

# ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 60  
номер 12  
2024



НАУКА  
— 1727 —



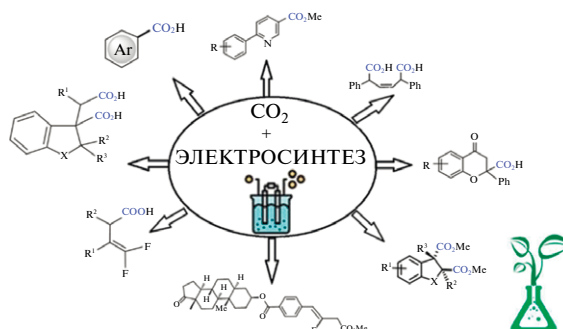
# СОДЕРЖАНИЕ

Том 60, номер 12, 2024

Электрохимическое карбоксилирование с участием  $\text{CO}_2$

Будникова Ю. Г.

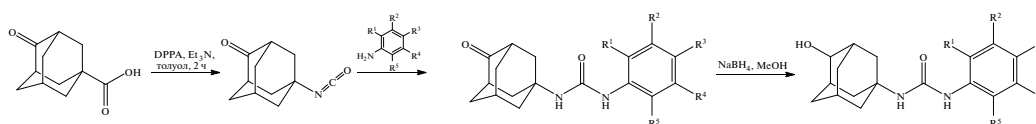
1167



Замещенные карбамиды и их аналоги, содержащие каркасные фрагменты. I. 1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(фтор, хлорфенил)мочевины

Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Заправдина Д.М., Ильина Е.С., Дегтяренко Е.К., Бурмистров В.В.

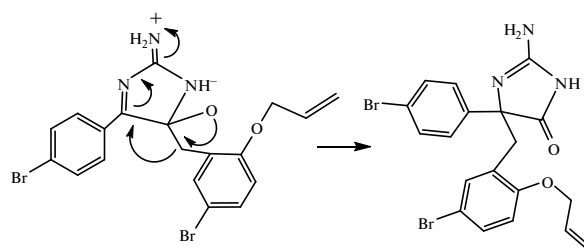
1195



Реакция пространственно-сопряженного халкона с гуанидином в присутствии перекиси водорода

Мамедов И.Г., Хрусталев В.Н.

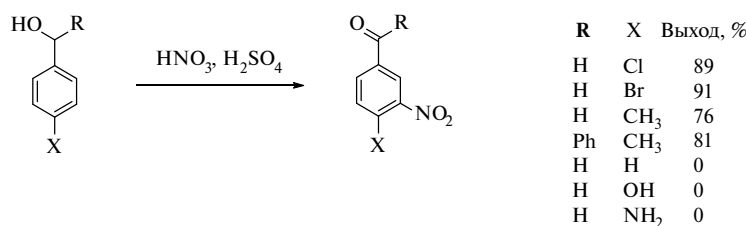
1204



Метод синтеза 4-замещенных 3-нитрофенилкарбониллов из бензиловых спиртов

Казанцев Д.А., Денисов А.А., Пестов А.В.

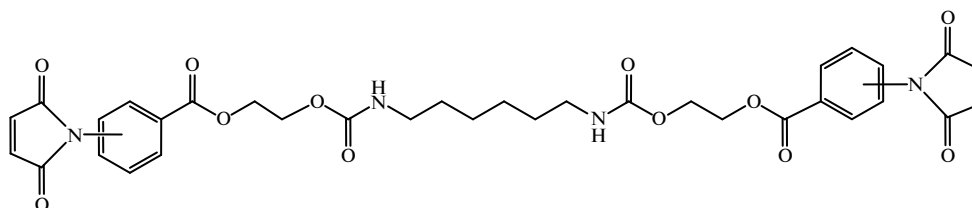
1209



Синтез бис{2-[3(4)-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1*H*-пиррол-1-ил)фенилкарбонилокси]этил}гексан-1,6-диилдикарбаматов

Колямшин О.А., Митрасов Ю.Н., Данилов В.А.

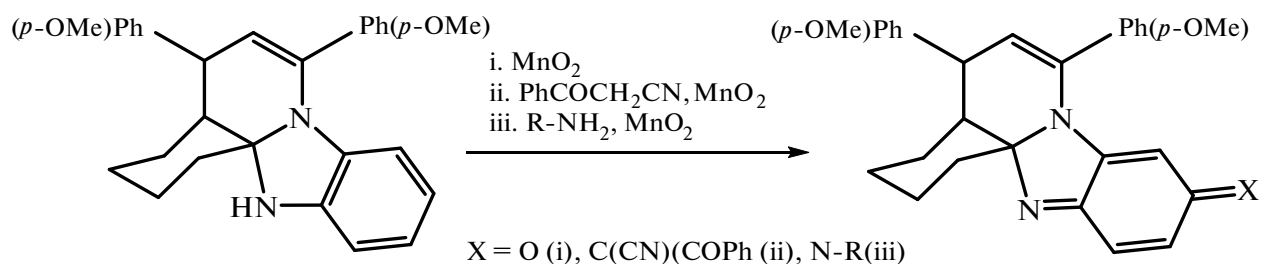
1216



Синтез и окислительные превращения 5,7-бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-13*H*-бензимидазо[2,1-*j*]-хинолина

Харченко Л.Н., Маслов К.В., Слабко О.Ю.

1222



#### АВТОРЫ ВЫПУСКА

Будникова Ю. Г.	1167	Дьяченко В.С.	1195	Маслов К.В.	1222
Бурмистров В.В.	1195	Заправдина Д.М.	1195	Митрасов Ю.Н.	1216
Данилов В.А.	1216	Ильина Е.С.	1195	Пестов А.В.	1209
Данилов Д.В.	1195	Казанцев Д.А.	1209	Слабко О.Ю.	1222
Дегтяренко Е.К.	1195	Колямшин О.А.	1216	Харченко Л.Н.	1222
Денисов А.А.	1209	Мамедов И.Г.	1204	Хрусталеv В.Н.	1204

УДК 547-32+544.6

# ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ С УЧАСТИЕМ CO<sub>2</sub>

© 2024 г. Ю. Г. Будникова\*

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова  
ФИЦ Казанский научный центр, Казань, Россия*

*\*e-mail: olefindirector@gmail.com*

Поступила в редакцию 06.05.2024 г.

После доработки 31.10.2024 г.

Принята к публикации 01.11.2024 г.

Углекислый газ (CO<sub>2</sub>) является широко распространенным недорогим возобновляемым источником C<sub>1</sub> углерода и основным компонентом парниковых газов, поэтому в соответствии с принципами устойчивого развития в настоящее время активно изучаются возможности его эффективного превращения в полезные продукты. Электрохимический органический синтез как экологичный, мягкий и селективный метод считается идеальным для утилизации и использования CO<sub>2</sub> в качестве реагента. В обзорной статье обобщены недавние достижения в области электрокарбоксилирования с участием CO<sub>2</sub> — прекурсора в реакциях различных типов с учетом принципов “зеленой” химии, причем особое внимание уделено процессам на последней стадии функционализации сложных молекул, перспективных для медицинской химии и фармакологии.

**Ключевые слова:** электросинтез, углекислый газ, электрокарбоксилирование, связи углерод–водород, органические галогениды, ненасыщенные углеводороды

**DOI:** 10.31857/S0514749224120018 **EDN:** QEXULN

## СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ
2. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К НЕПРЕДЕЛЬНЫМ УГЛЕВОДОРОДАМ
3. КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ (ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ) И ЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
4. ДЕГАЛОГЕНИРУЮЩЕЕ КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Дефицит энергии и загрязнение окружающей среды — две основные глобальные проблемы, стоящие перед человечеством. Текущее мировое потребление энергии сильно зависит от ископаемого топлива. Растут опасения, что активизация деятельности человека не только ускорит потребление ископаемого топлива, но также приведет к увели-

чению выбросов парниковых газов, нарушит углеродный баланс и приведет к изменению климата [1–4]. Поиск решений проблемы эффективного снижения уровня CO<sub>2</sub> в атмосфере и использования углекислого газа в дальнейшем стал важной темой исследований во всем мире. Однако, кроме сокращения выбросов, особое внимание стали уделять возможности использования CO<sub>2</sub> в качестве нового углеродного сырья для синтеза и электросинтеза

как простых продуктов, таких как CO, муравьиная кислота, метиловый спирт, так и более сложных  $C_2^+$  [5–23] молекул, в том числе для функционализации, особенно на поздней стадии (late-stage functionalization), структурно разнообразных практически важных соединений, биологически активных и фармакологически интересных [9, 24–27]. Такой подход позволяет избежать использования ископаемых ресурсов при переходе к более экологически приемлемому будущему производству, соответствующему концепции устойчивого развития. Обнаружение новых селективных реакций превращения  $CO_2$  или использования его для создания новых функциональных групп в сложных молекулах в последние годы подогревает интерес к этой тематике использования  $CO_2$  как строительного блока в органическом синтезе. Электрохимическое восстановление  $CO_2$  (аббревиатура  $CO_2RR$ ) является многообещающим и сравнительно легко реализуемым методом экологически безопасного преобразования  $CO_2$  в химические соединения с добавленной стоимостью (added value) или топливо [8–23]. В общем случае для активации углекислого газа необходимы электрокаталитические условия, либо участие гомогенных катализаторов – металлокомплексов или солей металлов, либо содействие гетерогенных или наногетерогенных каталитических систем, когда эта реакция активации происходит на электродах разной природы, часто модифицированных всевозможными металлоорганическими или неорганическими производными металлов. В настоящем обзоре обобщены последние достижения в области электрохимических превращений  $CO_2$  как строительного блока для конструирования и функционализации разнообразных органических молекул, в первую очередь, методом электрокарбоксилирования. Электрохимические преобразования органических субстратов в присутствии  $CO_2$  в новые более сложные практически значимые продукты в одну стадию, особенно в результате прямой функционализации–карбоксилирования связи C–H, описаны в литературе в гораздо меньшей степени [9,27], чем электрокаталитические превращения собственно  $CO_2$  в простые и недорогие  $C_1$  продукты с прицелом на их крупномасштабное производство (CO, HCOOH,  $CH_3OH$  и т.п.) [8–23, 28]. Хотя механизмы этих реакций не исследованы в полной мере, поскольку выделение и изучение свойств интермедиатов затруднительно, тем не менее практически всегда предлагается тот или иной путь, который определяется, как правило, потенциалами восстановления реагентов.

$CO_2$  – одна из самых стабильных молекул благодаря прочной двойной связи C=O с энергией связи 750 кДж/моль, что значительно больше, чем энергия одинарной связи C–C (336 кДж/

моль), C–O (327 кДж/моль) или C–H (411 Дж/моль) [29]. Углекислый газ является редокс-активным и в зависимости от условий, природы электрода, растворителей может участвовать в многоэлектронных процессах. Электрокаталитическое или фотокаталитическое восстановление  $CO_2$  термодинамически затруднено и требует значительных затрат энергии для разрыва связи C=O. Процессы восстановления  $CO_2$  – сложные, могут протекать по различным реакционным маршрутам с переносом 2, 4, 6, 8, 12 или даже более электронов и давать различные продукты восстановления, включая монооксид углерода (CO), муравьиную кислоту (HCOOH), метан ( $CH_4$ ), этилен ( $C_2H_4$ ) и многие другие в зависимости от природы катализаторов, а также реальных условий эксперимента. Так, одноэлектронное восстановление до анион-радикала происходит при  $-1.90$  В ( $E^0$ , В, отн. НВЭ (нормальный водородный электрод), pH 7) [29,30], 8-электронное восстановление до  $CH_4$  – уже при  $-0.24$  В, а 12-электронный процесс восстановления 2 молекул  $CO_2$  в этанол – при  $-0.33$  В. В результате сложности многоэлектронных процессов превращения  $CO_2$  и зависимости их от потенциала катода, каталитическое электрохимическое восстановление  $CO_2RR$  до последнего времени имело существенные недостатки, к которым можно отнести малую эффективность и низкую селективность. Однако эти недостатки постепенно успешно преодолеваются. Несмотря на то, что некоторые реакции (например, восстановление до  $CH_4$ , метанола или этилена  $C_2H_4$ ) термодинамически более выгодны, чем реакция двухэлектронного выделения водорода, реакция восстановления  $CO_2$  протекает значительно медленнее. Это связано с тем, что после химической адсорбции углекислого газа на рабочем электроде первый перенос электрона с образованием анион-радикала  $CO_2^{\cdot-}$  происходит только при  $-1.90$  В (в водных средах при pH 7 [29, 30]), потому что нужно реорганизовать исходную линейную молекулу в изогнутый анион-радикал. Формирование этого промежуточного состояния приводит к значительному перенапряжению и часто является скоростью-определяющей стадией.

При использовании  $CO_2$  в качестве реагента в органических реакциях следует исключить условия гидрирования его и, соответственно, водных сред, обеспечивающих эти превращения, так, чтобы на электродах взаимодействовали только либо сам  $CO_2$ , либо органические участники реакции и/или интермедиаты без участия воды (протонодонов). Использование металлов-катализаторов в виде модификаторов поверхности электродов или гомогенных комплексов может заметно снизить как потенциал электролиза (термодинамический

выигрыш), так и увеличить токи за счет быстрой регенерации каталитически активной формы (увеличить скорость). Потенциал восстановления CO<sub>2</sub> в анион-радикал в апротонных растворителях оценен в редких случаях и приписывается к потенциалу полуволны  $E_{1/2}$  CO<sub>2</sub> = –2.2 В в ДМФА и –2.3 В в CH<sub>3</sub>CN отн.НКЭ (насыщенный каломельный электрод) [31,32], хотя часто не удается получить выраженного пика на вольтамперограмме в рабочей области потенциалов, например, вплоть до –3В отн.НКЭ в CH<sub>3</sub>CN, *n*-Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> [33]. Возможно, экспериментальная недоказанность значений потенциалов, отсутствие пиков восстановления на ЦВА (циклическая вольтамперограмма) отражаются на предполагаемых механизмах превращения CO<sub>2</sub> в восстановительных реакциях присоединения и замещения. Электросинтез проходит при высоких значениях восстановительных потенциалов в большинстве случаев без участия медиаторов-катализаторов реакции. Как оказалось, большинство разработанных методик электрокарбоксилирования с участием CO<sub>2</sub> предполагает использование ячейки без разделения анодного и катодного пространства. На катоде восстанавливаются органические субстраты-участники сочетания с CO<sub>2</sub>, ненасыщенные соединения, ароматические производные и т.д. одновременно или последовательно, а на аноде окисляется либо металл анода (если выбирается растворимый или потребляемый анод типа Mg, Zn, Al), либо вода и растворители.

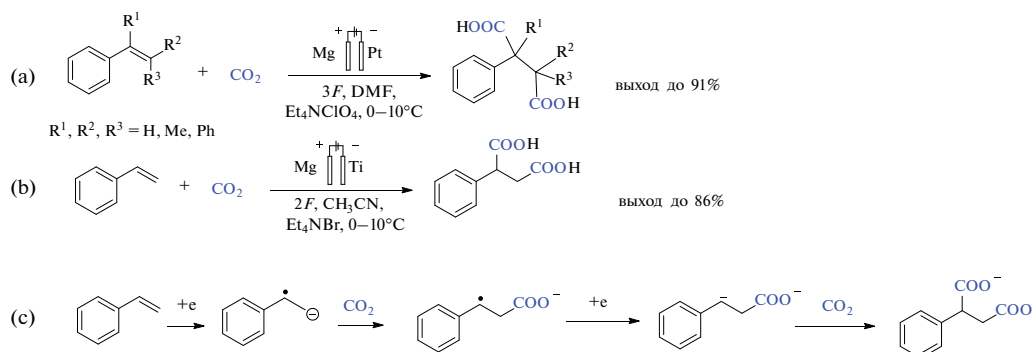
Поиск оптимальных условий и соединений для связывания CO<sub>2</sub> в практически важные продукты представляется очень актуальным и современным направлением достижения углеродной нейтральности.

## 2. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К НЕПРЕДЕЛЬНЫМ УГЛЕВОДОРОДАМ

В первых работах по электрокарбоксилированию с участием CO<sub>2</sub> [34–36] использовали растворимые аноды из Mg, Al и бездиафрагменные электролизеры простой конструкции. Интересно, что многочисленные попытки отказаться от растворимых анодов в дальнейшем, хотя и успешные в ряде случаев, показали эффективность предложенных конструктивных решений для реакций различных ненасыщенных соединений. С участием алкенов в основном получали продукты дикарбоксилирования. Так, электрохимическое дикарбоксилирование фенолзамещенных алкенов в присутствии CO<sub>2</sub> (атмосферное давление) с Pt-катодом и Mg-анодом в растворе ДМФА и Et<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> дает при температуре 0–10°C соответствующие дикарбоновые кислоты с высоким выходом выделенного продукта до 91% (схема 1, а) [35]. Электрохимическое дикарбоксилирование стирола в присутствии CO<sub>2</sub> (атм.) с Ti-катодом и Mg-стержневым анодом легко и эффективно протекает в растворе MeCN и Et<sub>4</sub>NBr с образованием 2-фенилтантарной кислоты с выходом до 86% (схема 1, б) [36].

Предложен механизм реакции (схема 1, в), которая начинается с восстановления стирола, с образованием радикальных и ион-радикальных интермедиатов, улавливающих CO<sub>2</sub> [36]. Но поскольку стирол восстанавливается при более высоких потенциалах  $E_p$  = –2.64 В (отн.НКЭ, MeCN), чем CO<sub>2</sub>, а в присутствии последнего реакция идет легче, появляются предволны на вольтамперограммах, скорее всего, именно CO<sub>2</sub> первым взаимодействует на электроде, во всяком случае этот вариант нельзя исключать.

Схема 1



Современные исследования направлены в первую очередь на достижение сайт- и региоселективности синтеза  $\beta$ -монозамещенных карбоксилированных продуктов как более ценных. Было обнаружено, что электрохимическая реакция  $\beta$ -селективного карбоксилирования производных стирола в атмосфере  $\text{CO}_2$  протекает в присутствии источников протонов (схема 2) [37,38]. Так, в присутствии воды или  $\text{HCl}$  достигаются селективность 96% и фарадеевская эффективность 65% (схема 2, *a*) [37]. Однако, поскольку избыток воды способствует образованию водорода и метана вместо карбоксилирования, самый высокий выход по току продукта  $\beta$ -гидрокарбоксилирования наблюдался при использовании 1 эквивалента  $\text{H}_2\text{O}$ . На основании кинетического исследования предположили, что ключевым промежуточным соединением является  $\beta$ -карбоксилатный интермедиат **A**, восстановленная форма которого **B** вступает в конкурентные реакции протонирования и присоединения  $\text{CO}_2$  по бензильному положению стирола (схема 2, *b*) [37].

