2–4]. Поэтому разработка доступных методов синтеза новых кремнийсодержащих аминов является актуальной задачей.

В связи с этим данная работа посвящена изучению реакции дифенилсиландиола с 3-(триэтоксисилил)-1-пропанамином и аминокспиртами с целью получения ряда новых кремнийсодержащих аминов, являющихся потенциально активными сшивающими агентами и модификаторами эпоксидиановых смол [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описано взаимодействие между 3-аминопропилтриэтоксисиланом (1) и ди-

1025

фенилсиландиолом (**2**), однако продукт реакции не был подробно охарактеризован [7]. В настоящей работе нами изучена данная реакция с целью установления структуры образующегося соединения. Процесс проводили в мольном соотношении 2:1 при постепенном повышении температуры от 100 до 150°C с одновременной отгонкой выделяющегося этилового спирта. По данным ИК и ЯМР ^1H спектров, продуктом реакции является 3,3'-(3,3-дифенил-1,1,5,5-тетраэтокситрисилоксан-1,5-диил)бис(пропан-1-амин) (**3**), который образуется с выходом 99.5% в виде светло-желтой маслянистой жидкости (схема 1). Чистоту образующегося диаминотрисилоксана **3** контролировали методом ТСХ, состав определяли на основании данных элементного анализа, а строение подтверждали методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

В ИК спектре соединения **3** аминогруппа характеризуется полосами поглощения с максимумами 3368, 3292 и 1591 см^{-1} , соответствующими валентным и деформационным колебаниям N—H связей, а силоксановая связь — интенсивной полосой поглощения валентных колебаний связи Si—O—Si в области 1068, 1050 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H имеются сигналы протонов аминопропильной группы при атоме кремния (мультиплеты с δ 0.54, 1.39 и 2.48 м.д.), а также этоксигруппы (триплет при 1.06 м.д. и квадруплет при 3.44 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц).

Тетра- и гексааминотрисилоксаны получали реакцией переэтерификации диаминотрисилоксана **3** с 2-аминоэтанолом и 3-амино-1-пропанолом по аналогии с методами из литературы [8, 9]. Процесс проводили при температурах 170–190°C и мольных соотношениях реагентов,

равных 1:2 и 1:4. Контроль за протеканием реакций осуществляли по количеству выделяющегося этанола. В результате с высоким выходом были получены тетра- и гексааминотрисилоксаны **4a,b** и **5a,b** соответственно (схема 2).

Аминотрисилоксаны **4a,b** и **5a,b** представляют собой маслянистые прозрачные жидкости. В ИК спектрах по мере увеличения количества аминогрупп в составе аминотрисилоксанов повышается интенсивность полос поглощения валентных колебаний N—H-связей в области 3367–3369 и 3285–3298 см^{-1} . Напротив, интенсивность полос поглощения валентных колебаний C—H-связей метильных групп при 2972 см^{-1} и деформационных — при 1389 см^{-1} в тетрааминотрисилоксанах **4a,b** уменьшается, а в гексааминотрисилоксанах **5a,b** они исчезают, что свидетельствует о полном замещении этоксигрупп в диаминотрисилоксане **3** на 2-аминоэтоксильные и 3-аминопропоксильные фрагменты. Это также подтверждается данными ЯМР ^1H спектров, в которых наблюдается уменьшение интенсивности сигналов этоксигрупп при 1.06 м.д. (сигналы CH_3 -группы) и при 3.44 м.д. (сигналы CH_2O -группы) в спектре соединения **4a** и их исчезновение в спектре соединения **5a**. При этом в спектрах аминотрисилоксанов **4a** и **5a** появляются сигналы этиленовых групп 2-аминоэтоксигрупп в виде 2 триплетов при 2.55 и 3.34 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц. Аминогруппа проявляется в виде уширенного синглета в области 2.84–3.09 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на Фурье-спектрометре серии “ФТ-801” (Россия), спектры ЯМР ^1H

Схема 1

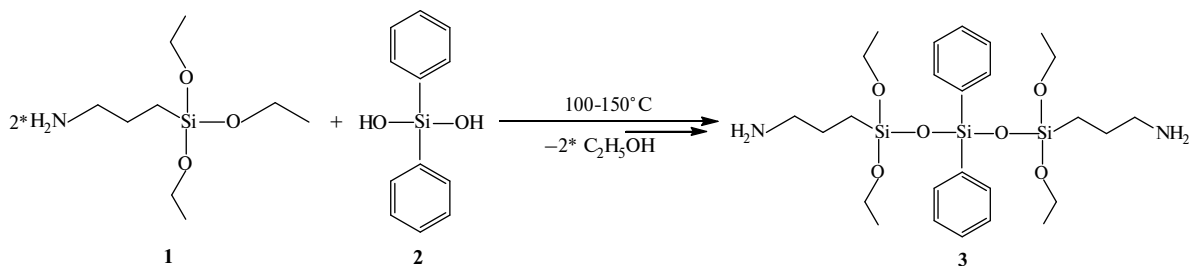
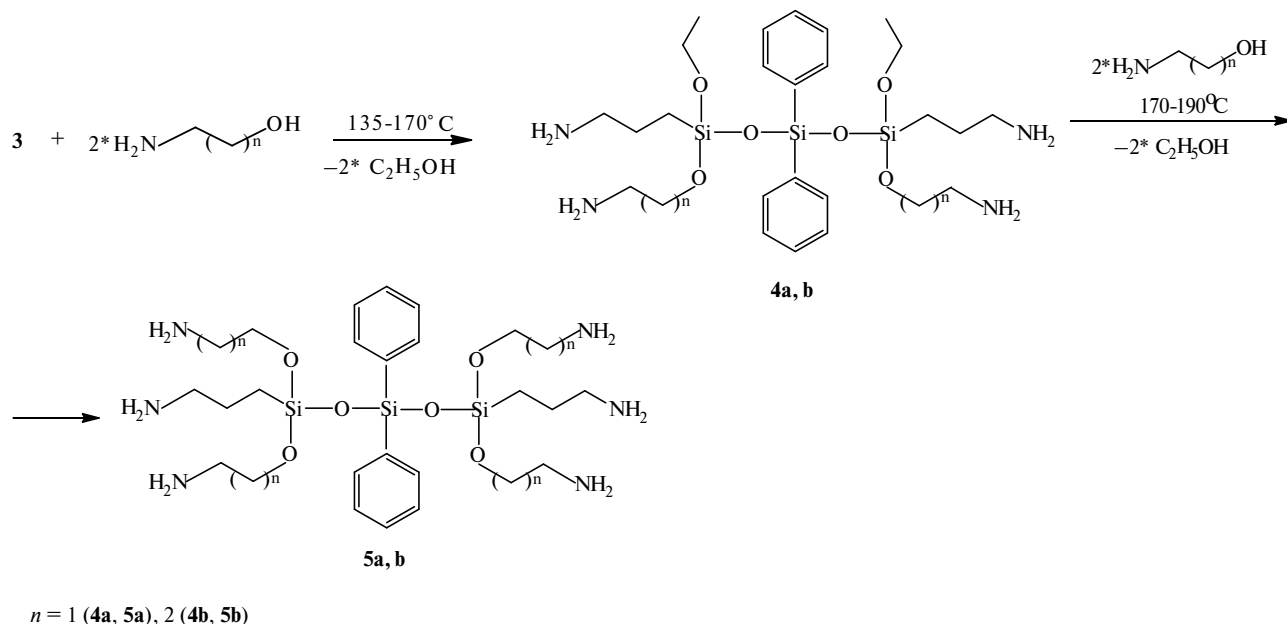


Схема 2



снимали на спектрометре Bruker DRX500 (500.13 МГц) в ДМСО- d_6 или $CDCl_3$, внутренний стандарт — тетраметилсилан. Элементный анализ осуществляли на анализаторе фирмы Perkin Elmer 2400 CHN.

В работе использовали коммерческие реагенты. Исходные реагенты: 3-аминопропилтриэтоксисилан (ОАО “Алтайхимпром”), дифенилсиландиол (ООО “ГРАНХИМ”), моноэтаноламин (ПАО “Казаньоргсинтез”), 3-амино-1-пропанол (Sigma-Aldrich).

3,3'-(3,3-Дифенил-1,1,5,5-тетраэтокситрисилоксан-1,5-диил)бис(пропан-1-амин) (3). Смесь 88.54 г (0.4 моль) 3-(триэтоксисилил)-1-пропанамина, 43.26 г (0.2 моль) дифенилсиландиола и 0.2 г антиоксиданта (SONGNOXTM21B) нагревали в колбе, снабженной мешалкой и насадкой Вюрца для отгонки этилового спирта, при интенсивном перемешивании и постепенном повышении температуры от 100°C до 150°C. Отгонка этилового спирта начиналась при 100–110°C и заканчивалась в течение 30–40 мин. Выход 112.84 г (99.5%), светло-желтое прозрачное масло, n_D^{20} 1.5089. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3368, 3292, 1591 (N–H), 3071, 3051, 1486, 776, 698 (C_6H_5), 1068, 1050 (Si–O–Si), 2972, 1389 (CH_3), 2925, 2882, 1429 (CH_2). Спектр ЯМР 1H

(ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.52–0.56 м (4H, $2CH_2Si$), 1.06 т (12H, $4CH_3CH_2O$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 1.34–1.43 м (4H, $2CH_2CH_2CH_2Si$), 2.48 т (4H, $2NCH_2CH_2CH_2Si$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 3.44 к (8H, $4CH_3CH_2O$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 7.21–7.60 м (10H, $2C_6H_5$). Найдено, %: C 55.48; H 8.38; N 5.06. $C_{26}H_{46}N_2O_6Si_3$. Вычислено, %: C 55.08; H 8.18; N 4.94.

3,3'-(1,5-Бис(2-аминоэтокс)-3,3-дифенил-1,5-диэтокситрисилоксан-1,5-диил)бис(пропан-1-амин) (4a). К 113,38 г (0.2 моль) диаминотрисилоксана 3 при 90–110°C приливали 24.26 г (0.4 моль) 2-аминоэтанола и при интенсивном перемешивании постепенно повышали температуру до 170°C. При этом начиналась отгонка этилового спирта, которая заканчивалась через 1 ч. Выход 119.04 г (99.7%), светло-желтое прозрачное масло, n_D^{20} 1.5024. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3367, 3298, 1591 (N–H), 3070, 3051, 1473, 767, 698 (C_6H_5), 1070, 1049 (Si–O–Si), 2972, 1389 (CH_3), 2925, 2876, 1429 (CH_2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.52–0.60 м (4H, $2CH_2Si$), 1.06 т (6H, $2CH_3CH_2O$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 1.34–1.42 м (2H, $2NCH_2CH_2CH_2Si$), 2.48 т (4H, $NCH_2CH_2CH_2Si$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 2.55 т (4H, $2OCH_2CH_2NH_2$, $^3J_{HH}$ 5.8 Гц), 3.34 т (4H, $2OCH_3CH_2NH_2$,

$^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 3.44 к (4Н, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 7.21–7.61 м (10Н, $2\text{C}_6\text{H}_5$). Найдено, %: С 50.45; Н 8.19; N 9.76. $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6\text{Si}_3$. Вычислено, %: С 52.31; Н 8.10; N 9.39.

3,3'-(1,5-Бис(3-аминопропокси)-3,3-дифенил-1,5-диэтокситрисилоксан-1,5-диил)-бис(пропан-1-амин) (4b). К 113,38 г (0.2 моль) диаминотрисилоксана **3** при 90–110°C приливали 30.04 г (0.4 моль) 3-амино-1-пропанола и при интенсивном перемешивании постепенно поднимали температуру до 190°C в течение 1 ч и выдерживали ее до прекращения отгонки этилового спирта. Выход 124.4 г (99.5%), светло-желтое прозрачное масло, n_D^{20} 1.5027. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3371, 3295, 1591 (N–H), 3070, 3055, 1477, 741, 698 (C_6H_5), 1070 (Si–O–Si), 2971, 1388 (CH_3), 2925, 2877, 1429 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.62–0.65 м (4Н, $2\text{CH}_2\text{Si}$), 1.23 т (6Н, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 1.65–1.74 м (8Н, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 2.68 т (4Н, $2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 2.80 т (4Н, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 3.09 уш.с (8Н, 4NH_2), 3.79–3.88 м (8Н, $2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.26–7.58 м (10Н, $2\text{C}_6\text{H}_5$). Найдено, %: С 54.85; Н 8.40; N 8.44. $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_6\text{Si}_3$. Вычислено, %: С 53.81; Н 8.39; N 8.96.

2,2',2'',2'''-((1,5-Бис(3-аминопропил)-3,3-дифенилтрисилоксан-1,1,5,5-тетраил)тетракис(окси))тетраэтанамин (5a). К 113,38 г (0.2 моль) диаминотрисилоксана **3** при 90–110°C приливали 48.86 г (0.8 моль) 2-аминоэтанол и при интенсивном перемешивании постепенно повышали температуру реакционной массы до 180°C в течение 2.5 ч до прекращения отгонки этилового спирта. Выход 123.25 г (98.4%), светло-желтое прозрачное масло, n_D^{20} 1.5153. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3369, 3285, 1591 (NH_2), 3069, 3048, 1472, 767, 699 (C_6H_5), 1075, 1043 (Si–O–Si), 2972, 1389 (CH_3), 2925, 2863, 1429 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.54 м (4Н, $2\text{CH}_2\text{Si}$), 1.39 м (4Н, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 2.48 т (4Н, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 2.55 т (4Н, $2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7 Гц), 3.33 т (4Н, $2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7 Гц), 7.35–7.59 м (10Н, $2\text{C}_6\text{H}_5$). Найдено, %: С 49.35; Н 8.34; N 13.00. $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_6\text{Si}_3$. Вычислено, %: С 49.81; Н 8.04; N 13.40.

3,3',3'',3'''-((1,5-Бис(3-аминопропил)-3,3-дифенилтрисилоксан-1,1,5,5-тетраил)тетракис(окси))тетракис(пропан-1-амин) (5b). К 113,38 г (0.2 моль) диаминотрисилоксана **3** при 90–110°C приливали 60.08 г (0.8 моль) 3-амино-1-пропанола и при интенсивном перемешивании постепенно повышали температуру реакционной массы до 190°C в течение 1.5 ч до прекращения отгонки этилового спирта. Выход 133.25 г (97.5%), светло-желтое прозрачное масло, n_D^{20} 1.5080. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3370, 3286, 1591 (N–H), 3069, 3049, 1472, 740, 698 (C_6H_5), 1071 (Si–O–Si), 2925, 2869, 1428 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.62–0.66 м (4Н, $2\text{CH}_2\text{Si}$), 1.65–1.75 м (12Н, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.68 т (8Н, $4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 2.81 т (4Н, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 2.84 уш.с (16Н, 8NH_2), 3.79–3.88 м (8Н, $4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7.26–7.58 м (10Н, $2\text{C}_6\text{H}_5$). Найдено, %: С 53.11; Н 8.04; N 12.76. $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_6\text{Si}_3$. Вычислено, %: С 52.75; Н 8.56; N 12.30.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последовательным взаимодействием дифенилсиландиола с 3-аминопропилтриэтоксисиланом и различными аминспиртами синтезирован ряд новых аминотрисилоксанов — потенциально активных сшивающих агентов и модификаторов эпоксидиановых смол. Молекулярное строение и химическая структура полученных соединений доказаны с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, включающих ЯМР ^1H , ИК спектроскопию и элементный анализ. Полученные аминотрисилоксаны могут найти применение в препаративном синтезе при получении кремнийорганических полифункциональных соединений и в качестве эффективных сшивающих агентов при создании новых композиционных материалов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FEGR-2023-0012).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильев Андрей Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0355-6335>

Лукин Алексей Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5899-3813>

Иванова Кристина Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5982-0570>

Кузьмин Михаил Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3880-9510>

Колямшин Олег Актарьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3473-1827>

Митрасов Юрий Никитич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4083-7863>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ivanova K.Yu., Kuzmin M.V., Rogozhina L.G., Patianova A. O., Semenov V.L., Alexandrov R.I. *Chimica Techno Acta*. **2021**, 8, 1–5.

doi 10.15826/chimtech.2020.7.4.09

2. Ефремов А.А., Загидуллин А.И., Колпакова М.В. [и др.]. *Клеи. Герметики. Технологии*. **2008**, 4, 12–17.

3. Ning X., Ishida H. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1994**, 32, 1121–1129. doi 10.1002/pola.1994.080320614

4. Zhu L., Shi T., Zhang L., Qian Y., Yang L. *J. Macromol. Sci. Part A*, **2017**, 54, 967–977. doi 10.1080/10601325.2017.1387489

5. Ivanova K.Yu., Kuzmin M.V., Kol'tsov N.I. *Chimica Techno Acta*. **2020**, 7, 199–203. doi 10.15826/chimtech.2021.8.3.05

6. Иванова К.Ю., Кузьмин М.В., Колямшин О.А., Кольцов Н.И. *Бутлеровские сообщ.* **2020**, 64, 28–32. doi 10.37952/ROI-jbc-01/20-64-11-28

7. Гарипов Р.М. *Дисс. ... докт. хим. наук*, Казань, **2004**.

8. Kovyazin V.A., Boev V.V., Kopylov V.M., Sokol'skaya I.B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, 78, 216–222. doi 10.1134/S1070363208020114

9. Брайнин Л.Б., Черкасов Р.А., Пудовик А.Н. *ЖПХ*, **1974**, 47, 1807–1809.

Synthesis of New 3-Aminopropyl(ω-aminoalkoxy)trisiloxanes

A. B. Vasiliev^a, A. V. Lukin^a, K. Y. Ivanova^{a,*}, M. V. Kuzmin^a, O. A. Kolyamshin^a, and Yu. N. Mitrasov^b

^aChuvash State University named after I.N. Ulyanov, Moskovsky prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia

^bChuvash State Pedagogical University named after I.Y. Yakovlev, Cheboksary, 38 K. Marx street, 428000 Russia

*e-mail: cool.karakyrat@ya.ru

Received December 22, 2023; revised January 11, 2024; accepted January 13, 2023

A one-pot, two-stage method for the synthesis of new aminotrisiloxanes has been developed, which consists of the sequential reaction of diphenylsilanediol with 3-aminopropyltriethoxysilane and amino alcohols. The synthesized di-, tetra-, and hexaaminotrisiloxanes have broad potential for use in both organic and macromolecular chemistry, in particular, as effective silicon-containing cross-linking agents and modifiers of epoxy resins.

Keywords: diphenylsilanediol, 3-aminopropyltriethoxysilane, 2-aminoethanol, 3-amino-1-propanol, aminotrisiloxanes, IR- and ¹H NMR-spectroscopy

УДК 547.792.7

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БИС-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ, БИС-1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

© 2024 г. С. В. Диланян*, Ж. М. Бунятян, Г. А. Паносян

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

*e-mail: nana_dilanyan@mail.ru

Поступила в редакцию 06.02.2024 г.
После доработки 22.02.2024 г.
Принята к публикации 24.02.2024 г.

Синтезированы бис-1,3,4-оксадиазолы и бис-1,3,4-тиадиазолы с ароматическим и алкильным линкерами. С целью повышения их гидрофильности и потенциальной биологической активности в молекулу введены фармакофорные электроотрицательные группы (карбоксильная, карбоксамидная, нитрильная). У функционализированных соединений обнаружен новый тип биологической активности-ингибирование процесса окисления липидов в виде снижения количества МДА.

Ключевые слова: бис-1,3,4-оксадиазол, бис-1,3,4-тиадиазол, бис тиосемикарбазид, линкер, антиоксидантный

DOI: 10.31857/S0514749224100047, EDN: QMNPJZ

ВВЕДЕНИЕ

Использование в стратегии создания макромолекулярных лекарственных средств комбинирования различных фармакофорных групп с гетероциклическим кольцом 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола приводит к новым структурам с разносторонними биологическими свойствами [1–4]. Введение в различные положения кольца 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола электроотрицательных групп (карбоксильной, сульфанильной, карбоксамидной, гидроксильной), а также галогенозамещенных ароматических фрагментов, способствует значительному повышению антибактериальной [3] и антиоксидантной [2] активности. Введение в структуру второго кольца 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола [5], а также различных ароматических [6] или алифатических [7, 8] линкеров приводит к бис-оксадиазолил- и бис-тиадиазолилпроиз-

водным, что открывает новые возможности в рациональном конструировании лекарственных средств.

Нами предпринят синтез новых бис-1,3,4-оксадиазолил- и бис-1,3,4-тиадиазолилпроизводных, в структуре которых функционализированные циклы 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола связаны ароматическим и алкильным линкерами (схема).

Внедрение различных ароматических групп в структуру бис-производных повышает биологическую активность соединений [9], чем и обусловлен выбор ароматического линкера для синтеза бис-1,3,4-оксадиазола и бис-1,3,4-тиадиазола. Гидрофобная алифатическая группа несколько понижает водорастворимость, поэтому нами выбран также линкер $(CH_2)_8$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

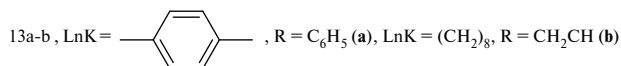
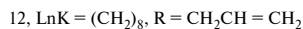
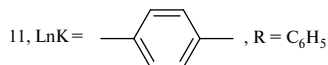
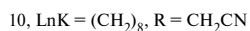
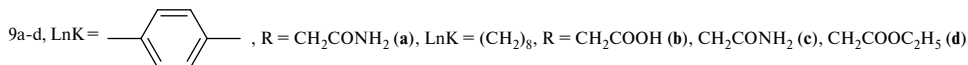
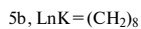
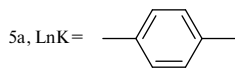
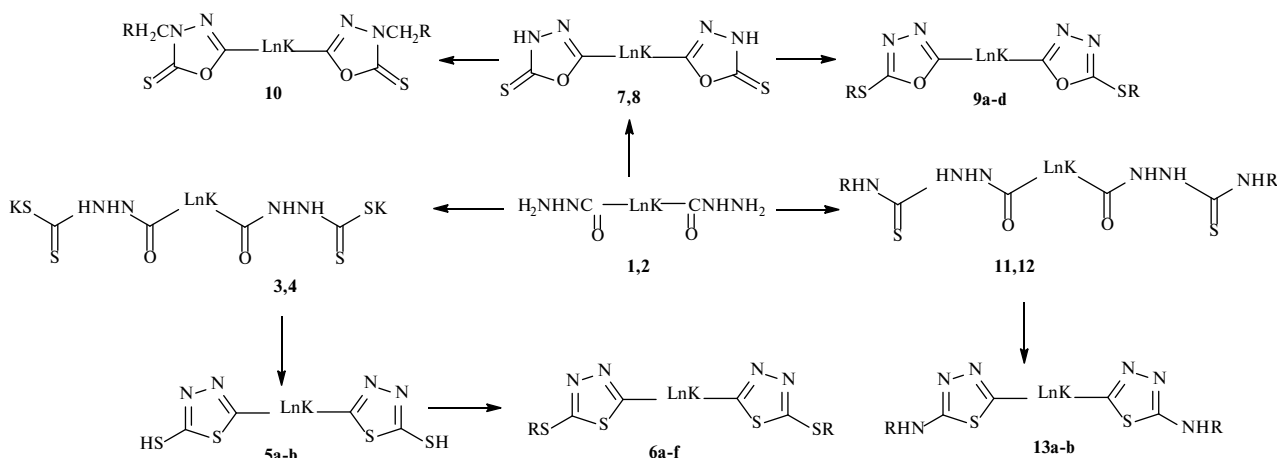
Для синтеза бис-оксадиазолов (**7**, **8**) и бистиадiazолов (**5a–5b**) с ароматическим и алифатическим линкерами, были использованы бис-гидразиды терефталевой и себаценовой кислот. Реакцией бис-гидразидов (**1**, **2**) с сероуглеродом синтезированы бис-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-тионы (**7**, **8**), представляющие собой кристаллические вещества, труднорастворимые в органических растворителях и в воде. С целью возможного повышения гидрофильности и, следовательно, биодоступности соединений, а также для введения новых фармакофорных групп соединения (**7**, **8**) алкилировали галогенидами с электроотрицательными группами (2-хлорацетамидом, 2-хлоруксусной кислотой, этилхлорацетатом) в водноспиртовом растворе в присутствии избытка КОН (**9a–9d**). С целью

получения производных с более активной боковой функцией бис-оксадиазолы (**7**, **8**) подвергали цианоэтилированию при нагревании со свежеперегранным акрилонитрилом в присутствии основного катализатора триэтиламина).

Структура синтезированного соединения подтверждается появлением в спектре ЯМР ^1H триплетных сигналов протонов групп CH_2CN и NCH_2 в интервалах 2.99–4.27 м.д. (**10**). В аналогичных условиях нам не удалось получить *N*-алкилированный продукт с ароматическим линкером.

Взаимодействием исходных бис-гидразидов (**1,2**) с сероуглеродом в присутствии КОН нами синтезированы калиевые соли терефталевой и себаценовой кислот (**3, 4**) [10]. Сернокислот-

Схема 1



ная циклизация последних при температуре 0–3 °С привела к кристаллическим бис-(1,3,4-тиадиазол-2-тиолам).

Алкилирование последних 2-хлорацетамидом, 2-хлоруксусной кислотой, этилхлорацетатом, этиловым эфиром хлоруксусной кислоты проводили аналогично способам получения сульфанилзамещенных бис-оксадиазолов (**9a–9d**).

Бистиосемикарбазиды (**11**, **12**), полученные взаимодействием бис-гидразидов терефталевой и себаценовой кислот с фенил- и аллилизотиоцианатами в этиловом спирте, легко циклизуются в соответствующие бис-*N*-замещенные 1,3,4-тиадиазол-2-амины (**13a–13b**).

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

Исследованы антиоксидантные свойства всех синтезированных соединений. Антиоксидантную активность изучали в опытах *in vitro* в ткани мозга беспородных белых крыс массой 180–190 г. Определение уровня перекисного окисления липидов проводили в неферментативной системе по выходу конечного продукта-малонового диальдегида (МДА) [10]. Выход определяли соотношением показателя плотности исследуемых веществ к контролю, выраженный в процентах. Оптическую плотность регистрировали при длине волны 543 нм [11, 12]. В качестве контроля использовали пробу с индуцированным перекисным окислением липидов. Изучаемые соединения растворяли и вносили в инкубационные пробы непосредственно перед инкубацией.

По полученным данным, наиболее выраженную антиоксидантную активность проявляет соединение **13a** в концентрации 10^{-3} М. Степень воздействия последнего приводит к ингибированию процесса перекисного окисления липидов и снижению количества МДА на 43% ($p < 0.05$) по сравнению с контролем. Аналогичное, но менее выраженное действие в той же концентрации обнаружено у соединения **6d**, что составляет 32%. Незначительную активность в пределах 17% проявляет соединение **6a**.

Остальные соединения не проявляют антиоксидантных свойств. Использование соединения **13a** в концентрации 10^{-4} М приводит к уменьшению ингибирования процесса перекисного окисления липидов и в среднем составляет 13%. Таким образом выявлено соединение, обладающее умеренной антиоксидантной активностью, которую можно объяснить его структурными особенностями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные соединения-перекристаллизацией из соответствующих растворителей. ИК спектры снимали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (“Thermo”, США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H , C^{13} регистрировали на приборе “Varian Mercury-300 VX, USA”, в смеси растворителей $\text{DMSO}-d_6$ - CCl_4 (1 : 3), рабочая частота — 300 или 75 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Элементный анализ осуществляли на автоматическом элементном анализаторе EA 3000, (“Eurovector”, Италия). Температуру плавления определяли на столике Voetius 72/2064 (Германия). Ход реакций и индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silikagel 60 F₂₅₄ (Германия) в системе бензол-диоксан (1 : 1), проявление УФ облучением.

Общая методика синтеза бис-1,3,4-тиадиазол-2-тиолов (5a–5b). Калиевую соль дитиокарбазиновой кислоты (**3**, **4**) (0.02 моль) добавляли постепенно в течение 2 ч при перемешивании к 60 мл концентрированной серной кислоте ($d = 1.836 \text{ г/см}^3$) в условиях охлаждения (0 °С). Перемешивание продолжали еще 15 мин и смесь осторожно выливали на лед. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

5,5’-(1,4-Фенилен)бис(1,3,4-тиадиазол-2-тиол) (5a). Выход 5,6 г. (91%), т. пл. $> 260^\circ\text{C}$, $R_f = 0.46$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.05 с (4 $\text{H}_{\text{аром}}$), 14.8 ш. с (2H, SH). Найдено, %: C, 38.58; H 1.85; N 18.2. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: C 38.69; H 1.95; N 18.05.

5, 5'-(Октан-1,8-диил)бис(1,3,4-тиадиазол-2-тиол) (5b). Выход 5.5 г (80 %), т. пл. 125–127°C, $R_f = 0.68$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20–1.30 м (8H, 4·CH₂); 1.42–1.52 м (4H, 2·CH₂); 2.17 т (4H, 2·CH₂, $J = 7.4$ Гц). Найдено, %: С 41.44; Н 5.32; N 16.09. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: С 41.59; Н 5.23; N 16.17.

Общая методика S-алкилирования бис-1,3,4-тиадиазол-2-тиолов (6a–6f). Раствор 0.01 моль бис-1,3,4-тиадиазола и 0.03 моль КОН в 20 мл этанола кипятили и прибавляли 0.02 моль соответствующего галогенида. Кипячение продолжали 8–10 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляли, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и перекристаллизовывали из этанола.

2,2'-((1,4-Фенилен-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диуксусная кислота (6a). Выход 0.4 г (47 %), т. пл. 224–226°C, $R_f = 0.58$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.25 с (4H, CH₂); 8.16 с (4H_{аром}); 13.45 ш. с (2H, OH). Найдено, %: С 39.27; Н 2.45; N 13.22. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: С 39.42; Н 2.36; N 13.14.

2,2'-((1,4-Фенилен-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетамид (6b). Выход 0.5 г (59 %), т. пл. 249–250°C, $R_f = 0.78$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.13 с (4H, CH₂), 7.35 уш. с (2H, NH₂), 7.77 уш. с (2H, NH₂), 8.16 с (4H_{аром}). Найдено, %: С 39.54; Н 2.79; N 19.91. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_4$. Вычислено, %: С 39.61; Н 2.85; N 19.80.

Диэтил 2,2'-((1,4-фенилен-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетат (6c). Выход 0.6 г (63 %), т. пл. 164–165°C, $R_f = 0.70$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20 т (6H, CH₂, $J = 7.1$ Гц), 4.17 к (4H, OCH₂, $J = 7.1$ Гц), 4.32 с (4H, SCH₂), 8.16 (4H_{аром}). Найдено, %: С 44.87; Н 3.61; N 11.74. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: С 44.79; Н 3.76; N 11.61.

2,2'-((Октан-1,8-диил-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетамид (6d). Выход 0.24 г (52 %), т. пл. 171–173°C, $R_f = 0.57$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.24–1.36 м (8H, 4·CH₂), 1.62–1.72 м (4H,

2·CH₂), 3.02 т (4H, 2·CH₂, $J = 7.5$ Гц), 4.00 с (4H, 2·SCH₂), 7.25 уш. с (2H, NH₂), 7.67 уш. с (2H, NH₂). Найдено, %: С 41.84; Н 5.38; N 18.44. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_4$. Вычислено, %: С 41.72; Н 5.25; N 18.24.

Диэтил 2,2'-((октан-1,8-диил-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетат (6e). Выход 0.25 г (47 %), т. пл. 135–137°C, $R_f = 0.65$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.18 т (6H 2·CH₃, $J = 7.1$ Гц), 1.24–1.35 м (8H, CH₂), 1.62–1.72 м (4H, 2·CH₂), 3.02 т (4H 2·CH₂, $J = 7.5$ Гц), 4.13 к (4H, 2·OCH₂, $J = 7.1$ Гц), 4.20 с (4H, 2·SCH₂). Найдено, %: С 46.42; Н 5.60; N 10.71. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: С 46.30; Н 5.83; N 10.80.

2,2'-((Октан-1,8-диил-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диуксусная кислота (6f). Выход 0.22 г (48 %), т. пл. 103–105°C, $R_f = 0.70$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.23–1.35 м (8H, 4·CH₂), 1.62–1.72 м (4H, 2·CH₂), 3.02 т (4H, 2·CH₂, $J = 7.5$ Гц), 4.14 с (4H, 2·SCH₂), 12.90 ш. с (2H, 2·COOH). Найдено, %: С 41.39; Н 4.83; N 12.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: С 41.54; Н 4.79; N 12.11.

Общая методика синтеза бис-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов (7, 8). Смесь 0.005 моль гидразидов кислот с ароматическим или алифатическим линкерами, 0.015 моль КОН и 0.01 моль сероуглерода кипятили в 30 мл этанола в течение 5 ч. После охлаждения подкисляли, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из ацетона.

5,5'-(1,4-Фенилен)бис(1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион) (7). Выход 3.8 г (73 %), т. пл. > 260°C, $R_f = 0.73$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.86 с (4H_{аром}), 9.85 ш. с (2H, NH), сигнал NHCS группы не проявляется из-за сильного уширения. Найдено, %: С 43.29; Н 2.31; N 20.09. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 43.16; Н 2.17; N 20.13.

5,5'-(Октан-1,8-диил)бис(1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион) (8). Выход 0.9 г (57 %), т. пл. 113–114°C, $R_f = 0.75$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29–1.45 м (8H, 4·CH₂), 1.66–1.77 м (4H, 2·CH₂), 2.67 т (4H, 2·CH₂, $J = 7.4$), 13.97 ш. с (2H, 2·NH). Найдено, %:

C 45.74; H 5.64; N 17.91. $C_{12}H_{18}N_4O_2S_2$. Вычислено, %: C 45.84; H 5.77; N 17.82.

Общая методика S-алкилирования бис-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов (9a–9d). Раствор 0.0005 моль бис-1,3,4-оксадиазола и 0.001 моль КОН в 10 мл этанола кипятили 15 мин и добавляли 0.001 моль соответствующего галогенида. Кипятили 8 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляли, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

2,2'-((1,4-Фенилен-бис(2-дигидро-1,3,4-оксадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетамид (9a). Выход 0.2 г (26 %), т. пл. 252–254°C, $R_f = 0.80$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.13 с (4H, CH_2), 7.35 ш. с (2H, NH_2), 7.76 ш. с (2H, NH_2), 8.16 с (4H_{аром}). Найдено, %: C 42.70; H 3.23; N 21.31. $C_{14}H_{12}N_6O_4S_2$. Вычислено, %: C 42.85; H 3.08; N 21.42.

2,2'-((Октан-1,8-диил-бис(1,3,4-оксадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диуксусная кислота (9b). Выход 0.1 г (50 %), т. пл. 166–168°C, $R_f = 0.80$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.27–1.42 м (8H, 4· CH_2), 1.52–1.68 м (4H, 2· CH_2), 2.26 т (4H, 2· CH_2 , $J = 7.3$ Гц), 4.15 д (2H, S· CH_2 , $J = 17.4$), 4.21 д (2H, S· CH_2), 10.37 с (2H, 2·ОН). Найдено, %: C 44.49; H 5.36; N 13.23. $C_{16}H_{22}N_4O_6S_2$. Вычислено, %: C 44.64; H 5.15; N 13.02.

2,2'-((Октан-1,8-диил-бис(1,3,4-оксадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетамид (9c). Выход 0.1 г (48 %), т. пл. 225–226°C, $R_f = 0.59$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.27–1.41 м (8H, 4· CH_2), 1.63–1.76 м (4H, 2· CH_2), 2.80 т (4H, 2· CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 3.96 с (4H, 2· SCH_2), 7.21 уш. с (2H, NH_2), 7.62 уш. с (2H, NH_2). Найдено, %: C 44.59; H 5.71; N 19.55. $C_{16}H_{24}N_6O_4S_2$. Вычислено, %: C 44.84; H 5.65; N 19.61.

Диэтил 2,2'-((октан-1,8-диил-бис(1,3,4-оксадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетат (9d). Выход 0.17 г (71 %), т. пл. 49–51°C, $R_f = 0.70$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.29 т (6H, 2· CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 1.34–1.42 м (8H, 4· CH_2), 1.69–1.80 м (4H, 2· CH_2), 2.80 т (4H, 2· CH_2 , $J = 7.5$ Гц), 4.05 с (4H, 2· SCH_2), 4.19

к (4H, 2· OCH_2 , $J = 7.1$ Гц). Найдено, %: C 49.48; H 6.41; N 11.32. $C_{20}H_{30}N_4O_6S_2$. Вычислено, %: C 49.36; H 6.21; N 11.51.

3,3'-(Октан-1,8-диил-бис(2-тиоксооксазол-5,3(2H)-диил))дипропаннитрил (10). Смесь 0.16 г (0.0005 моль) бис-1,3,4-оксадиазола **8**, 2 мл свежеперегнанного акрилонитрила в присутствии 4 мл основного катализатора триэтиламина в 4 мл воде кипятили 12 ч. После охлаждения добавляли воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом. Выход 0.11 г (52 %), т. пл. 69–71°C, $R_f = 0.65$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.32–1.46 м (8H, 4· CH_2), 1.69–1.80 м (4H, 2· CH_2), 2.74 т (4H, 2· CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 2.99 т (4H, 2· CH_2CN , $J = 6.5$ Гц), 4.27 т (4H, 2· NCH_2 , $J = 6.5$ Гц). Найдено, %: C 51.54; H 5.61; N 19.82. $C_{18}H_{24}N_6O_2S_2$. Вычислено, %: C 51.41; H 5.75; N 19.98.

Общая методика синтеза N-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов (13a–13b). К 14 мл концентрированной серной кислоты ($d = 1.836$) при перемешивании и в комнатной температуре небольшими порциями добавляли 0.01 моль тиосемикарбазида. Затем смесь по каплям добавляли к 100 г колотого льда, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

5,5'-(Фенилен)бис(N-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-амин) (13a). Выход 1.5 г (63 %), т. пл. > 260°C, $R_f = 0.69$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.01–7.07 м (2H, H-4 Ph), 7.94–7.41 м (4H, H-3,3' Ph), 7.64–7.69 м (4H, H-2,2' Ph), 7.98 с (4H_{аром}), 10.60 уш. с (2H, NH). Найдено, %: C 66.52; H 4.19; N 21.31. $C_{22}H_{16}N_6S$. Вычислено, %: C 66.65; H 4.07; N 21.20.

5,5'-(Октан-1,8-диил)бис(N-аллил-1,3,4-тиадиазол-2-амин) (13b). Выход 0.29 г (76 %), т. пл. 101–102°C, $R_f = 0.54$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.31–1.43 м (8H, α , δ — CH_2), 1.62–1.72 м (4H, β — CH_2), 2.79 т (4H, α — CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 3.88 уш. т (4H, NCH_2 , $J = 5.5$ Гц), 5.11 дк (2H, $=CH_2$, $J = 10.3$, 1.5 Гц), 5.25 дк (2H, $=CH_2$, $J = 17.1$, 1.5 Гц), 5.91 ддт (2H, $=CH$, $J = 17.1$, 10.3, 5.5 Гц), 7.46 уш. т (2H, NH, $J = 5.5$ Гц). Найдено, %: C 55.28; H 7.08; N 21.21. $C_{18}H_{28}N_6S_2$. Вычислено, %: C 55.07; H 7.19; N 21.41.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны оптимальные условия синтеза производных бис-1,3,4-тиадиазола и бис-1,3,4-оксадиазола с ароматическим и алкильным линкерами. С целью повышения их гидрофильности и потенциальной биологической активности в молекулу введены фармакофорные электроотрицательные группы (карбоксильная, карбоксамидная, нитрильная). Синтезированные функционализированные соединения проявляют антиоксидантную активность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Диланян Сирануш Володяевня — ORCID ID 0000-0003-1786-5548

Бунятян Жанна Мамионовна — ORCID ID 0000-0002-3152-3176

Паносян Генрих Агавардович — ORCID ID 0000-0001-8311-6276

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bala S., Kamboj S., Kajal A., Saini V., Prasad D.N. *BioMed Res. Int.* **2014**, 2014, 1–18. doi 10.1155/2014/172791
2. Neelottama K., Swatantra K.S., Kushwaha, A.K., *Int. J. Chem. Tech. Res. Coden (USA)*. **2012**, 4, 517–531. IJCRGG ISSN: 0974-4290

3. Clomb T., Swiatek P. *Int. J. Molecular Sci.* **2021**, 22, 6979. doi:10.3390/ijms 22136979
4. Datoussaid Y., Othman A.A., Kirsch G. *South African J. Chem.* **2012**, 65, 30–35.
5. Dilanyan S.V., Hovsepyan T.R., Nersesyan L.E., Agaronyan A.S., Danielyan I.S., Minasyan N.S., Harutyunyan A.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 90, 681–689. doi 10.1134/S1070363220050047
6. Holla B.S., Poojary K.N., Rao B.S., Shivavada M.K. *Eur. J. Med Chem.*, **2002**, 37, 511. doi 10.1016/S02235234(02)01358-2
7. Wang Q.P., Zhang J.Q., Damu G.L.Y., Wan Kun, Zhang Huizen, Zhou Cheng He, *Sci. China Chem.* **2012**, 55, 2134. doi 10.1007/S11426-012-4602-1
8. Parameshwara C.J., Allam V., Perugu S., Rajeswar R.V. *J. Heterocycl. Chem.*, **2019**, 56, 1012. doi 10.1002/jhot.3484
9. Liu, P., Zhu, S. L., Li, P., Xie, W.J., Jin, Y.S., Sen, Q.Y., Sun, P., Zhani, Y.J., Yang, X.H., Jiang, Y.Y., and Zhang, D.Z., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 3261. doi 10.16/j.bmci.2008.04.056
10. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Доев А.И., Козлов А.В.//Свободные радикалы в живых системах. ВИНТИ, **1991**, 29, 126–130.
11. Арутюнян Д.В., Дубинина Е., Зыбина Н.Н.// Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб, **2000**, 91–94.
12. Гринеева О.В. Определение АОА соединений растительного и синтетического происхождения. М.Акад.мед.наук, **2017**, 4, 180–197.

The Sintesis and Antioxidant Activity of New bis-1,3,4-Oxadiazoles, bis-1,3,4-Thiadiazoles, and Their Derivatives

S. V. Dilanyan*, Zh. M. Buniatyan, and H. A. Panosyan

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

Received February 6, 2023; revised February 22, 2024; accepted February 24, 2023

Bis-1,3,4-oxadiazoles and bis-1,3,4-thiadiazoles with aryl and alkyl linkers were synthesized. In order to increase their hydrophilicity and potential biological activity, pharmacophore electron-deficient groups (carboxylic, nitrile) were introduced into the molecule. Functionalized compounds revealed a new type of biological activity such as inhibition of lipid oxidation in the form of a decrease in the amount of MDA.

Keywords: bis-1,3,4-oxadiazole, bis-1,3,4-thiadiazole, bis thiosemicarbazide, linker, antioxidant

УДК 547-327

МЕТОД СИНТЕЗА 2-{{(2Z)-4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОИЛ}АМИНО}БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

© 2024 г. В. Л. Гейн^а, *, О. В. Назарец^а, А. В. Романова^а, О. В. Бобровская^а, И. Г. Мокрушин^б

^аФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2

^бФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,

Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступила в редакцию 29.12.2023 г.

После доработки 10.01.2024 г.

Принята к публикации 12.01.2024 г.

При взаимодействии метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот и 2-аминобензойной (антраниловой) кислоты в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия синтезированы 2-{{(2Z)-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил}амино}бензойные кислоты. С помощью РСА установлено их пространственное строение.

Ключевые слова: 2-{{(2Z)-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил}амино}бензойные кислоты, метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот, 2-аминобензойная (антраниловая) кислота, синтез

DOI: 10.31857/S0514749224100059, **EDN:** QLXEIJ

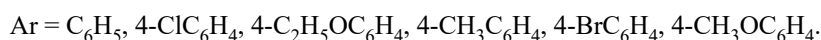
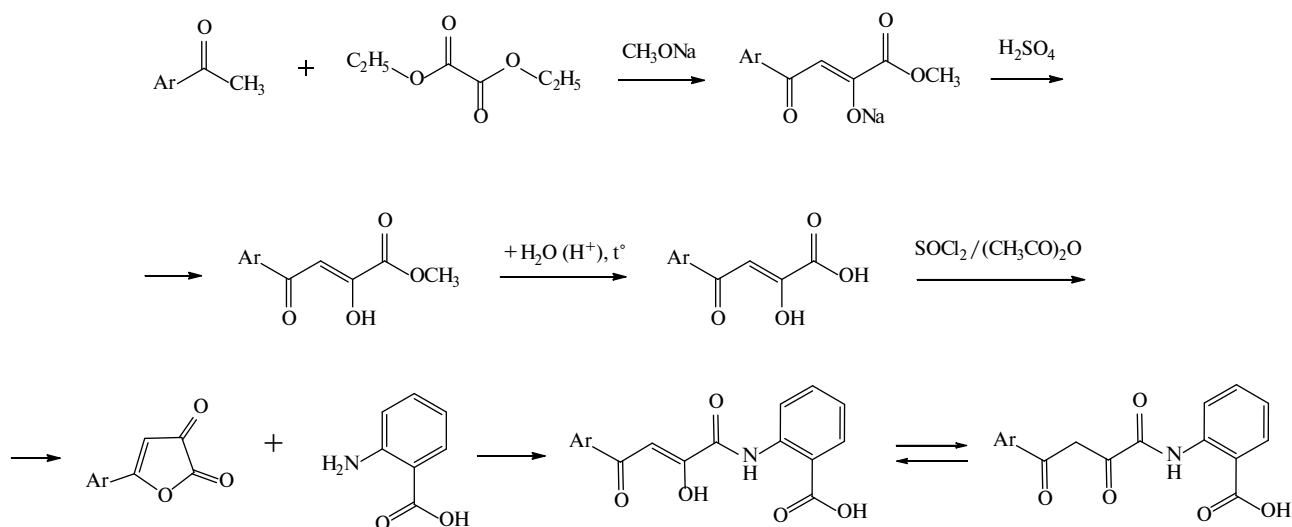
ВВЕДЕНИЕ

Основная задача фармацевтической науки заключается в получении новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств, для решения которой одним из направлений является синтез субстанций, обладающих биологической активностью. Антраниловая кислота и ее производные представляют интерес для подобных исследований. Данные соединения довольно широко распространены в природе: они находятся в растениях в составе эфирных масел, являются продуктами жизнедеятельности ряда живых организмов [1]. Соединения антраниловой кислоты, в большинстве случаев *N*-замещенные, известны также благодаря различным видам биологической активности, в первую очередь противовоспалительной [2], анальгетической [3], противомикробной [1]. Ранее нами были синтезированы *N*-замещенные

амиды ароилпировиноградных кислот, содержащие в своём составе остаток метилового эфира антраниловой кислоты и обладающие анальгетической активностью [4].

Известен многостадийный способ получения *o*-карбоксифениламидов ароилпировиноградных кислот [5]. На первой стадии конденсацией Кляйзена производных ацетофенона с диэтилоксалатом в метиловом спирте в присутствии метилата натрия получают метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот. После этого их гидролизуют в кислой среде непосредственно до ароилпировиноградных кислот. Полученные соединения в присутствии тионилхлорида или уксусного ангидрида циклизуют до 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов, которые реагируют с антраниловой кислотой в абсолютном бензоле, образуя соответствующие *N*-ариламиды ароилпировиноградных кислот (схема 1).

Схема 1



Данный способ имеет ряд недостатков, таких как неустойчивость 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов, которые под действием влаги воздуха легко превращаются в исходные ароилпировиноградные кислоты, что затрудняет синтез *N*-ариламидов ароилпировиноградных кислот и снижает их выход. Кроме того, данный многостадийный синтез требует использования абсолютных растворителей и токсичных реагентов.

В связи с этим представляло интерес разработать новый способ синтеза *N*-замещенных амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых (ароилпировиноградных кислот), содержащих в амидном фрагменте остаток антралиновой кислоты, получить новые соединения и изучить в дальнейшем их биологическую активность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследований было установлено, что 2-[(2Z)-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойные кислоты **1a–g** легко образуются (через 20–30 мин) с достаточно хорошими выходами (65–91%) по методике из литературы [6, 7] при кипячении метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот

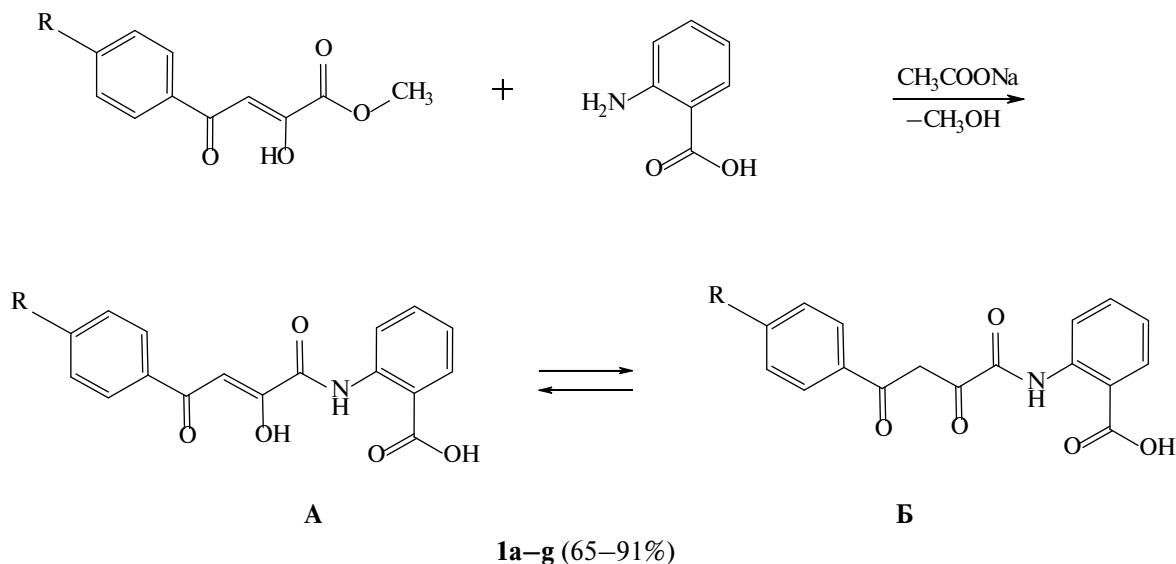
с 2-аминобензойной (антралиновой) кислотой в ледяной уксусной кислоте в присутствии эквивалентного количества безводного ацетата натрия (схема 2).

Синтезированные соединения **1a–g** представляют собой светло-желтые или кремовые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании — в этаноле, ледяной уксусной кислоте, диоксане, ацетонитриле и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **1a–g** наблюдаются полосы валентных колебаний NH связи, OH карбоксильной группы, енольной гидроксильной группы (3188–3116 см⁻¹), карбоксильной и амидной карбонильных групп (1710–1696 и 1682–1665 см⁻¹, соответственно), кетонной карбонильной группы (1620–1604 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **1a–g**, кроме сигналов ароматических протонов, присутствуют синглеты протонов енольной группировки HC=C–O (7.20–7.27 м.д.), группы NH_{кет.} (дикетоформа, 12.36–12.46 м.д.) и NH_{ен.} (енольная форма, 12.57–12.67 м.д.), карбоксильной группы в виде уширенного синглета (13.60–13.86 м.д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

Схема 2



R = H (**1a**), F (**1b**), Cl (**1c**), EtO (**1d**), Me (**1e**), Br (**1f**), MeO (**1g**).

По данным ЯМР ^1H , соединения **1a–g** существуют в 2 таутомерных формах **A** и **B**. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **1a–g** присутствует сигнал низкой интенсивности при 4.60–4.66 м.д., который обусловлен β -метиленовой группой дикетонной формы. Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов β -метиленовой группы и протона в группе $\text{O}=\text{C}=\text{CH}$, в полученных соединениях преобладает енольная форма **A** (~85%), которая по данным спектров существует в *Z*-форме, а на кетонную форму **B** приходится ~15%. Отсутствие в спектрах ЯМР ^1H сигнала протона енольной гидроксильной группы, по-видимому, объясняется его значительным уширением в результате обменных процессов, что наблюдается и для других производных ароилпирвиноградных кислот [8, 9].

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **1a–g** наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода 3 карбонильных групп CONH (169.52–169.56 м.д.), COOH (177.43–179.66 м.д.), C=O (184.00–186.11 м.д.).

Все полученные соединения в реакции со спиртовым раствором железа(III) хлорида дают вишнево-красное окрашивание, что под-

тверждает наличие енольной гидроксильной группы в их структуре.

Для установления пространственного строения соединений **1a–g** медленной кристаллизацией из ДМСО нами был получен монокристалл соединения **1e** и проведен его рентгеноструктурный анализ (РСА) (рисунок).

Согласно данным РСА, соединение **1e** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с ДМСО в соотношении 1:1 (рисунок, молекула ДМСО на рисунке не изображена). Большая часть молекулы соединения **1e** приблизительно плоская, за исключением толильного заместителя, развернутого под небольшим углом (торсионный угол $\text{C}^3\text{C}^4\text{C}^5\text{C}^{10}$ 8.2(6)°). Кратные связи кето-енольного фрагмента делокализованы. Так, по своему значению длина связи кетонной карбонильной группы $\text{C}^4=\text{O}^1$ 1.288(5) Å приближается к длине связи енольной группы C^2-O^2 1.301(5) Å. Длины углерод-углеродных связей в кето-енольном фрагменте также достаточно близки ($\text{C}^2=\text{C}^3$ 1.357(5) Å и C^3-C^4 1.386(6) Å). Енольная гидроксильная группа участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи $\text{O}^2-\text{H}^2\cdots\text{O}^1$. Плоское строение остатка антраниловой кислоты

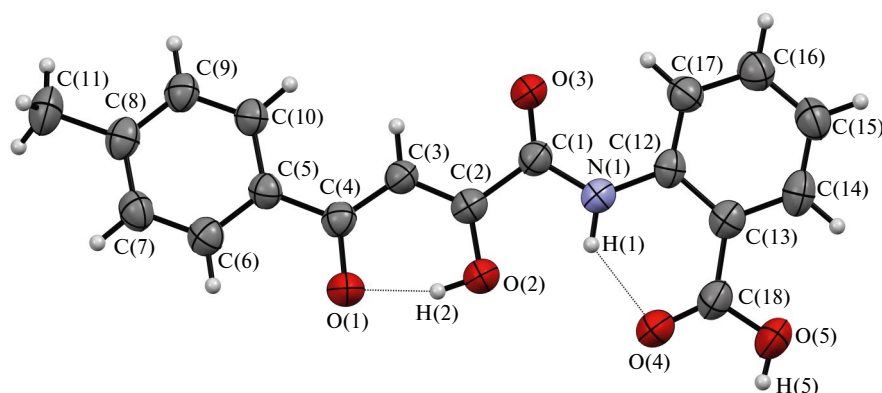


Рис. Структура соединения **1e** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности

обусловлено внутримолекулярной водородной связью $N^1-H^1 \cdots O^4$. Молекула ДМСО удерживается в кристалле за счет водородной связи между карбоксильной группой и атомом кислорода растворителя.

Исключительное образование амидов **1a–g**, по-видимому, объясняется тем, как показано ранее [4, 6, 9], что ацетат натрия вступает в обменное взаимодействие с исходным эфиром ароилпировиноградной кислоты, образуя натрийпроизводное исходного эфира ароилпировиноградной кислоты, в котором происходит дезактивация карбонильной группы в α -положении и, следовательно, становится возможной атака сложноэфирного карбонильного фрагмента первичной аминогруппой 2-аминобензойной (антраниловой) кислоты (схема 3).