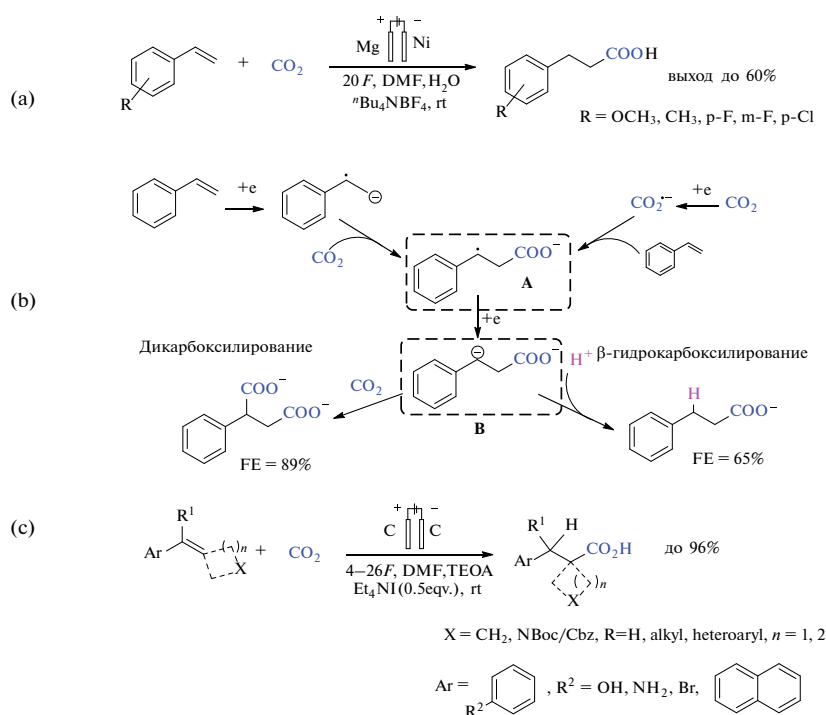
Использование триэаноламина (ТЕОА) в качестве источника протонов, ДМФА и  $\text{Et}_4\text{NI}$  в электролизе замещенных олефинов в ячейке с углеродными электродами без разделения анодного и катодного пространства позволило реализовать  $\beta$ -монокарбоксилирование (схема 2, *c*) [38]. В ре-

акцию вступают как терминальные, так и ди- и тризамещенные олефины. Механизм процесса примерно соответствуют предложенному ранее (схема 2, *b*) [37].

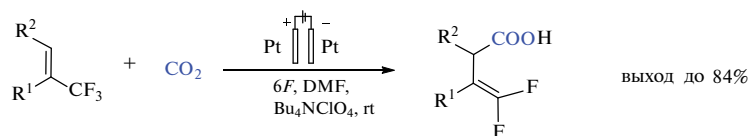
Алкены, содержащие  $\alpha\text{-CF}_3$  группу, подвергаются карбоксилированию под действием  $\text{CO}_2$  и одновременно дефторированию (схема 3) [39]. Разнообразные  $\gamma,\gamma$ -дифторвинилуксусные кислоты были получены в мягких условиях с использованием платиновых анода и катода в условиях электролиза в ДМФА, причем условия оказались применимы для алкенов с различными функциональными группами и даже позволили получить производные биологически активных молекул. Методика успешна на поздней стадии функционализации сложных структур с множественными заместителями разной природы. Акцепторная  $\text{CF}_3$ -группа облегчает восстановление алкена, поэтому механизм реакции предполагает восстановление алкена на первой стадии, за которым следует присоединение  $\text{CO}_2$  к анион-радикалу в  $\gamma$ -положении, затем присоединение второго электрона с элиминированием  $\text{F}^-$ . На аноде одновременно окисляется вода или ДМФА (схема 3, механизм реакции).

Селективность карбоксилирования сопряженных диенов остается большой проблемой до настоящего времени, особенно монокарбокси-

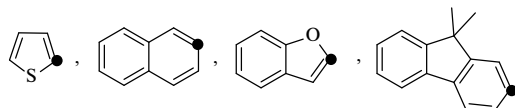
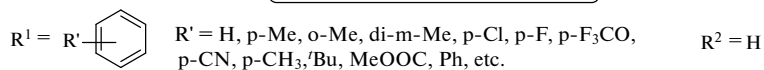
Схема 2



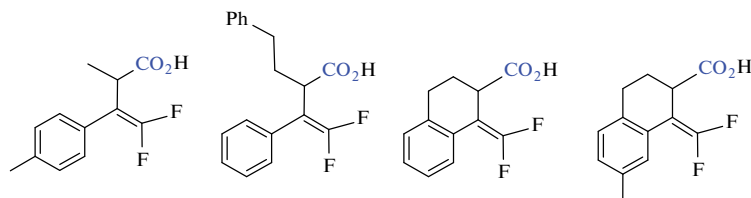
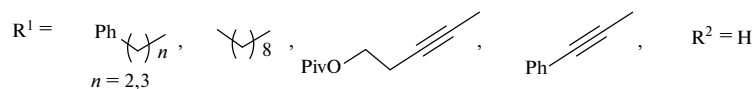
## Схема 3



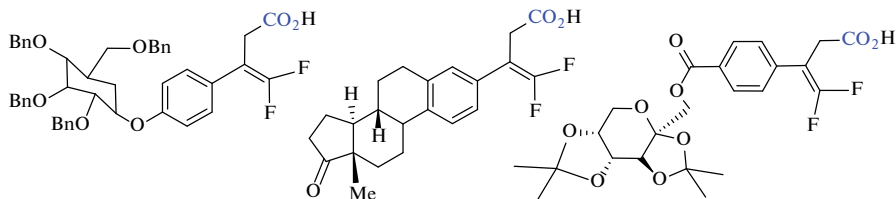
α-арил-, α-трифторметил- алкены



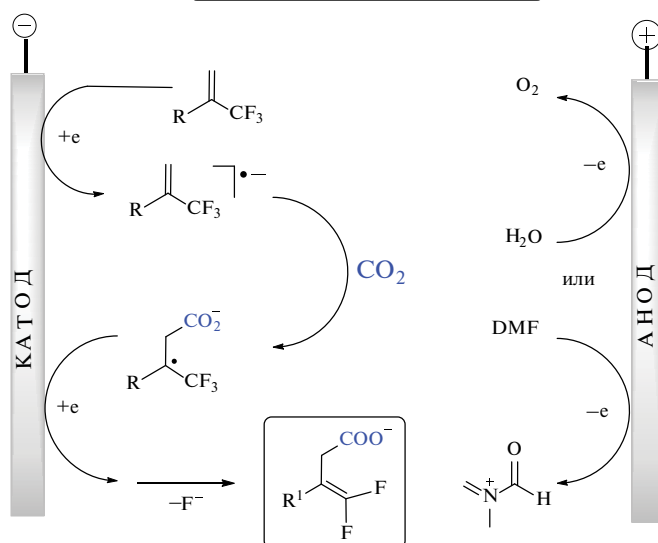
α-арил-/алкинил- и тризамещенные алкены



алкены, производные от биоактивных молекул



Предложенный механизм реакции



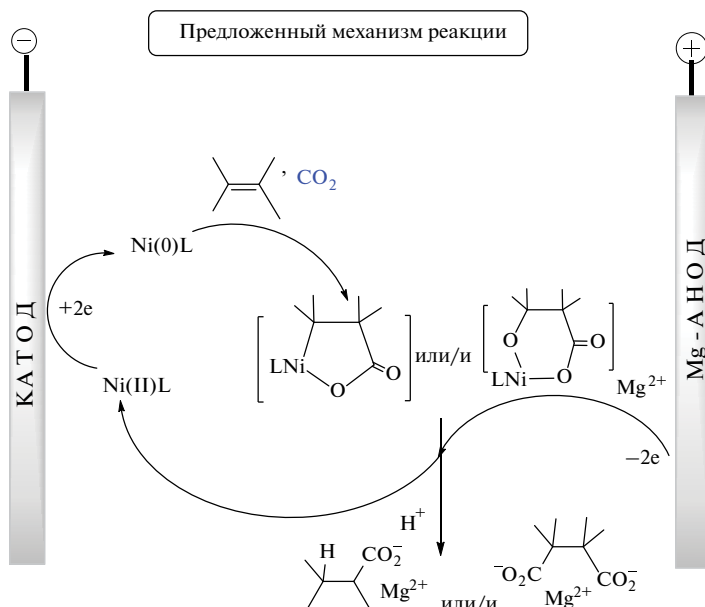
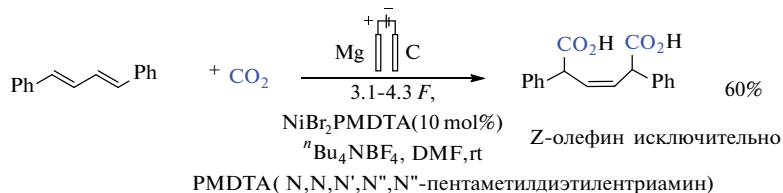


лирования. Как правило, в большинстве реакций получается  $\alpha,\gamma$ -дикарбоксилированный продукт. Для электрокарбоксилирования 1,3-алленов использовали растворимый анод (Mg) и комплексы никеля в качестве катализатора в ДМФА (схема 4) [40].

Каталитическая система Ni(II)/Ni(0) приводит к образованию исключительно дикарбоновой кислоты Z-олефина с хорошей селективностью. Общий механизм карбоксилирования был предложен для различных тестируемых алкенов. Предполагалось, что Ni(0) одновременно координируется с олефином и CO<sub>2</sub> с образованием промежуточного оксаникелациклопентанона (схема 4). Кислота Льюиса, в данном случае анодно генерируемые ионы Mg<sup>2+</sup>, способствуют раскрытию этого металлацикла, элиминированию продукта и регенерации Ni(II) [40]. Терминальную двойную связь не удалось вовлечь в реакции функционализации ни с одной протестированной каталитической системой [40]. В случае арилалкенов или активированных олефинов предполагается введение второй молекулы CO<sub>2</sub> в металлацикл, который после гидролиза приводит к 1,2-дикарбоновым кислотам.

Механизм реакции электрокарбоксилирования бутадиена и этена (который выбран для DFT-моделирования) на катодах-электрокатализаторах из Pt и Ni подробно исследован с целью выбора более активных материалов электродов (схема 5) [41]. Радикалы, обозначенные точками, прочно связаны с поверхностью металла, что тушит спиновую поляризацию. Ni оказался более эффективным для карбоксилирования, и поэтому более подробно изучен. При потенциале у основания волны на циклической вольтамперограмме  $E_{\text{onset}} = -1.3$  В скорость восстановления низкая, и только при  $-2.5$  В реакция протекает легко, поскольку начинает образовываться свободный CO<sub>2</sub><sup>-</sup> радикал. DFT исследование показало, что скорость-лимитирующей стадией является первое карбоксилирование. Побочные продукты реакции зависят от потенциала электрода: муравьиная кислота образуется за счет следов воды при любых потенциалах, а оксалаты — только в результате димеризации свободных радикалов CO<sub>2</sub> при высоких потенциалах. Карбонаты и СО являются побочными продуктами при умеренных потенциалах, но их образование подавляется при более высоких потенциалах, поскольку они в основном образуются на поверхности металла, а не через “свободный”

Схема 4



CO<sub>2</sub> радикал. Энергия активации первой реакции карбоксилирования значительно ниже на Ni(111), чем на Pt(111), что объясняет лучшую каталитическую активность Ni по сравнению с Pt электродом. Кроме того, конкурирующие реакции образования CO и карбоната быстрее на Pt, чем на Ni, поскольку последний в большей степени стабилизирует кислородные интермедиаты. Предполагают, что для разработки улучшенного катализатора необходимо будет снизить энергию активации реакции сочетания C–C и одновременно подавить образование карбонатов. В результате реализовано электрокарбоксилирование 2,3-диметилбутадиена на никелевом катализаторе-катоде (схема 5, а) [41] с умеренными выходами.

Позже Бакли предложил новый подход, не использующий растворимые аноды [42], которые все же имеют известные недостатки, такие как образование побочных солей металлов (Mg, Al и т.п.), хотя участие этих солей в реакциях часто является важным и способствует селективности.

Описанный метод обеспечивает ранее неизвестный прямой путь к карбоновым кислотам, полученным из диенов, причем CO<sub>2</sub>H группа присоединяется в δ-положение (схема 6). Присутствие воды и TEOA позволяет избежать дикарбоксилирования (протонируя интермедиаты), а катод из нержавеющей стали (SS) ингибирует гидрирование диенов из-за высокого перенапряжения выделения водорода. Кроме того, простая модификация условий реакции позволяет легко получить α,δ-дикарбоновую кислоту (в отсутствие воды) или α,δ-восстановленный алкен (при замене катода из нержавеющей стали (SS) на никелевый).

Высокоселективное электрокарбоксилирование α,β-ненасыщенных эфиров [43] позволяет напрямую синтезировать карбоновые кислоты из α,β-ненасыщенных эфиров, не содержащих ароматические заместители, и CO<sub>2</sub> с хорошими выходами (схема 7, а). Методом ГХ–МС обнаружено образование щавелевой кислоты (продукта радикальной димеризации CO<sub>2</sub>) и предложен механизм реакции

Схема 5

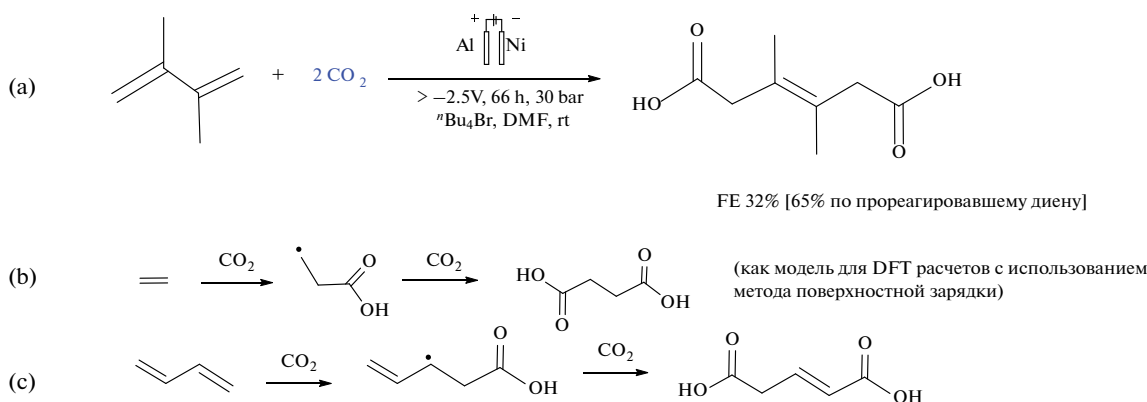
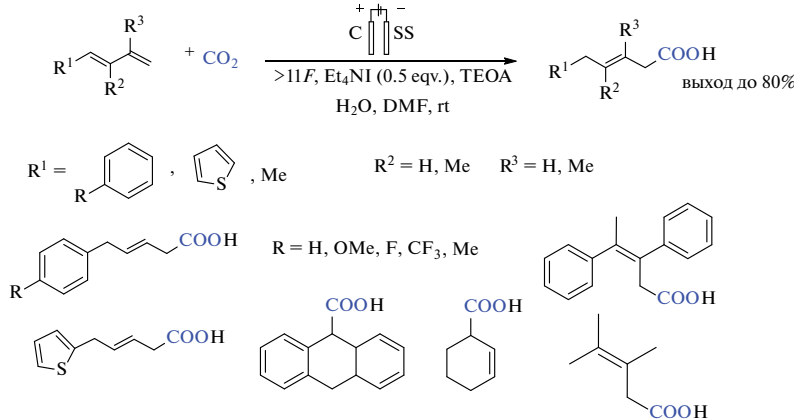


Схема 6

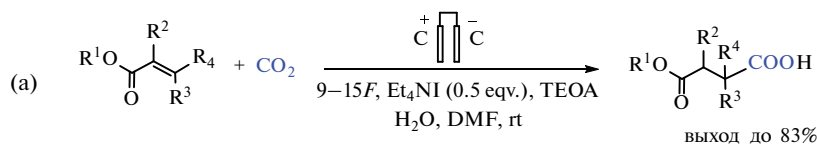


(схема 7, *b*). Близость потенциалов восстановления акрилатов и  $\text{CO}_2$  предполагает их конкурентное восстановление на электроде. Процесс был преобразован в проточный достаточно просто, что позволило реализовать граммовый синтез предшественника противоэпилептического средства этосуксимида (схема 7, *a*). Реакция также применима к функционализации природных соединений, например, производного эстрона.