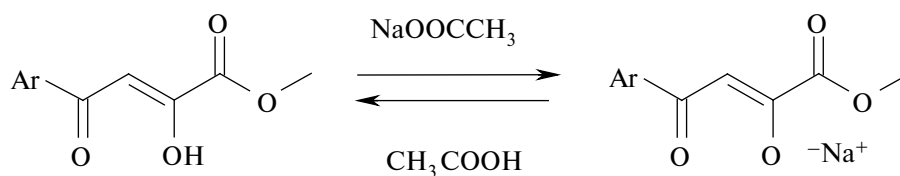
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H записаны на приборе Bruker Avance III HD (400 МГц) (Швейцария)

в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C получены на приборе Bruker Avance III HD (100 МГц) (Швейцария) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. ИК спектры сняты на Фурье-спектрометре инфракрасном “ИнфРАЛЮМ ФТ-08” (Россия) в таблетках KBr. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400 (США). Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565 (Швейцария). Для синтеза соединений **1a–g** использовались 2-аминобензойная кислота (99%, Alfa Aesar), безводный ацетат натрия (99%, Alfa Aesar), метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот, полученные по известной методике [6].

РСА соединения **1e** проведен на монокристаллическом дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Великобритания) с CCD-детектором (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием ал-

Схема 3



горитма SCALE3 ABSPACK [10]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXT [11] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [12] с графическим интерфейсом OLEX2 [13]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп O^2H^2 и N^1H^1 , уточненных независимо в изотропном приближении). Соединение **1e**: моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$, M 403.44, a 19.129(7) Å, b 5.3394(16) Å, c 20.560(8) Å, β 105.38(4)°, V 2024.7(13) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.323 г/см³, μ 0.196 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0886 [для 1874 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2937 (для всех 4812 независимых отражений, R_{int} 0.0618), S 1.007. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2304168 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/structures.

2-{[(2Z)-2-Гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-еноил]амино}бензойная кислота (1a). К 1.37 г (0.01 моль) 2-аминобензойной кислоты (99%, Alfa Aesar), растворенной при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли раствор 2.06 г (0.01 моль) метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) безводного натрия ацетата в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 30 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.02 г (65%), т.пл. 211–213°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3150 (NH, COOH , $\text{OH}_{\text{ен.}}$), 1708 (COOH), 1680 (CONH), 1620 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.66 с (2H, COCH_2CO), 7.27 с (1H, $\text{O}-\text{C}=\text{CH}$), 7.25–8.73 м (9H, CH_{Ar}), 12.36 с (0.15H, $\text{NH}_{\text{кет.}}$), 12.59 с (0.85H, $\text{NH}_{\text{ен.}}$), 13.86 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 94.56, 117.79, 120.34, 124.41, 128.04, 129.66, 131.91, 133.71, 134.71, 139.82, 159.87, 169.55, 179.49, 185.39. Найдено, %: C 65.67; H 4.27; N 4.46. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 65.59; H 4.21; N 4.50.

Соединения **1b–g** получали аналогично.

2-{[(2Z)-2-Гидрокси-4-оксо-4-(4-фторфенил)бут-2-еноил]амино}бензойная кислота (1b). Из 1.37 г (0.01 моль) 2-аминобензойной кислоты и 2.24 г (0.01 моль) метилового эфира 4-фторбензоилпировиноградной кислоты был получен: выход 2.40 г (73%), т.пл. 188–190°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3188 (NH, COOH , $\text{OH}_{\text{ен.}}$), 1708 (COOH), 1682 (CONH), 1620 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.66 с (2H, COCH_2CO), 7.27 с (1H, $\text{O}-\text{C}=\text{CH}$), 7.28–8.73 м (8H, CH_{Ar}), 12.36 с (0.15H, $\text{NH}_{\text{кет.}}$), 12.59 с (0.85H, $\text{NH}_{\text{ен.}}$), 13.81 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 94.68, 116.69, 116.90, 117.77, 120.33, 124.41, 130.46, 131.10, 131.90, 134.71, 139.82, 159.80, 169.55, 178.63, 184.76. Найдено, %: C 61.93; H 3.78; N 4.20. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FNO}_5$. C 62.01; H 3.67; N 4.25.

2-{[(2Z)-2-Гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноил]амино}бензойная кислота (1c). Из 1.37 г (0.01 моль) 2-аминобензойной кислоты и 2.41 г (0.01 моль) метилового эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) был получен: выход 2.69 г (78%), т.пл. 220–222°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3186 (NH, COOH , $\text{OH}_{\text{ен.}}$), 1709 (COOH), 1682 (CONH), 1608 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.66 с (2H, COCH_2CO), 7.26 с (1H, $\text{O}-\text{C}=\text{CH}$), 7.29–8.74 м (8H, CH_{Ar}), 12.36 с (0.15H, $\text{NH}_{\text{кет.}}$), 12.59 с (0.85H, $\text{NH}_{\text{ен.}}$), 13.81 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 94.76, 117.75, 120.32, 124.41, 129.75, 130.87, 131.89, 132.55, 134.70, 139.22, 139.80, 159.73, 169.54, 179.47, 184.00. Найдено, %: C 59.15; H 3.44; N 4.12. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5$. Вычислено, %: C 59.06; H 3.50; N 4.05.

2-{[(2Z)-2-Гидрокси-4-оксо-4-(4-этоксифенил)бут-2-еноил]амино}бензойная кислота (1d). Из 1.37 г (0.01 моль) 2-аминобензойной кислоты и 2.50 г (0.01 моль) метилового эфира 4-этоксibenзоилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) был получен: выход 2.49 г (70%), т.пл. 234–236°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3120 (NH, COOH , $\text{OH}_{\text{ен.}}$), 1696 (COOH), 1680 (CONH), 1604 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.36 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.9 Гц), 4.17 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.9 Гц), 4.60 с (2H, COCH_2CO), 7.20 с (1H, $\text{O}-\text{C}=\text{CH}$), 6.84–8.73 м (8H, CH_{Ar}), 12.36 с (0.15H, $\text{NH}_{\text{кет.}}$), 12.57 с (0.85H, $\text{NH}_{\text{ен.}}$), 13.60

уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.88, 64.27, 93.90, 115.45, 117.71, 120.31, 124.30, 125.94, 130.59, 131.88, 134.66, 139.90, 160.08, 163.90, 169.52, 177.43, 186.10. Найдено, %: C 64.11; H 4.88; N 3.89. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 64.22; H 4.82; N 3.94.

2-{[(2Z)-2-Гидрокси-4-(4-метилфенил)-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойная кислота (1e). Из 1.37 г (0.01 моль) 2-аминобензойной кислоты и 2.20 г (0.01 моль) метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) был получен: выход 2.70 г (83%), т.пл. 204–206°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3137 (NH, COOH, OH_{ен.}), 1708 (COOH), 1681 (CONH), 1610 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH₃), 4.62 с (2H, COCH₂CO), 7.22 с (1H, O=C=CH), 7.25–8.71 м (8H, CH_{Ar}), 12.46 (0.15H, NH_{кет.}), 12.67 (0.85H, NH_{ен.}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.71, 94.22, 118.06, 120.27, 124.31, 128.14, 130.23, 131.07, 131.88, 134.52, 139.85, 145.17, 159.94, 169.56, 178.85, 185.79. Найдено, %: C 66.56; H 4.57; N 4.35. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 66.46; H 4.65; N 4.31.

2-{[(2Z)-4-(4-Бромфенил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойная кислота (1f). Из 1.37 г (0.01 моль) 2-аминобензойной кислоты и 2.85 г (0.01 моль) метилового эфира 4-бромбензоилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) был получен: выход 3.43 г (88%), т.пл. 220–222°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3116 (NH, COOH, OH_{ен.}), 1708 (COOH), 1680 (CONH), 1605 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.65 с (2H, COCH₂CO), 7.26 с (1H, O=C=CH), 7.27–8.71 м (8H, CH_{Ar}), 12.36 (0.15H, NH_{кет.}), 12.58 (0.85H, NH_{ен.}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 94.73, 117.76, 120.33, 124.43, 128.36, 129.96, 130.96, 131.90, 132.72, 134.72, 139.79, 159.74, 169.55, 179.66, 184.06. Найдено, %: C 52.47; H 3.16; N 3.48. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrNO}_5$. Вычислено, %: C 52.33; H 3.10; N 3.59.

2-{[(2Z)-2-Гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойная кислота (1g). Из 1.37 г (0.01 моль) 2-аминобензойной кислоты и 2.36 г (0.01 моль) метилового эфира 4-метоксibenзоилпировиноградной кислоты был получен: выход 3.10 г (91%), т.пл. 218–220°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3156 (NH, COOH, OH_{ен.}),

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 10 2024

1710 (COOH), 1665 (CONH), 1605 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.89 с (3H, CH₃O), 4.61 с (2H, COCH₂CO), 7.22 с (1H, O=C=CH), 7.08–8.73 м (8H, CH_{Ar}), 12.36 (0.15H, NH_{кет.}), 12.57 (0.85H, NH_{ен.}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 56.20, 93.96, 115.12, 117.73, 120.32, 124.35, 126.13, 130.60, 131.89, 134.69, 139.88, 160.09, 164.60, 169.53, 177.47, 186.11. Найдено, %: C 63.49; H 4.36; N 4.15. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 63.34; H 4.43; N 4.10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработан новый удобный препаративный способ синтеза 2-{[(2Z)-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойных кислот **1a–g** и впервые установлено их пространственное строение.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Назарец Ольга Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1674-5117>

Романова Ангелина Витальевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2516-2458>

Бобровская Ольга Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3394-9031>

Мокрушин Иван Геннадьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4095-8366>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nyunt P., Hiroshi Y. Takako H., Atsushi Y., Akitami I., Fusao T. *J. Antibiotics*. **1996**, 49, 703–705. doi 10.7164/antibiotics.49.703

2. Коркодинова Л.М, Васильева М.Ю., Марданова Л.Г., Шакирова А.Б., Вахрин М.И., Фешин В.П., Колла В.Э. Пат. РФ 2170726 (2001).
3. Robert A. Pat. 1575562 (1969) FR.
4. Гейн В.Л., Назарец О.В., Романова А.В., Бобровская О.В., Махмудов Р.Р. *ЖОХ*. **2022**, 92, 1163–1167. [Gein V.L., Nazarets O.V., Romanova A.V., Bobrovskaya O.V., Makhmudov R.R. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, 92, 1367–1370.] doi 10.1134/S1070363222080011
5. Андрейчиков Ю.С., Крылова И.В. *ЖОрХ*. **1988**, 24, 2212–2216.
6. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Гейн Л.Ф. *ЖОрХ*. **2014**, 50, 1703–1705. [Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Gein L.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1692–1694.] doi 10.1134/S1070428014110268
7. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Одегова Т.Ф. Пат. РФ 2624226 (2017).
8. Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Аникина И.Н. *ЖОрХ*. **1986**, 22, 1749–1756.
9. Бобровская О.В. *Дис. ... докт. фарм. наук*. Пермь. **2021**.
10. CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, **2022**, Version 1.171.42.74a.
11. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, 71, 3. doi 10.1107/S2053273314026370.
12. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, 71, 3. doi 10.1107/S2053229614024218
13. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Method for Synthesis of 2-{[(2Z)-4-Aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoyl]amino}benzoic Acids

V. L. Gein^a*, O. V. Nazarets^a, A. V. Romanova^a, O. V. Bobrovskaya^a, and I. G. Mokrushin^b

^aPerm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya, 2, Perm, 614990 Russia

^bPerm State Natsional Research University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received December 29, 2023; revised January 10, 2024; accepted January 12, 2023

The reaction of methyl esters of aroylpyrovinic acids with 2-aminobenzoic (anthranilic) acid in glacial acetic acid in the presence of anhydrous sodium acetate was obtained 2-{[(2Z)-4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoyl]amino}benzoic acids. Using X-ray crystallography, their spatial structure was established.

Keywords: 2-{[(2Z)-4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoyl]amino}benzoic acids, methyl esters of aroylpyruvic acids, 2-aminobenzoic (anthranilic) acid, synthesis

УДК 547.562.3; 547.553.2

СИНТЕЗ НОВЫХ *N*-[(4-*N*¹-АРИЛАМИНО)ФЕНИЛ]-1*H*-ПИРРОЛ-2,5-ДИОНОВ

© 2024 г. О. А. Колямшин^{а, *}, Ю. Н. Митрасов^{б, **}, В. А. Данилов^а, Ю. Ю. Пыльчикова^а

^аФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15

^бФГБОУ ВО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева»,
Россия, 428000 Чебоксары, ул. К. Маркса, 38

*e-mail: kolyamshin.oleg@yandex.ru

**e-mail: mitrasov_un@mail.ru

Поступила в редакцию 06.02.2024 г.

После доработки 19.02.2024 г.

Принята к публикации 21.02.2024 г.

Взаимодействием *N*¹-фенил- и *N*¹-(4-метоксифенил)фенилен-1,4-диаминов с малеиновым ангидридом получены соответствующие моноамиды малеиновой кислоты, циклизацией которых в присутствии *n*-толуолсульфокислоты синтезированы *N*-[4-(*N*¹-фениламино)- или *N*¹-(4-метоксифениламино)]фенил-1*H*-пиррол-2,5-дионы.

Ключевые слова: *N*¹-фенилфенилен-1,4-диамин, *N*¹-(4-метоксифенил)фенилен-1,4-диамин, малеиновый ангидрид, малеинимиды, масс-спектрометрия, ИК и ЯМР ¹H спектроскопия

DOI: 10.31857/S0514749224100066, EDN: QLWZUW

ВВЕДЕНИЕ

Производные 1*H*-пиррол-2,5-дионов (малеинимидов) являются ценными синтонами органического синтеза. Это обусловлено наличием в их составе высокоактивной двойной связи, за счет которой малеинимиды присоединяют разнообразные нуклеофильные и электрофильные реагенты, вступают в реакции циклоприсоединения, а также легко полимеризуются и сополимеризуются с различными непредельными соединениями [1–3].

В настоящее время на основе малеинимидов и фурановых мономеров с использованием реакции Дильса–Альдера разработаны полимерные материалы, обладающие свойствами самовосстановления индуцированным ближним инфракрасным или тепловым воздействием [4–6].

Значительный интерес для получения термостойких полимеров и сополимеров представляют моно- и бис-малеинимиды на основе *m*- или *p*-аминобензойных кислот [7, 8], их сложных эфиров [9–11] и амидов [12–14].

Ряд малеинимидов, в частности 1,3-фенилен-бисмалеинимид (торговое название малеид Ф), применяется в качестве вулканизирующего агента и эффективного модификатора многоцелевого назначения для резиновых смесей на основе непредельных каучуков, используемых в производстве крупногабаритных шин большой грузоподъемности [15].

Также известно, что ароматические соединения, содержащие в своем составе вторичные аминогруппы, являются эффективными свето- и термостабилизаторами различных видов

синтетических (бутадиеновых, бутадиен-стирольных, изопреновых и др.) и натурального каучуков [15, 16].

На основании изложенного выше можно заключить, что исследования по синтезу и изучению свойств новых типов малеинимидов представляются весьма актуальными. В связи с этим целью настоящей работы явились синтез и изучение свойств неописанных ранее *N*-[4-(*N*¹-фениламино)- и *N*¹-(4-метоксифениламино)]фенил-1*H*-пиррол-2,5-дионов, содержащих в своем составе вторичную аминогруппу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза новых *N*-арилзамещенных 1*H*-пиррол-2,5-дионов нами был использован классический двухстадийный метод [2, 17]. Первая стадия включает в себя взаимодействие соответствующего амина и малеинового ангидрида с образованием малеамовой кислоты, которая на второй стадии подвергается внутримолекулярной циклизации. В качестве аминов использовали *N*¹-фенил- и *N*¹-(4-метоксифенил)фенилен-1,4-диамины **1a,b**. Амин **1b** был получен из сульфата *N*¹-(4-метоксифенил)фенилен-1,4-диамина (валерианового голубого) при действии водного раствора гидроксида натрия.

Взаимодействие аминов **1a,b** с малеиновым ангидридом проводили в среде ацетона при эквимольном соотношении реагентов при температуре 40–45°C. В результате реакции получены (*Z*)-4-оксо-4-*N*-(4-*N*-фениламино)фениламино- (**2a**) и (*Z*)-4-*N*-(4-*N*-метоксифениламино)фениламино-4-оксо-2-бутеновая (**2b**) кислоты (схема 1)

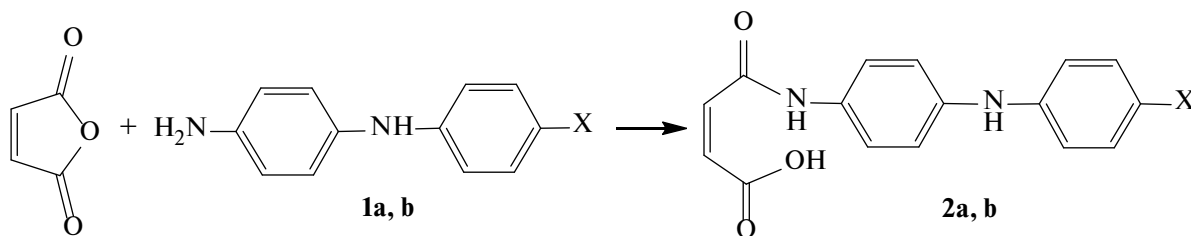
Синтезированные малеамиды **2a,b** представляют собой оранжевые или коричневые кристаллические вещества, строение которых подтверждали методами масс-спектрометрии, ИК и ЯМР ¹H спектроскопии.

В ИК спектрах моноамидов **2a,b** содержатся полосы поглощения, характерные для валентных колебаний N–H-связи аминной (3392–3393 см^{–1}) и амидной (3261–3318 см^{–1}) групп, а также C=O связи в области 1701–1708 см^{–1}. В масс-спектрах имеются малоинтенсивные сигналы молекулярного иона, а также продуктов их фрагментации. В спектрах ЯМР ¹H для этиленовых протонов характерны дублеты с δ 6.30 и 6.48 м.д. и константой спин-спинового взаимодействия ³*J*_{HH} 12.2–12.3 Гц, величина которой указывает на *Z*-конфигурацию моноамидов **2a,b**. Протоны аминной, амидной и карбоксильной групп проявляются в слабом поле в виде синглетов с δ 7.84–8.14, 10.45 и 13.72–13.87 м.д. (уширенный сигнал) соответственно. Ароматические протоны резонируют в области 6.78–7.52 м.д.

Циклизацию малеинмоноамидов **2a,b** проводили под действием кислотного катализатора — *n*-толуолсульфокислоты. Процесс проводили при кипячении смеси реагентов в среде диметилформамида (ДМФА) и толуола, взятых в объемном соотношении 1 : 2.5, с азеотропной отгонкой выделяющейся воды с помощью насадки Дина–Старка (схема 2).

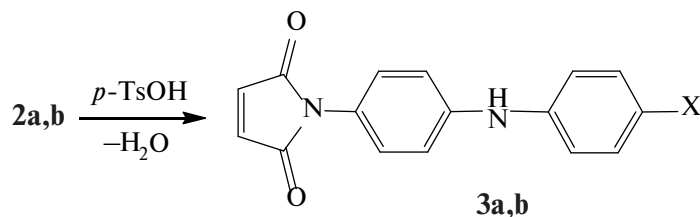
Синтезированные соединения представляют собой желто-коричневые кристаллические вещества. По данным масс-спектрометрии, ИК и ЯМР ¹H спектроскопии им соответствуют

Схема 1



X = H (a), CH₃O (b).

Схема 2



X = H (a), CH₃O (b).

структуры *N*-[4-(*N*¹-фениламино)- и 4-(*N*¹-4-метоксифениламино)]фенил-1*H*-пиррол-2,5-дионов **3a,b**. В масс-спектрах малеинимидов **3a,b** имеются малоинтенсивные сигналы молекулярного иона, а также продуктов их фрагментации. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения, характерные для валентных колебаний N—H (3387–3384 см^{−1}) и C=O (1705–1706 см^{−1}) связей. В ЯМР ¹H спектрах для магнитно-эквивалентных протонов малеинимидного цикла характерны синглеты в области 7.12–7.14 м.д. В слабом поле спектра (8.04–8.35 м.д.) и также в виде синглетов проявляются протоны NH-группы. В спектре для протонов 2 *n*-фенильных групп малеинимида **3b** имеются по 2 дублета каждой при 6.89 и 7.06 м.д. (³*J*_{HH} 8.8 Гц), 6.95 и 7.08 м.д. (³*J*_{HH} 8.8 Гц) соответственно, а для имида **3a** — мультиплет в области 6.87–7.26 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реагенты и растворители марки “х.ч.”.

ИК спектры получены на ИК-Фурье спектрофотометре “ФСМ 1202” (Россия) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H — на спектрометре Bruker DRX500 (500.13 МГц) (Германия) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт — тетраметилсилан, масс-спектры — на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ) (США). Анализ методом ТСХ проводили на пластинках Sorbfil ПТСХ-П-В, подвижная фаза — этиловый спирт или 1,4-диоксан, проявитель — пары йода. Элементный анализ осуществляли

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 10 2024

на анализаторе фирмы Perkin Elmer 2400 CHN (США). Температуру плавления определяли капиллярным методом.

***N*¹-(4-Метоксифенил)фенилен-1,4-диамин (1b).** К суспензии 50.3 г (0.0955 моль) сульфата *N*¹-(4-метоксифенил)фенилен-1,4-диамина (валерианового голубого) в 400 мл воды постепенно в течение 1 ч прибавляли раствор 7.64 г (0.191 моль) гидроксида натрия в 100 мл воды и выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промывали 10 раз по 15 мл воды, сушили на воздухе. Выход 40.5 г (99%), серый с фиолетовым оттенком порошок, т.пл. 96–98°C (т.пл. 99–102°C [18]). ИК спектр, ν, см^{−1}: 3396, 3308, 3233, 3184 (NH и NH₂), 3100, 745 (ар. кольцо). C₁₃H₁₄N₂O.

(*Z*)-4-Оксо-4-*N*-(4-*N*¹-фениламино)фениламино-2-бутеновая кислота (2a). К раствору 49.4 г (0.268 моль) диамина **1a** в 250 мл ацетона постепенно в течение 20–25 мин. при перемешивании приливали раствор 27.5 г (0.28 моль) малеинового ангидрида в 100 мл ацетона. Реакционную массу нагревали до 40–45°C и перемешивали 3 ч, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 3 раза по 20 мл ацетона, сушили на воздухе в течение 24 ч. Выход 59.7 г (79%), оранжевый порошок, т.пл. 196–197°C. *R*_f 0.56 (этанол). ИК спектр, ν, см^{−1}: 3392 (NH), 3261, 3203 (CONH), 1701 (C=O), 3056, 1596, 844, 745, 693 (C₆H₅, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.30 д и 6.49 д (2H, CH=CH, ³*J*_{HH} 12.2 Гц), 6.78–7.52 м (9H, 9Ar—H), 8.14 с (1H, NH), 10.45 с (1H, CONH), 13.72 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 282 (2.02) [*M*]⁺. Найдено, %:

C 68.45; H 5.19; N 9.76. $C_{16}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: C 68.07; H 5.00; N 9.92.

(Z)-4-N-(4-N¹-Метоксифениламино)фенил-амино-4-оксо-2-бутеновая кислота (2b). Получали из 21.4 г диамина **1b** аналогично соединению **2a**. Выход 24.02 г (77%), мелкокристаллический коричневатый порошок, т.пл. 165–167°C. R_f 0.58 (1,4-диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3393 (NH), 3318 (CONH), 1708 (C=O), 3036, 780 (C_6H_4). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.71 с (3H, CH_3O), 6.30 д и 6.48 д (2H, $CH=CH$, $^3J_{HH}$ 12.3 Гц), 6.86 д и 7.02 д (4H, C_6H_4 , $^3J_{HH}$ 8.9 Гц), 6.91 д и 7.45 д (4H, C_6H_4 , $^3J_{HH}$ 8.9 Гц), 7.84 с (1H, NH), 10.45 с (1H, CONH), 13.87 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 312 (0.92) $[M]^+$. Найдено, %: C 65.12; H 5.28; N 8.66. $C_{17}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.38; H 5.16; N 8.97.

N-[4-(N¹-Фениламино)фенил]-1H-пиррол-2,5-дион (3a). Смесь 56.5 г (0.2 моль) малеамовой кислоты **2a**, 2 г *n*-толуолсульфокислоты, 100 мл ДМФА и 240 мл толуола кипятили с насадкой Дина–Старка до прекращения выделения воды ($\approx$ 6 ч). После упаривания растворителя остаток размешивали с 1 л воды. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 10 раз по 20 мл воды, сушили 24 ч на воздухе, затем — при 60°C в течение 4 ч. Выход 50.1 г (95%), желто-коричневые кристаллы, т.пл. 130–131°C (дважды из C_3H_7OH). R_f 0.55 (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3387 (NH), 1706 (C=O), 3066, 1596, 827, 751, 687 (C_6H_5 , C_6H_4). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 6.87–7.26 т (9H, C_6H_5 , C_6H_4), 7.14 с (2H, $CH=CH$), 8.35 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 264 (12.65) $[M]^+$. Найдено, %: C 72.35; H 4.62; N 10.35. $C_{16}H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: C 72.72; H 4.58; N 10.60.

N-[4-(N¹-4-Метоксифениламино)фенил]-1H-пиррол-2,5-дион (3b). Получали из 31.2 г малеамовой кислоты **2b** аналогично соединению **3a**. Выход 29.4 г (100%), мелкокристаллический коричневатый порошок, т.пл. 145–146°C (дважды из этанола). R_f 0.54 (1,4-диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3384 (NH), 1705 (C=O), 3100, 1608, 819 (C_6H_4). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.73 с (3H, CH_3O), 6.89 д и 7.06 д (4H, C_6H_4 , $^3J_{HH}$ 8.82 Гц), 6.95 д и 7.08 д (4H, C_6H_4 , $^3J_{HH}$ 8.82 Гц), 7.12 с (2H, $CH=CH$), 8.04 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z

($I_{отн}$, %): 294 (10.53) $[M]^+$. Найдено, %: C 69.15; H 4.60; N 9.36. $C_{17}H_{24}N_2O_3$. Вычислено, %: C 69.38; H 4.79; N 9.52.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод синтеза *N*-[4-(N¹-фениламино)- или 4-(N¹-4-метоксифениламино)]фенил-1H-пиррол-2,5-дионов, которые благодаря наличию в своем составе вторичной ароматической аминогруппы могут найти применение в качестве высокоэффективных модификаторов широкого спектра полимерных композиций. Молекулярное строение и химическая структура полученных соединений подтверждены с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, включающих масс-спектрометрию, ИК и ЯМР 1H спектроскопию, элементный анализ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колямшин Олег Актарьевич, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3473-1827>

Митрасов Юрий Никитич, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4083-7863>

Данилов Владимир Александрович, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9140-1747>

Пыльчикова Юлия Юрьевна, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7526-9288>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлин Ю.А. *Термоустойчивые полимеры и полимерные материалы*. СПб.: Профессия, **2006**.
2. Митрасов Ю.Н., Колямшин О.А., Данилов В.А. *Малеинимиды: синтез, свойства и полимеры на их основе*. Чебоксары: Чуваш. гос. пед. у-т, **2017**.
3. Robert J.I., Carwyn W., Ian H. *Progress Polymer Sci.* **2017**, 69, 1–21. doi 10.1016/j.progpolymsci.2016.12.002
4. Shiwen Y., Xiaosheng D., Sha D., Jinghong Q., Zongliang D., Xu C., Haibo W. *Chem. Engineering J.* **2020**, 398, 125654. doi 10.1016/j.cej.2020.125654

5. Shiwen Y., Shuang W., Xiaosheng D., Zongliang D., Xu C., Haibo W. *Chem. Engineering J.* **2020**, 391, 23544.
doi 10.1016/j.cej.2019.123544
6. Aizpurua J., Martin L., Formoso E., González A., Irusta L. *Progress in Organic Coatings.* **2019**, 130, 31–43.
doi 10.1016/j.porgcoat.2019.01.008
7. Yufei L., Min H., Daohai Z., Qian Z., Yang L., Shuhao Q., Yu J. *Materials.* **2018**, 11, 2330.
doi 10.3390/ma11112330
8. Qian Z., Yi-Kai Z., Yu-Fei L., Min H., Yong-Ji G. *Polymer Sci. Ser. B.* **2020**, 62 (4), 368–374.
doi 10.1134/S1560090420040119
9. Jeemol P.A., Suresh M., Reghunadhan C.P. N. *J. Polymer Res.* **2020**, 27, 300.
doi 10.1007/s10965-020-02197-z
10. Park J.O., Yoon B.-J., Srinivasarao M. *J. Non-Newtonian Fluid Mechanics.* **2011**, 166, 925–931.
doi 10.1016/j.jnnfm.2011.04.015
11. Gaina V., Gaina C. *Designed Monomers and Polymers*, Taylor and Francis Ltd Publ. **2007**, 10 (1), 91–104.
12. Mitica S. *Designed Monomers and Polymers.* **2013**, 16 (1), 14–24.
doi 10.1080/15685551.2012.705485
13. Bernard F., Walid M., Quang T.P., Jean C.M. *J. Adhesion Adhesives.* **2013**, 42, 51–59.
doi 10.1016/j.ijadhadh.2012.12.002
14. Froidevaux V., Decostanzi M., Manseri A., Caillol S., Boutevin B., Auvergne R. *Front. Chem. Sci. Eng.* **2021**, 15, 330–339.
doi 10.1007/s11705-020-1929-6
15. *Химические добавки к полимерам* (справочник), М.: Химия, **1981**.
16. Цвайфель Х., Маер Р.Д., Шиллер М. *Добавки к полимерам. Справочник*, пер. с англ. СПб: Профессия, **2010**, 28–137.
17. Патент №2547727 (**2015**). Россия. Б.И. **2015**, №3.
18. Xueting L., Liang X., Cuihua, Xin J., Yu W. *Tetrahedron.* **2019**, 75, 721–731.
doi 10.1016/j.tet.2018.12.035

Synthesis of New *N*-[(4-*N*¹-Arylamino)phenyl]-1*H*-pyrrole-2,5-diones

O. A. Kolyamshin^{a, *}, Yu. N. Mitrasov^{b, **}, V. A. Danilov^a, and Yu. Yu. Pylchikova^a

^a*I.N. Ulyanov Chuvash State University, Moskovskij prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia*

^b*I.Ya. Yakovlev Chuvash State Pedagogical University, ul. K. Marksa, 38, Cheboksary, 428000 Russia*

**e-mail: kolyamshin.oleg@yandex.ru*

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

Received February 6, 2023; revised February 19, 2024; accepted February 21, 2023

The interaction of *N*¹-phenyl- and *N*¹-(4-methoxyphenyl)phenylene-1,4-diamines with maleic anhydride produced the corresponding monoamides of maleic acid, cyclization of which in the presence of *p*-toluene sulfonic acid synthesized *N*-[4-(*N*¹-phenylamino)- or *N*¹-(4-methoxyphenylamino)]phenyl-1*H*-pyrrole-2,5-diones.

Keywords: *N*¹-phenylphenylene-1,4-diamine, *N*¹-(4-methoxyphenyl)-phenylene-1,4-diamine, maleic anhydride, maleinimides, mass spectrometry, IR and NMR ¹H spectroscopy

КАТАЛИЗИРУЕМОЕ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ЭЛИМИНИРОВАНИЕ АЛЛИЛОВОГО АЦЕТАТА В *n*-МЕТОКСИБЕНЗИЛОВОМ ЭФИРЕ ($\pm$)-9А,11А,15А-ТРИАЦЕТАТА КЛОПРОСТЕНОЛА

© 2024 г. В. В. Загитов, Н. С. Востриков*, М. С. Мифтахов

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

*e-mail: vostrikov@anrb.ru

Поступила в редакцию 27.02.2024 г.

После доработки 15.03.2024 г.

Принята к публикации 17.03.2024 г.

Попытки замещения аллильной C^{15} -ацетатной группы клопростенола на тозилъную в условиях межфазного катализа ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, $\text{R}_3\text{R}'\text{N}^+\text{Hal}^-$, NaOH , TsOH , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) с умеренным выходом привели к соответствующему 13*E*,15*Z*-производному — продукту элиминирования AcOH . Это же соединение с высоким выходом стереоселективно образуется при проведении данной реакции в среде $\text{TGF-Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-NaNH}$.

Ключевые слова: синтез, катализ, элиминирование, простагландины, клопростенол

DOI: 10.31857/S0514749224100074, **EDN:** QLRUKN

ВВЕДЕНИЕ

Катализируемой комплексами Pd реакции нуклеофильного замещения и элиминирования аллилацетатов, карбонатов и др. с образованием продуктов нуклеофильного замещения и элиминирования с генерированием 1,3-диеновых систем соответственно посвящено значительное число публикаций [1–8].

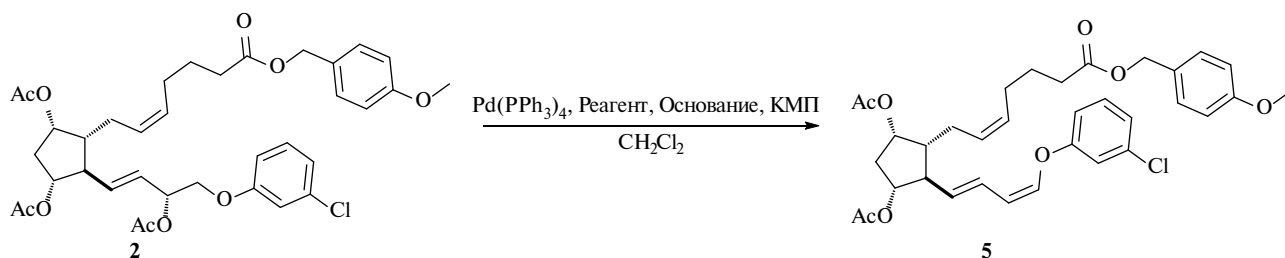
Целью данной работы стало изучение реакций аллильного замещения аллилацетата (2),

полученного из клопростенола (1), с *n*-толуол-сульфонат-анионом в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ по методике (схема 1) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Метод синтеза использованного в работе блока 2 представлен на схеме 2. Сначала клопростенол (1) выдерживали в среде уксусный ангидрид–пиридин ($\text{Ac}_2\text{O-Py}$) и получили смешанный ангидрид 3, который далее *in situ* водной

Схема 1. Ключевая стадия трансформации исходного блока 2.

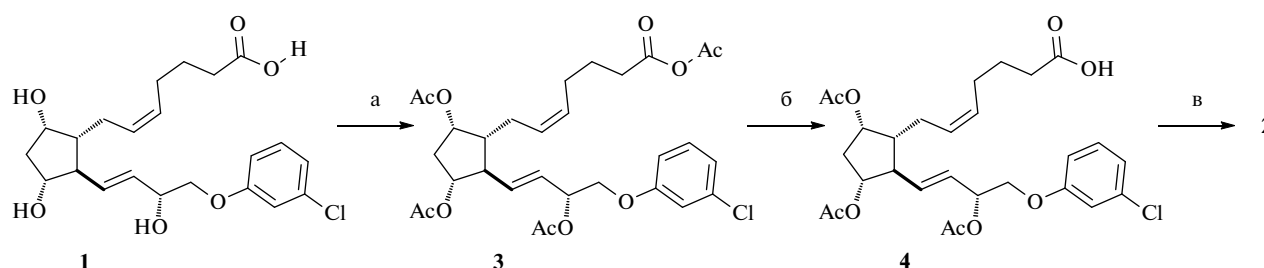


обработкой превратили в триацетоксикислоту **4**. Полученная кислота была вовлечена в реакцию этерификации с *para*-метоксибензиловым спиртом (PMBOH) при активации системой 1,3-дициклогексилкарбодиимид–4-*N,N*-диметиламинопиридин (DCC–DMAP) в хлористом метиле. Применение *para*-метоксибензильной защиты для блокировки карбоксильной группы связано с возможностями ее деблокировки в практически нейтральных условиях [9]. При этом наблюдали образование устойчивых комплексов **4** с DCC, что привело к значительному снижению выхода целевого соединения **2**.

Для проведения реакции замещения аллил-ацетата на TsO-группу в соединении **2** были выбраны условия межфазного катализа, так как в данном случае обеспечивается сохранность

ацетатов при C-9 и C-11 и возможно применение неорганического основания, находящегося в водной фазе. Так после растворения триацетата **2** (50 мг) в хлористом метиле (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 экв.), толуолсульфокислоту (3 экв.), катализатор межфазного переноса $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$ (0.1 экв.) и приливали 1 М раствор едкого натра (10 мл). В ходе реакции наблюдалось образование менее полярного продукта, накопление которого прекратилось спустя 12 ч реакции. После выделения и идентификации полученного соединения было установлено, что это продукт элиминирования ацетатной группы в положении 15 соединения **5**, однако конверсия составляла лишь 11%, притом выход на прореагировавшее вещество был равен 91% (таблица). Наилучшие результаты показала

Схема 2. Стадии получения ключевого блока **2**.



а) Ac_2O , DMAP, Py; б) H_2O ; в) PMBOH, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 ;

Таблица. Исследование реакции отщепления C-15 ацетата в молекуле исходного соединения **2**.

Эксперимент	Катализатор межфазного переноса	Растворитель	Основание	Реагент	Выход (на прореагировавшее вещество), %	Конверсия, %
1	$\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$	1M NaOH	TsOH	91	11
2	$\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Br}^-$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$	1M NaOH	TsOH	96	53
3	$\text{Et}_4\text{N}^+\text{I}^-$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$	1M NaOH	TsOH	87	3
4	$\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Br}^-$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$	conc. NaOH	TsOH	Следовые количества	100*
5	$\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Br}^-$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$	1M NaOH	MsOH	93	46
6	—	ТГФ	NaH	TsOH	95	—
7	—	ТГФ	NaH	—	95	—
8	—	Бензол	DBU	—	—	—

* Происходил гидролиз ацетатных групп.

система $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Br}^-$ —1М NaOH—TsOH (общий выход 50.88%), незначительно опередив комбинацию $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Br}^-$ —1М NaOH—MsOH (общий выход 42.78%). Очевидно, такие результаты эксперимента связаны со структурой и активностью генерируемого катализатора межфазного переноса, так в случае тозилоксикомплекса (эксперимент 2) выход соединения **5** выше в сравнении с соответствующим мезилокси-комплексом (эксперимент 5).

Полной конверсии исходного соединения добиться в данном случае не удалось, поэтому было решено изучить данную реакцию в стандартных условиях замещения в среде апротонного полярного растворителя ТГФ. Для этого триацетат клопростенола (**2**) вовлекали в реакцию с rTSA-NaH в ТГФ при катализе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Эта реакция позволила осуществить превращение с практически количественной конверсией. Полученное соединение также содержало в своей структуре вновь образованную нехарактерную в подобных ситуациях *цис*-двойную связь, отметим, что в системе NaH-TГФ в отсутствие TsOH образовался с высоким выходом также продукт элиминирования **5** (эксперимент 7). Попытки элиминирования из соединения **2** AcOH в стандартных условиях кипячением в бензоле, содержащем DBU, не были результативными. В эксперименте наблюдали количественный “возврат” неизменного аллилацетата **2** (эксперимент 8). Как видно из данных таблицы, в реакции соединения **2** с TsOH и MsOH нам не удалось получить продукты замещения C-15-ацетата, однако важным было то, что в образующемся продукте элиминирования AcOH образовывалась исключительно C-15—C-16 *цис*-двойная связь. Механизме образования изомерных 1,3-диенов из аллилацетатов элиминированием AcOH описан ранее [4]. Представленный блок **5** может быть использован в синтезе цитотоксичных ω -арилоксианалогов 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J_2 [10].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализы проведены на оборудовании ЦКП “Химия” УФИХ РАН и ЦКП “Агидель” УФИЦ РАН. ИК спектры получены на спектрофото-

метре Shimadzu IR Prestige-21 в тонком слое или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на импульсном ЯМР спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (рабочая частота 500.13 МГц, ^1H и 125.47 МГц, ^{13}C) в CDCl_3 , внутренний стандарт — CHCl_3 . Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР) получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS—2010EV (Shimadzu) в режиме положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ и –3.5 кВ соответственно. Подвижная фаза ацетонитрил-вода (95:5), скорость потока 0.1 мл/мин. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil Sorbpolimer (Краснодар, Россия), в системах петролейный эфир (ПЭ) — этилацетат (ЭА) и хлороформ — метанол в различных пропорциях; пятна визуализировали анисовым альдегидом. Для колоночной хроматографии использовали Silica gel 60, 0.04–0.063 мм, производства Lancaster.

(±)-9 α ,11 α ,15 α -Триацетокси-16-(3-хлор-фенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5*Z*,13*E*)-простадиеновая кислота (4**).** К перемешиваемому раствору 1271 мг (0.2987 ммоль) клопростенола **1** в 15 мл пиридина добавляли 7 мг (0.06 ммоль) DMAP и 5.55 мл (5.974 ммоль) уксусного ангидрида. Массу перемешивали 12 ч, затем добавляли 5 мл воды, перемешивали еще 2 ч. Полученную массу растворяли в 50 мл этилацетата и промывали 1 М раствором HCl. Органические фракции объединяли, сушили над MgSO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали SiO_2 , R_f 0.23 (Петролейный эфир–Этилацетат (ПЭ–ЭА), 7:3). Выход 1533 мг (93%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.17 т (1H, J 8.1 Гц, H-5'), 6.93 д.д (1H, J 7.9, 2.0 Гц, H-6'), 6.89 д (1H, J 2.2 Гц, H-2'), 6.77 д.д (1H, J 8.3, 2.5 Гц, H-4'), 5.71 д.д (1H, J 15.3, 7.9 Гц, H-13), 5.65 д.д (1H, J 15.3, 5.9 Гц, H-14), 5.58 кв (1H, J 6.1, 4.4 Гц, H-15), 5.37–5.32 м (1H, H-5), 5.32–5.26 м (1H, H-6), 5.08 т (1H, J 5.2 Гц, H-9), 4.90 т.д (1H, J 9.0, 7.6, 4.3 Гц, H-11), 4.05 д.д (1H, J 10.1, 6.1 Гц, H-16'), 4.00 д.д (1H, J 10.1, 4.4 Гц, H-16''), 2.59 д.т (1H, J 12.1, 7.9 Гц, H-12), 2.52 д.д.д (1H, J 15.9, 9.0, 5.7 Гц, H-10'), 2.29 т (2H, J 7.5 Гц, H-2), 2.08 с (3H, MeAc), 2.04

с (3H, MeAc), 2.01 с (3H, MeAc), 1.96 пент (1H, J 7.5 Гц, H-3), 1.68 д.т (1H, J 15.9, 5.2, 4.3 Гц, H-10'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 173.35 (C1), 170.59 (COAc), 170.38 (COAc), 169.99 (COAc), 159.19 (C1'), 134.92 (C3'), 134.66 (C14), 130.28 (C5), 127.78 (C6), 127.27 (C13), 121.40 (C5'), 115.18 (C6'), 113.09 (C4'), 77.65 (C11), 74.28 (C9), 71.77 (C15), 69.23 (C16), 52.02 (C12), 47.47 (C8), 38.94 (C10), 30.93 (C2), 26.57 (C4), 24.89 (C7), 24.69 (C3), 21.19 (MeAc), 21.12 (MeAc), 21.05 (MeAc). Найдено, %: С 61.07; Н 6.38; Cl 6.45; О 26.11. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClO}_9$. Расчёт, %: С 61.03; Н 6.40; Cl 6.43; О 26.13.

***n*-Метоксибензиловый эфир (±)-9 α ,11 α ,15 α -триацетокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5*Z*,13*E*)-простадиеновой кислоты (2).** К перемешиваемому раствору 270 мг (0.398 ммоль) триацетата **4** в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 97 мг (0.471 ммоль) DCC и 57 мг (0.471 ммоль) DMAP. После перемешивания в реакционную массу добавляли 50 мг РМВОН. Образование продукта контролировали методом ТСХ. Реакционную массу перемешивали 6 ч, обрабатывали дистиллированной водой, насыщенным раствором NaCl. Объединенные органические фракции упаривали в вакууме и остаток хроматографировали на SiO_2 . Продукт получен в виде масла. R_f 0.42 (ПЭ–ЭА, 7:3). Выход 161 мг (48.8%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.27 д (3H, J 8.9 Гц, 3'_PMB, 5'_PMB), 7.17 т (1H, J 8.1 Гц, H-5'), 6.93 д.д (1H, J 7.9, 2.0 Гц, H-6'), 6.89 д (1H, J 2.2 Гц, H-2'), 6.88 д (2H, J 8.8 Гц, 2'_PMB, 6'_PMB), 6.77 д.д (1H, J 8.3, 2.5 Гц, H-4'), 5.71 д.д (1H, J 15.3, 7.9 Гц, H-13), 5.65 д.д (1H, J 15.3, 5.9 Гц, H-14), 5.58 кв (1H, J 6.1, 4.4 Гц, H-15), 5.37–5.32 м (1H, H-5), 5.32–5.26 м (1H, H-6), 5.08 т (1H, J 5.2 Гц, H-9), 5.02 с (2H, CH_2 _PMB), 4.90 т.д (1H, J 9.0, 7.6, 4.3 Гц, H-11), 4.05 д.д (1H, J 10.1, 6.1 Гц, H-16'), 4.00 д.д (1H, J 10.1, 4.4 Гц, H-16''), 3.80 с (3H, Me_PMB), 2.59 д.т (1H, J 12.1, 7.9 Гц, H-12), 2.52 д.д.д (1H, J 15.9, 9.0, 5.7 Гц, H-10''), 2.29 т (2H, J 7.5 Гц, H-2), 2.08 с (3H, Me_Ac), 2.04 с (3H, MeAc), 2.01 с (3H, MeAc), 1.96 пент (1H, J 7.5 Гц, H-3), 1.68 д.т (1H, J 15.9, 5.2, 4.3 Гц, H-10'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 173.35 (C1), 170.59 (COAc), 170.38 (COAc), 169.99 (COAc), 159.63

(C4'_PMB), 159.19 (C1'), 134.92 (C3'), 134.66 (C14), 130.28 (C5), 130.06 (C2'_PMB, C6'_PMB), 128.16 (C1'_PMB), 127.78 (C6), 127.27 (C13), 121.40 (C5'), 115.18 (C6'), 113.95 (C3'_PMB, C5'_PMB), 113.09 (C4'), 77.65 (C11), 74.28 (C9), 71.77 (C15), 69.23 (C16), 65.96 (CH_2 _PMB), 55.29 (Me_PMB), 52.02 (C12), 47.47 (C8), 38.94 (C10), 30.93 (C2), 26.57 (C4), 24.89 (C7), 24.69 (C3), 21.19 (Me_Ac), 21.12 (Me_Ac), 21.05 (Me_Ac). Найдено, %: С 64.40; Н 6.46; Cl 5.25; О 23.85. $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{ClO}_{10}$. Расчёт, %: С 64.42; Н 6.46; Cl 5.28; О 23.84. Масс-спектр (ESI), m/z : 731 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ (27%), 689 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ (11%), 671 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (7%), 611 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ (67%), 491 $[\text{M}-3\text{CH}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ (84%), 243 $[\text{M}-\text{ClC}_6\text{H}_5\text{OH}-3\text{CH}_3\text{COOH}-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ (100%).

***n*-Метоксибензиловый эфир (±)-9 α ,11 α -диацетокси-15-дезоксид-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-(5*Z*,13*E*,15*Z*)-простатриеновой кислоты (5).** К раствору 50 мг (0.0745 ммоль) триацетата **2** в 10 мл CH_2Cl_2 прибавляли 9 мг $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и реакционную массу перемешивали 20 мин. К полученному раствору прибавляли 4 мг ТЕВАВ и 49.6 мг (0.261 ммоль) монокристаллогидрата рTsOH. После перемешивания в течение дополнительных 10 мин к реакционной массе прибавляли 10 мл 1 М раствора NaOH и реакционную массу интенсивно перемешивали 6 ч. Образование продукта контролировали методом ТСХ. После чего слои разделяли, водный слой экстрагировали хлористым метилом. Объединенные органические слои промывали дистиллированной водой и насыщенным раствором NaCl. Остаток сушили над Na_2SO_4 , упаривали в вакууме водоструйного насоса и остаток хроматографировали на SiO_2 . R_f 0.57 (ПЭ–ЭА, 7:3). Выход 22 мг (51%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.27 д (3H, J 8.6 Гц, 3'_PMB, 5'_PMB), 7.23 т (1H, J 8.1 Гц, H-5'), 7.07–7.03 м (1H, H-6''), 7.02 д (1H, J 2.2 Гц, H-2'), 6.92–6.89 м (1H, H-4''), 6.88 д (2H, J 8.6 Гц, 2'_PMB, 6'_PMB), 6.56 д.д (1H, J 15.4, 10.9 Гц, H-14), 6.28 д (1H, J 6.1 Гц, H-16), 5.53 д.д (1H, J 15.4, 9.0 Гц, H-13), 5.49 д.д (1H, J 10.9, 6.1 Гц, H-15), 5.38–5.33 м (1H, H-6), 5.33–5.27 м (1H, H-5), 5.08 т (1H, J 5.8, 4.9 Гц, H-9), 5.03 с (2H, CH_2 _PMB), 4.90 д.д.д (1H, J

9.0, 7.6, 4.4 Гц, Н-11), 3.80 с (3Н, Me_PMB), 2.65 д.т (1Н, J 12.2, 8.4 Гц, Н-8), 2.55 д.д.д (1Н, J 15.8, 9.0, 5.8 Гц, Н-10''), 2.29 т (2Н, J 7.7 Гц, Н-2), 2.13 т (2Н, J 8.4 Гц, Н-7), 2.07 кв (1Н, J 7.2 Гц, Н-4), 2.04 с (3Н, Me_Ac), 2.02 с (3Н, MeAc), 1.98 д.д.д (1Н, J 12.2, 9.0, 7.6 Гц, Н-12), 1.69 д.т (1Н, J 15.8, 4.9, 4.4 Гц, Н-10'), 1.65 пент (1Н, J 7.7 Гц, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 173.40 (C1), 170.81 (COAc), 170.45 (COAc), 159.60 (C4'_PMB), 157.81 (C1'), 139.45 (C16), 135.04 (C3'), 132.54 (C14), 130.43 (C5), 130.05 (C2'_PMB, C6'_PMB), 129.89 (C5'), 128.64 (C1'_PMB), 128.00 (C6), 124.83 (C13), 123.07 (C15), 116.89 (C4'), 114.61 (C6'), 113.93 (C3'_PMB, C5'_PMB), 112.55 (C2'), 78.02 (C11), 74.32 (C9), 65.96 (CH2_PMB), 55.26 (Me_PMB), 52.60 (C12), 47.81 (C8), 39.08 (C10), 33.72 (C2), 26.57 (C4), 24.88 (C7), 24.70 (C3), 21.20 (Me_Ac), 21.12 (Me_Ac). Найдено, %: С 66.80; Н 6.47; Cl 5.82; О 20.95. $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{ClO}_8$. Расчёт, %: С 66.82; Н 6.43; Cl 5.80; О 20.94. Масс-спектр (ESI), m/z : 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (35%), 483 $[\text{M}-\text{ClC}_6\text{H}_5\text{OH}+\text{H}]^+$ (100%), 423 $[\text{M}-\text{ClC}_6\text{H}_5\text{OH}-\text{CH}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ (26%), 363 $[\text{M}-\text{ClC}_6\text{H}_5\text{OH}-2\text{CH}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ (56%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена принципиальная возможность направленного модифицирования молекулы клопростенола методом регио- и стереоселективного элиминирования ацетоксигруппы в 15 положении с генерированием системы E/Z -диенола в нижней цепи.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы проведены на оборудовании ЦКП "Химия" УФИХ УФИЦ РАН и ЦКП "Агидель" УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания 122031400261-4

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trost B.M., Van Vranken D.L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422. doi 10.1021/cr9409804
2. Trost B.M., Crawley M.L. *Chem Rev.* 2003; *103*: 2921–2943. doi 10.1021/cr020027w
3. Pàmies O, Margalef J., Cañellas S., James J., Judge E., Guiry P.J., Moberg C., Bäckvall J.E., Pfaltz A., Pericàs M.A., Diéguez M. *Chem Rev.* 2021; *121*: 4373–4505. doi 10.1021/acs.chemrev.0c00736
4. Takacs J.M., Lawson E.C., Francis C. *J Am Chem Soc.* 1997; *119*: 5956–5957. doi 10.1021/ja962313t
5. Vaddula B.R., Saha A., Varma R.S., Leazer J. *European J Org Chem.* 2012; 6707–6709. doi 10.1002/ejoc.201201241
6. Zhang Z., Lu X., Xu Z., Zhang Q., Han X. *Organometallics.* 2001; *20*: 3724–3728. doi 10.1021/om0101994
7. Bordwell F.G., Pagani G.A. *J Am Chem Soc.* 1975; *97*: 118–123. doi 10.1021/ja00834a020
8. Chevrin C., Le Bras J., Roglans A., Harakat D., Muzart J. *New J Chem.* 2007; *31*: 121–126. doi 10.1039/B613562E
9. Oikawa Y., Yoshioka T., Yonemitsu O. *Tetrahedron Lett.* 1982; *23*: 885–888. doi 10.1016/S0040-4039(00)86974-9
10. Vostrikov N.S., Zagitov V.V., Lobov A.N., Ishmetova D.V., Vakhitova Y.V., Miftakhov M.S. *ChemistrySelect.* 2021; *6*: 11022–11028. doi 10.1002/slct.202102556

Unusual Stereoselectivity in Elimination Reactions of Allylic Acetate Catalyzed by $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in $(\pm)$ -9 α ,11 α ,15 α -triacetate Cloprostenol *p*-Methoxybenzyl Ester

V. V. Zagitov, N. S. Vostrikov*, and M. S. Miftakhov

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

**e-mail: vostrikov@anrb.ru*

Received February 27, 2024; revised March 15, 2024; accepted March 17, 2024

Attempts to replace the allylic C15-acetate group of cloprostenol with a tosyl group under phase-transfer catalysis conditions ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, $\text{R}_3\text{R}'\text{N}^+\text{Hal}^-$, NaOH , TsOH , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) led to the corresponding 13*E*, 15*Z* derivative with moderate yield. The same compound is stereoselectivity formed in high yield when this reaction is carried out in a $\text{THF-Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-NaH}$ medium.

Keywords: synthesis, catalysis, elimination, prostaglandins, cloprostenol

УДК 547.314

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ. XII.¹ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОПАРГИЛХЛОРИДА С 1,2-ЭТАНДИТИОЛЯТОМ КАЛИЯ В СИСТЕМЕ ГИДРАЗИНГИДРАТ–КОН: ПУТИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ

Е. А. Чиркина^{a, b, *}, В. А. Грабельных^a, Н. А. Корчевин^{a, b}, Л. Б. Кривдин^{a, b}, И. Б. Розенцвейг^a

^aФГБУН “Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН”,
Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского 1

^bФГБОУ “Ангарский государственный технический университет”,
Россия, 665835 Ангарск, ул. Чайковского 60

*e-mail:chirkina_ea@mail.ru

Поступила в редакцию 28.03.2024 г.

После доработки 11.04.2024 г.

Принята к публикации 13.04.2024 г.

Проведено квантово-химическое моделирование взаимодействия пропаргилхлорида с 1,2-этандитиолятом калия в системе гидразингидрат–КОН с использованием комбинированного подхода CCSD(T)/6-31+G**//B3LYP/6-311++G**. Найдены элементарные стадии реакции, возможные пути гетероциклизации начальных полупродуктов. В экспериментальных условиях при температуре реакции 40–42°C, в течение 6 ч, с выходом 25% получен 2-метил-5,6-дигидро-1,4-дитиин и с выходом 24% — 4,7-дитиадекадин-2,8. При температуре –10 ÷ –15°C циклические продукты не образуются.

Ключевые слова: 1,2-этандитиолят калия, пропаргилхлорид, 2-метил-5,6-дигидро-1,4-дитиин, 4,7-дитиадекадин-2,8, механизм реакций, нуклеофильное замещение, прототропная аллильная перегруппировка, теория функционала электронной плотности, B3LYP, CCSD(T).