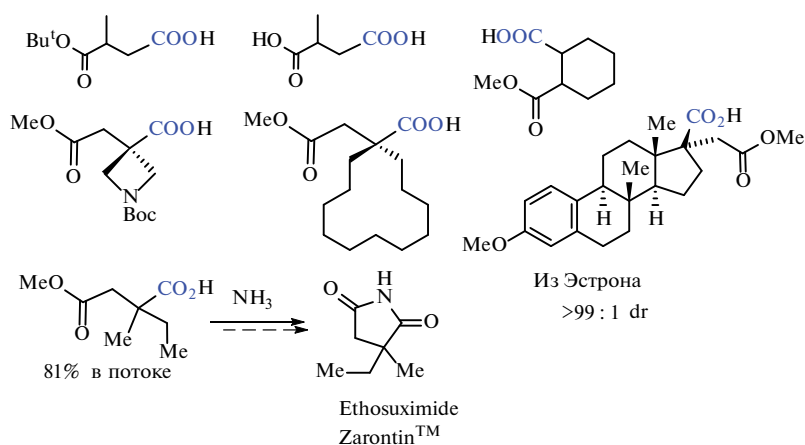
Описана последовательная винил-радикальная циклизация/фиксация диоксида углерода в резуль-

тате электрохимического восстановления винил-бромидов в присутствии медиатора переноса электрона метил-4-*трет*-бутилбензоата (схема 8) [44]. Электролиз винилбромидов при постоянном токе в ДМФА в неразделенной ячейке, снабженной платиновым катодом и магниевым анодом, в присутствии медиатора 4-*трет*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$  и  $\text{CO}_2$  привел к селективному образованию винильного радикала, вступающего в реакцию циклизации с последующим связыванием диоксида углерода. Роль медиатора-катализатора заключается в сни-

Схема 7



$\text{R}^1 = \text{tBu}, \text{H}, \text{Me}, \text{allyl}, \text{Bn}, \text{etc.}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$ ;  $\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}, \text{Me}, \text{etc.}$



(b) Постулированный механизм

Путь А: Восстановление алкена (на поверхности электрода)

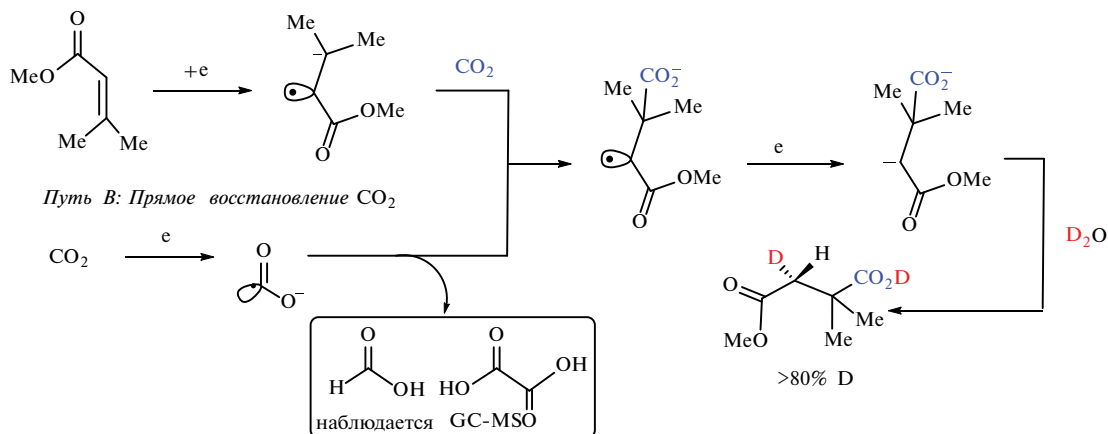
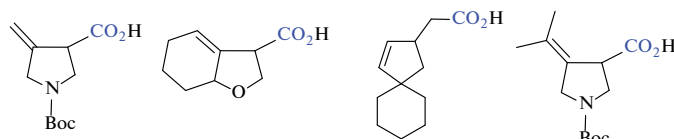
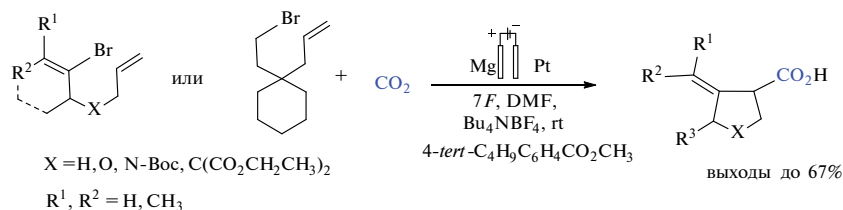
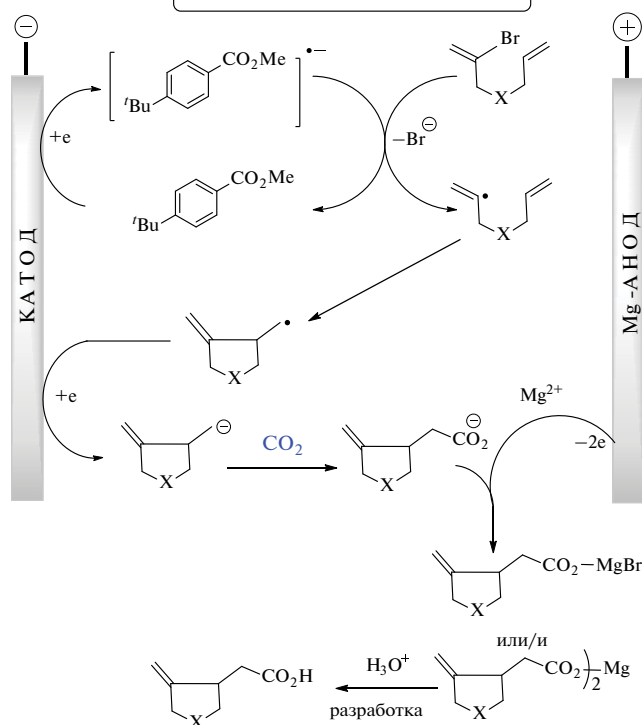


Схема 8



Предложенный механизм реакции



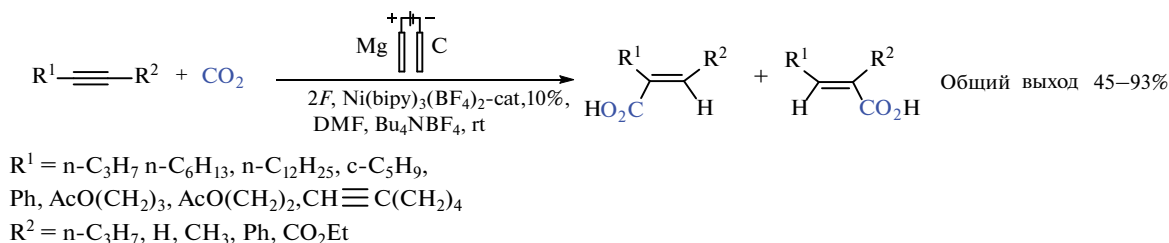
жении потенциала катода, необходимого для реализации каталитического цикла, что в свою очередь исключает возможные побочные реакции, повышает селективность. В конечном счете образуется новая связь углерод–углерод,  $\gamma,\delta$ -ненасыщенные карбо- и гетероциклические карбоновые кислоты с выходами от умеренных до хороших. Предложен механизм, по которому виниловый радикал селективно генерируется в условиях электролиза из винилбромидов с элиминированием бромид-иона, далее циклизуется, превращается в анион на катоде и реагирует с CO<sub>2</sub>. Причем генерируемые на аноде ионы Mg<sup>2+</sup> стабилизируют анионные интермедиаты, которые после обработки кислотой на стадии выделения дают соответствующие кислоты (схема 8).

Дальнейшие превращения продуктов в присутствии иода приводят к бициклическим  $\gamma$ -лактонам [44].

Описано электрохимическое восстановительное карбоксилирование CO<sub>2</sub> *para*-хинонметидов **1** (схема 9) [45]. Различные ценные с практической точки зрения карбоновые кислоты можно получить с выходами от умеренных до превосходных. Предварительные исследования показали, что в ходе реакции *para*-хинонметиды восстанавливаются до бензил-карбаниона. Этот метод отличается высокой атом-экономностью, простотой реализации и экологичностью. Оптимальные условия включают использование в качестве кислоты Лью-



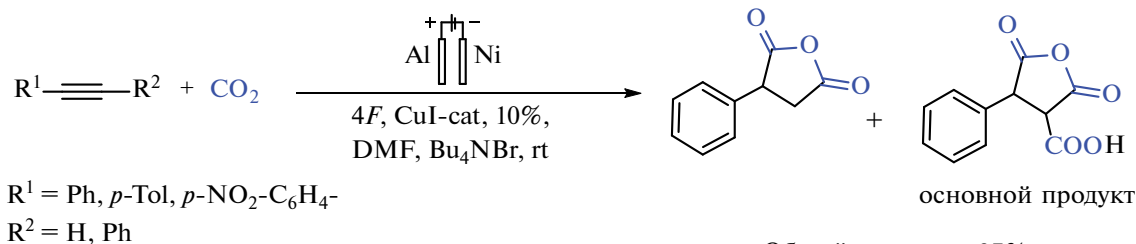
Схема 10



медного катализатора, причем с одновременной внутримолекулярной циклизацией (схема 11) [47]. Как дикарбоновые кислоты, так и трикарбоновые кислоты были получены с хорошими выходами. Интересно, что на выходы трикарбоновых кислот значительно влияют различные условия реакции, особенно природа катализатора (CuI, FeCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, CuCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>), катодные материалы и свойства заместителей (электронодонорные или электроноакцепторные). Максимальные выходы получены с CuI катализатором, никелевым катодом и алюминиевым анодом.

проводился при давлении CO<sub>2</sub>, равном 4 МПа, а концентрация CO<sub>2</sub>, растворенного в растворителе ДМФ при таком давлении значительно превышает концентрацию 1,4-дифенилбута-1,3-диена, то следует также учитывать процесс восстановления углекислого газа. Ионы меди способствуют внутримолекулярной циклизации промежуточных анионов. Следует отметить, что все группы-заместители при двойной связи C=C в этих продуктах существуют в *E*-форме, что указывает на высокую стереоселективность превращения. Показано, что свойства заместителей могут влиять на выход

Схема 11



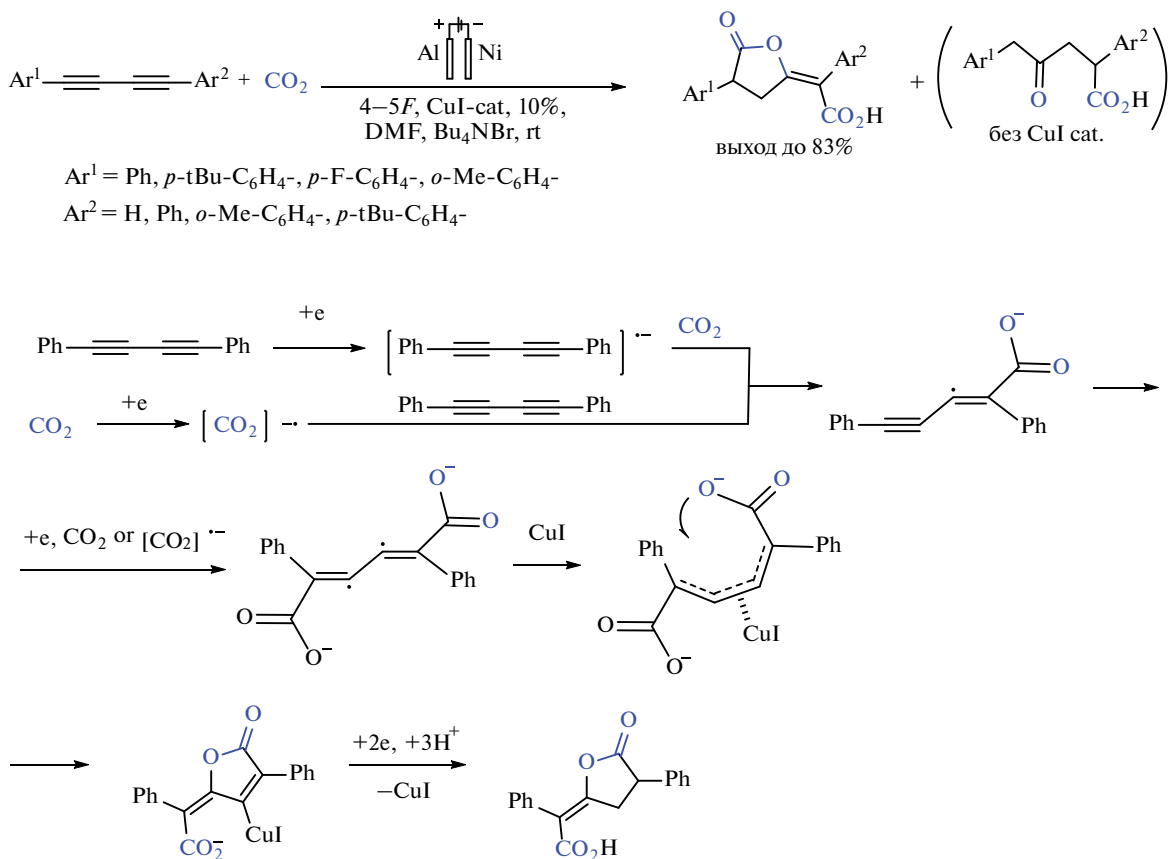
Предложен механизм, согласно которому металлические катализаторы, такие как CuI (другие соли — палладия, железа — работают хуже), могут активировать ненасыщенные связи и способствовать внутримолекулярной циклизации группы COO<sup>−</sup> в результате координации с дирадикалом 1,3-диена [47,48]. Эти же идеи были использованы для разработки новой стратегии синтеза алкилиденлактонов из CO<sub>2</sub> и 1,4-диарилбута-1,3-диенов методом электрохимического катализа с участием CuI (схема 12) [48]. Основными продуктами реакции являлись алкилиденлактоны или γ-кетокрбоновые кислоты с катализатором CuI или без него соответственно.

Возможный механизм реакции 1,4-дифенилбута-1,3-диена с CO<sub>2</sub> (схема 12) предполагает конкурентное восстановление прекурсоров — партнеров сочетания. На основании данных вольтамперометрии при потенциале  $E_p = -2.0$  В восстановление диена очевидно, а токи CO<sub>2</sub> — нулевые, но поскольку настоящий электрохимический процесс

продуктов. Для субстратов с электронодонорными группами выход целевого продукта увеличивался. Электроноакцепторная группа, наоборот, снижала выход. Кроме того, в тех же условиях электрокарбоксилирование (*Z,E*)-1,4-дифенилбут-1-ен-3-ина CO<sub>2</sub> дает соответствующий алкилиденлактон с высоким выходом (85%) [48].

Внутримолекулярная циклизация тройной связи алкинового фрагмента при участии 2 молекул CO<sub>2</sub> и арильного радикала, генерируемого при электрохимическом восстановлении 2-(2-пропинилокси)бромбензолов, дает производные янтарной кислоты с 2,2-сочлененными циклами с выходами от умеренных до хороших (схема 13) [49]. Медиатором тандемного карбоксилирования служит 4-*трет*-бутилбензоат, как описано в литературе [44]. Дигидробензофуран-, индолин-, дигидробензотиофен- и индан-, а также тетрагидропирановые структуры были сконструированы в результате циклизации арильных радикалов и последующего уникального тандемного карбокси-

## Схема 12

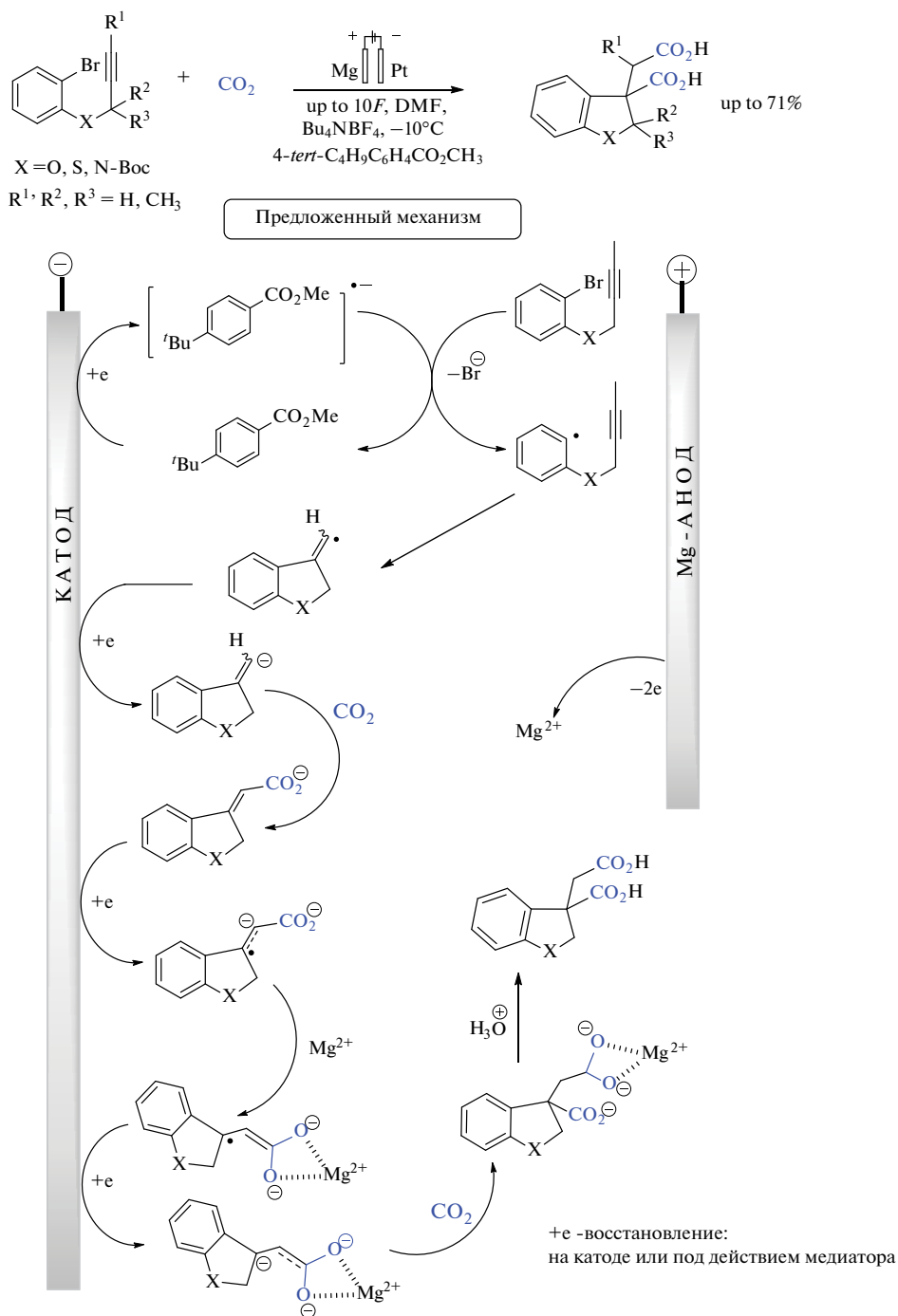


лирования с образованием янтарных кислот. Одно из производных янтарной кислоты, 3-карбокси-2,3-дигидробензофуран-3-илуксусную кислоту, успешно применили для синтеза нового спиро-соединения, состоящего из 2,3-дигидробензофурана и  $\gamma$ -бутиролактона в каждом положении  $\text{C}^3$ , в 2 стадии с высоким выходом [49].

Изучены возможности электровосстановительной карбофункционализации алкенов алкилбромидов по механизму радикально-полярного перехода, при котором 2 различных электрофила могут быть присоединены к алкену хемо- и регио-селективным способом [50]. В частности, эту стратегию использовали в реакциях межмолекулярного карбоформилирования, антимарковниковского гидроалкилирования и карбокарбоксилирования алкенов в результате электровосстановительной генерации алкильных радикалов и карбанионных интермедиатов. В этих реакциях участвовали легкодоступные исходные соединения (алкилгалогениды, алкены и т.д.), не содержащие переходных металлов, в простых условиях. Продемонстри-

рована применимость этих реакций к широкому спектру субстратов и хорошая толерантность к функциональным группам. Для достижения всех 3 превращений можно использовать единую методику, просто изменив реакцию среду. Эта разработка открывает новые возможности для создания связей  $\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$ . Оказалось, что растворители не всегда являются индифферентными и могут реагировать с нуклеофильными карбанионными интермедиатами. Например, ДМФА выступает донором формильной группы в неразделенном электролизере с магниевым анодом и углеродным катодом и способен давать продукты карбоформилирования с выходом 13–90% (схема 14, а) [50]. Ацетонитрил в присутствии  $\text{Et}_2\text{NH}$  благоприятствует гидроалкилированию (32 примера, выход 28–91%) [50]. Углекислый газ критически изменяет пути реакций и образующиеся продукты. Так, трехкомпонентная реакция с участием  $\text{CO}_2$  алкенов, алкилбромидов в ДМФА в этих же условиях (неразделенный электролизер с магниевым анодом и углеродным катодом) протекает с образованием карбоновых

Схема 13

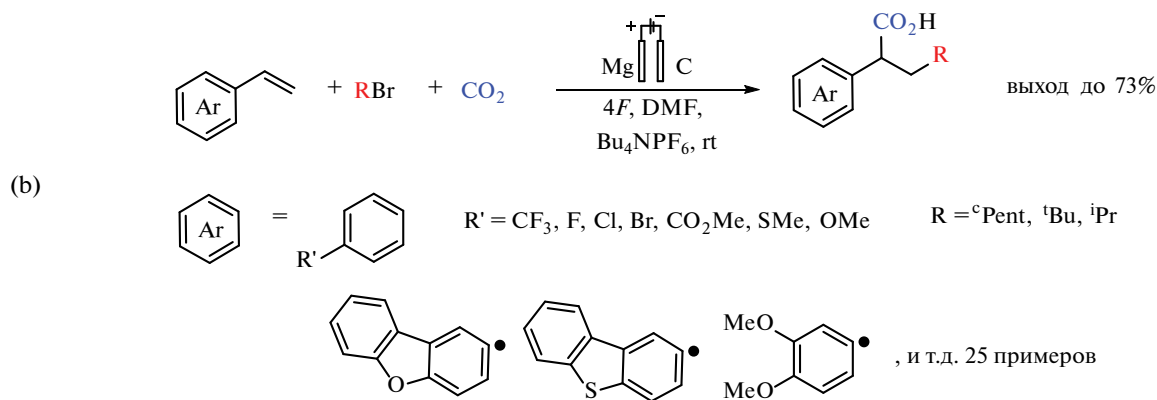
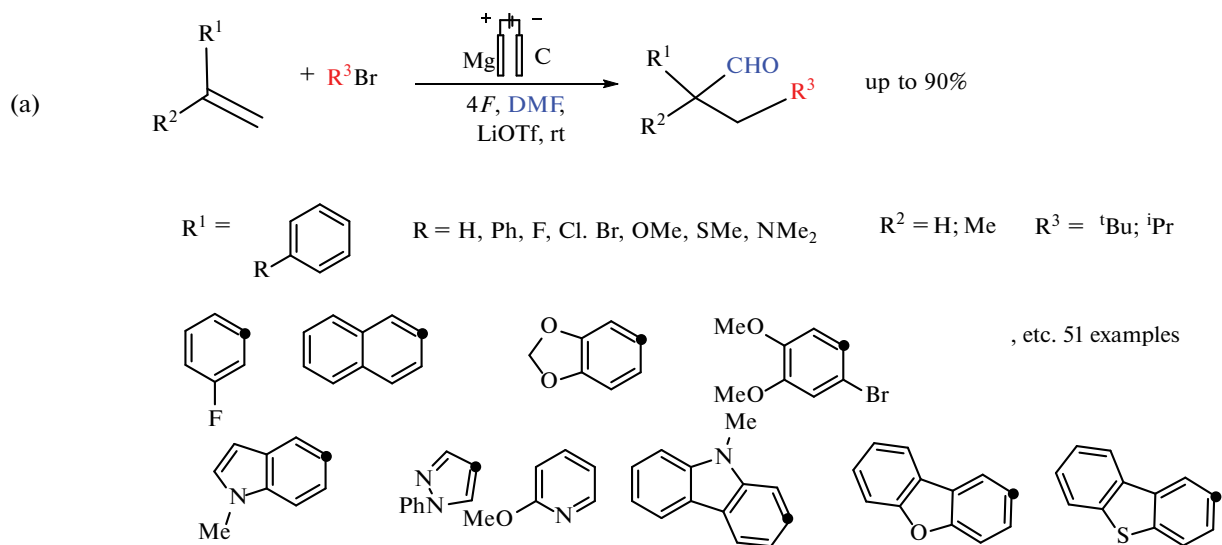


кислот с выходом до 73% (схема 14, *b*, 25 примеров). Исследование механизма реакции позволило предположить ЕСЕС (Е-электрохимическая стадия, С-химическая стадия) пути превращения, на первой стадии которого происходит восстановление алкилгалогенида до радикала, который реагирует

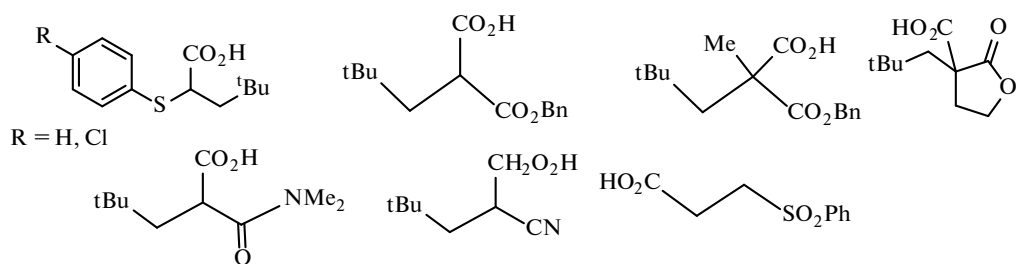
с алкеном, присоединяется с образованием нового радикала, затем последний превращается в анион на катоде (плюс еще один электрон), и процесс карбофункционализации завершается реакцией с электрофилом, в роли которого выступает CO<sub>2</sub> или ДМФА в отсутствие последнего (схема 14, *a*).



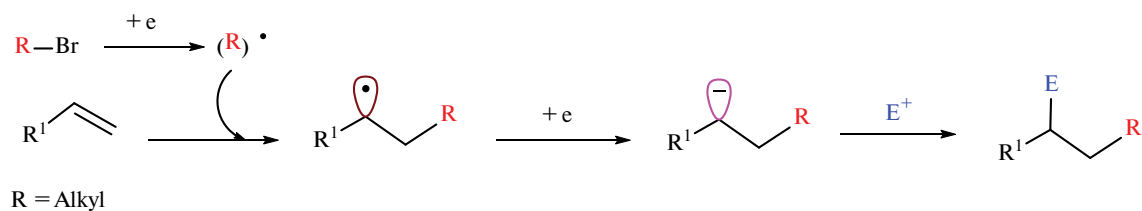
## Схема 14



Не стирольные алкены:



(c) Механизм ECEC и путь радикально-полярной функционализации алкенов



Эта реакция также применима для функционализации некоторых алкенов нестирольного типа, так, ряд акцепторов Михаэля и арилвинилсульфидов превращаются в соответствующие карбоновые кислоты с умеренными выходами (схема 14, *b*).

### 3. КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ (ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ) И ЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Прямое карбоксилирование ароматических (гетероароматических) и циклических субстратов, которые особенно привлекательны как прекурсоры в синтезе красителей или лекарственных препаратов, является очень актуальным и перспективным направлением современной органической химии. Электрокарбоксилирование этих молекул под действием CO<sub>2</sub> позволяет получать моно- или дикарбоновые кислоты в одну стадию в мягких условиях, хотя успешные исследования пока немногочисленны.

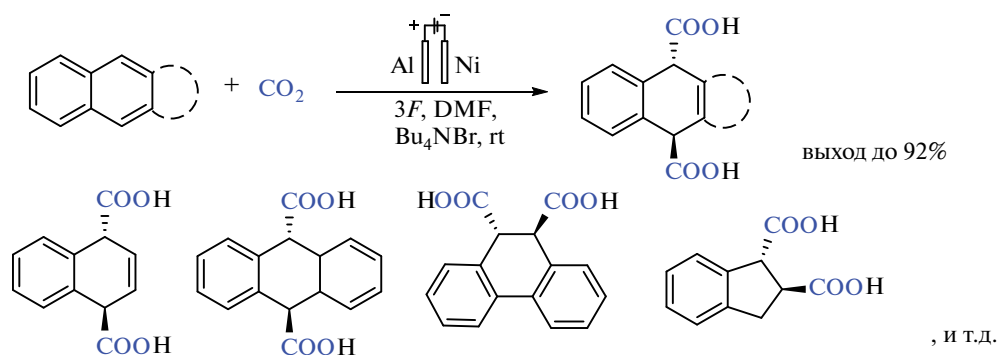
Первые работы по электрокарбоксилированию полициклических ароматических углеводородов (нафталина, 5-метилнафталина, антрацена, фенантрена и 1*H*-индена) диоксидом углерода (4 МПа) описаны в 2010 г. (схема 15) [51]. Электро-

образует анион-радикал, запускающий последующие реакции карбоксилирования.

Электрохимические реакции дикарбоксилирования гетероароматических соединений с использованием анион-радикалов CO<sub>2</sub> с деароматизацией структуры продуктов протекают при высоких отрицательных потенциалах (схема 16) [33]. Перед экспериментами рассчитали потенциалы восстановления серии гетероароматических соединений, чтобы идентифицировать потенциально реакционноспособные субстраты с более положительными потенциалами восстановления, чем –3 В отн.НКЭ. Обычно используются значения потенциалов восстановления CO<sub>2</sub> до анион-радикала, указанные в литературе, а именно  $E_{1/2}$  CO<sub>2</sub> = –2.2 В в ДМФА и –2.3 В в CH<sub>3</sub>CN отн.НКЭ [30–32], хотя никого выраженного пика на вольтамперограмме не удалось зафиксировать (CH<sub>3</sub>CN, Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>, стеклоуглеродный электрод). Установлено, что маршрут реакции зависит от потенциала восстановления субстрата.

Широкий спектр субстратов со стабильной [4*n*+2] π-системой, в том числе производные индола (N-Вос-индол), (бензо)фурана, (бензо)тиофена и пиразола (производные N-Вос-пиразола), обладающих высоким отрицательным потенциа-

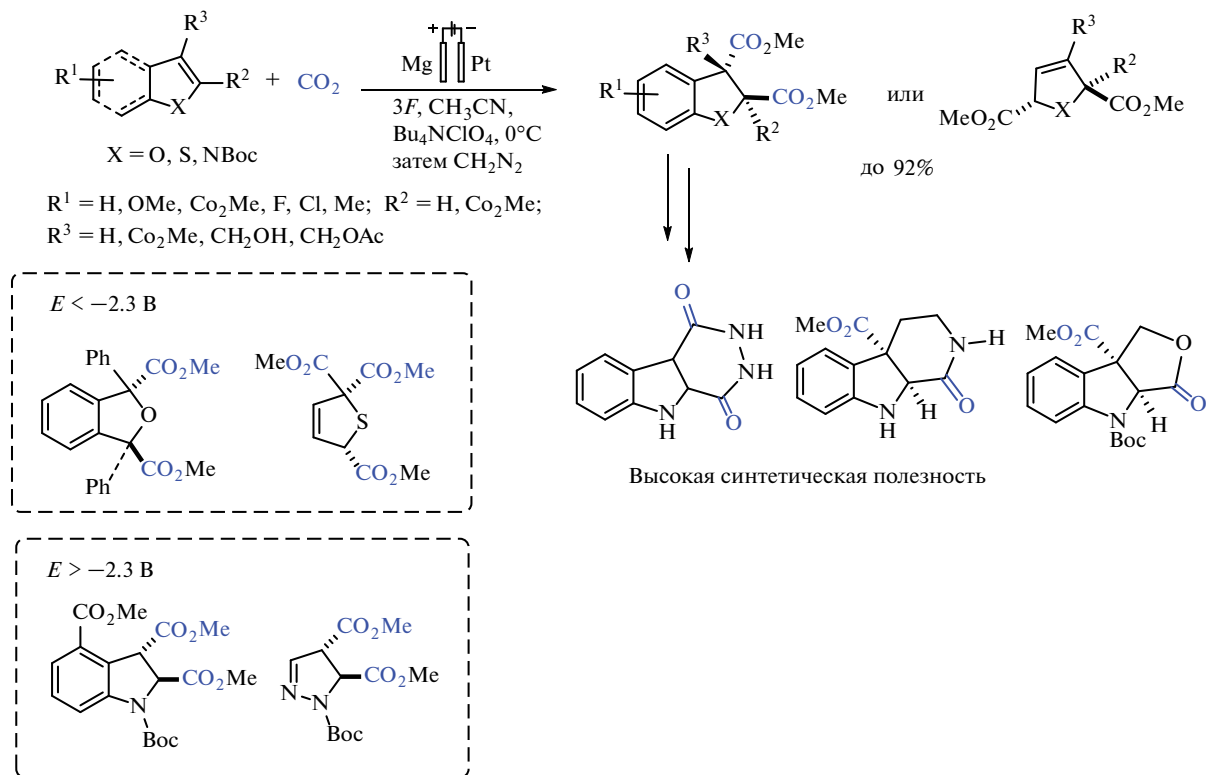
Схема 15



лиз протекал в неразделенной ячейке, содержащей *n*-Bu<sub>4</sub>NBr, оснащенной никелевым катодом и алюминиевым растворимым анодом в ДМФА. Соответствующие *транс*-дикарбоновые кислоты с выходами от хороших до превосходных (62–90%) получены при комнатной температуре при постоянном токе и при небольшом расходе электричества (3*F*) по сравнению с карбоксилированием алкенов и алкинов. Хотя ни одного выраженного пика на вольтамперограмме на Ni катode не было получено в ДМФА ни для нафталина, ни для CO<sub>2</sub>, тем не менее предложены 2 конкурентных маршрута реакции, в которой каждый из реагентов восстанавливается первым (либо нафталин, либо CO<sub>2</sub>) и

лом восстановления, очень эффективно подвергаются дикарбоксилированию с деароматизацией. Для N-Вос-индола, некоторых фуранов, тиофенов и производных N-Вос-пиразола с более отрицательным напряжением восстановления, чем у CO<sub>2</sub> (–2.3 В отн.НКЭ), дикарбоксилирование протекает по реакции между субстратом и анион-радикалами CO<sub>2</sub>. 1,3-Дифенилизобензофуран, потенциал восстановления которого составляет –1.8 В, может подвергаться карбоксилированию за счет первоначального восстановления субстрата. Полученные дикарбоновые кислоты легко превращаются далее в ключевые интермедиаты биологически активных соединений. Продемонстрировано, что монокар-

## Схема 16



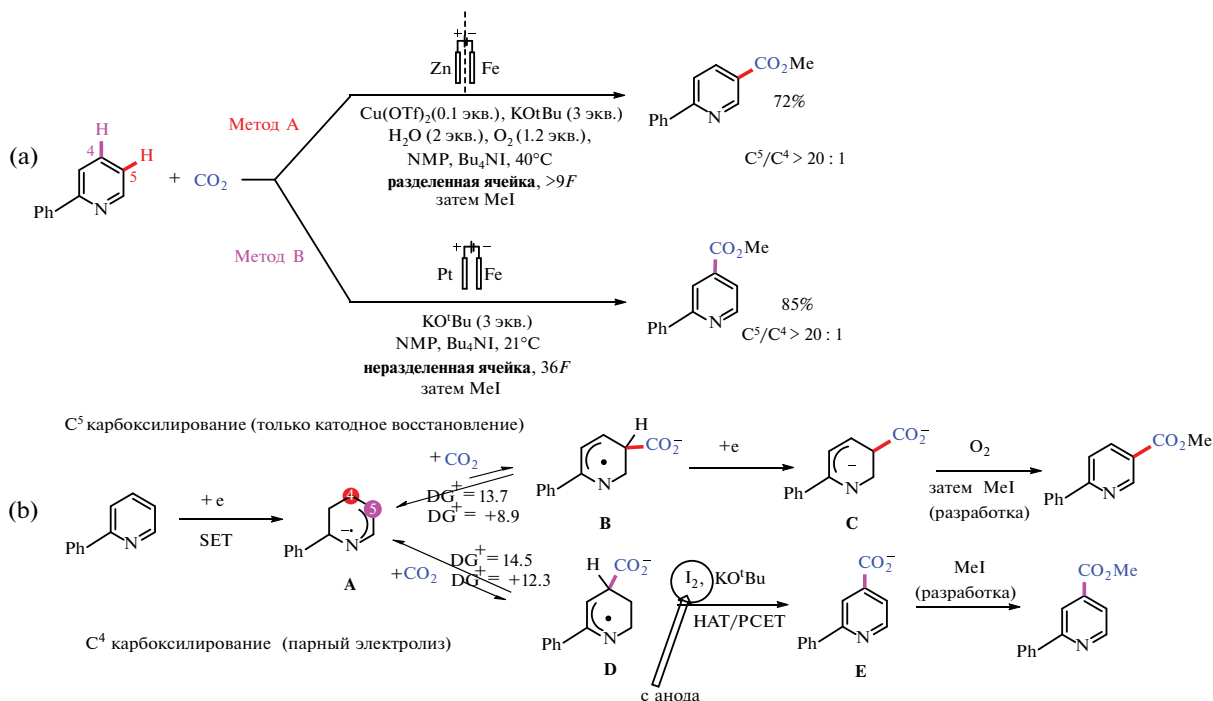
боксирование может осуществляться селективно при разумном выборе электролита, растворителя и протонирующей добавки; эта стратегия впоследствии была применена для синтеза производного октагидроиндол-2-карбоновой кислоты [33].