DOI: 10.31857/S0514749224100083, EDN: QLIXDI

ВВЕДЕНИЕ

Взаимодействие пропаргилхлорида **1** с серосодержащими бинуклеофилами служит важным методом получения сероорганических гетероциклических систем и высоконасыщенных ациклических продуктов. Ранее [1] экспериментально и на квантово-химическом уровне была исследована реакция пропаргилхлорида с 1,3-пропандитиолятом калия.

Показано, что образование основного продукта — 2-метил-6,7-дигидро-5*H*-1,4-дитиепина (выход 62%) осуществляется через последовательность превращений, ключевой стадией которых является циклизация продукта монозамещения. Можно предположить, что возможность проведения этой реакции зависит от гибкости углеводородной цепочки между нуклеофильными центрами бинуклеофильного реагента.

¹ Сообщение XII см. [1].

Целью данной работы является теоретическое изучение механизма взаимодействия пропаргилхлорида (**1**) с 1,2-этандитиолятом калия (**2**) и экспериментальное исследование этой реакции, а также установление влияния длины цепи в реагенте $^{-}\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{S}^{-}$ ($n = 2$ или 3) на активационные барьеры стадий циклизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1,2-Этандитиолят калия (**2**) получен в системе гидразингидрат–KOH в результате восстановительного расщепления полиэтилендисульфида (схема 1) [2].

По результатам проведенных квантово-химических расчетов установлены возможные начальные стадии реакции 1,2-этандитиолята (**2**) с пропаргилхлоридом (**1**) по нескольким

возможным центрам нуклеофильной атаки (схема 1).

Участие одного нуклеофильного центра в реагенте $^{-}\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{S}^{-}$ во всех случаях приводит к интермедиатам, в которых фиксируется только одна новая связь C–S.

Первый путь (I) начинается с замещения атома хлора в пропаргилхлориде на один из сульфид-анионов 1,2-этандитиолята с образованием продукта монозамещения (схема 1). Далее возможны 5 направлений, связанных с дальнейшими превращениями полученного монопроизводного, четыре из которых включают стадию гетероциклизации и приводят к образованию пяти-, шести- и семичленных гетероциклических систем **3**, **4**, **5**, **6**, а пятое направление к образованию ациклического продукта **7** (схема 2).

Схема 1

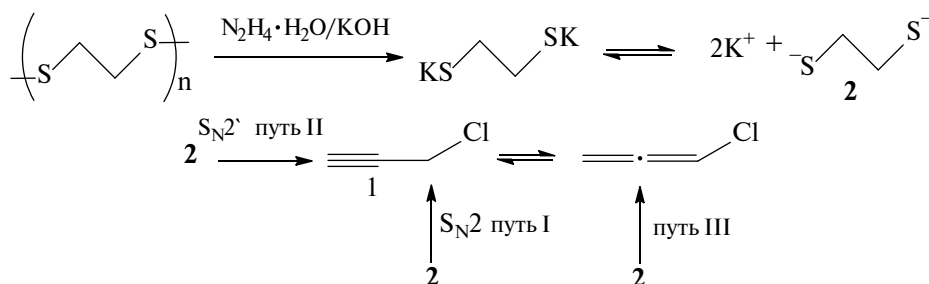
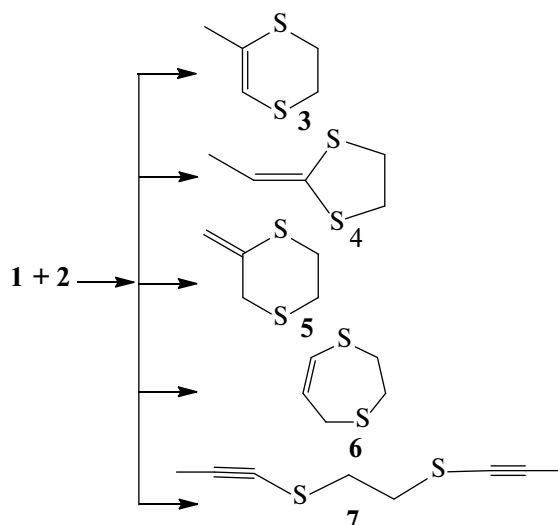


Схема 2



Согласно второму пути реакции (схема 1, путь II) один из сульфид-анионов дитиолята присоединяется к тройной связи пропаргилхлорида с синхронным отщеплением галогенид-аниона и образованием алленового полупродукта, который впоследствии подвергается гетероциклизации (схема 2).

Третий путь (схема 1, путь III) начинается с изомеризации исходного 3-хлорпропина-1 в 1-хлорпропадиен-1,2 (ацетилен-алленовая перегруппировка). Далее происходит нуклеофильное присоединение одной из тиолятных

групп реагента **2** к *sp*-гибридизованному атому углерода хлорпропадиена и дальнейшая гетероциклизация полученного полупродукта (схема 2).

Рассмотрим первый путь данного взаимодействия. На схеме 3 представлена первая стадия реакции дитиолята калия (**2**) с хлористым пропаргилом (**1**):

Сначала формируется предреакционный комплекс **PRC-1**, при этом происходит понижение свободной энергии Гиббса на $\Delta G = -9.4$ ккал/моль (рис. 1).

Схема 3

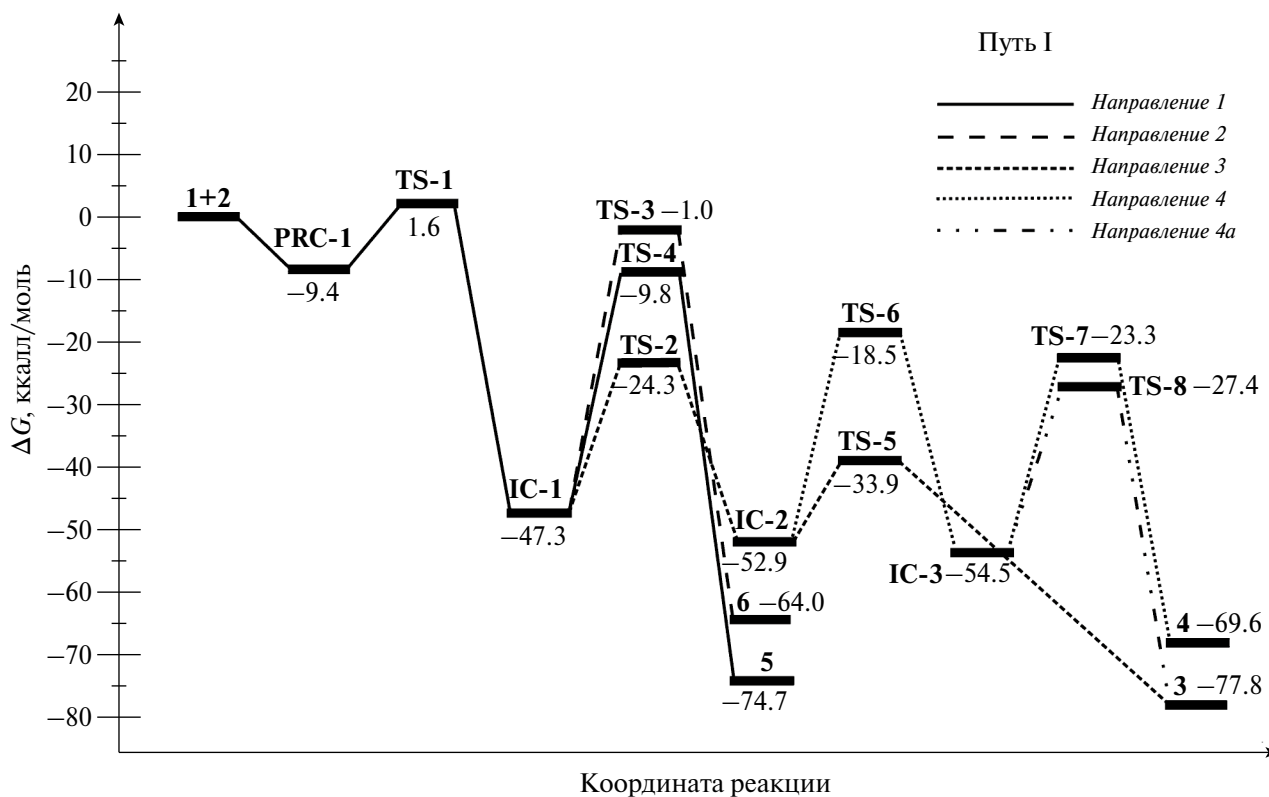
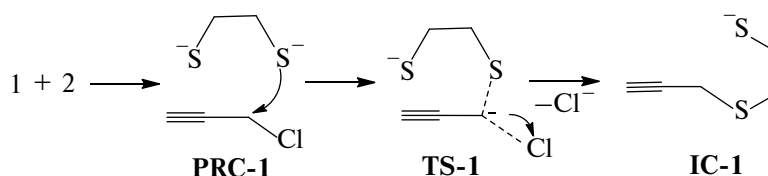


Рис. 1. Энергетический профиль реакции пропаргилхлорида (**1**) с 1,2-этандитиолятом (**2**) в системе $N_2H_4 \cdot H_2O$ –KOH, приводящей к образованию гетероциклов **3–6**. Суммарная энергия реагирующих веществ **1** и **2** принята за 0.0 ккал/моль

В образовавшемся комплексе **PRC-1** один из тиолат-анионов реагента **2** располагается практически напротив хлорсодержащего атома углерода соединения **1** для дальнейшей нуклеофильной атаки. При этом молекулы субстрата и реагента не претерпевают существенных геометрических изменений.

По мере протекания данной реакции, предреакционный комплекс **PRC-1** превращается в промежуточное соединение **IC-1** через переходное состояние **TS-1** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 11.0$ ккал/моль (рис. 1).

Анализ геометрических параметров локализованного переходного состояния **TS-1** доказывает бимолекулярный механизм нуклеофильного замещения атома хлора на атом серы (S_N2). Так, в переходном состоянии **TS-1** практически синхронно происходит сближение тиолат-аниона реагента **2** с насыщенным атомом углерода (на $2.241 \text{ \AA}$) соединения **1** и отдаление, связанного с ним атома хлора на $0.348 \text{ \AA}$ (рис. 2). При этом атакуемый атом углерода становится пентакоординированным. Впоследствии уходящий анион хлора связывается с одним из ионов калия.

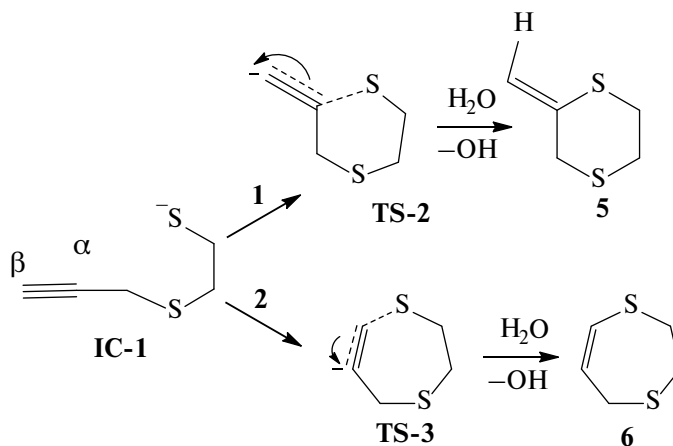
Образование первичного продукта **IC-1** сопровождается понижением свободной энергии системы на $\Delta G = -47.3$ ккал/моль (рис. 1).

Дальнейшая трансформация продукта монозамещения **IC-1** возможна по 4 направлениям.

Так, например, второй стадией изучаемой реакции (как и в случае с 1,3-пропандитиолятом калия [1]) может являться внутримолекулярная гетероциклизация интермедиата **IC-1** за счет нуклеофильной атаки тиолат-аниона по интернальному α (направление 1) или по терминальному β (направление 2) атомам углерода ацетиленового фрагмента (схема 4).

Согласно полученным расчетным данным, нуклеофильное присоединение аниона серы к α -углероду приводит к образованию дитиана **5** через шестицентровое переходное состояние **TS-2** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 23.0$ ккал/моль (6-*exo-dig* маршрут), в случае атаки сульфид-аниона по β -углероду через семицентровое переходное состояние **TS-3** образуется дигидродитиепин **6** с более высоким барьером активации $\Delta G^\ddagger = 46.3$ ккал/моль (7-*endo-dig* маршрут). Следует отметить, что активационные барьеры подобной гетероциклизации замещенного пропандитиолята с образованием дитиепана и дитиоцина на 7–8 ккал ниже, чем при циклизации замещенного этандитиолята [1]. Причиной этому может служить изменение энтальпии, являющейся важным термодинамическим параметром для определения более стабильной молекулярной конформации. Так, изменение энтальпии локализованного переходного состояния, приводящего к образованию дитиепана [1], составляет $\Delta H = -42.0$ ккал/

Схема 4



моль, что существенно больше, чем изменение энтальпии соответствующего локализованного состояния, приводящего к образованию дитиана $\Delta H = -19.3$ ккал/моль. Аналогичная закономерность наблюдается и в случае локализованных переходных состояний, приводящих к образованию дитиоциана или дигидродитиэпина, здесь изменение энтальпии ΔH составляет -15.2 и -9.6 ккал/моль, соответственно.

Анализ геометрических параметров локализованных переходных состояний **TS-2** и **TS-3** (рис. 2) позволяет отметить значительное сближение тиолят-аниона с α - и β -углеродными атомами (на 2.533 Å, 3.090 Å, соответственно), при этом происходит увеличение длины тройной связи (на 0.071 Å, 0.030 Å, соответственно) и уменьшение валентного угла ацетиленового фрагмента $\angle CCC$ (на 41.8° , 29.6° , соответственно). В переходном состоянии **TS-2** угол атаки сульфид-анионом α -углерода тройной связи составляет 119.6° , в то время как для β -углерода — 84.4° .

Стабилизация отрицательного заряда в обеих системах может обеспечиваться влиянием $3d$ -орбиталей соседней сульфидной серы в результате p - d -сопряжения.

При сопоставлении величины энергетических барьеров 2 направлений второй стадии реакции, можно видеть, что процесс *7-endo-dig* циклизации с образованием продукта **6** является кинетически невыгодным и потребует более жестких условий проведения реакции.

Третьим направлением возможного превращения интермедиата **IC-1** может быть ацетилен-алленовая перегруппировка (схема 5), в результате которой происходит перенос атома водорода от sp^3 -гибридизованного атома углерода к sp -гибридизованному углероду с образованием более устойчивого диенового производного с кумулированными связями **IC-2** (рис. 2).

Данная перегруппировка осуществляется через переходное состояние **TS-4**, в котором молекула воды захватывает протон метиленовой группы при этом длина связи $C-H$ заметно увеличивается (на 0.771 Å) и почти одновремен-

но протонирует sp -гибридизованный атом углерода, при этом расстояние $H\cdots C$ значительно уменьшается (на 5.312 Å) (рис. 2). Процесс изомеризации интермедиата **IC-1** в полупродукт **IC-2** (схема 5, направление 3) сопровождается энергетическим барьером $\Delta G^\ddagger = 23.0$ ккал/моль.

Далее происходит внутримолекулярная гетероциклизация соединения **IC-2** в результате нуклеофильной атаки второго сульфид-аниона на sp -гибридизованный атом углерода алленового фрагмента (*6-exo-trig* маршрут). Процесс протекает через циклическое шестицентровое переходное состояние **TS-5** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 19.0$ ккал/моль, что на 6.7 ккал выше, чем при подобной гетероциклизации в дигидродитиэпин с участием пропандитиолята [1]. Изменение энтальпии локализованного переходного состояния, приводящего к образованию дигидродитиэпина, почти на 30 ккал/моль выше ($\Delta H = -54.0$ ккал/моль), чем в случае соответствующего локализованного переходного состояния, приводящего к образованию дигидродитиина ($\Delta H = -24.8$ ккал/моль). Анализ геометрических параметров локализованного переходного состояния **TS-5** позволяет предположить его карбанионный характер, поскольку происходит существенное сближение тиолят-аниона с центральным кумуленовым атомом углерода на 2.790 Å и отрицательный заряд концентрируется на терминальном атоме углерода алленового фрагмента (рис. 3).

Устойчивость карбанионного центра может быть обусловлена его сопряжением с двойной связью, а также резонансным влиянием соседней сульфидной серы, которая стабилизирует рядом стоящий ионный центр. Следует отметить, что внешним фактором, влияющим на устойчивость карбаниона **TS-5**, является образование тесной ионной пары с катионом калия (рис. 3). Впоследствии образуется дигидродитиин **3**, что приводит к понижению свободной энергии системы на $\Delta G = -77.8$ ккал/моль (рис. 1).

Следует отметить, что полупродукт алленового типа **IC-2** также способен изомеризоваться в интернальный алкин **IC-3**, дальнейшая гетероциклизация которого может являться чет-

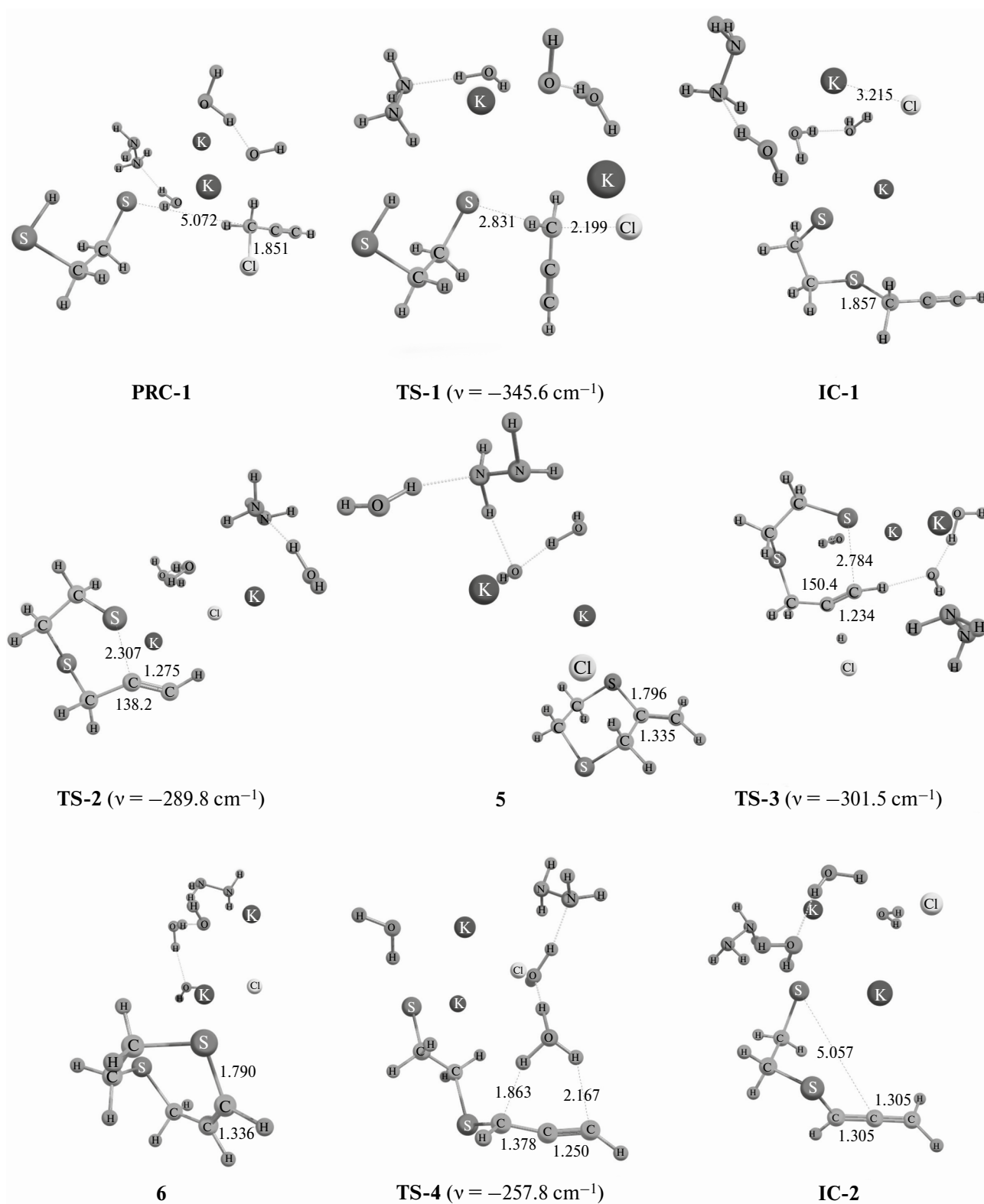
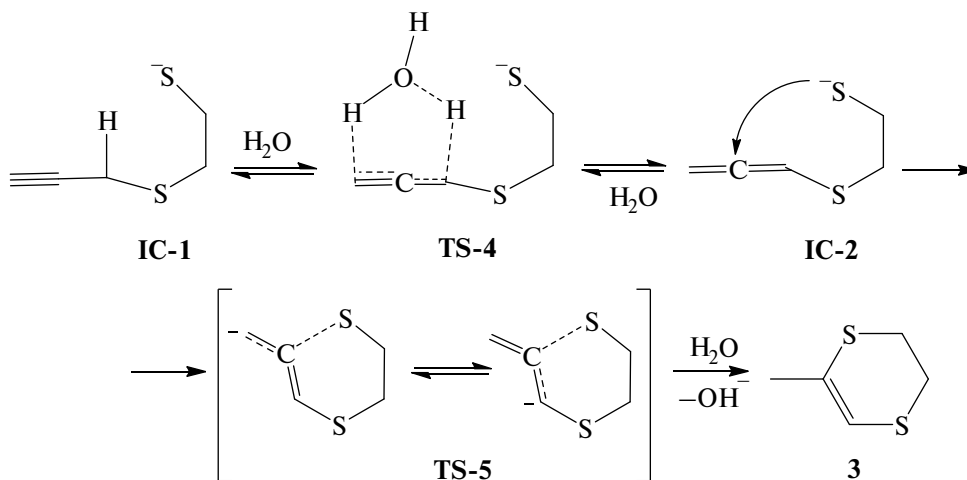


Рис. 2. Пространственное строение предреакционного комплекса **PRC-1**, переходных состояний **TS-1**–**TS-4**, промежуточных соединений **IC-1**, **IC-2** и конечных продуктов **5**, **6**, оптимизированных методом B3LYP/6-311++G(d,p) [3, 4]. Здесь и на рис. 3, 6: длины связей и межатомные расстояния приведены в Å, валентные углы — в градусах. В скобках указано значение мнимой колебательной частоты переходного состояния

Схема 5



вертым направлением превращения продукта монозамещения (схема 6).

Прототропная перегруппировка интермедиата **IC-2** в более устойчивое промежуточное соединение **IC-3** осуществляется через переходное состояние **TS-6**, в котором одна из молекул воды захватывает протон метиновой группы, что приводит увеличению длины связи C–H на 0.771 Å и почти синхронно протонирует sp^2 -гибридизованный атом углерода, при этом расстояние $H \cdots CH_2$ значительно уменьшается (на 5.312 Å) (рис. 4). Процесс изомеризации интермедиата **IC-2** в соединение **IC-3** сопровождается энергетическим барьером $\Delta G^\ddagger = 34.4$ ккал/моль (рис. 1).

Впоследствии полупродукт **IC-3** может замыкаться в дитиолановое производное **4** (направление 4) в результате нуклеофильной атаки второго сульфид-аниона на α -углеродный атом ацетиленового фрагмента через циклическое пятицентровое переходное состояние **TS-7** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 29.6$ ккал/моль (5-*exo-dig* маршрут).

В случае атаки тиолят-аниона по β -углероду (направление 4a) процесс гетероциклизации в дигидродитиановое производное **3** возможен через шестицентровое переходное состояние

TS-8 с барьером активации $\Delta G^\ddagger = 25.5$ ккал/моль (6-*exo-dig* маршрут).

В локализованных переходных состояниях **TS-7** и **TS-8** происходит значительное сближение тиолят-аниона с α - и β -углеродными атомами (на 2.620 Å, 2.665 Å, соответственно), увеличивается длина тройной связи (на 0.048 Å, 0.057 Å, соответственно), валентный угол ацетиленового фрагмента $\angle CCC$ уменьшается (на 41.7°, 34.4, соответственно), угол атаки сульфид-анионом α -углерода тройной связи составляет 119.1°, а β -углерода — 114.4° (рис. 3).

Устойчивость отрицательного заряда на β -углеродном атоме в переходных состояниях **TS-7** и **TS-8** может обеспечиваться за счет р-d-сопряжения с атомом соседней сульфидной серы, а также внешним воздействием катиона калия.

Сравнивая величины энергетических барьеров направлений 4 и 4a, можно отметить, что оба процесса циклизации возможны в условиях проведения реакции, однако в эксперименте продукт **4** не был обнаружен.

Второй путь изучаемой реакции может начинаться с атаки тройной связи пропаргилхлорида **1** реагентом **2** (схема 7).