Карбоксилирование  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  связей ароматических и гетероароматических производных с целью получения арилкарбоновых кислот так, чтобы обеспечить хемо- и региоселективность реакции монокарбоксилирования, до последнего времени было реализовано только на немногочисленных примерах [52,53]. *N*-Гетероарены являются одними из наиболее распространенных структурных фрагментов в биологически активных молекулах, значимых для медицинской химии, фармакологии, биологии, агрохимии и т.д. Прямая  $\text{C-H}$  функционализация, в том числе карбоксилирование *N*-гетероаренов (например, пиразолов, хинолинов, пиримидинов и т.д.), является очень перспективным подходом, но достижение точного контроля над региоселективностью является сложной задачей. До настоящего времени примеры карбоксилирования производных *N*-гетероаренов остаются редкими, и на этом фоне недавно предложенный метод региоселективного  $\text{C-H}$ -карбоксилирования пиридинов и родственных им *N*-гетероаренов в результате электрохимической активации являет-

ся прорывом [52]. Оказалось, что селективностью реакции можно управлять, изменяя тип электрохимической ячейки (разделенная или неразделенная). Разделенная электрохимическая ячейка (в которой электродные пространства разделены мембраной/диафрагмой, и анодная и катодная реакции независимы) приводит к карбоксилированию в  $\text{C}^5$  положении, тогда как неразделенная ячейка (все в одном пространстве) способствует  $\text{C}^4$ -карбоксилированию (схема 17). Предполагается, что реакция в неразделенной ячейке протекает по механизму парного электролиза, в котором как катодные, так и анодные процессы играют решающую роль в определении сайт-селективности. В частности, иод, образующийся на аноде, преимущественно взаимодействует с ключевым анион-радикальным промежуточным соединением **D** на пути  $\text{C}^4$ -карбоксилирования в результате переноса атома водорода, таким образом изменяя селективность реакции по принципу Куртина—Хаммета.

На схеме 17 приведены оптимальные условия синтеза, выбранные на основе варьирования различных соединений и параметров. Роль тех или иных добавок, влияющих на выход, не очень ясна. Для объяснения необходимости каждого компонента реакции в оптимальной системе были проведены различные контрольные эксперименты.

Схема 17



В отсутствие  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{KOtBu}$  реакция протекала, давая продукт  $\text{C}^5$  карбоксилирования с умеренным выходом и высокой региоселективностью. Таким образом, эти 3 добавки ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{KOtBu}$ ) не играют явной роли в механизме реакции. Исследования методом циклической вольтамперометрии показали, что  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  преимущественно восстанавливается до частиц металлической меди на катоде раньше, чем восстанавливается субстрат  $\text{Ph-Py}$ , и  $\text{Cu}(0)$  может служить гетерогенным материалом для повышения скорости реакции. Роль основания  $\text{KOtBu}$ , вероятно, заключается в увеличении эффективной концентрации  $\text{CO}_2$  в реакционной среде за счет образования карбонатов (например,  $\text{tBuOCO}_2\text{K}$  ( $\text{BocOK}$ )). Однако в анаэробных условиях наблюдался существенно более низкий выход. Электроды подбирали эмпирически.

Предположили, что наблюдаемое карбоксилирование начинается с одноэлектронного восстановления  $\text{Ph}$ -пиридина с образованием анион-радикала **A** (схема 17, *b*). Расчеты по теории функционала плотности (DFT) показали, что анион-радикал **A** имеет наибольшую заселенность электронами в положении  $\text{C}^5$  среди атомов углерода пиридинового кольца, которые, таким образом, будут участвовать в нуклеофильном присоединении к  $\text{CO}_2$  с образованием **B**. Затем второе катодное восстановление дает дианион **C**, за которым следует окислительная реароматизация под дей-

ствием  $\text{O}_2$  с получением желаемого продукта карбоксилирования. Дополнительные расчеты DFT еще раз подтвердили эту гипотезу. По прогнозам, присоединение анион-радикала **A** к  $\text{CO}_2$  в положении  $\text{C}^5$  будет на 8.9 ккал/моль более эндотермическим со свободной энергией активации Гиббса ( $\Delta G^\ddagger$ ) 13.7 ккал/моль, что более благоприятно, чем наблюдаемый минорный путь с карбоксилированием в положении  $\text{C}^4$  ( $\Delta G^\ddagger = 14.5$  ккал/моль,  $\Delta G = 12.3$  ккал/моль).

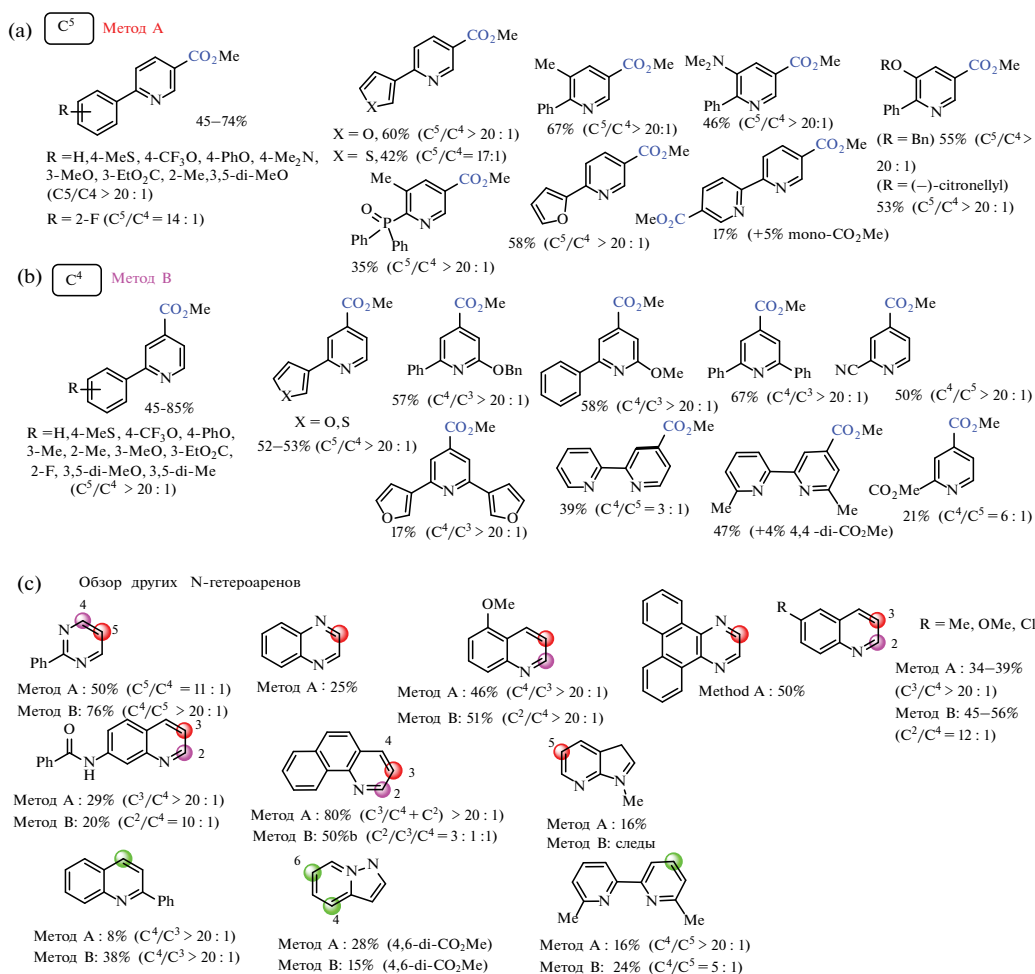
Исследование механизма  $\text{C}^5$ -карбоксилирования показало, что региоселективность реакции диктуется внутренними электронными свойствами ключевого интермедиата **A**, что предотвращает селективную функционализацию в других положениях. Однако расчеты DFT свидетельствуют о том, что региоселективность реакции потенциально может быть изменена в соответствии с принципом Кёртина—Гаммета. Поскольку нуклеофильное присоединение интермедиата **A** к  $\text{CO}_2$  является эндотермическим и обратимым, региоселективность карбоксилирования можно кинетически контролировать, если последующая необратимая стадия благоприятствует альтернативному пути. То есть, если в реакцию вводится акцептор атома водорода (например, анодно генерируемый иод), это способствует образованию интермедиата **E** в результате переноса атома водорода (HAT), и региоселективность реакции может быть смещена в пользу карбоксилирования в положении  $\text{C}^4$ . Высокая селек-

тивность  $C^4$ -карбоксилирования была достигнута за счет более низкого выхода по току ( $< 5\%$  против  $23\%$  в разделенной ячейке) и более длительного времени реакции (48 ч). Метод был применен для карбоксилирования ряда *N*-гетероаренов, включая бипиридины и терпиридины, пиримидины, пиазины, хинолины и др. Некоторые примеры  $C$ –H замещения в положении как  $C^4$ , так и  $C^5$  приведены на схеме 18.

Получены соответствующие никотиновые кислоты с хорошими и отличными выходами с высокой селективностью по положению  $C^5$  (метод А, разделенная ячейка). Условия реакции позволяют использовать широкий спектр прекурсоров с различными функциональными группами, включая тиоэфиры, сложные эфиры, арилфториды, трифторметилловые эфиры, третичные амины, алкены и электрононасыщенные гетероциклы. Кроме

того, 2,3-дизамещенные пиридины дают  $C^5$ -карбоксилированный продукт с высокой селективностью. В условиях неразделенной ячейки (метод В) 2-арилпиридины с различными заместителями дают соответствующие изоникотиновые кислоты с превосходной региоселективностью (схема 18). Кроме того, некоторые 2,6-дизамещенные пиридины, 2-цианопиридин, метилпиколилат и полипиридилы легко взаимодействуют с образованием желаемого продукта  $C^4$ -карбоксилирования в качестве основных региоизомеров. Таким образом, эту реакцию можно использовать как общий метод модификации ценных лигандов в металлическом катализе. Дополнительно расширена область применения реакции на другие *N*-гетероарены с учетом их важности для создания новых эффективных лекарственных средств и новых синтетических материалов. Так, производные 2-фенилпиримидина, хиноксалина и хинолина успешно превращали в

Схема 18



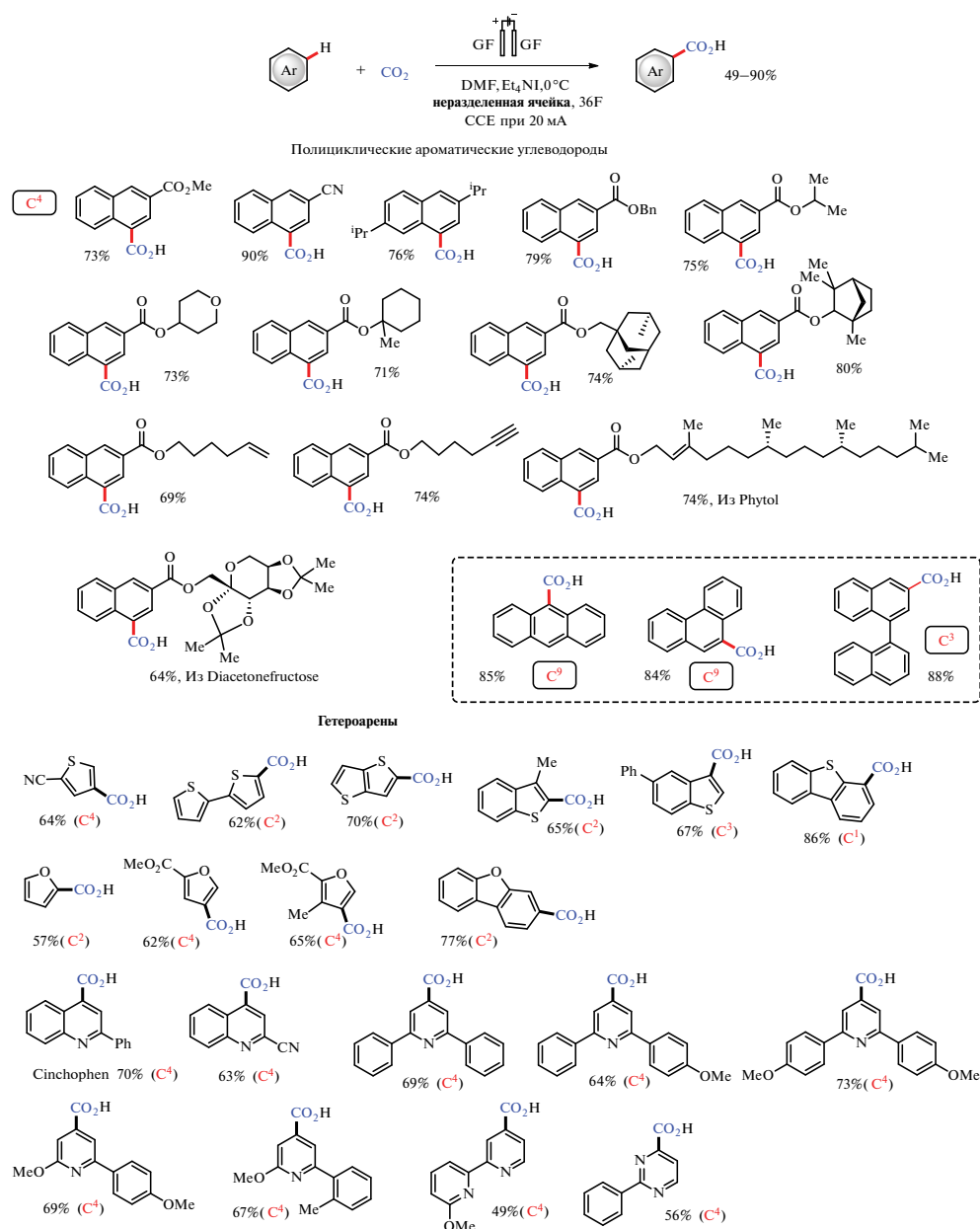
В (с) красные и фиолетовые кружки обозначают основные позиции карбоксилирования с использованием методов А и В соответственно; зеленые кружки обозначают основной сайт карбоксилирования, общий для обоих методов А и В.

соответствующие карбоновые кислоты с высокой региоселективностью (схема 18, *c*). В большинстве случаев наблюдалось переключение селективности в зависимости от конструкции реакционной ячейки: метод А благоприятствовал карбоксилированию в *мета*-положении к атому N, а метод В обеспечивал *орто*- или *пара*-карбоксилирование [52].

Одновременно в литературе [52, 53] описано селективное C–H электрокарбоксилирование неактивированных (гетеро)аренов, включая электронодефицитные нафталины, пиридины, простые фенильные производные и замещенные

хинолины (схема 19). Методика основана на парном электролизе (paired electrolysis), не использует металлы и основания, охватывает широкий диапазон субстратов и также отличается хорошей толерантностью к функциональным группам при атом-экономии. Парный электролиз — это электрохимический синтез, при котором оба электрода в электрохимической ячейке используются в качестве рабочих, и ценные соединения (одно или разные) образуются одновременно в процессе как окисления, так и восстановления. В идеальном случае может быть достигнут 200% выход по току во время парного электросинтеза с использовани-

Схема 19





ем катодного и анодного процессов для получения одного и того же продукта. Парный электросинтез является высокоэффективным атом-экономным, экологически чистым и энергетически выигрышным методом синтеза.

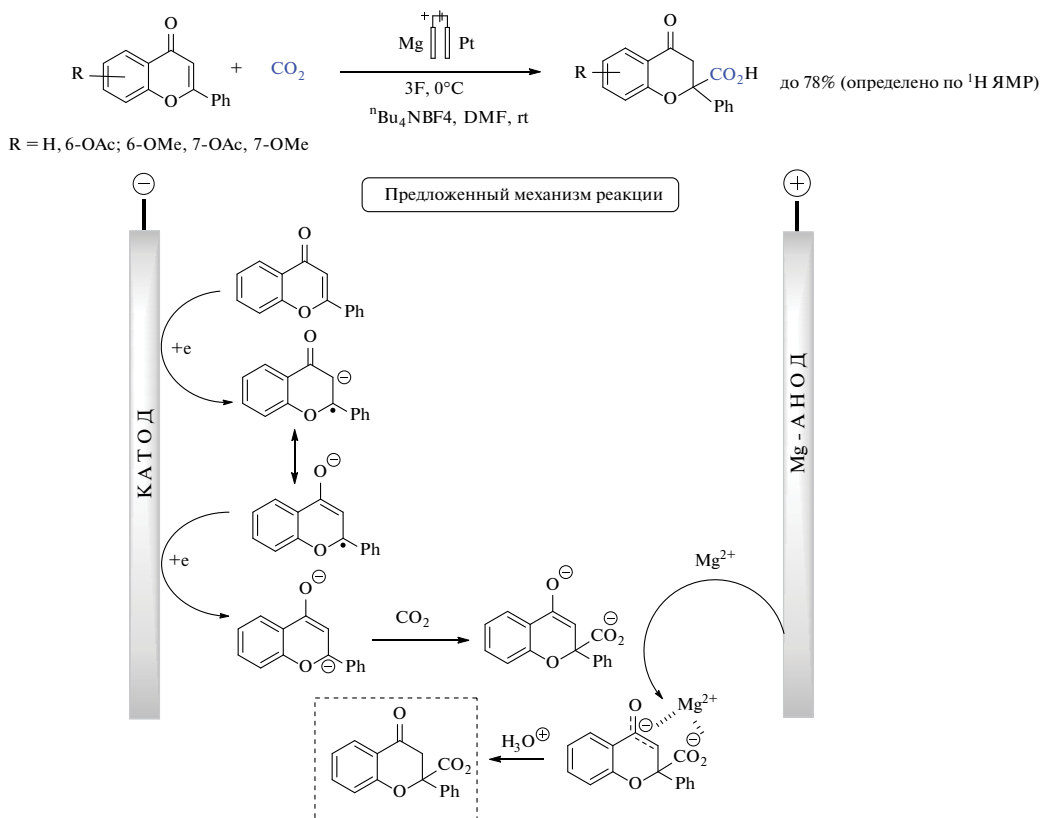
В качестве электродов использовали доступный и дешевый графитовый фетр,  $\text{Et}_4\text{NI}$  в качестве электролита в неразделенной ячейке (то есть без разделения анодного и катодного пространств, без диафрагмы), синтез проводили в гальваностатическом режиме. В данных условиях реакция происходит в положении с более высокой плотностью электронов в кольце, как правило это  $\text{C}^4$ , что было рассчитано с использованием теории функционала плотности (DFT) и в принципе совпадает с расчетами и данными литературы [52]. Ценные арилкарбоновые кислоты были получены из коммерчески доступных исходных материалов, причем методика масштабируется. Исследования механизма реакции показали, что поскольку потенциалы восстановления аренов сильно зависят от их природы и функциональных заместителей, реакция может инициироваться как восстановлением ароматической молекулы, так и в некоторых случаях (для трудно восстанавливаемых субстратов) восстановлением  $\text{CO}_2$  [53]. Возможный механизм предпо-

лагает ключевую роль анодно-генерируемого иода, аналогично описанному в литературе [52]. Метод продемонстрировал высокие хемо- и региоселективности и применим к сложным аренам, включая электронодефицитные нафталины, простые фенильные производные, пиридины и замещенные хинолины.

Карбоновые кислоты флаваноидов играют большую роль в медицинской химии и клинической практике, в том числе в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, используются в качестве гепатопротекторов, противоопухолевых препаратов, поэтому поиск новых методов их синтеза является актуальным. Оказалось, что карбоксилирование флавонов в присутствии диоксида углерода с использованием неразделенного электролизера, оснащенного платиновым катодом и магниевым анодом, при  $0^\circ\text{C}$  протекает селективно с присоединением  $\text{CO}_2$  в положении  $\text{C}^2$  (схема 20) [54].

Флавоны обратимо восстанавливаются при потенциале первого пика примерно  $-2.1\text{ В}$ , а второй пик наблюдается при  $-2.8\text{ В}$  отн.  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  (электрод сравнения), то есть оба переноса электрона, по мнению авторов, происходят легче, чем восстановление  $\text{CO}_2$  (его пиков восстановления на ЦВА

Схема 20



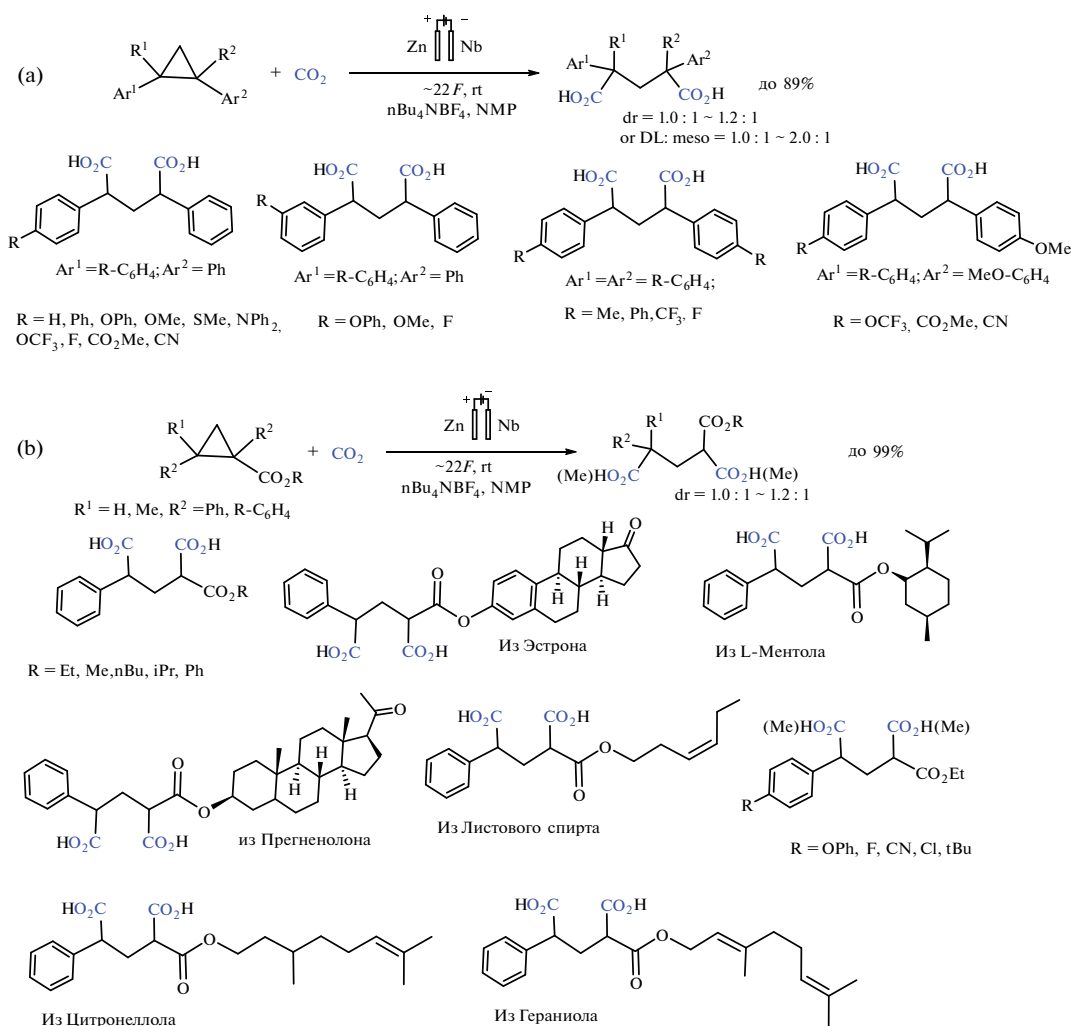
не зафиксировано). Предложенный механизм реакции основан на первоначальном последовательном присоединении 2 электронов флавоном с образованием дианиона, который присоединяет  $\text{CO}_2$  в положении 2, причем ионы  $\text{Mg}^{2+}$  стабилизируют именно этот монокарбоксилированный интермедиат, который после обработки кислотой дает желаемый продукт [54].

Алифатические трех- и четырехчленные циклические структуры в присутствии  $\text{CO}_2$  способны к контролируемому раскрытию и образованию дифункциональных продуктов. Так, структурно разнообразные производные глutarовой и адипиновой кислот были синтезированы из замещенных циклопропанов и циклобутанов с умеренными и высокими выходами (схема 21) [55]. Показано, что ключевыми интермедиатами в этой реакции могут быть анионы-радикалы и карбанионы. Этот про-

цесс отличается высокой атом-экономией, мягкими условиями (1 атм., комнатная температура), хорошей хемоселективностью и толерантностью к функциональным группам, низкой концентрацией электролита и легкой дериватизацией продуктов. Так, проведена полимеризация соответствующих диэфиров с диолами для получения УФ-экранирующего материала с функцией самовосстановления и фторсодержащего полиэфира с хорошими эксплуатационными характеристиками.

На выход сильно влияют плотность тока и материалы катода. Катод из Nb и постоянный ток 15 мА обеспечивают выход дикарбоксилированных продуктов до 89%. Были синтезированы производные некоторых циклопропанов, полученных из природных соединений, таких как эстрон, L-ментол, прегненолон, гераниол, спирт листьев (*цис*-3-гексенол) и цитронеллол (схема 21, *b*).

### Схема 21





На ниобиевом катоде восстановление  $\text{CO}_2$  и циклопропановых производных может происходить одновременно. Присутствие формата и оксалата подтверждает образование  $\text{CO}_2$  анион-радикала. Но и восстановление циклопропанового кольца в отсутствие  $\text{CO}_2$  приводит к раскрытию цикла с образованием возможного анион-радикального интермедиата, способного улавливать  $\text{CO}_2$ . Таким образом, электрохимическое восстановительное дикарбоксилирование одинарных связей  $\text{C}-\text{C}$  в напряженных кольцах с помощью  $\text{CO}_2$  протекает с раскрытием кольца [55].

#### 4. ДЕГАЛОГЕНИРУЮЩЕЕ КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ

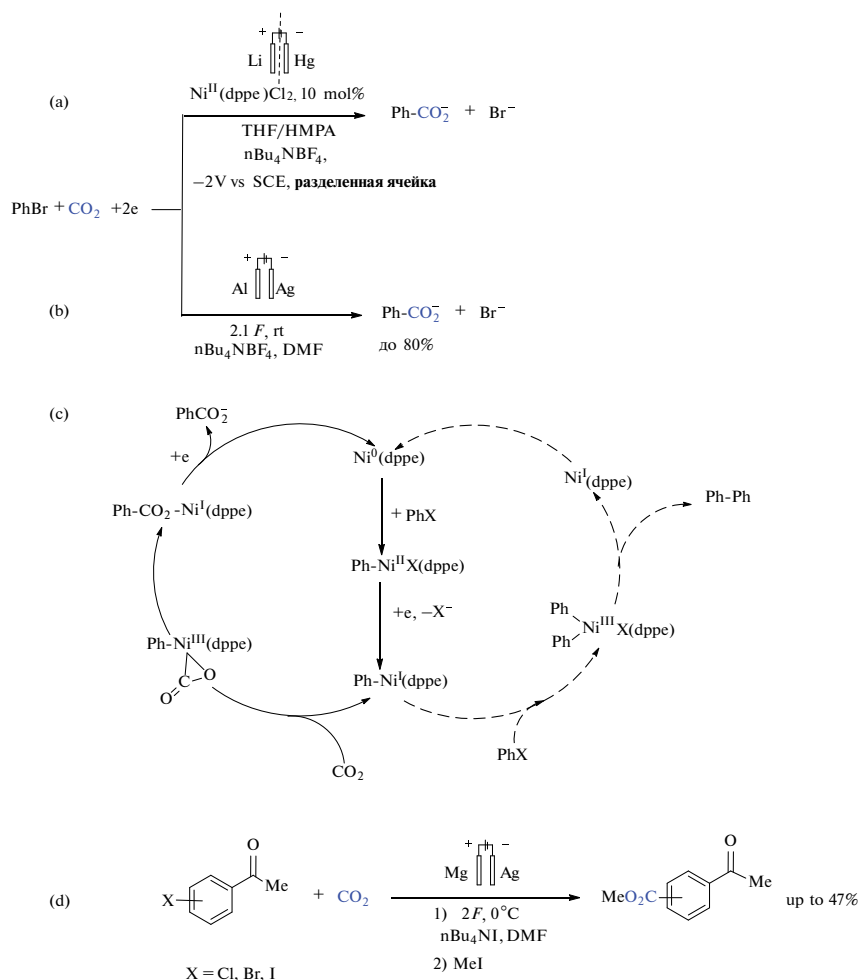
Ароматические кислоты широко используются в производстве пластификаторов, протравителей и консервантов, в медицинской химии и других областях. Среди способов получения бензойных кислот все большее внимание привлекает прямое электрокарбоксилирование арил(псевдо)галогенидов  $\text{CO}_2$ .

Галогениды или псевдогалогениды  $\text{R}-\text{X}$  в восстановительных условиях, как с участием металлокатализаторов, так и без них, как правило, дегалогенируются, образуют радикалы и карбанионы при последовательном присоединении электронов и аниона  $\text{X}^-$ . Карбанион  $\text{R}^-$ , в свою очередь, может захватывать электрофил  $\text{CO}_2$  с образованием желаемых карбоновых кислот. Формально реакция представляет собой замещение галогена на  $\text{CO}_2$ -группу. Хлориды, бромиды и даже фториды являются эффективными прекурсорами.

Первые работы в этой области органической электрохимии появились еще в 90-е годы XX века [56]. В присутствии углекислого газа и каталитических количеств  $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$  электролиз бромбензола приводит к почти количественному выходу бензойной кислоты с незначительным образованием бензола или бифенила (схема 22, а).

Использовали ячейку с разделением анодного и катодного пространства, ртутный катод и анод из

Схема 22



литиевой проволоки, довольно экзотичные с современной точки зрения. Детальные кинетические вольтамперометрические исследования показали, что механизм никель-катализируемого электрокарбоксилирования включает цепную реакцию с участием интермедиатов Ni(0), Ni(I), Ni(II) и Ni(III), очень напоминающую по механизму установленное ранее катализируемое никелем сочетание бромбензола с CO<sub>2</sub> (схема 22, c) [56]. Однако одной из ключевых стадий является взаимодействие сигма-никельорганического комплекса Ph—Ni(I)(dppe) с CO<sub>2</sub>. Окислительное присоединение дает Ph—Ni(III)(CO<sub>2</sub>)(dppe) интермедиат, который затем элиминирует PhCO<sub>2</sub><sup>–</sup>. Тот факт, что присоединение CO<sub>2</sub> к Ph—Ni(I)(dppe) происходит в 100–200 раз быстрее, чем PhBr к этому же интермедиату, объясняет, почему бифенильная цепь полностью распадается, когда диоксид углерода присутствует даже в стехиометрических количествах в реакционной среде. Ключевой скоростью-определяющей стадией является стадия внедрения-перегруппировки Ph—Ni(III)(CO<sub>2</sub>) в PhNi(I)—OC(O)(dppe) интермедиат, который затем элиминирует PhCO<sub>2</sub><sup>–</sup> (схема 22, c).

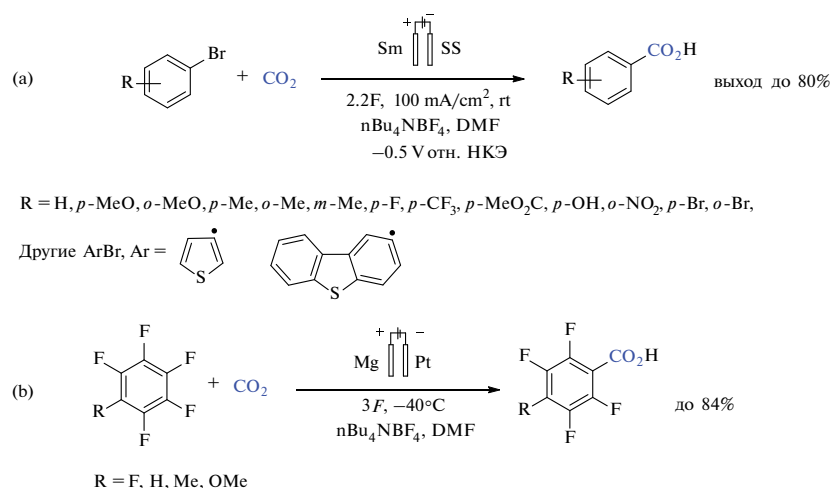
Позднее было обнаружено, что подбор материала электродов позволяет добиться эффективности карбоксилирования R—X без добавок гомогенных катализаторов. Так, реализовано электрокарбоксилирование с выходом 80% в следующих оптимальных условиях: серебряный катод, алюминиевый анод, ДМФА растворитель, гальваностатический режим, неразделенный электролизер (схема 22, b) [57]. В данном случае серебряный катод выступает в роли электрокатализатора, на поверхности которого радикалы Ph<sup>•</sup> восстанавливаются намного

легче, чем PhBr, таким образом мгновенно превращаясь в Ph<sup>–</sup><sub>ads</sub>. Но и PhBr на серебре восстанавливается примерно на 0.5 В легче, чем на стеклоуглероде. Электростатическое отталкивание от катода этого нуклеофила Ph<sup>–</sup><sub>ads</sub> переводит его в раствор, в котором CO<sub>2</sub> является самым сильным электрофилом, по сравнению с примесями воды, протонов и растворителем. Также не исключена реакция Ph<sup>–</sup><sub>ads</sub> с серебром с возможным образованием анионного аддукта фенил—серебро, который может реагировать с электрофилами, такими как CO<sub>2</sub> или H<sub>2</sub>O. Другие растворители давали бензол в качестве преобладающего продукта.

Серебро в качестве катода и электрокатализатора позволяет осуществить электрокарбоксилирование галогенацетофенонов (схема 22, d) [58]. Селективность и выходы электрокарбоксилирования в первую очередь зависят от природы электрода—катода и уменьшаются в следующем порядке Ag > Cu > Ni > нержавеющая сталь (Ss) > Ti, причем потенциалы восстановления субстратов на этих катодах увеличиваются в том же порядке. Выходы продуктов — средние, зависят от природы галогенов и их положения в кольце. Поскольку протекает частичное восстановление C=O группы в CO<sub>2</sub>Me, наиболее высокие выходы наблюдаются у иодпроизводных с наименьшими потенциалами E<sub>red</sub>, самые низкие — у хлорацетофенонов.

Растворимый анод из самария эффективен для электрокарбоксилирования арилгалогенидов с участием CO<sub>2</sub> с получением соответствующих ароматических кислот (схема 23, a) [59]. Предположено, что электрогенерированный при анодном растворении самария Sm(II)X<sub>2</sub> первоначально восстанавливает CO<sub>2</sub> в результате одноэлектронного

Схема 23



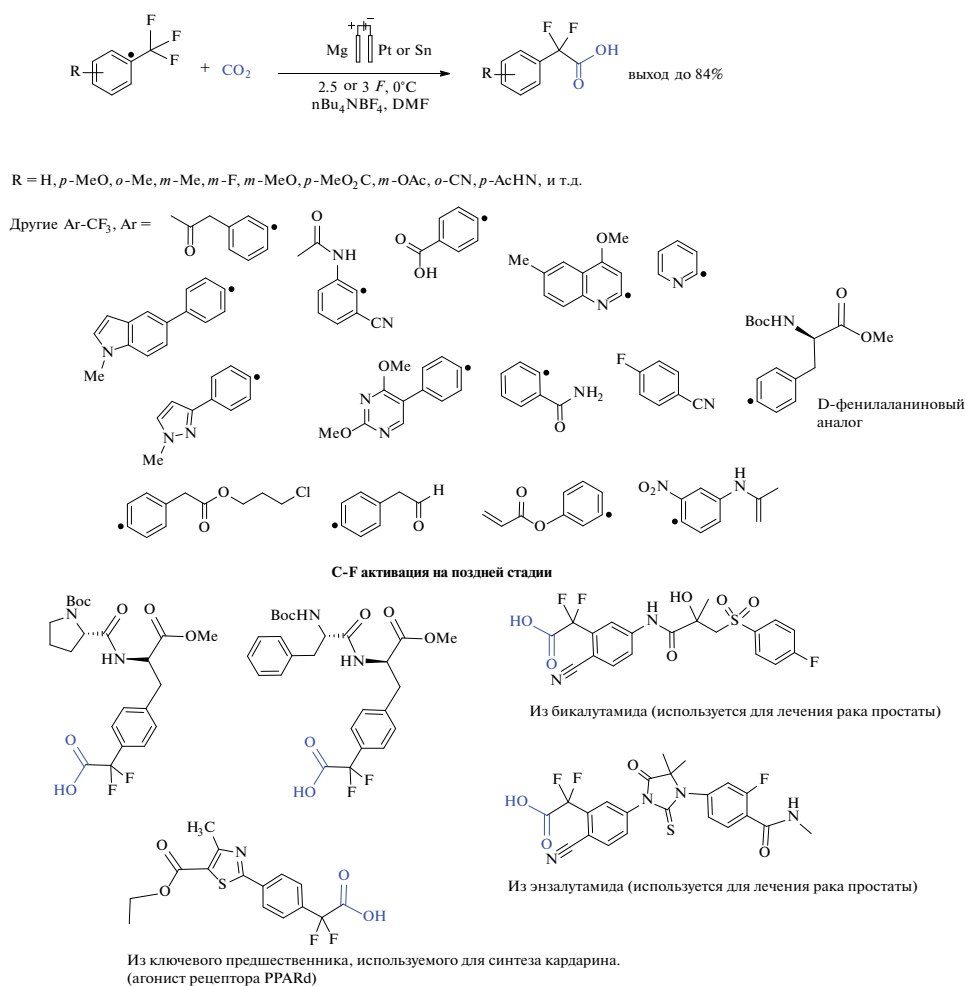
переноса (SET) с образованием активного анион-радикала  $\text{Sm}^{\text{III}}\text{--}[\text{CO}_2]^\cdot$ . Последний достаточно реакционноспособен, чтобы атаковать арилгалогенид по механизму радикального замещения, образуя после обработки соответствующую карбоновую кислоту. В отсутствие арилбромида получается оксалат самария. Радикальный характер механизма реакции подтверждали ингибированием в присутствии TEMPO.