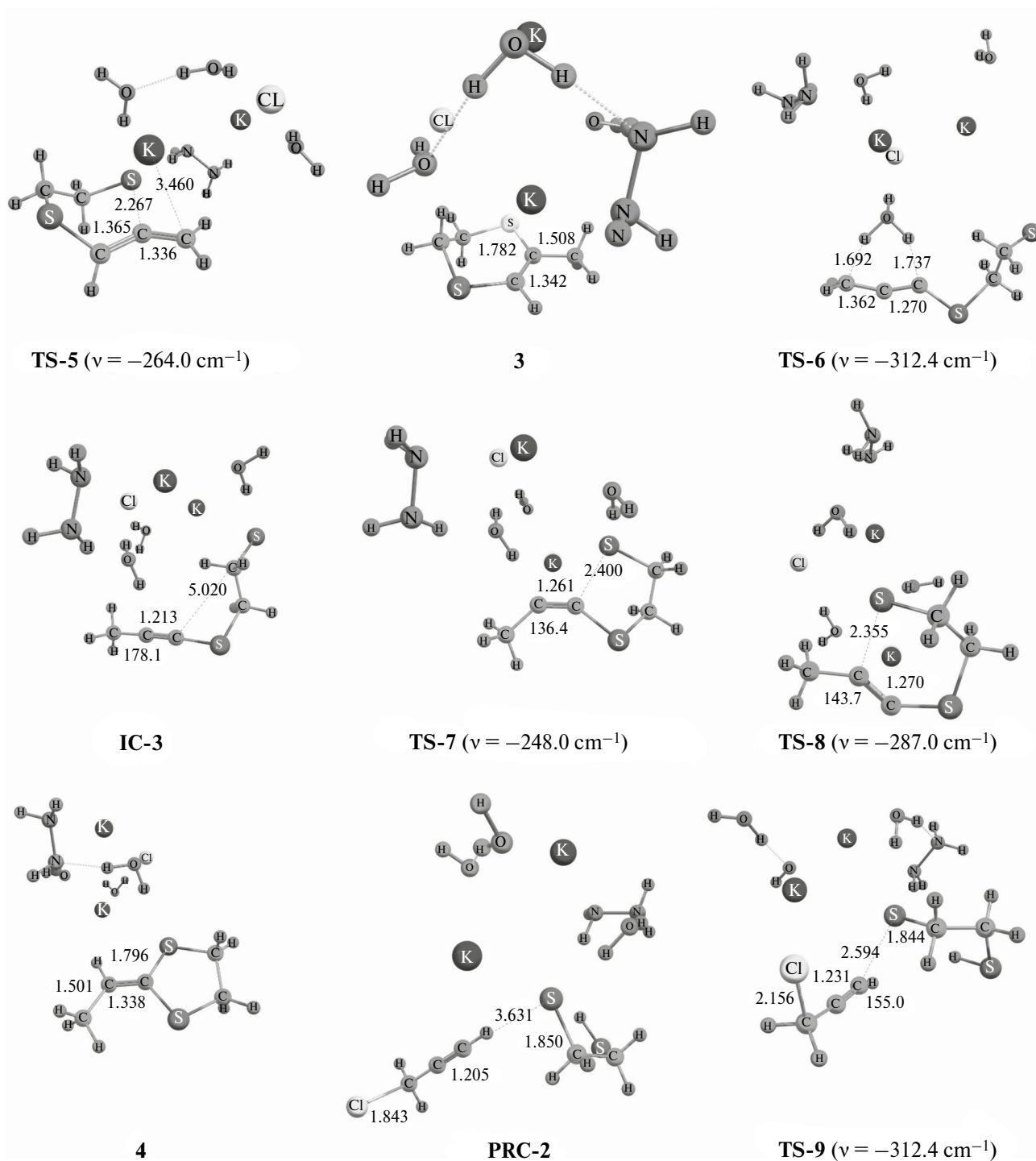


Рис. 3. Пространственное строение переходных состояний TS-5-TS-9, промежуточного соединения IC-3, предреакционного комплекса PRC-2 и продуктов реакции 3, 4, оптимизированных методом B3LYP/6-311++G(d,p) [3, 4]

Схема 6

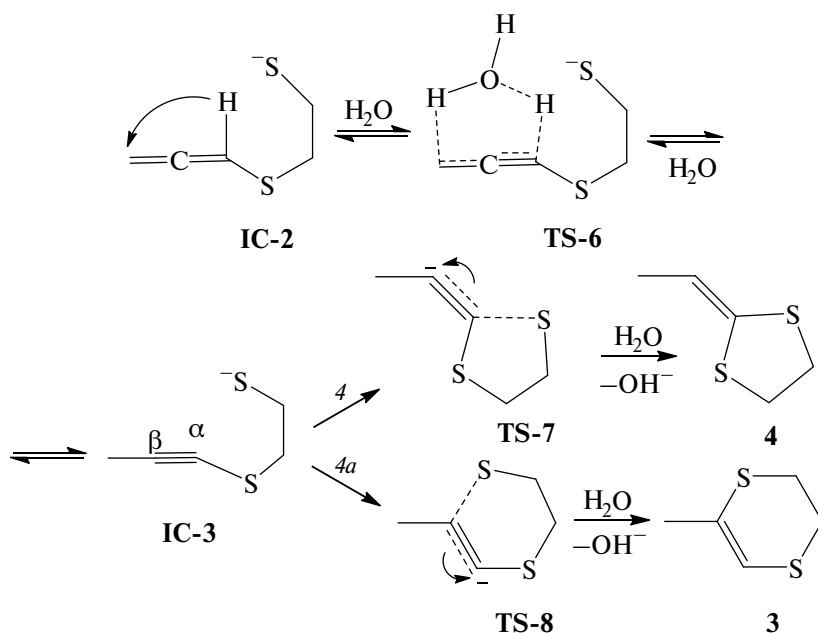
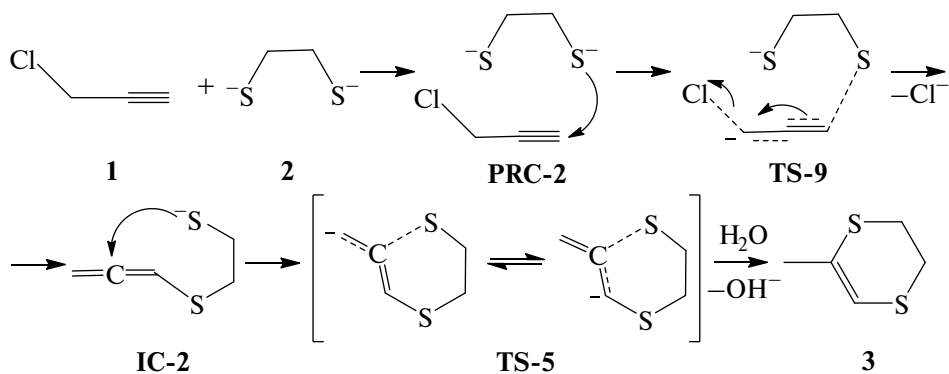


Схема 7



При этом формируется предреакционный комплекс **PRC-2** в котором один из сульфид-анионов дитиолята располагается напротив терминального атома углерода тройной связи соединения **1** для последующей нуклеофильной атаки (рис. 4), процесс сопровождается понижением свободной энергии Гиббса на $\Delta G = -7.8$ ккал/моль (рис. 4). В образовавшемся комплексе **PRC-2** не наблюдается заметных геометрических изменений реагирующих веществ.

Дальнейшее превращение комплекса **PRC-2** происходит через образование переходного состояния **TS-9** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 17.2$ ккал/моль. Анализируя геометрические параметры локализованного переходного состояния **TS-9**, можно сделать вывод о протекании механизма нуклеофильного замещения ($\text{S}_\text{N}2'$), когда атака нуклеофила направляется в γ -положение к уходящему заместителю, который впоследствии легко связывается одним из ионов калия. Так, в переходном состоянии

TS-9 происходит сближение тиолят-аниона с ацетиленовым атомом углерода пропаргилхлорида на $1.037 \text{ \AA}$, при этом тройная связь увеличивается на $0.026 \text{ \AA}$, связь C—Cl увеличивается на $0.313 \text{ \AA}$, а валентный угол $\angle CCH$ уменьшается на 25° (рис. 3).

Далее образуется промежуточное соединение алленового типа **IC-2** через образование переходного состояния **TS-5** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 20.6 \text{ ккал/моль}$. Механизм гетероциклизации интермедиата **IC-2** в продукт **3** подробно описан выше (при обсуждении схемы 5).

Третий путь, по которому может идти данная реакция начинается с ацетилен-алленовой перегруппировки исходного 3-хлорпропина-1 (**1**) в немного более устойчивый 1-хлорпропадиен-1,2 (**1a**) (схема 8).

Ацетилен-алленовая перегруппировка пропаргилхлорида протекает в условиях основного катализа через образование четырехцентрового переходного состояния **TS-10** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 11.2 \text{ ккал/моль}$. Механизм данного превращения подробно описан нами ранее [1].

На начальной стадии взаимодействия 1,2-этандитиолята калия (**2**) с диеновым производным **1a** формируется предреакционный комплекс **PRC-3** при этом свободная энергия Гиббса понижается на $\Delta G = -12.9 \text{ ккал/моль}$ (схема 9, рис. 5).

В образовавшемся комплексе **PRC-3** один из тиолят-анионов молекулы реагента **2** располагается практически напротив кумулированного атома углерода соединения **1a** для последующей нуклеофильной атаки

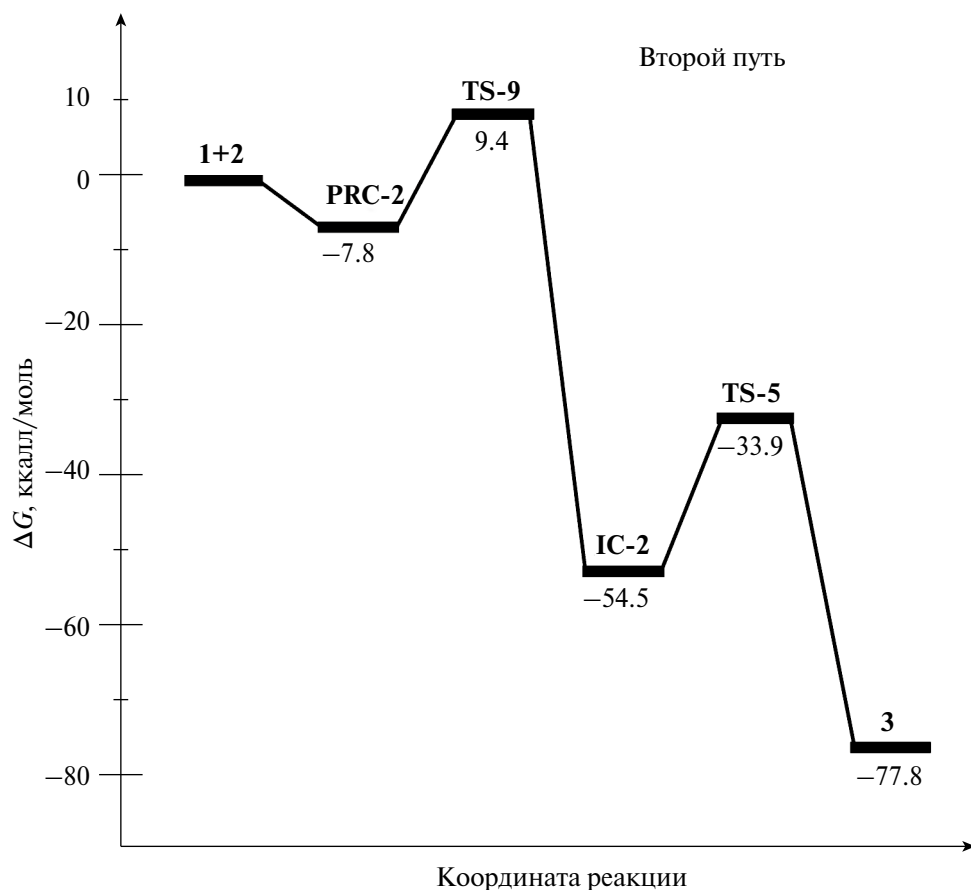


Рис. 4. Энергетический профиль реакции пропаргилхлорида (**1**) с 1,2-этандитиолятом (**2**) в системе $N_2H_4 \cdot H_2O - KOH$, приводящей к образованию гетероцикла **3**. Суммарная энергия реагирующих веществ **1** и **2** принята за 0.0 ккал/моль

Схема 8

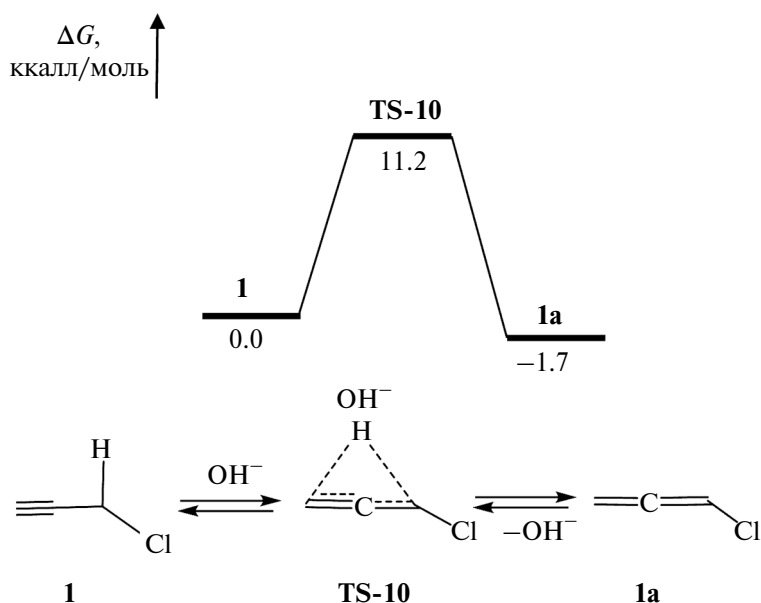
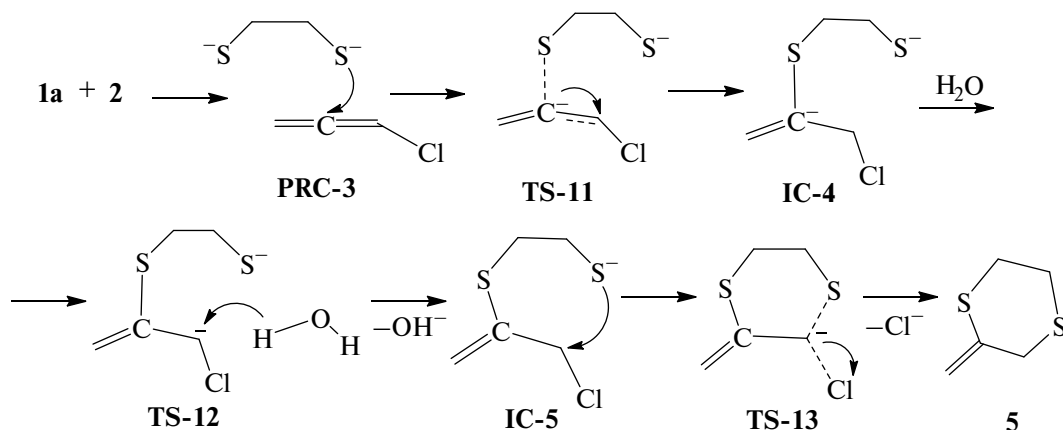


Схема 9



(рис. 6). В образовавшемся комплексе **PRC-3** не наблюдается существенных геометрических изменений в молекулах субстрата и реагента.

В результате нуклеофильного присоединения тиолят-аниона к электрофильному *sp*-гибризованному атому углерода, предреакционный комплекс **PRC-3** превращается в промежуточное соединение **IC-4** через переходное состояние **TS-11** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 14.9$ ккал/моль (рис. 5).

В локализованном переходном состоянии **TS-11** происходит значительное сближение

тиолят-аниона с центральным атомом алленового фрагмента на $3.000 \text{ \AA}$, и атом водорода от молекулы воды приближается к центральному атому углерода алленового фрагмента на $1.642 \text{ \AA}$, компенсируя тем самым возникающий на нем отрицательный заряд (рис. 6).

Полученный интермедиат **IC-4** представляет собой карбанион с отрицательным зарядом на насыщенном атоме углерода. Карбанионный центр стабилизирован примыкающим к нему электроноакцепторным атомом хлора, который оттягивает на себя электронную пару. С внешней стороны отрицательный заряд скомпен-

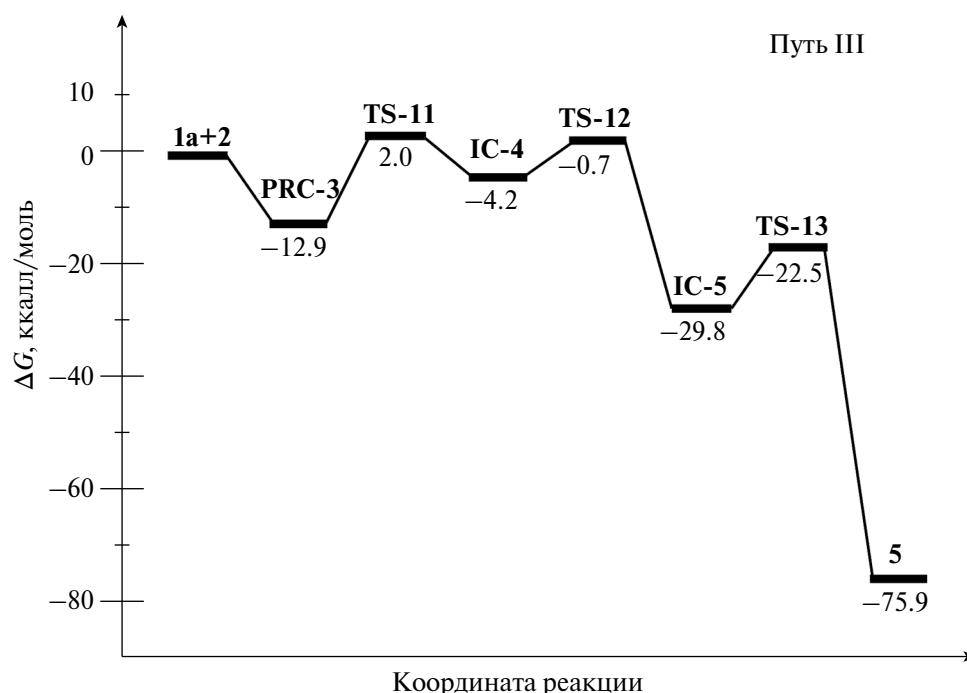


Рис. 5. Энергетический профиль реакции 1-хлорпропадиена-1,2 **1a** с 1,2-этандитиолятом **2** в системе $N_2H_4 \cdot H_2O$ –KOH, приводящий к образованию гетероцикла **5**. Суммарная энергия реагирующих веществ **1a** и **2** принята за 0.0 ккал/моль

сирован достаточно близким расположением атома водорода одной из молекул воды (рис. 6).

Далее карбанион **IC-4** протонируется молекулой воды и превращается в полупродукт **IC-5** через переходное состояние **TS-12** с небольшим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 3.5$ ккал/моль (рис. 5). В локализованном переходном состоянии **TS-12** происходит сближение водорода воды и отрицательно заряженного атома углерода на 0.589 Å, при этом длина связи HO–H увеличивается на 0.244 Å.

В дальнейшем протекает внутримолекулярная циклизация интермедиата **IC-4** в дитиановый цикл **5** за счет нуклеофильной атаки второго тиолят-аниона по хлорсодержащему атому углерода через циклическое шестицентровое переходное состояние **TS-13** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 7.3$ ккал/моль. В локализованном переходном состоянии **TS-13** происходит существенное уменьшение расстояния между тиолят-анионом и насыщенным атомом углерода (на 1.879 Å) и одновременно с этим увеличивается связь C–Cl на 0.442 Å (рис. 6), что

указывает на бимолекулярный механизм нуклеофильного замещения атома хлора на атом серы (S_N2). Впоследствии нуклеофуг Cl^- связывается одним из ионов калия.

В заключении следует отметить, что полученный на первой стадии реакции продукт монозамещения **IC-1**, а также продукты его изомеризации **IC-2** и **IC-3** способны вступить во взаимодействие со второй молекулой хлористого пропаргила с образованием ациклического продукта 4,7-дитиадекадиина-2,8. Механизм данного превращения в настоящем исследовании не рассматривался, но, очевидно, что оно протекает аналогично образованию 4,8-дитиануадекадиина-2,9, изученного ранее [1].

Экспериментально реакция пропаргилхлорида с 1,2-этандитиолятом калия осуществлена при температурах 40–42°C и –10... –20°C. В последнем случае линейные продукты получены с выходом 74 %. Циклические продукты образуются при температуре 40–42°C с суммарным выходом ~ 30%. Следует отметить, что в аналогичных условиях при использовании

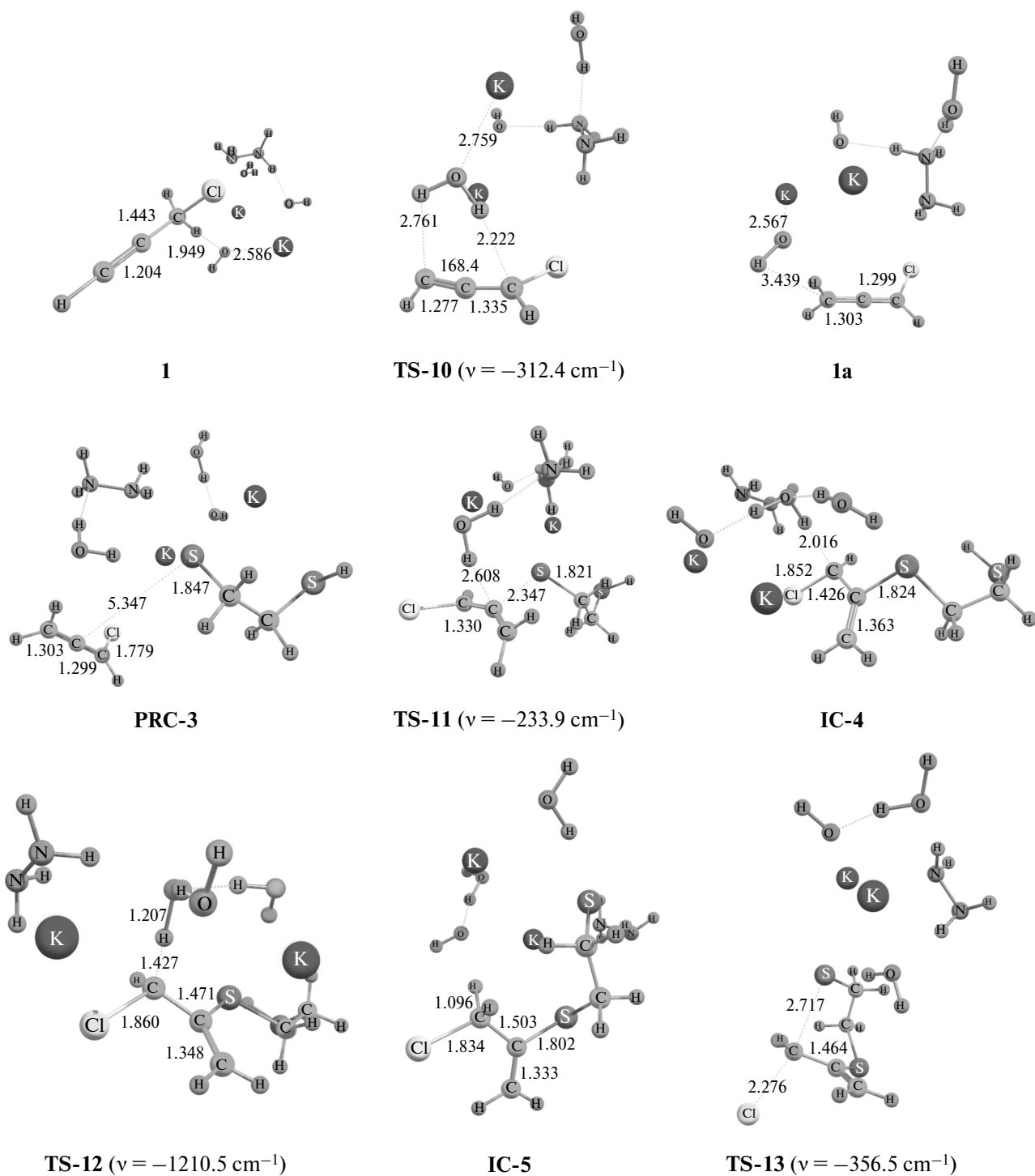


Рис. 6. Пространственное строение исходных реагентов **1**, **1a**, предреакционного комплекса **PRC-3**, переходных состояний **TS-10-TS-13** и промежуточных соединений **IC-4**, **IC-5**, оптимизированных методом B3LYP/6-311++G(d,p) [3, 4].

1,3-пропандитиолята циклические продукты образуются с выходом выше 60% [1], что может быть обусловлено более низким барьером непосредственно процесса гетероциклизации. В индивидуальном состоянии были выделены и полностью охарактеризованы физико-химическими методами 2 основных продукта реакции: 2-метил-5,6-дигидро-1,4-дитиин (**3**) с выходом 25% и 4,7-дитиадекадиин-2,8 (**7**) с выходом 24%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры полученных веществ снимали на спектрометре Bruker IFS-25 (Германия) в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker DPX-400 (Германия) с рабочей частотой 400.13 и 100.62 МГц, растворитель CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектрометрическое исследование продуктов реакции осуществляли на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP505A (колонка SPB-5, 60000×0.25 мм), масс-анализатор квадрупольный, электронная ионизация, 70 эВ, температура ионного источника 190°C , диапазон детектируемых масс 34–650 Да.

Реакция пропаргилхлорида (1) с 1,2-этан-дитиолятом калия (2). К раствору 6.16 г (0.108 моль) КОН в 25 мл гидразингидрата прибавляли 2 г (0.022 моль на элементарное звено) полидиметилendisulfida. Полученную смесь перемешивали 2 ч при температуре 80°C . К охлажденной до 25°C реакционной смеси добавляли по каплям 1.64 г (0.022 моль) пропаргилхлорида. Смесь перемешивали при температуре $40\text{--}42^\circ\text{C}$ в течение 6 ч, понижали температуру до 25°C , добавляли 10 мл воды и экстрагировали хлороформом (3 раза по 30 мл), экстракт промывали водой (50 мл), сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя получали 1.18 г остатка, содержащего соединения **3** и **7**, которые были выделены колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан–хлороформ, 9:1).

По данным хроматомасс-спектрометрии в реакционной смеси присутствуют еще 2 циклических соединения (M^+X 132 m/z). Анализ масс-спектров этих соединений позволяет предположить образование 2-метилен-1,4-дитиана (**5**) с выходом $\sim 2\text{--}3\%$ (по данным ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 10 2024

хромато-масс-спектрометрии) и 2,3-дигидро-5H-1,4-дитиепина (**6**) с выходом $\sim 1\text{--}2\%$. 2-Этилиден-1,3-дитиолан (**4**) — скорее всего отсутствует. Во-первых, в спектре ЯМР ^1H смеси изомеров сигнал протонов, обусловленный группой CH_3 , 1.75 м.д. [5] не наблюдается. Во-вторых, в масс-спектрах диагностическим осколочным ионом может служить ион $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (117 m/z), интенсивность которого (% от максимального пика M^+) составляет для соединения **3** 24%, для соединений **5** и **6** — 6 и 3% соответственно, что может свидетельствовать об отсутствии группы CH_3 в структурах исследованных продуктов **5** и **6**.

2-Метил-5,6-дигидро-1,4-дитиин (3) С колонки снято 0.71 г (25%) светло-желтой жидкости. $\text{C}_5\text{H}_8\text{S}_2$. Спектральные характеристики полностью соответствуют описанным ранее [2].

4,7-Дитиадекадиин-2,8 (7). Выход 0.39 г (21%), светло-желтая маслянистая жидкость. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1653 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.92 с (CH_3), 2.94 с (CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.82 (CH_3), 34.07 (CH_2), 90.51 ($\equiv\text{C}-\text{S}$), 80.62 ($\text{C}-\text{C}\equiv$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 170 $[\text{M}]^+$, 90; 155 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 20; 142 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 32; 137 $[\text{M}-\text{SH}]^+$, 55; 123 $[\text{M}-\text{S}]^+$, 100. Найдено, %: С 56.69; Н 6.02; S 38.02. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{S}_2$. Вычислено, %: С 56.47; Н 5.88; S 37.65.

Оптимизацию геометрии всех локализованных стационарных точек, поиск переходных состояний и гармонический колебательный анализ выполняли при использовании программного пакета GAUSSIAN 09 [6] в рамках теории функционала электронной плотности методом B3LYP/6-311++G(d,p) с учетом эффекта растворителя (гидразингидрата) в рамках модели поляризуемого континуума IEFPCM с использованием экспериментальных данных ($\epsilon_{\text{ps}} = 60.10$ [7] и $\epsilon_{\text{psinf}} = 2.0498$ [8]), также для учета специфических сольватационных эффектов в расчетное пространство были включены элементарные компоненты высокоосновной системы — молекула гидразина, молекула воды и 2 молекулы КОН.

Уточнение энергий стационарных точек осуществляли с помощью одноточечного вычисления методом CCSD(T)/6-31+G(d).

Поиск переходных состояний осуществляли методом релаксированного сканирования по координате реакции, а локализацию структур переходного состояния проводили по алгоритму Берни [9]. Для доказательства того, что полученные переходные состояния соответствуют направлениям данного взаимодействия, использовали процедуру следования по внутренней координате реакции методом Гонзалеза–Шлегеля [10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа полученных расчётных данных и их сопоставления с экспериментом взаимодействие пропаргилхлорида с 1,2-этандитиолятом калия в системе гидразингидрат–КОН приводит к образованию основного продукта 2-метил-5,6-дигидро-1,4-дитиина. Найдены 3 альтернативных пути образования данного соединения. Первый и второй маршруты начинаются с нуклеофильного замещения атома хлора пропаргилхлорида на один из сульфид-анионов 1,2-этандитиолята с образованием продукта монозамещения. Далее полученное монопроизводное подвергается прототропным перегруппировкам, причем в первом случае образуется алленовый полупродукт, а во втором — производное нетерминального алкина. Впоследствии происходит гетероциклизация полученных интермедиатов в дигидродитиин за счет нуклеофильной атаки второго сульфид-аниона дитиолята на кумулированный атом углерода в одном случае и на β -углерод ацетиленового фрагмента в другом.

Третий маршрут начинается с нуклеофильного присоединения аниона серы дитиолята по тройной связи пропаргилхлорида с синхронным отщеплением хлорид-аниона и образованием алленового полупродукта, который впоследствии также замыкается в дигидродитиин.

При сопоставлении величины энергетических барьеров стадий циклизации для реакций пропаргилхлорида с 1,2-этандитиолятом калия и 1,3-пропандитиолятом калия обнаружено, что с ростом длины углеродной цепи увеличивается ее гибкость, и замыкание в цикл протекает легче. Причиной этому может служить энтальпийный фактор, который значительно влияет

на стабильность молекулярной конформации. В результате проведенного сравнительного анализа установлено, что изменение энтальпии локализованных переходных состояний соответствующих стадий гетероциклизации с участием фрагмента 1,3-пропандитиолята существенно больше, чем в случае 1,2-этандитиолята.