Электролиз полифтораренов в ДМФА в присутствии углекислого газа при  $-40^\circ\text{C}$  при постоянном токе с использованием Pt катода и Mg анода приводит к восстановительному дефторированию и монокарбоксилированию с высокой селективностью (схема 23, б) [60] с получением соответствующих полифторбензойных кислот с выходами от умеренных до хороших. Механизм включает постадийное восстановление перфтораренов до анион-радикала, элиминирующего фторид-ион, и далее до ари-ланиона, присоединяющего  $\text{CO}_2$ .

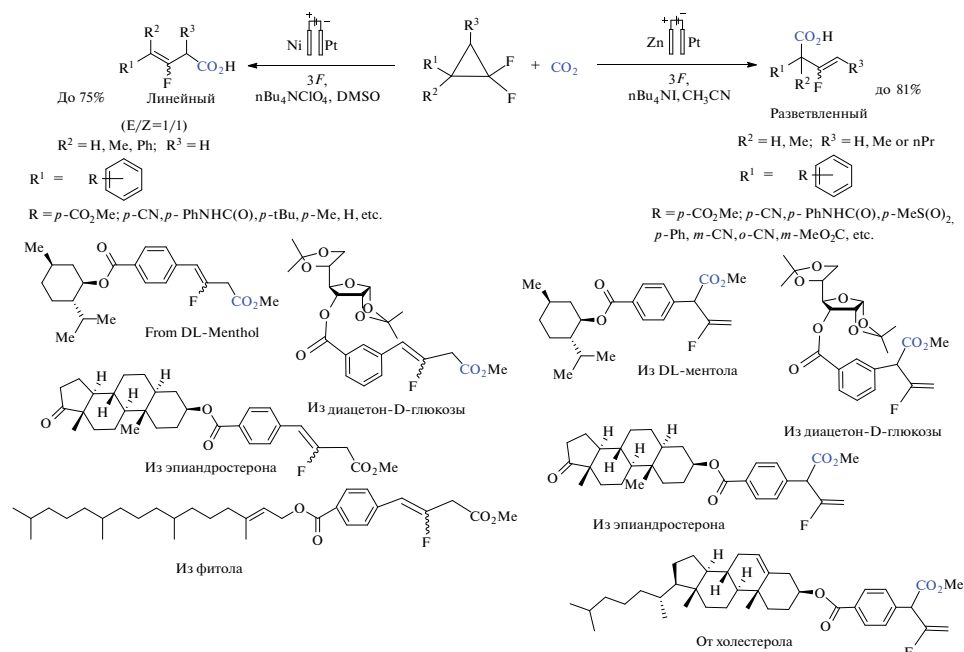
Недавно разработано электрохимическое дефторирование карбоксилирование (e-DFC) трифторметил(гетеро)аренов, а также трифторметилацетатов и -ацетамидов для получения весьма ценных аналогов  $\alpha,\alpha$ -дифторкарбоновой кислоты [61]. Трифторметильные группы превращаются в  $\alpha,\alpha$ -дифторкарбоновые кислоты (схема 24). Эта методика полезна для получения новых фторированных аналогов при разработке лекарственных средств и в агрохимии, поскольку применима к поздним стадиям функционализации сложных молекул, в том числе биологически активных, и обеспечивает быстрый доступ к новым гем-дифторметиленовым аналогам в медицинской химии. Реакция не чувствительна к влаге и воздуху, позволяет осуществлять изотопный обмен для синтеза  $^{18}\text{F}$  радиоактивных меток.

С учетом необходимости в эффективных инструментах модифицирования структуры молекул на поздних стадиях синтеза была изучена возможность использования этой реакции для диверси-

Схема 24



## Схема 25



фикации молекул лекарственных препаратов. Ду-тастерид (аводарт®), который используется для лечения гиперплазии предстательной железы, подвергается региоселективному (5 : 1) дефторизирующему карбоксилированию с выходом 37% (только основной региоизомер) (схема 24). Примечательно, что *N*-метилзащищенный трифторметилацетамидный блок в составе нирмарелвира (Paxlovid®) участвует в селективном *e*-DFC, давая единственный продукт с выходом 41%. Очень дорогой фторсодержащий структурный блок — дифтор-2-фенилэтан-1-ол (1180 \$/г) — получен из трифторбензола (2 \$/г) по реакции *e*-DFC с выходом 62% [61].

Региоселективный синтез монофторированных алкенов из фторалкенилирующих строительных блоков, таких как гем-дифторциклопропаны, представляет собой сложную задачу. Недавно описано региодивергентное дефторизирующее карбоксилирование гем-дифторциклопропанов в электрохимических условиях (*e*-DFC) (схема 25) [62]. Ряд разветвленных и линейных β,γ-ненасыщенных монофторалкенкарбоновых кислот получен с выходами от умеренных до высоких и с исключительной региоселективностью. Методика проста и соответствует принципам “зеленой химии”. В качестве источника C<sub>1</sub> брали атмосферный CO<sub>2</sub> и не использовали переходные металлы. Реакция масштабируется и применима на поздней стадии функционализации сложных соединений. Интересно, что никелевый анод благоприятствует синтезу линейных продуктов, а цинковый — разветвленных.

Во всех случаях использовали электролизер без разделения анодного и катодного пространства, поэтому роль ионов (Ni или Zn), генерируемых в ходе электролиза, существенна, хотя и не очень понятна. Предложенный механизм рассматривает все возможные маршруты — как начинающиеся с восстановления CO<sub>2</sub>, так и с восстановления гем-дифторциклопропана, однако никакие стадии исключить или доказать не удалось [62].

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возросший интерес к связыванию CO<sub>2</sub> и использованию его в качестве доступного сырья для получения разнообразных практически важных молекул приводит к расширению спектра возможных субстратов для карбоксилирования C—H или C—X связей. Реакции винилгалогенидов, кетонов, альдегидов и иминов в литературе описаны ранее [8, 25, 27, 63–65], поэтому не включены в настоящий обзор. Электрохимические трансформации с участием CO<sub>2</sub> развиваются по 2 направлениям. Первое — собственно электрокаталитическое восстановление (CO<sub>2</sub>RR) — служит для получения простых недорогих молекул, которые представляют интерес с точки зрения крупнотоннажной химии (CO, муравьиная, щавелевая кислоты, спирты, метан, этилен, мочевины и т.д.) [5–23, 64, 66]. Второе направление — совместное и/или синхронное восстановление — сочетание CO<sub>2</sub> с органическими субстратами, которое интересно с точки зрения электрокарбоксилирования и получения высоко-

ко ценных продуктов. Для успешной реализации электрокарбоксилирования нужно подавить или уменьшить процессы превращения  $\text{CO}_2$  в  $\text{C}_1$  и  $\text{C}_2$  продукты в результате гидрирования и/или гомосочетания интермедиатов, этого удалось достичь в исследованиях, описанных в обзоре. Абсолютное большинство методик основано на использовании простой неразделенной ячейки, снабженной растворимым (реже – нерастворимым) анодом. Генерируемые в ходе электролиза ионы  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  в растворе выступают в качестве кислот Льюиса и способствуют сочетанию  $\text{CO}_2$  и органического субстрата. Как правило, неразделенная ячейка требует намного большего количества пропущенного электричества, и поэтому выходы по току уменьшаются. Очевидно, что природа катода, на котором восстанавливаются реагенты, играет ключевую роль, часто определяя потенциалы восстановления каждого из них и интермедиатов, механизм реакции, выходы продуктов. Кроме традиционных катодов из платины, графита, для электрокарбоксилирования применяют нержавеющую сталь, олово, серебро, ниобий и другие материалы, которые в каждом случае подбираются экспериментально. Играет роль электрокатализатор, хотя объяснений того или иного выбора с теоретической точки зрения обычно нет, поэтому существует большой простор для дальнейших исследований. Поскольку электрохимические процессы обычно легко масштабируются, в том числе электрокарбоксилирование, можно надеяться на то, что разработки будут реализованы в более крупных масштабах, промышленных или полупромышленных, а также для малотоннажной химии. Преимуществами электрохимических синтезов являются мягкие условия, малоотходность, селективность, а также применимость к функционализации сложных молекул на поздних стадиях синтеза, в том числе биологически активных соединений, перспективных для медицинской химии. Наиболее удачные примеры электрокарбоксилирования осуществлены с учетом принципов “зеленой химии” [67, 68], демонстрируют вклад современных методов синтеза в решение проблемы декарбонизации, а также открывают новые необычные и неожиданные пути превращения участников процесса и способы управления селективностью.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Будникова Юлия Германовна

Budnikova Yulia, ORCID: 0000-0001-9497-4006

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IPCC, 2023: Climate Change 2023: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [Core Writing Team], Eds. H. Lee and J. Romero, IPCC, Geneva, Switzerland, 2023, pp. 35–115. doi 10.59327/IPCC/AR6-9789291691647
2. Chu S., Cui Y., Liu N. *Nat. Mater.* **2017**, *16*, 16–22. doi 10.1038/nmat4834
3. Szulejko J.E., Kumar P., Deep A., Kim K.H. *Atmos. Pollut. Res.* **2017**, *8*, 136–140. doi 10.1016/j.apr.2016.08.002
4. Cuéllar-Franca R.M., Azapagic A. *J. CO<sub>2</sub> Util.* **2015**, *9*, 82–102. doi 10.1016/j.jcou.2014.12.001
5. Wang L., Chen W., Zhang D., Du Y., Amal R., Qiao S., Wu J., Yin Z. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 5310–5349. doi 10.1039/C9CS00163H
6. Wang K., Ma Y., Liu Y., Qiu W., Wang Q., Yang X., Liu M., Qiu X., Li W., Li J. *Green Chem.* **2021**, *23*, 3207–3240. doi 10.1039/d0gc04417b
7. Wang Y., Winter L.R., Chen J.G., Yan B. *Green Chem.* **2021**, *23*, 249–267. doi 10.1039/d0gc03506h
8. Nitopi S., Bertheussen E., Scott S.B., Liu X., Engstfeld A.K., Horch S., Seger B., Stephens I.E.L., Chan K., Hahn C., Nørskov J.K., Jaramillo T.F., Chorkendorff I. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7610–7672. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00705
9. Mena S., Peral J., Guirado G. *Curr. Opin. Electrochem.* **2023**, *42*, 101392. doi 10.1016/j.coelec.2023.101392
10. Zeng J., Castellino M., Fontana M., Sacco A., Monti N.B.D., Chiodoni A., Pirri C.F. *Front. Chem.* **2022**, *10*, 931767. doi 10.3389/fchem.2022.931767
11. Long C., Li X., Guo J., Shi Y., Liu S., Tang Z. *Small Methods* **2019**, *3*, 1800369. doi 10.1002/smt.201800369
12. Daiyan R., Saputera W.H., Massod H., Leverett J., Lu X., Amal R. *Adv. Energy Mater.* **2020**, *10*, 1902106. doi 10.1002/aenm.201902106
13. Ali T., Wang H., Iqbal W., Bashir T., Shah R., Hu Y. *Adv. Sci.* **2023**, *10*, 2205077. doi 10.1002/advs.202205077
14. Lin Z., Han C., O'Connell G.E.P., Lu X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e2023014. doi 10.1002/anie.202301435
15. Максимов А. Л., Белецкая И. П. *Успехи хим.*, **2024**, *93* (1) RCR5101 [Maximov A.L., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Rev.*, **2024**, *93* (1) RCR5101].
16. Yusuf B. A., Yaseen W., Meng S., Xie J., Fapohunda F.O., Nankya R., Muhammad A.I., Xie M., Xu Y. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, *492*, 215273. doi 10.1016/j.ccr.2023.215273
17. Xu L., Trogadas P., Coppens M.-O., *Adv. Energy Mater.* **2023**, *13*, 2302974. doi 10.1002/aenm.202302974

18. Kholin K.V., Khrizanforov M.N., Babaev V.M., Nizameeva G.R., Minzanova S.T., Kadirov M.K., Budnikova Y.H. *Molecules* **2021**, *26*, 5524. doi 10.3390/molecules26185524
19. Ouyang T., Huang S., Wang X.T., Liu Z.Q. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 14024–14035. doi 10.1002/chem.202000692
20. Chen X., Chen J., Alghoraibi N.M., Henckel D.A., Zhang R., Nwabara U.O., Madsen K.E., Kenis P.J.A., Zimmerman S.C., Gewirth A.A. *Nat Catal.* **2020**, *4*, 20–27. doi 10.1038/s41929-020-00547-0
21. Jiao S., Fu X., Zhang L., Zhang L., Ruan S., Zeng Y.-J., Huang H. *Nano Today*. **2021**, *36*, 101028. doi 10.1016/j.nantod.2020.101028
22. Gao D., Ar'an-Ais R.M., Jeon H.S., Roldan Cuenya B. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 198–210. doi 10.1038/s41929-019-0235-5
23. Zhang Y., Guo S.-X., Zhang X., Bond A.M., Zhang J. *Nano Today*. **2020**, *31*, 100835. doi 10.1016/j.nantod.2019.100835
24. Liu Q., Wu L., Jackstell R., Beller M. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5933–5947. doi 10.1038/ncomms6933
25. Artz J., Müller T. E., Thenert K., Kleinekorte J., Meys R., Sternberg A., Bardow A., Leitner W. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 434–504. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00435
26. Pimparkar S., Dalvi A.K., Koodan A., Maiti S., Al-Thabaiti S.A., Mokhtar M., Dutta A., Lee Y.R., Maiti D. *Green Chem.*, **2021**, *23*, 9283–9317. doi 10.1039/d1gc02737a
27. Wang S., Feng T., Wang Y., Qiu Y. *Chem. Asian. J.* **2022**, *17*, 434. doi 10.1002/asia.202200543
28. Younus H.A., Ahmad N., Ni W., Wang X., Al-Abri M., Zhang Y., Verpoort F., Zhang S. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, *493*, 215318. doi 10.1016/j.ccr.2023.215318
29. Wu J., Huang Y., Ye W., Li Y. *Adv. Sci.* **2017**, 1700194. doi 10.1002/advs.201700194
30. Bard A.J., *Standard Potentials in Aqueous Solution*, N.-Y., CRC Press, **1985**. doi 10.1201/9780203738764
31. Lamy E., Nadjo L., Saveant J. M. *J. Electroanal. Chem.* **1977**, *78*, 403–407. doi 10.1016/S0022-0728(77)80143-5
32. Koppenol W.H., Rush J.D. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 4429–4430. doi 10.1021/j100300a045
33. You Y., Kanna W., Takano H., Hayashi H., Maeda S., Mita T. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8, 3685–3695. doi 10.1021/jacs.1c13032
34. Dérien S., Clinet J.-C., Duñach E., Périchon J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2578–2588. doi 10.1002/chin.199331054
35. Senboku H., Komatsu H., Fujimura Y., Tokuda M. *Synlett* **2001**, *3*, 418–420. doi 10.1055/s-2001-11417
36. Wang H., Lin M.-Y., Chen T.-T., Fang H.-J., Lu J.-X. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 913–916. doi 10.1002/cjoc.200790177
37. Kim Y., Park G.D., Balamurugan M., Seo J., Min B.K., Nam K.T., *Adv. Sci.* **2020**, *7*, 1900137. doi 10.1002/advs.201900137
38. Alkayal A., Tabas V., Montanaro S., Wright I.A., Malkov A.V., Buckley B.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1780–1785. doi 10.1021/jacs.9b13305
39. Gao X.-T., Zhang Z., Wang X., Tian J.-S., Xie S.-L., Zhou F., Zhou J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 10414–10420. doi 10.1039/d0sc04091f
40. Dérien S., Clinet J.C., Duñach E., Perichon J. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5235–5248. doi 10.1016/S0040-4020(01)89021-9
41. Steinmann S.N., Michel C., Schwiedernoch R., Wu M., Sautet P. *J. Catalysis*, **2016**, *343*, 240–247. doi 10.1016/j.jcat.2016.01.008
42. Sheta A. M., Mashaly M.A., Said S.B., Elmorsy S.S., Malkov A.V., Buckley B.R. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 9109–9114. doi 10.1039/d0sc03148h
43. Sheta A.M., Alkayal A., Mashaly M.A., Said S.B., Elmorsy S.S., Malkov A.V., Buckley B.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 21832–21837. doi 10.1002/anie.202105490
44. Katayama A., Senboku H., *ChemElectroChem* **2016**, *3*, 2052–2057. doi 10.1002/celec.201600508
45. Yan Y., Li H., Xie F., Lu W., Zhang Z., Jing L., Hana P. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 3830–3836. doi 10.1002/adsc.202300789
46. Dérien S., Dunach E., Perichon J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (22), 8447–8454. doi 10.1021/ja00022a037
47. Li C.-H., Yuan G.-Q., Jiang H.-F. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1685–1689. doi 10.1002/cjoc.201090285
48. Li C.-H., Yuan G.-Q., Qi C.-R., Jiang H.-F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3135–3140. doi 10.1016/j.tet.2013.02.089
49. Katayama A., Senboku H., Hara S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4626–4636. doi 10.1016/j.tet.2016.06.032.
50. Zhang W., Lin S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20661–20670. doi 10.1021/jacs.0c08532
51. Yuan G.-Q., Li L.-G., Jiang H.-F., Qi C.-R., Xie F.-C. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1983–1988. doi 10.1002/cjoc.201090331
52. Sun G.-Q., Yu P., Zhang W., Zhang W., Wang Y., Liao L.-L., Zhang Z., Li L., Lu Z., Yu D.-G., Lin S. *Nature* **2023**, *615*, 67–72. doi 10.1038/s41586-022-05667-0
53. Zhao Z., Liu Y., Wang S., Tang S., Ma D., Zhu Z., Guo C., Qiu Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214710. doi 10.1002/anie.202214710