БЛАГОДАРНОСТИ

Оптимизацию геометрических параметров и расчет молекулярных свойств выполняли методами B3LYP/6-311++G(d,p), CCSD(T)/6-31+G* при использовании программы GAUSSIAN 09 в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского на вычислительном кластере Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН. Аналитические и физико-химические характеристики синтезированных соединений также получены на оборудовании аналитического центра (<http://ckp-ir.ru/ckp/3050/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чиркина Елена Александровна, ORCID: 0000-0002-1733-0685

Грабельных Валентина Александровна, ORCID: 0000-0003-1067-7755

Корчевин Николай Алексеевич, ORCID: 0000-0001-5729-9080

Кривдин Леонид Борисович, ORCID: 0000-0003-2941-1084

Розенцвейг Игорь Борисович, ORCID: 0000-0001-7817-7816

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chirkina E.A., Grabelnykh B.A., Korchevin N.A., Krivdin L.B., Ushakov I.A., Rozentsveig I.B. *Structural Chemistry*, **2023**, 34, 2263–2272. doi 10.1007/s11224-023-02199-9
2. Levanova E.P., Grabelnykh V.A., Vahrina V.S., Albanov A.I., Klyba L.V., Russavskaya N.V., Korchevin N.A., Rozentsveig I.B. *J. Sulfur Chem.* **2014**, 35, 179–187. doi 10.1080/17415993.2013.849704

3. Becke A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
doi 10.1063/1.464913
4. Lee C., Yang W., Parr R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
doi 10.1103/PhysRevB.37.785
5. Леванова Е.П., Никонова В.С., Грабельных В.А., Руссавская Н.В., Албанов А.И., Розенцвейг И.Б., Корчевин Н.А. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 540–541. [Levanova E.P., Nikonova V.S., Grabelnykh V.A., Russavskaya N.V., Albanov A.I., Rozentsveig I.B., Korchevin N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 615–623.
doi 10.1134/S1070428016050018
6. Gaussian 09, Revision C.01, Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas Ö., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., and Fox D.J., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
7. Хусайнов З.К., Ойматова Х.Х., Сафаров М.М., Тургунбоев М.Т. *Вестник Таджикского нац. универ. Сер. естеств. наук*. **2019**, *2*, 196–203.
8. *Современные методы органического синтеза*. Ред. Т.В. Манделыштам, Б.В. Иоффе, Ю.П. Арцыбашева. Ленинград, **1980**.
9. Berne B.J., Tuckerman M., Martyna G. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6811.
doi 10.1063/1.460259
10. González C., Schlegel H.B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.
doi 10.1021/j100377a021
11. González C., Schlegel H.B. *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853.
doi 10.1063/1.461606

Quantum Chemical Study of Organic Reactions Mechanisms.

XIII. The Reaction of Propargyl Chloride with Potassium 1,2-Ethanedithiolate in the System Hydrazine Hydrate–KOH: Heterocyclization Paths

E. A. Chirkina^{a, b, *}, V. A. Grabelnykh^a, N. A. Korchevin^{a, b}, L. B. Krivdin^{a, b}, and I. B. Rosenzweig^a

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

^b*Angarsky State Technical University, ul. Chaikovskogo, 60, Angarsk, 665835 Russia*

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

Received March 28, 2024; revised April 11, 2024; accepted April 13, 2024

Quantum chemical modeling of the mechanism of interaction of propargyl chloride with potassium 1,2-ethanedithiolate in the hydrazine hydrate–KOH system was carried out using the combined approach CCSD(T)/6-31+G**//B3LYP/6-311++G**. The elementary stages of the reaction and possible routes for the heterocyclization of the initial intermediates have been found. Under experimental conditions at a reaction temperature of 40–42°C, 6 hours, 2-methyl-5,6-dihydro-1,4-dithiine was obtained with a yield of 25% and 4,7-dithiadecadiene-2,8 with a yield of 24%. At a temperature of –10 ÷ –15°C, cyclic products are not formed.

Keywords: potassium 1,2-ethanedithiolate, propargyl chloride, 2-methyl-5,6-dihydro-1,4-dithiine, 4,7-dithiadecadiene-2,8, reaction mechanisms, nucleophilic substitution, prototropic allylic rearrangement, functional theory electron density, B3LYP, CCSD(T)

УДК 547.455.522:546.59

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-ГИДРОКСИПИРАЗОЛИДИНА С ТИОЛСОДЕРЖАЩИМИ ГИДРАЗИДАМИ КАК МЕТОД СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЛИГАНДОВ ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА

© 2024 г. А. Ю. Ершов^а, А. А. Мартыненко^{а, *}, И. В. Лагода^б, А. А. Батыренко^б

^аИнститут высокомолекулярных соединений РАН,
Россия, 199004 Санкт-Петербург, В.О., Большой просп., 31

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

*e-mail: martynenkoff@gmail.com

Поступила в редакцию 07.09.2023 г.

После доработки 26.09.2023 г.

Принята к публикации 28.09.2023 г.

Взаимодействие (3S)-1-ацетил-5-гидрокси-2-фенил-3-метилпиразолидина с гидразидами 6-меркаптогексановой и 11-меркаптоундекановой кислот приводит с выходами 60–65% к образованию (3S)-1-ацетил-5-[(ω-меркаптоацил)гидразино]-2-фенил-3-метилпиразолидинов — перспективных солигандов для получения гликонаночастиц золота биомедицинского назначения.

Ключевые слова: 5-[(ω-меркаптоацил)гидразино]пиразолидины, биолиганды, гликонаночастицы золота, адресная доставка

DOI: 10.31857/S0514749224100094, EDN: QLHUPT

Пиразолидины — насыщенные азотсодержащие гетероциклические соединения — представляют интерес для биомедицинских исследований как объекты, обладающие широким спектром биологической активности. Среди них обнаружены вещества с выраженной противомикробной [1] и противоопухолевой [2] активностью, а также активаторы инсулинзависимых киназ — эффективные средства нормализации уровня сахара в крови [3].

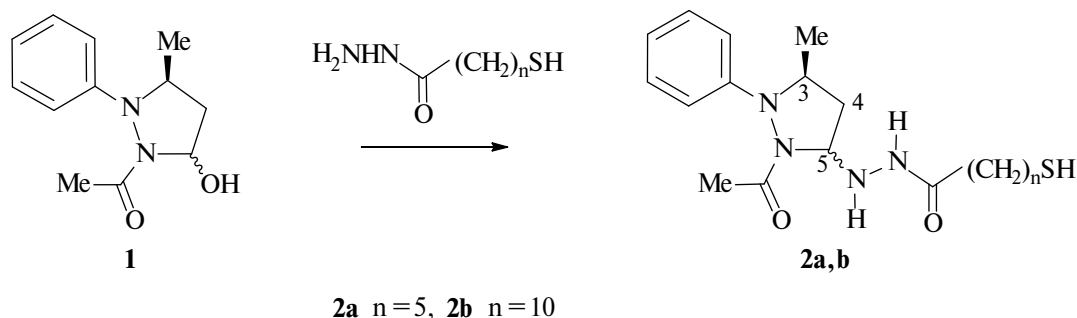
Между тем широкое практическое применение пиразол- и пиразолидинсодержащих препаратов в клинической медицинской практике ограничено их плохой переносимостью, обусловленной воздействием на здоровые

клетки организма, в частности, угнетением кроветворения, нарушением функций печени, почек и др. [4].

В связи с этим актуальной представляется модификация производных пиразольного ряда, обеспечивающая, наряду с сохранением вышеуказанных типов биологической активности, значительное снижение токсичности целевого продукта, а также возможность его адресной доставки в пораженный орган или ткань живого организма [5].

Решением задачи снижения токсичности пиразолидинсодержащих препаратов может являться их включение в состав гликонаночастиц

Схема



благородных металлов (Ag или Au) в качестве солиганда. Такие супрамолекулярные объекты способны моделировать естественную клеточную поверхность и вступать в комлементарное взаимодействие с поверхностными клеточными рецепторами, обеспечивая тем самым целевую доставку иммобилизованного препарата в пораженные клетки организма [6-8].

Мы нашли, что реакция гидразидов 6-меркаптогексановой и 11-меркаптоундекановой кислот с гидроксид-2-фенил-3-метилпиразолидином **1** проходит после выдерживания эквивалентных количеств исходных соединений при 25°C в растворе MeOH и приводит к образованию целевых продуктов **2a,b** с выходами 60–65% (схема).

Соединения **2a,b** представляют собой потенциальные изомерные (таутомерные) системы, способные существовать как в линейной гидразонной, так и в циклической пиразолидиновой формах [9]. Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , соединения **2a,b** имеют в кристаллическом состоянии и в растворах в ДМСО- d_6 циклическое пиразолидиновое строение. Это подтверждается, в частности, присутствием сигнала H^5 при 5.25 м.д., представляющего вид дублета дублетов, и двух уширенных синглетных сигналов протонов NH-групп при 5.43 и 9.12 м.д. в спектрах ЯМР ^1H , а также сигналов атомов углерода пиразолидинового цикла при 37 м.д. (C^4), 60 м.д. (C^3) и 72 м.д. (C^5) в спектрах ЯМР ^{13}C .

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на спектрометре Bruker AV-400 (США) при рабочих частотах

400 и 100 МГц соответственно. (3S)-1-Ацетил-2-фенил-3-метил-5-гидроксипиразолидин (**1**) был получен при взаимодействии 1-ацетил-2-фенилгидразина с кротоновым альдегидом по методике из литературы [9].

(3S)-1-Ацетил-5-(ω -меркаптоацил)гидрази-но-2-фенил-3-метилпиразолидины (2a,b) (Общая методика). Смесь 1.10 г (5 ммоль) (3S)-1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-гидроксипиразолидина (**1**), 5 ммоль соответствующего тиолсодержащего гидразида в 15 мл MeOH и нескольких капель AcOH выдерживали при 25°C в течение 5 сут. После удаления растворителя при пониженном давлении, остаток промывали Et_2O , фильтровали, сушили и перекристаллизовывали из смеси бензол-петролейный эфир (4:1) или очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь бензол- Me_2CO (4:1).

(3S)-1-Ацетил-5-[(6-меркаптогексаноил)-гидразино]-2-фенил-3-метилпиразолидин (2a). Выход 65%, т.пл. 73–75°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.20 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.38 м (2H, CH_2), 1.56 м (4H, 2CH_2), 1.93 с (3H, CH_3), 2.03 м (2H, H^4), 2.54 м (2H, CH_2), 2.73 к (2H, CH_2S , J 7.0 Гц), 4.18 м (1H, H^3), 5.24 д.д (1H, H^5 , J_1 4.5 Гц, J_2 3.5 Гц), 5.43 уш.с (1H, NH), 7.14–7.27 м (5H, Ar), 9.12 уш.с (1H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.34 (CH_3), 21.11 (CH_3), 23.76 (CH_2), 24.67 (CH_2), 27.45 (CH_2), 28.43 (CH_2), 33.24 (CH_2), 37.83 (C^4), 60.67 (C^3), 72.29 (C^5), 115.06, 120.72, 128.80, 150.68 (Ar), 171.68 ($\text{C}=\text{O}$), 174.36 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 59.27; H 7.80; N 15.43. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 59.31; H 7.74; N 15.37.

(3S)-1-Ацетил-5-[(11-меркаптоундеcanoил) гидразино]-2-фенил-3-метилпиразолидин (2b).

Выход 60%, светло-желтая вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.15 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.24 м (12H, 6CH_2), 1.32 м (2H, CH_2), 1.51 м (2H, CH_2), 1.89 с (3H, CH_3), 1.98 м (2H, CH_2), 1.97–2.15 м (2H, H^4), 2.45 к (2H, CH_2S , J 7.5 Гц), 4.14 м (1H, H^3), 5.19 д.д (1H, H^5 , J_1 3.0 Гц, J_2 3.5 Гц), 5.38 д.д (1H, NH , J_1 6.0 Гц, J_2 3.5 Гц), 7.09–7.22 м (5H, Ar), 9.10 д (1H, NH-CO , J 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.37 (CH_3), 21.13 (CH_3), 23.13 (CH_2), 25.10 (CH_2), 27.90 (CH_2), 28.65 (CH_2), 28.77 (CH_2), 28.92 (2CH_2), 29.07 (2CH_2), 33.54 (CH_2), 36.58 (C^4), 60.72 (C^3), 72.35 (C^5), 115.09, 120.76, 128.84, 150.71 (Ar), 171.84 (C=O), 174.44 (C=O). Найдено, %: C 63.62; H 8.75; N 12.95. $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.56; H 8.81; N 12.89.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированные в работе соединения могут представлять интерес в качестве биологически активных солигандов для получения пиразолидинсодержащих гликонаночастиц золота — перспективных средств целевой доставки при диагностике и терапии ряда вирусных и онкологических заболеваний.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания по теме 124013000728-0.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ершов Андрей Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2266-4380>

Мартыненко Александр Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0951-1451>

Лагода Игорь Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3906-2909>

Батыренко Алина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9688-3650>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kutterer K.M.K., Davis J.M., Singh G., Yang Y., Hu W., Severin A., Rasmussen B.A., Krishnamurthy G., Failli A., Katz A.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2527–2531. doi 10.1016/j.bmcl.2005.03.058
2. Moydeen M., Kumar R.S., Idhayadhulla A., Manilal A. *Mol. Divers.* **2019**, *23*, 35–53. doi 10.1007/s11030-018-9850-3
3. Cheon H.G., Kim S.-S., Kim K.-R., Rhee S.-D., Yang S.D., Ahn J.H., Park S.-D., Lee J.M., Jung W.H., Lee H.S., Kim H.Y. *Biochem. Pharm.* **2005**, *70*, 22–29. doi 10.1016/j.bcp.2005.04.004
4. Naim M.J., Alam O., Nawaz F., Alam J., Alam P. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2016**, *8*, 2–17. doi 10.4103/0975-7406.171694
5. Wang W., Wang J., Ding Y. *J. Mat. Chem. (B)*. **2020**, *8*, 4813–4830. doi 10.1039/c9tb02924a
6. *Glycochemical synthesis: strategies and applications*. Eds. S.-C. Hung, M.M.L. Zulueta. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc. **2016**. doi 10.1002/9781119006435.ch16
7. Ершов А.Ю., Мартыненко А.А., Лагода И.В., Копаница М.А., Зарубаев В.В., Слита А.В., Бучков Е.В., Панарин Е.Ф., Якиманский А.В. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1459–1464. [Ershov A.Y., Martynenko A.A., Lagoda I.V., Kopanitsa M.A., Zarubaev V.V., Slita A.V., Buchkov E.V., Panarin E.F., Yakimansky A.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1735–1739]. doi 10.1134/S1070363221090188
8. Ершов А.Ю., Мартыненко А.А., Лагода И.В., Батыренко А.А., Драчев И.С., Якунчикова Е.А., Федорос Е.И., Круглов С.С., Копаница М.А., Якиманский А.В. *ЖОХ*. **2022**, *92*, 788–798. [Ershov A.Y., Martynenko A.A., Lagoda I.V., Batyrenko A.A., Drachev I.S., Yakunchikova E.A., Fedoros E.I., Kruglov S.S., Kopanitsa M.A., Yakimansky A.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 850–859]. doi 10.31857/S0044460X22050146
9. Зеленин К.Н., Довгилевич А.В., Бежан И.П., Голубева Г.А., Свиридова Л.А., Пастушенков Л.В., Громова Е.Г., Гатчина Т.А., Помогайбо С.В. *ХТС*. **1984**, *5*, 659–666. [Zelenin K.N., Dovgilevich A.V., Bezhan I.P., Golubeva G.A., Sviridova L.A., Pastushenkov L.V., Gromova E.G., Gatchina T.A., Pomogaibo S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, *5*, 529–536]. doi 10.1007/BF00514307

Interaction of 5-Hydroxypyrazolidine with Thiol-Containing Hydrazides as a Method of Synthesis of Biologically Active Ligands of Gold Glyco-Nanoparticles

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

^a*Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences,
Bol'shoi prosp., 31, St. Petersburg, 199004 Russia*

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

*e-mail: martynenkoff@gmail.com

Received September 7, 2023; revised September 26, 2023; accepted September 28, 2023

The interaction of (3*S*)-1-acetyl-5-hydroxy-2-phenyl-3-methylpyrazolidine with 6-mercaptopentanoic and 11-mercaptoundecanoic acid hydrazides leads to the formation in 60–65% yields of (3*S*)-1-acetyl-5-[(ω-mercptoacyl)hydrazine]-2-phenyl-3-methylpyrazolidines as a promising co-ligands for the production of gold glyco-nanoparticles for biomedical purposes.

Keywords: 5-[(ω-mercptoacyl)hydrazine]pyrazolidines, bioligands, gold glyconanoparticles, targeted delivery

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 547.892

ПРОСТОЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[1,2-с]БЕНЗО-1,3,4-ТИАДИАЗЕПИНА НА ОСНОВЕ ФОРМАЛЬДЕГИДА, АКРОЛЕИНА И ГИДРАЗИДА 2-МЕРКАПТОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

© 2024 г. А. Ю. Ершов^а, И. В. Лагода^б, А. А. Батыренко^б, А. А. Мартыненко^{а, *}

^аИнститут высокомолекулярных соединений РАН,
Россия, 199004 Санкт-Петербург, Большой просп., 31

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

*e-mail: martynenkoff@gmail.com

Поступила в редакцию 15.09.2023 г.

После доработки 12.10.2024 г.

Принята к публикации 14.10.2024 г.

На основе гидразида 2-меркаптобензойной кислоты и коммерчески доступных формальдегида и акролеина разработан двухстадийный метод синтеза нового 1-гидрокси-2,3-дигидропиразоло[1,2-с]бензо-1,3,4-тиадиазепин-11(5H)-она — соединения направленного противоопухолевого действия, а также перспективного биологически активного солиганда для получения гликонаночастиц золота биомедицинского профиля.

Ключевые слова: 2-меркаптобензоилгидразин, бензо-1,3,4-тиадиазепин-5(2H)-он, 2,3-дигидропиразоло[1,2-с]бензо-1,3,4-тиадиазепин-11(5H)-он, целевая доставка

DOI: 10.31857/S0514749224100109, EDN: QLCIBW

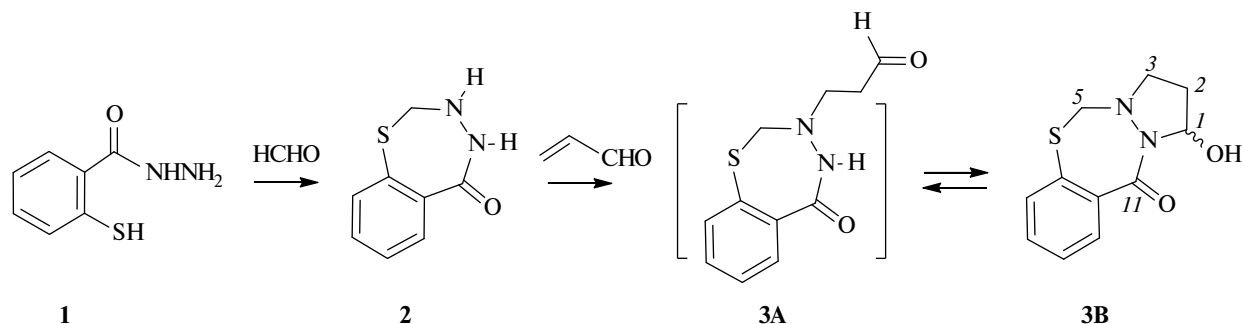
В течение последних 10–15 лет среди разрабатываемых противоопухолевых препаратов особое место отводится производным пирролидино[1,2-с]бензо-1,4-диазепина [1–3]. Соединения этого ряда способны селективно связываться с гуаниновыми фрагментами ДНК клеток карциномы и ингибировать процесс транскрипции, обеспечивая возможность их применения в качестве противоопухолевых препаратов [4].

Синтез пирролидино[1,2-с]бензо-1,4-диазепинов — сложный многостадийный процесс, включающий использование предварительной защиты функциональных групп, а также

энантиомерное разделение промежуточных продуктов реакции [3]. В связи с этим целесообразной представляется разработка методов синтеза противоопухолевых препаратов — аналогов пирролидино[1,2-с]бензо-1,4-азепина, позволяющая, наряду с сохранением базовых фрагментов в молекуле, в значительной степени упростить синтез целевых продуктов, а также обеспечить их целевую доставку в пораженные клетки организма за счет включения в состав гликонаночастиц золота в качестве солиганда [5, 6].

Ранее нами было показано, что реакция гидразида 2-меркаптобензойной кислоты (1)

Схема



с формальдегидом приводит к образованию бензо-1,3,4-тиадиазепин-5(2*H*)-она (**2**) с высоким выходом [7, 8]. В данной работе нами представлен двухстадийный метод синтеза неизвестного ранее производного пиразолидино[1,2-с]бензо-1,3,4-тиадиазепина **3** с использованием простых коммерчески доступных реагентов (схема).

Взаимодействие бензо-1,3,4-тиадиазепин-5(2*H*)-она (**2**) с акролеином проходит после выдерживания исходных соединений в MeOH при 25°C в молярном соотношении 1:5 в присутствии каталитических количеств межфазного катализатора диэтиламиноэтилцеллюлозы (DEAE) в OH⁻-форме и приводит к образованию целевого продукта **3** с выходом 60%.

Циклическое пиразолидино[1,2-с]бензотиадиазепиновое строение изомерной формы В соединения **3**, а не линейное (изомер **3A**), следует из совокупности спектральных данных: появления в спектре ЯМР ¹H двух мультиплетных сигналов протонов равной интенсивности при 2.17–2.37 м.д. (H²) и 3.15 м.д. (H³), а также сигнала при 5.90 м.д. (H¹), имеющего вид дублета дублетов. В спектре ЯМР ¹³C наблюдается появление сигналов при 38.32 м.д. (C²), 53.88 м.д. (C³), 67.63 м.д. (C⁵) и 80.21 м.д. (C¹), согласующихся с циклическим строением соединения **3B**. В полном соответствии с предлагаемым циклическим строением соединения **3B** находятся также спектральные характеристики исследованных ранее продуктов реакции акролеина с серией циклических гидразидов [9].

Механизм реакции включает первоначальное присоединение по Михаэлю атома азота бензо-1,3,4-тиадиазепинового цикла к молекуле акролеина и последующую внутримолекулярную циклизацию по альдегидной группе интермедиата **3A**.

Целевой пиразолидино[1,2-с]бензо-1,3,4-тиадиазепин **3** может представлять интерес как структурный изоаналог описанных в литературе пирролидино[1,2-с]бензо-1,4-диазепинов — эффективных средств в терапии ряда онкологических заболеваний [1–3], а также выступать в качестве биологически активного солиганда для получения гликонаночастиц золота — перспективных средств целевой доставки лекарственного препарата в пораженные клетки или ткань живого организма [5, 6]. Это будет являться предметом наших дальнейших исследований.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре Bruker AV-400 (США) в растворах в DMSO-*d*₆ при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно.

Гидразид 2-меркаптобензойной кислоты (**1**), а также 3,4-дигидробензо-1,3,4-тиадиазепин-5(2*H*)-он (**2**) — продукт конденсации соединения **1** с формальдегидом, были получены по методике из литературы [10].

1-Гидрокси-2,3-дигидропиразоло[1,2-с]-бензо-1,3,4-тиадиазепин-11(5*H*)-он (3). Смесь 1.80 г (10 ммоль) соединения **2**, 2.80 г (50 ммоль) акролеина и 0.25 г DEAE в 25 мл MeOH выдерживали при 25°C в течение 5 сут. После удаления растворителя при пониженном дав-

лении остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле марки *L* 100/150. Элюент бензол– Me_2CO , 4:1. Выход 1.42 г (60%), т.пл. 184–186°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.17 м (1H, H^2), 2.37 м (1H, H^2), 3.15 м (2H, H^3), 4.14 д (2H, H^5 , J_{AB} 7.5 Гц), 5.90 д.д. (1H, H^1 , J_1 6.0 Гц, J_2 3.5 Гц), 7.44–7.68 (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 38.32 (C^2), 53.88 (C^3), 67.63 (C^5), 80.21 (C^1), 128.58, 128.85, 131.24, 133.28, 141.05 (Ar), 168.24 (C^{11}). Найдено, %: С 56.06; Н 5.07; N 11.80. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.91; Н 5.12; N 11.86.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод синтеза нового 1-гидрокси-2,3-дигидропиразоло[1,2-*c*]бензо-1,3,4-тиадиазепин-11(5H)-она, представляющего интерес в качестве препарата направленного противоопухолевого действия, а также перспективного биологически активного солиганда для получения гликонаночастиц благородных металлов биомедицинского назначения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ершов Андрей Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2266-4380>

Мартыненко Александр Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0951-1451>

Лагода Игорь Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3906-2909>

Батыренко Алина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9688-3650>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mantaj J., Jackson P.J.M., Rahman K.M., Thurston D.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *56*, 462–488. doi 10.1002/anie.201510610
2. Antonow D., Thurston D.E. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 2815–2864. doi 10.1021/cr100120f
3. Sakaine G., Ture A., Pedroni J., Smits G. *Med. Res. Rev.* **2021**, *42*, 5–55. doi 10.1002/med.21803
4. Toriyama K., Takano N., Kokuba H., Kazama H., Moriya S., Hiramoto M., Abe S., Miyazawa K. *Cancer Sci.* **2021**, *112*, 3324–3337. doi 10.1111/cas.14992
5. *Glycochemical synthesis: strategies and applications*. Ed. S.-C. Hung, M.M.L. Zulueta. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc. **2016**. doi 10.1002/9781119006435.ch16
6. *Nanobiomaterials in cancer therapy: applications of nanobiomaterials*, Ed. A. Grumezescu. Kidlington, Oxford, OX5, Elsevier Science Publishing Co Inc., **2016**. doi 10.1016/B978-0-323-42863-7.00002-5
7. Ершов А.Ю., Мартыненко А.А., Наследов Д.Г., Лагода И.В., Якиманский А.В. *ЖОХ*. **2019**, *89*, 639–642 [Ershov A.Y., Martynenkov A.A., Nasledov D., Lagoda I.V., Yakimansky A.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 844–846]. doi 10.1134/S1070363219040339
8. Ershov A.Y., Lagoda I.V., Vasileva M.Y., Yakimovich S.I., Chernitsa B.V., Kuleshova L.Y., Pavlova L.V. Yakimansky A.V. *Open Acc. Lib. J.* **2017**, *4*, e3584. doi 10.4236/oalib.1103584.
9. Sinkkonen J., Ovcharenko V., Zelenin K.N., Bezhan I.P., Chakchir B.A., Al-Assar F., Pihlaja K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *20*, 3447–3454. doi 10.1002/1099-0690(200210)2002:20<3447::AID-EJOC3447>3.0.CO;2-L
10. Katz L., Karger L.S., Schroeder W. Cohen M.S. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1380–1402. doi 10.1021/jo50016a019

A Simple Method for the Synthesis of Pyrazolo[1,2-*c*]benzo-1,3,4-thiadiazepine Derivatives Based on Formaldehyde, Acrolein, and 2-Mercaptobenzoic Acid Hydrazide

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

^a*Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Bol'shoi prosp., 31, St. Petersburg, 199004 Russia*

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

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

Received September 15, 2023; revised October 12, 2024; accepted October 14, 2024

Based on 2-mercaptobenzoic acid hydrazide and commercially available formaldehyde and acrolein, a two-step method for the synthesis of a previously unknown 1-hydroxy-2,3-dihydropyrazolo[1,2-*c*]benzo-1,3,4-thiadiazepin-11(5*H*)-one, as a compound with a targeted antitumor effect, as well as a promising bioactive co-ligand for obtaining of gold glyco-nanoparticles for the biomedical purposes was developed.

Keywords: 2-mercaptobenzoyl hydrazine, benzo-1,3,4-thiadiazepin-5(2*H*)-one, 2,3-dihydropyrazolo[1,2-*c*]benzo-1,3,4-thiadiazepin-11(5*H*)-one, target delivery

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 547.455.522:546.59

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЦЕССА ANRORC ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНОГО 5-УРЕИДО-2-ПИРАЗОЛИНА КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ЛИГАНДА ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА

© 2024 г. А. Ю. Ершов^а, А. А. Мартыненко^{а, *}, И. В. Лагода^б, А. А. Батыренко^б

^аИнститут высокомолекулярных соединений РАН, Россия, 199004 Санкт-Петербург, Большой просп., 31

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

*e-mail: martynenkoff@gmail.com

Поступила в редакцию 22.12.2023 г.

После доработки 11.01.2024 г.

Принята к публикации 13.01.2024 г.

Взаимодействие 1-фенил-4,6-диметилпиримидин-2(1*H*)-она с гидразидом 4-меркаптомасляной кислоты протекает по механизму ANRORC (Addition of the Nucleophile–Ring Opening–Ring Closure) и приводит к образованию с выходом 60% 1-(4-меркаптобутироил)-3,5-диметил-5-(3-фенилкарбамоиламино)-2-пиразолина — перспективного солиганда для получения гликонаночастиц золота биомедицинского назначения.

Ключевые слова: 5-уреидо-2-пиразолины, ANRORC-процесс, биолиганды

DOI: 10.31857/S0514749224100112, **EDN:** QKYXDQ

Направленный транспорт физиологически активного вещества в определенную ткань или клетку живого организма является важной задачей молекулярной биологии. Избирательными средствами такой доставки могут выступать гликонаночастицы золота с входящим в их состав лекарственным препаратом, взятым в качестве солиганда [1, 2].

Из числа таких солигандов особое место занимают производные 5-уреидо-2-пиразолинов, проявившие высокую активность в отношении ряда злокачественных новообразований и представляющие интерес при разработке новых противоопухолевых препаратов [3, 4]. Однако широкое практическое применение

пиразолсодержащих препаратов в клинической практике ограничено их плохой переносимостью, обусловленной воздействием на здоровые клетки организма: угнетением кроветворения, нарушением функций печени, почек и др. [5].

В связи с этим актуальной представляется модификация производных пиразольного ряда, обеспечивающая, наряду с сохранением противоопухолевой активности, значительное снижение токсичности целевого продукта, а также возможность его адресной доставки в пораженный орган или ткань живого организма.

Одним из способов снижения токсичности и, тем самым, уменьшения выраженности побочных эффектов пиразолсодержащих пре-

паратов может являться их включение в состав гликонаночастиц благородных металлов (Ag или Au) в качестве солиганда [6]. Данные объекты, благодаря разветвленной сети углеводных фрагментов, обладают повышенным сродством к природным гликопротеиновым молекулам — клеточным рецепторам (лектинам), что обеспечивает целевую доставку лекарственного вещества, иммобилизованного на их поверхности.

Мы нашли, что взаимодействие 1-фенил-4,6-диметилпиримидин-2(1*H*)-она (**1**) с гидразидом 4-меркаптомасляной кислоты проходит после выдерживании исходных соединений в молярном соотношении 1:2 в MeOH в течение 3 сут. при 25°C в присутствии каталитических количеств NaOH и приводит к образованию целевого продукта **2** с выходом 60% (схема).

Циклическое пиразолиновое строение соединения **2** (изомерная форма **2C**) не вызывает сомнений, что следует из совокупности спектральных данных: присутствия типичной АВ-системы при 2.78–3.36 м.д. в спектре ЯМР ¹H, обусловленной диастереотопией протонов Н⁴, а также сигналов атомов углерода пиразолинового цикла при 49.98 м.д. (С⁴), 74.67 м.д. (С⁵) и 157.49 м.д. (С³) в спектре ЯМР ¹³C.

В полном соответствии с предлагаемым пиразолиновым строением соединения **2** нахо-

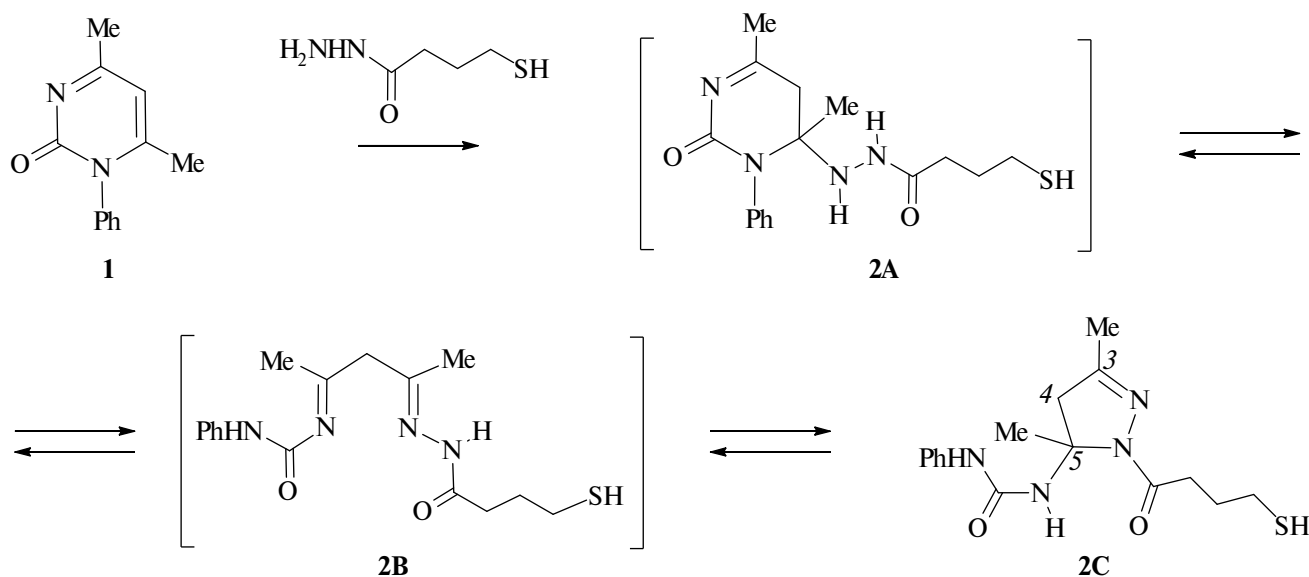
дятся спектральные характеристики исследованной нами ранее серии 5-арилуреидо-1-ацетил-2-пиразолинов — продуктов конденсации 1-арил-3,5-диметилпиримидин-2(1*H*)-онов с ацетилгидразином [7, 8].

Механизм реакции, известный в литературе как процесс ANRORC (Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure — присоединение нуклеофила, раскрытие и закрытие цикла) [7–10], включает первоначальное присоединение гидразида к атому С⁶ пиримидинового цикла, его последующее раскрытие и повторную циклизацию за счет внутримолекулярного нуклеофильного присоединения атома азота гидразонного фрагмента по полярной связи С=N промежуточной линейной структуры **2B**.

Целевой продукт **2** может представлять интерес в качестве биологически активного лиганда для получения пиразолинсодержащих гликонаночастиц золота — перспективных средств адресной доставки при диагностике и лечении онкологических заболеваний [6].

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре Bruker AV-400 (США) при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно. Контроль за протеканием реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол—ацетон, 4:1.

Схема



1-Фенил-4,6-диметилпиримидин-2(1*H*)-он (**1**) и гидразид 4-меркаптомасляной кислоты были получены по методикам из литературы [11, 12].

3,5-Диметил-1-(4-меркаптобутироил)-5-(3-фенилкарбамоиламино)-2-пиразолин (2). Смесь 1.00 г (5 ммоль) соединения **1**, 1.34 г (10 ммоль) гидразида 4-меркаптомасляной кислоты и 0.40 г (10 ммоль) NaOH в 10 мл MeOH и 5 мл H₂O выдерживали при 25°C в течение 3 сут. После удаления растворителя при пониженном давлении прибавляли 20 мл H₂O и смесь нейтрализовали 10%-ным раствором HCl. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили. Выход 1.03 г (60%), т.пл. 72–74°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.67 с (3H, CH₃C⁵), 1.89 м (2H, CH₂), 1.94 с (3H, CH₃C³), 2.11 м (2H, CH₂), 2.56 т (2H, J 7 Гц, CH₂S), 2.78 д.д (1H, H⁴, J_{AB} 18.5 Гц), 3.36 д.д (1H, H⁴, J_{AB} 18.5 Гц), 6.41 уш.с (1H, NH), 7.18–7.52 м (5H, Ar), 8.70 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 15.78 (CH₃C³), 24.81 (CH₂), 26.20 (CH₃C⁵), 32.29 (CH₂), 37.31 (CH₂), 49.98 (C⁴), 74.67 (C⁵), 117.63, 121.30, 127.83, 138.88 (Ar), 153.91 (C=O), 157.49 (C³), 175.23 (C=O). Найдено, %: C 57.51; H 6.57; N 16.70. C₁₆H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: C 57.46; H 6.63; N 16.75.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Используя процесс ANRORC синтезирован замещенный 5-уреидо-2-пиразолин — потенциальный биологически активный лиганд для получения гликонаночастиц благородных металлов, представляющих интерес перспективных средств противоопухолевой терапии.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания по теме 124013000728-0.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ершов Андрей Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2266-4380>

Мартыненко Александр Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0951-1451>

Лагода Игорь Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3906-2909>

Батыренко Алина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9688-3650>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glycochemical synthesis: strategies and applications. Ed. S.-C. Hung, M. M. L. Zulueta. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc. **2016**. doi 10.1002/978 1119006435.ch16
2. Mu W., Chu Q., Liu Y., Zhang N. *Nano-Micro Lett.* **2020**, *12*, e142. doi 10.1007/s40820-020-00482-6
3. Boije af Gennäs G., Mologni L., Ahmed S., Rajaratnam M., Marin O., Lindholm N., Viltadi M., Gambacorti-Passerini C., Scapozza L., Yli-Kauhaluoma J. *Chem. Med. Chem.* **2011**, *6*, 1680–1692. doi 10.1002/cmdc.2011 00168
4. Matiadis D., Sagnou M. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, e5507. doi 10.3390/ijms21155507
5. Naim M.J., Alam O., Nawaz F., Alam J., Alam P. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2016**, *8*, 2–17. doi 10.4103/0975-7406.171694
6. Jazayeri M.H., Amani H., Pourfatollah A.A., Avan A., Ferns G.A., Pazoki-Toroudi H. *Cancer Gene Ther.* **2016**, *23*, 365–369. doi 10.1038/cgt.2016.42
7. Ershov A.Y., Koshmina N.V. *Arkivoc*, **2000**, *vi*, 917–922. doi 10.3998/ark.5550190.0001.609
8. Ершов А.Ю., Гиндин В.А., Грибанов А.В. *ЖОрХ.* **1997**, *33*, 438–441. [Ershov A.Y., Gindin V.V., Griбанov A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 388–391]. https://www.pleiades.online/abstract/orgchem/97/orgchem0388_abstract.pdf
9. van der Plas H.C. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *74*, 87–151. doi 10.1016/S0065-2725(08)60810-7
10. Цаплин Г.В., Попков С.В. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 6–22. [Tsaplin G.V., Popkov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1–14.] doi 10.1134/S1070428022010018
11. Kashima C., Katoh A., Yokota Y., Omote Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2516–2519. doi 10.1248/cpb.29.2516
12. von Delius M., Geertsema E.M., Leigh D.A. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 96–101. doi 10.1038/nchem.481.

Application of the ANRORC-Process for the Directional Synthesis of 5-Ureido-2-Pyrazolines as a Biologically Active Co-Ligand of Gold Glyconanoparticles

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

^a *Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences,
Bol'shoi prosp., 31, St. Petersburg, 199004 Russia*

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

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

Received December 22, 2023; revised January 11, 2024; accepted January 13, 2024

Interaction of 1-phenyl-4,6-dimethylpyrimidine-2(1*H*)-one with 4-mercaptopbuturic acid hydrazide proceeds as ANRORC (Addition of the Nucleophile—Ring Opening—Ring Closure) process and gives in the formation with 60% yield of 1-(4-mercaptopbutanoyl)-3,5-dimethyl-5-(3-phenylcarbamoylamino)-2-pyrazoline as promising co-ligand for the preparation of gold glyconanoparticles for biomedical purposes.

Keywords: 5-ureido-2-pyrazolines, bioligands, ANRORC-process

СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ [1,2'-БИПИРИДИН]-1-ИЯ ХЛОРИДОВ

© 2024 г. П. И. Туткин^а, А. И. Ершова^а, С. В. Карпов^а, В. В. Андреева^а, О. В. Ершов^{а, *}

^а ФГБОУ ВО “Чувацкий государственный университет им. И.Н. Ульянова”,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15

*e-mail: oleg.ershov@mail.ru

Поступила в редакцию 23.02.2024 г.

После доработки 11.03.2024 г.

Принята к публикации 13.03.2024 г.

Разработан способ получения полифункциональных производных пиридина — 6'-амино-4'-арил-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлоридов на основе простых предшественников малонитрила и альдегидов.

Ключевые слова: пиридин, цианогруппа, замещение, никотинитрил, рециклизация

DOI: 10.31857/S0514749224100122, **EDN:** QKVZUA

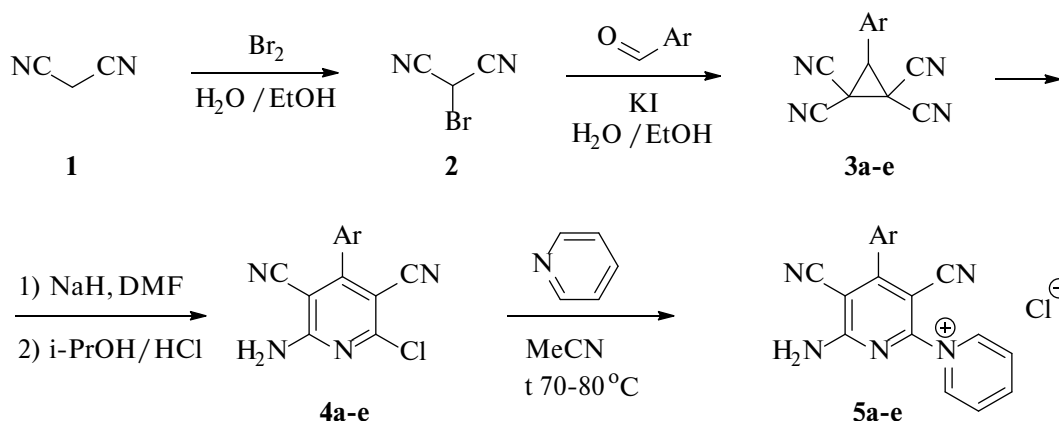
Производные 2-амино-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрила являются важными прекурсорами в синтезе органических соединений и часто используются в качестве реагентов для получения лекарственных препаратов и красителей [1–9]. Например, на их основе получают ингибиторы дигидрофолатредуктазы [1, 2], ингибиторы тирозинкиназы FER с противоопухолевой активностью [3], вещества с противодиабетической [4], антифолатной [5] и противоаллергической активностью [6]. Некоторые 2-аминопиридин-3,5-дикарбонитрилы способны “переключать” флуоресценцию под действием слабых оснований [7] или кислот [8], также среди них найдены производные с твердотельной флуоресценцией от синего до красного цвета в том числе с эмиссией, индуцированной агрегацией (AIEgens) [9]. В связи с этим целью данной работы была разработка способа получения новых полифункциональных производных пиридина — 6'-амино-4'-арил-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-иум

хлоридов, содержащих легко модифицируемые группы.

Общая схема синтеза целевых соединений **5** из простых предшественников основана на первоначальном бромировании малонитрила (**1**) (схема). Далее полученный броммалонитрил (**2**) вовлекали в реакцию Видеквиста, что приводило к образованию тетрацианоциклопропанов **3** [10]. Последние подвергали рециклизации до полифункциональных пиридинов **4** [11]. Далее был разработан способ получения пиридиниевых солей **5a–e**. Для этого хлорпиридины **4** вовлекали во взаимодействие с пиридином в ацетонитриле. В результате с выходами 87–99% синтезированы целевые соединения **5a–e**.

Разработанный способ получения пиридиниевых солей **5** позволил синтезировать сопряженные системы, содержащие в арильном фрагменте заместители как электронодонорного, так и электроноакцепторного характера.

Схема



3-5, Ar = Ph (a), 4-FC₆H₄ (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (d), 4-NO₂C₆H₄ (e).

Соединения **3d**, **4d** и **5a-e** ранее не описаны в литературе.

3-(3,4-Диметоксифенил)циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрил (3d). К 1.66 г (0.01 моль) 3,4-диметоксибензальдегида и 3.05 г (0.021 моль) броммалононитрила в 30 мл этанола прибавляли 4.98 г (0.03 моль) йодида калия, растворенного в 15 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, спиртом и затем диэтиловым эфиром. Выход 2.56 г (94%), т.пл. 178–179°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.79 с (3H, OCH₃), 3.78 с (3H, OCH₃), 5.17 с (1H, CH), 7.04 д (1H, C₆H₃, ³J_{HH} 8.5 Гц), 7.33 д.д (1H, C₆H₃, ³J_{HH} 8.4 Гц, ⁴J_{HH} 1.9 Гц), 7.55 д (1H, C₆H₃, ⁴J_{HH} 2.1 Гц). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 278 [*M*]⁺ (100). Найдено, %: С 64.85; Н 3.64; N 20.08. C₁₅H₁₀N₄O₂. Вычислено, %: С 64.74; Н 3.62; N 20.13.

2-Амино-4-(3,4-диметоксифенил)-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрил (4d). В 10 мл абсолютного ДМФА растворяли 1.39 г (5 ммоль) циклопропана **3d**, затем при охлаждении порциями прибавляли 0.14 г (6 ммоль) NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле). Реакционную массу перемешивали в течение 50–60 мин при комнатной температуре до завершения реакции (контроль по ТСХ до исчезновения циклопропана **3**). Затем сразу добав-

ляли 10 мл 15%-ного раствора хлороводорода в пропан-2-оле. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4–5 ч (ТСХ). По окончании реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении до 5 мл. Осадок отфильтровывали, промывали пропан-2-олом, затем водой и снова пропан-2-олом. Выход 1.40 г (89%), т.пл. 247–249°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 3.85 с (3H, OCH₃), 3.89 с (3H, OCH₃), 7.22 д (1H, C₆H₃, ³J_{HH} 8.6 Гц), 7.57 д.д (1H, C₆H₃, ³J_{HH} 8.6 Гц, ⁴J_{HH} 2.1 Гц), 7.71 д (1H, C₆H₃, ⁴J_{HH} 2.1 Гц), 8.11 (1H, уш.с, NH₂), 8.58 (1H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 314 [*M* (³⁵Cl)]⁺ (100), 316 [*M* (³⁷Cl)]⁺ (33). Найдено, %: С 57.43; Н 3.56; N 17.70. C₁₅H₁₁ClN₄O₂. Вычислено, %: С 57.24; Н 3.52; N 17.80.

Соединения **5a-d** (общая методика). К раствору 2 ммоль соответствующего хлорпиридина **4** в 5 мл ацетонитрила добавляли 0.79 г (10 ммоль) пиридина. Раствор перемешивали в течение 48 ч при 70–80°C до завершения реакции (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом.

6'-Амино-4'-фенил-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлорид (5a). Выход 0.63 г (94%), т.пл. 191–192°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.65–7.70 м (5H, Ph), 8.53 т (2H, ³J_{HH} 7.4 Гц, пиридиный), 8.65 уш.с (1H, NH₂),

9.04 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, пиридиний), 9.12 уш.с (1H, NH₂), 9.62 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц, пиридиний). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 92.5 (β -Py), 92.7 (β -Py), 113.8 (2C $\equiv$ N), 128.4 (Py⁺), 128.6 (Ph), 129.1 (Ph), 131.3 (Ph), 133.1 (Ph), 144.3 (Py⁺), 150.4 (Py⁺), 155.8 (Py), 160.2 (Py), 160.8 (Py). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 [M]⁺ (3). Найдено, %: С 64.98; Н 3.65; N 20.93. C₁₈H₁₂ClN₅. Вычислено, %: С 64.77; Н 3.62; N 20.98.

6'-Амино-4'-(4-фторфенил)-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлорид (5b). Выход 0.69 г (99%), т.пл. 227–229°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.54 т (2H, J 8.8 Гц, C₆H₄), 7.77–7.80 м (2H, C₆H₄), 8.52 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, пиридиний), 8.66 уш.с (1H, NH₂), 9.03 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц, пиридиний), 9.10 уш.с (1H, NH₂), 9.57 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц, пиридиний). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 92.7 (β -Py), 92.8 (β -Py), 115.0 (2C $\equiv$ N), 116.4 д (*o*-F-Ar, $J^{\text{C-F}}$ 22 Гц), 128.5 (Py⁺), 129.5 д (*p*-F-Ar, $J^{\text{C-F}}$ 3 Гц), 131.4 д (*m*-F-Ar, $J^{\text{C-F}}$ 9 Гц), 144.3 (Py⁺), 150.5 (Py⁺), 155.7 (Py), 159.8 (Py), 160.2 (Py), 163.7 д (F-Ar, $J^{\text{C-F}}$ 250 Гц). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 [M]⁺ (7). Найдено, %: С 61.58; Н 3.18; N 19.86. C₁₈H₁₁ClFN₅. Вычислено, %: С 61.46; Н 3.15; N 19.91.

6'-Амино-4'-(4-метоксифенил)-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлорид (5c). Выход 0.70 г (97%), т.пл. 236–237°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.88 с (3H, OCH₃), 7.22 д (2H, 3J 8.8 Гц, C₆H₄), 7.69 д (2H, 3J 8.8 Гц, C₆H₄), 8.54 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц, пиридиний), 8.62 уш.с (1H, NH₂), 9.04 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц, пиридиний), 9.09 уш.с (1H, NH₂), 9.65 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7 Гц, пиридиний). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.4 (CH₃O), 89.6 (β -Py), 96.2 (β -Py), 114.2 (C₆H₄), 114.5 (C $\equiv$ N), 114.6 (C $\equiv$ N), 125.4 (C₆H₄), 128.4 (Py⁺), 130.3 (C₆H₄), 144.3 (Py⁺), 150.3 (Py⁺), 155.3 (Py), 160.1 (Py), 160.4 (Py), 161.1 (C₆H₄). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 [M]⁺ (4). Найдено, %: С 62.90; Н 3.92; N 19.19. C₁₉H₁₄ClN₅O. Вычислено, %: С 62.73; Н 3.88; N 19.25.

6'-Амино-4'-(3,4-диметоксифенил)-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлорид (5d). Выход 0.68 г (87%), т.пл. 177–178°C (разл.). Спектр

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.87 с (3H, OCH₃), 3.89 с (3H, OCH₃), 7.29 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц, C₆H₃), 7.66 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц, $^4J_{\text{HH}}$ 2.0 Гц, C₆H₃), 7.79 д (1H, $^4J_{\text{HH}}$ 2.1 Гц, C₆H₃), 8.50 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц, пиридиний), 8.55 уш.с (1H, NH₂), 8.90 уш.с (1H, NH₂), 9.01 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц, пиридиний), 9.58 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц, пиридиний). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.7 (CH₃O), 55.9 (CH₃O), 93.3 (β -Py), 93.9 (β -Py), 99.1 (C₆H₃), 106.1 (C₆H₃), 113.9 (C₆H₃), 114.0 (C $\equiv$ N), 114.1 (C $\equiv$ N), 128.4 (Py⁺), 131.4 (C₆H₃), 144.4 (Py⁺), 150.3 (Py⁺), 157.5 (C₆H₃), 155.8 (Py), 158.6 (Py), 160.1 (Py), 163.3 (C₆H₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 358 [M]⁺ (4). Найдено, %: С 60.88; Н 4.11; N 17.71. C₂₀H₁₆ClN₅O₂. Вычислено, %: С 61.00; Н 4.10; N 17.78.

6'-Амино-4'-(4-нитрофенил)-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлорид (5e). Выход 0.73 г (97%), т.пл. 179–180°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8.01 д (2H, 3J 8.7 Гц, C₆H₄), 8.52–8.56 м (4H, C₆H₄, пиридиниум), 8.78 уш.с (1H, NH₂), 9.04 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц, пиридиний), 9.24 уш.с (1H, NH₂), 9.59 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц, пиридиний). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 92.5 (β -Py), 92.6 (β -Py), 113.5 (C $\equiv$ N), 113.6 (C $\equiv$ N), 124.3 (C₆H₄), 128.4 (Py⁺), 130.5 (C₆H₄), 139.2 (C₆H₄), 144.3 (Py⁺), 149.1 (C₆H₄), 150.6 (Py⁺), 155.7 (Py), 158.8 (Py), 160.1 (Py). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 [M]⁺ (7). Найдено, %: С 57.21; Н 2.95; N 22.12. C₁₈H₁₁ClN₆O₂. Вычислено, %: С 57.08; Н 2.93; N 22.19.

Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (Германия), рабочая частота 500.13 МГц (^1H) и 125.76 МГц (^{13}C), растворитель — ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Shimadzu GCMS-QP2020 (Япония) (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе FlashEA 1112 CHN (США). Температуры плавления веществ определены на приборе OptiMelt MPA100 (США). В работе использованы коммерчески доступные растворители и реактивы (АО “ВЕКТОН”, Россия; Shanghai Macklin Biochemical Technology, Китай).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод синтеза полифункциональных производных пиридина — 6'-амино-4'-арил-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлоридов. Соединения этого ряда представляют интерес в качестве исходных структур для получения донорно-акцепторных хромофоров с практически важными свойствами [7] или биологически активных соединений [1–6].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России (проект № FEGR-2023-0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Туктин Петр Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1137-9129>

Ершова Анастасия Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-6122>

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

Андреева Вера Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-4158>

Ершов Олег Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0938-4659>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gangjee A., Adair O., Queener S.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2929–2935. doi 10.1016/S0968-0896(01)00223-1
2. Graffner-Nordberg M., Kolmodin K., Åqvist J., Queener S.F., Hallberg A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2391–2402. doi 10.1021/jm010856u
3. Taniguchi T., Inagaki H., Baba, D., Yasumatsu I., Toyota A., Kaneta Y., Kiga M., Iimura S., Odagiri T., Shibata Y., Ueda K., Seo M., Shimizu H., Imaoka T., Nakayama K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 737–742. doi 10.1021/acsmmedchemlett.8b00631
4. Catarzi D., Varano F., Varani K., Vincenzi F., Pasquini S., Ben D.D., Volpini R., Colotta V. *Pharmaceuticals* **2019**, *12*, 159. doi 10.3390/ph12040159
5. Piper J.R., McCaleb G.S., Montgomery J.A., Kisliuk R.L., Gaumont Y., Sirotinak F.M. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1080–1087. doi 10.1021/jm00156a029
6. Quintela J.M., Peinador C., Veiga C., González L., Botana L.M., Alfonso A., Riguera R. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1911–1925. doi 10.1016/S0968-0896(98)00150-3
7. Karpov S.V., Kaukov Y.S., Ievlev M.Y., Nasakin O.E. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *133*, 154852. doi 10.1016/j.tetlet.2023.154852
8. Bardasov I.N., Ievlev M.Y., Chunikhin S.S., Alekseeva A.U., Ershov O.V. *Dyes Pigm.* **2023**, *217*, 111432. doi 10.1016/j.dyepig.2023.111432
9. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershova A.I., Ershov O.V. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *76*, 153232. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153232
10. Каюкова О.В., Каюков Я.С., Лаптева Е.С., Бардасов И.Н., Ершов О.В., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1427–1429. [Kayukova O.V., Kayukov Ya.S., Lapteva E.S., Bardasov I.N., Ershov O.V., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1414–1416]. doi 10.1134/S1070428006090302
11. Ершова А.И., Насакин О.Е., Ершов О.В. *ХТС*, **2023**, *59*, 610–613. [Ershova A.I., Nasakin O.E., Ershov O.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, *59*, 610–613.] doi 10.1007/s10593-023-03240-9

Synthesis of Polyfunctional [1,2'-Bipyridine]-1-ium Chlorides

P. I. Tutkin, A. I. Ershova, S. V. Karpov, V. V. Andreeva, and O. V. Ershov*

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia

**e-mail: oleg.ershov@mail.ru*

Received February 23, 2024; revised March 11, 2024; accepted March 13, 2024

A method has been developed for the preparation of polyfunctional pyridine derivatives — 6'-amino-4'-aryl-3',5'-dicyano-[1,2'-bipyridine]-1-ium chlorides based on simple precursors of malononitrile and aldehydes.

Keywords: pyridine, cyano group, substitution, nicotinonitrile, recyclization