54. Senboku H., Yamauchi Y., Kobayashi N., Fukui A., Hara S. *Electrochim. Acta* **2012**, *82*, 450–456. doi 10.1016/j.electacta.2012.03.131
55. Liao L.-L., Wang Z.-H., Cao K.-G., Sun G.-Q., Zhang W., Ran C.-K., Li Y., Chen L., Cao G.-M., Yu D.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2062–2068. doi 10.1021/jacs.1c12071
56. Amatore C., Jutand A., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2819–2825. doi 10.1021/ja00008a003
57. Isse A.A., Durante C., Gennaro A. *Electrochem. Commun.* **2011**, *13*, 810–813. doi 10.1016/j.elecom.2011.05.009
58. Wang H., Xu X.-M., Lan Y.-C., Wang H.-M., Lu J.-X. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1140–1143. doi 10.1016/j.tet.2013.12.083
59. Bazzi S., Le Duc G., Schulz E., Gosmini C., Mellah M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8546–8550. doi 10.1039/C9OB01752F
60. Senboku H., Yoneda K., Hara S. *Electrochemistry* **2013**, *81*, 380–382. doi 10.5796/electrochemistry.81.380
61. Mondal S., Sarkar S., Wang J.W., Meanwell M.W. *Green Chem.*, **2023**, *25*, 9075–9079. doi 10.1039/d3gc03387b
62. Zhao B., Pan Z., Pan J., Deng H., Bu X., Ma M., Xue F. *Green Chem.*, **2023**, *25*, 3095–3102. doi 10.1039/d2gc04636a
63. Senboku H. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 2354–2374. doi 10.1002/tcr.202100081
64. Wu J., Huang Y., Ye W., Li Y. *Adv. Sci.* **2017**, *4*, 1700194. doi 10.1002/adv.201700194
65. Chen B.-L., Liu Q.-Z., Wang H., Lu J.-X. *Curr. Org. Chem.* **2023**, *27*, 734–740. doi 10.2174/1385272827666230714145953
66. Khrizanforova V.V., Fayzullin R. R., Kartashov S.V., Morozov V.I., Khrizanforov M.N., Gerasimova T.P., Budnikova Y.H., *Chem. Eur. J.* **2024**, e202400168. doi 10.1002/chem.202400168
67. Zlotin S.G., Egorova K.S., Ananikov V.P., Akulov A.A., Varaksin M.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Bryliakov K.P., Averin A.D., Beletskaya I.P., Dolengovski E.L., Budnikova Yu.H., Sinyashin O.G., Gafurov Z.N., Kantyukov A.O., Yakhvarov D.G., Aksenov A.V., Elinson M.N., Nenajdenko V.G., Chibiryayev A.M., Nesterov N.S., Kozlova E.A., Martyanov O.N., Balova I.A., Sorokoumov V.N., Guk D.A., Beloglazkina E.K., Lemenovskii D.A., Chukicheva I.Yu., Frolova L.L., Izmet'ev E.S., Dvornikova I.A., Popov A.V., Kutchin A.V., Borisova D.M., Kalinina A.A., Muzafarov A.M., Kuchurov I.V., Maximov A.L., Zolotukhina A.V. *Russ. Chem. Rev.* **2023**, *92*, RCR5104. doi 10.59761/RCR5104
68. Budnikova Y.H., Dolengovski E.L., Tarasov M.V., Gryaznova T.V. *J. Solid State Electrochem.* **2024**, *28*, 659–676. doi 10.1007/s10008-023-05507-9

## Electrochemical Carboxylation with CO<sub>2</sub>

Yu. H. Budnikova\*

*A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Kazan, Russia*

*\*e-mail: olefindirector@gmail.com*

Received May 6, 2024; revised October 10, 2024; accepted November 1, 2024

Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) is a widespread, inexpensive, renewable source of C1 carbon and the main component of greenhouse gases, so studies on its efficient conversion into useful products, corresponding to the principles of sustainable development, have received considerable attention in recent years. Electrochemical organic synthesis, as an environmentally friendly, mild and selective synthetic method, is considered an ideal approach to the CO<sub>2</sub> utilization and its use as a reagent. This review summarizes recent advances in the field of electrocarboxylation involving CO<sub>2</sub> as a precursor in reactions of various types, which reveal the great potential of these transformations in the synthesis of “green” organics, with special attention paid to processes at the late-stage of functionalization of complex molecules, promising in pharmaceutical chemistry.

**Keywords:** electrosynthesis, carbon dioxide, electrocarboxylation, carbon-hydrogen bonds, organic halides, unsaturated hydrocarbons



# ЗАМЕЩЕННЫЕ КАРБАМИДЫ И ИХ АНАЛОГИ, СОДЕРЖАЩИЕ КАРКАСНЫЕ ФРАГМЕНТЫ. I. 1-(4-ГИДРОКСИАДАМАНТАН-1-ИЛ)- 3-(ФТОР, ХЛОРФЕНИЛ)МОЧЕВИНЫ

© 2024 г. Д. В. Данилов, В. С. Дьяченко, Д. М. Заправдина, Е. С. Ильина,  
Е. К. Дегтяренко, В. В. Бурмистров\*

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (ВолгГТУ),  
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

\*e-mail: vburmistrov@vstu.ru

Поступила в редакцию 18.04.2024 г.

После доработки 08.05.2024 г.

Принята к публикации 11.05.2024 г.

Реакцией 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(галогенфенил)мочевин с боргидридом натрия синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих в своей структуре 4-гидроксиадамантан-1-ильный радикал, с выходом целевых продуктов 55–87%. Синтезированные мочевины являются потенциальными метаболитами и перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH).

**Ключевые слова:** адамантан, мочевины, гидроксил, метаболит, растворимая эпоксидгидролаза, sEH

DOI: 10.31857/S0514749224120029 EDN: QEWPYU

## ВВЕДЕНИЕ

Данная работа начинает новый цикл статей посвященных ди-, три- и тетразамещенным производным карбамида и является продолжением исследований [1] по модификации каркасного фрагмента в молекулах адамантилсодержащих мочевины. Поли- и гетерофункциональные производные адамантана обладают большим потенциалом и являются перспективными строительными блоками для синтеза мочевины – ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH) [2–5]. Растворимая эпоксидгидролаза человека и млекопитающих является перспективной мишенью для терапии болевых состояний нейропатической этиологии [6].

1,3-Дизамещенные мочевины, содержащие в своем составе гидроксильные группы в узловых и мостиковых положениях адамантана, являются метаболитами и ближайшими структурными аналога-

ми ингибиторов с незамещенным адамантильным фрагментом, которые в свою очередь проявляют высокую ингибирующую активность в отношении растворимой эпоксидгидролазы [7, 8] и 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы [9]. Введение гидроксильных групп в липофильные заместители мочевины приводит к повышению их водорастворимости и, как следствие, биодоступности.

В литературе сведения об адамантилсодержащих мочевинах с 4-гидроксигруппой в каркасе адамантана очень ограничены. На коммерческой основе доступно более 200 соединений, содержащих в основном в положении 3 адамантана гидроксильную группу, тогда как 4-гидроксисодержащий аналог отсутствует. Это, вероятно, связано с препаративной сложностью получения прекурсоров для синтеза мочевины, содержащих 4-гидроксиадамантан-1-ил. Синтез таких соединений заключается, в основном, в получении 3(4)-гидроксиадамантан-1-иламинов и последующем их взаимодействии с карбама-



тами [10]. Основные направления модификации 1,3-дизамещенных мочевин (рис. 1, а) связаны с подбором радикала R [11–13], а также мочевиной группы с получением гидантоинов [14], имидазолидин-2,4,5-трионов [15] и 1,1,3-тризамещенных мочевин [16]. Выбранная нами стратегия заключается в синтезе 4-гидроксиадамант-1-илсодержащих мочевин как потенциальных метаболитов их незамещенных адамант-1-илсодержащих аналогов. Целью работы было получение метаболитов и изучение их ингибирующей активности *in vitro* в сравнении с ингибирующей активностью ранее синтезированных соединений [1, 17] с учетом возможных протекающих биотрансформаций молекул внутри организма.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании предварительной оценки возможности образования метаболитов с помощью онлайн веб-приложения MetaTox 2.0 (<https://www.way2drug.com/metatox>) удалось предсказать возникновение метаболитов синтезированных ранее соединений. Основными метаболическими путями в молекулах адамантилсодержащих мочевин (рис. 1, б) является окисление узловых и мостиковых положений адамантанового фрагмента, что подтверждается практическими результатами получения соответствующих 3(4)-гидроксиада-

мант-1-илсодержащих мочевин в *in vivo* экспериментах [18]. Быстрый *in vivo* метаболизм адамантилсодержащих ингибиторов sEH, содержащих адамантильный фрагмент [19], объясняется легкой доступностью его узловых и мостиковых положений для цитохрома P450 [20].

Дальнейшее исследование полученных потенциальных метаболитов позволит лучше оценить фармакокинетику таких соединений и их биологическую активность в отношении растворимой эпиксидгидролазы.

В продолжение наших работ [21–23] по модификации каркасного фрагмента в молекулах адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевин был осуществлен синтез серии 4-оксоадамантилсодержащих мочевин, являющихся прекурсорами для дальнейших превращений.

Для синтеза прекурсоров **3a–k** нами был получен 1-изоцианатоадамантан-4-он (**2**) из 4-оксоадамантан-1-карбоновой кислоты (**1**) под действием эквимольных количеств дифенилфосфорилида и триэтиламина (схема 1). Полученный изоцианат **2** вводили в реакцию с анилином, а также его фтор- и (или) хлорзамещенными производными [1].

Для получения 4-гидроксиадамант-1-илсодержащих мочевин **4a–k** был разработан одностадийный метод получения (схема 2), заключающийся в восста-

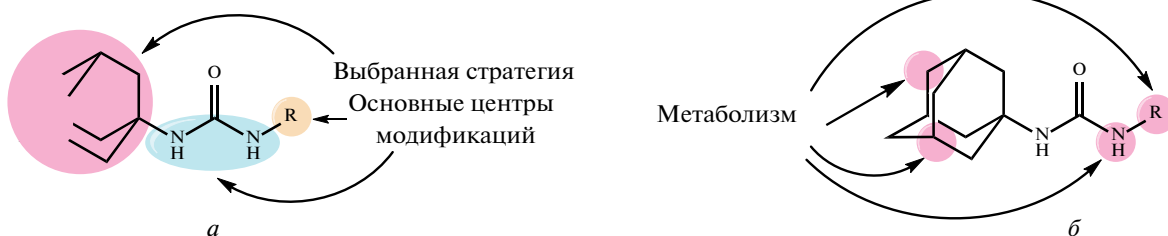
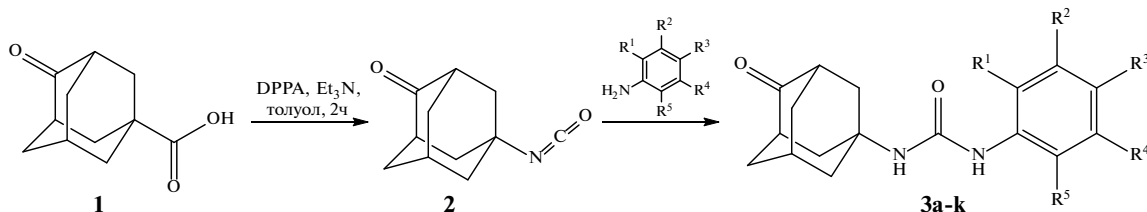


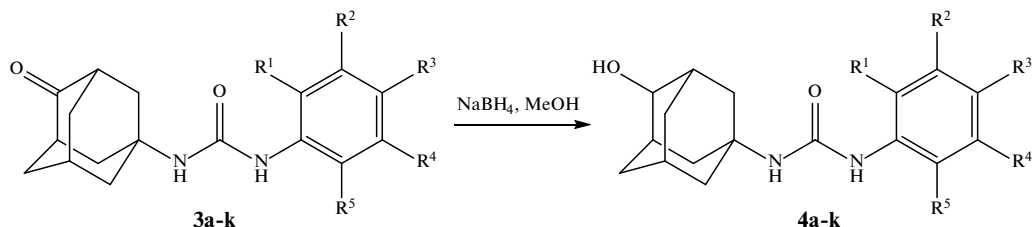
Рис. 1. Основные пути модификации (а) и метаболизма (б) молекул 1,3-дизамещенных мочевин

## Схема 1



$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  (**3a**);  $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^3 = F$  (**3b**);  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = Cl$  (**3c**);  $R^2 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^1 = R^3 = F$  (**3d**);  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^1 = R^5 = F$  (**3e**);  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = R^3 = F$  (**3f**);  $R^2 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^1 = Cl$ ,  $R^3 = F$  (**3g**);  $R^2 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^1 = F$ ,  $R^3 = Cl$  (**3h**);  $R^2 = R^3 = R^5 = H$ ,  $R^1 = F$ ,  $R^4 = Cl$  (**3i**);  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = Cl$ ,  $R^3 = F$  (**3j**);  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = CF_3$  (**3k**).

Схема 2



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$  (**3a**, **4a**);  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{F}$  (**3b**, **4b**);  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Cl}$  (**3c**, **4c**);  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{F}$  (**3d**, **4d**);  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^5 = \text{F}$  (**3e**, **4e**);  $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{F}$  (**3f**, **4f**);  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}^3 = \text{F}$  (**3g**, **4g**);  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{F}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Cl}$  (**3h**, **4h**);  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{F}$ ,  $\text{R}^4 = \text{Cl}$  (**3i**, **4i**);  $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}^3 = \text{F}$  (**3j**, **4j**);  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CF}_3$  (**3k**, **4k**)

новлении соответствующих 4-оксоадамант-1-илсодержащих аналогов **3a–k**. В качестве восстановителя использовали борогидрид натрия, который селективно воздействовал на карбонильную группу в мостиковом положении адамантана. Гидрирование мочевины **3a–k** проходило в среде метанола при мольном соотношении реагентов мочевины– $\text{NaBH}_4$ , равном 1 : 5. Выход составил 55–87%. Температура плавления и водорастворимость синтезированных 1,3-дизамещенных мочевины **4a–k** представлены в таблице.

Структуру полученных соединений подтверждали методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал в области 5.81–6.75 м.д. соответствует протону ближе к адамантильному фрагменту NH-группы, а сигнал в области 8.06–8.61 м.д. – протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом.

Температура плавления мочевины **4a–k** находится в пределах 178–226°C. Температура плавления полученных соединений **4a–k** на 8–114°C выше, чем температура плавления аналогичных соединений **3a–k**, синтезированных на основе 1-изоцианатоадамантана-4 (**2**). Исключением являются мочевины **4h** и **4k**, температура плавления которых ниже на 23 и 19°C соответственно (рис. 2).

По характеру графиков зависимости температуры плавления от структуры мочевины (рис. 2) видно, что появление в молекуле гидроксильных групп и, как следствие, новых межмолекулярных взаимодействий оказывает значительно большее влияние на температуру плавления, нежели структура ароматической части молекулы. Так, если температура плавления мочевины **3a–k** находится в пределах 104–229°C (ширина коридора 125°C), то температура плавления мочевины **4a–k** находится в

значительно более узких пределах 178–226°C (ширина коридора 48°C).

Замена 4-оксогруппы на 4-гидроксигруппу в адамантильном фрагменте 1,3-дизамещенных мочевины изменяет их липофильность, а следовательно, и растворимость в воде. Рассчитанный коэффициент липофильности  $\log P$  для полученных соединений находится в пределах 3.09–3.96, что в среднем на 1.5 единицы ниже, чем для аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантана (4.49–5.14) [17]. Таким образом, введение гидроксигруппы в адамантильный фрагмент будет способствовать повышению водорастворимости соответствующих ингибиторов. Для мочевины **4a–k** измеренная водорастворимость равна 190–780 мкмоль/л. В случае введения в положение 2 и 4 ароматического фрагмента атомов фтора (мочевина **4d**) наблюдается рост значения водорастворимости в 1.5–4 раза. Введение в структуру ароматического фрагмента в положение 2 атома хлора, а в положение 4 атома фтора (мочевина **4g**) приводит к росту водорастворимости в 1.5–3 раза относительно водорастворимости всех полученных мочевины **4a–k**, за исключением мочевины **4d**.

Введение в ароматическое кольцо дополнительно 2 атомов фтора (мочевины **4d** и **4e**) приводит к увеличению водорастворимости в 3–4 раза. Аналогичный эффект достигается при введении дополнительного атома хлора (мочевины **4g–j**), при этом водорастворимость увеличивается в 2–3.5 раза. Для мочевины **4g–j**, структурной особенностью которых является наличие атома хлора и фтора в ароматическом кольце, растворимость находится в пределах 440–660 мкмоль/л. Замещение в этих структурах атома хлора на атом фтора позволяет повысить водорастворимость до 560–780 мкмоль/л (мочевины **4d** и **4e**).

Таблица. Некоторые физико-химические свойства соединений **4a–k**

Соединение	Структура	logP*	Температура плавления, °С	Выход, %	Водорастворимость, мкмоль/л**
<b>4a</b>		3.09	211–212	85	—
<b>4b</b>		3.25	226–227	66	190
<b>4c</b>		3.74	198–199	70	460
<b>4d</b>		3.34	218–219	81	780
<b>4e</b>		3.32	212–213	71	560
<b>4f</b>		3.34	214–215	69	—
<b>4g</b>		3.86	178–179	70	660
<b>4h</b>		3.86	206–207	87	470
<b>4i</b>		3.86	203–204	55	450
<b>4j</b>		3.86	218–219	83	440
<b>4k</b>		3.96	210–211	76	430

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

\*\*Растворимость в воде измеряли в деионизированной воде, содержащей 1% ДМСО, с помощью турбидиметрического анализа.

Наличие 2 атомов галогенов (F и F или F и Cl) в ароматическом кольце мочевины **4d–j** увеличивает их водорастворимость на ~240–590 мкмоль/л относительно водорастворимости монофторзамещенной мочевины **4b**.

Так введение гидроксильной группы в мостиковое положение адамантана **4b** увеличивает его водорастворимость в 4 раза, введение оксогруппы в мостиковое положение соединения **3b** — в 15 раз, по сравнению с водорастворимостью незамещенной адамантилсодержащей мочевины. Растворимость

соединения **4c** составляет 460 мкмоль/л. Водорастворимость аналогичной мочевины **3c**, содержащей 4-оксогруппу, выше и составляет 690 мкмоль/л.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные мочевины **3a–k** были получены по методике из литературы [1]. Метиловый спирт безводный (99,9%, CAS 67-56-1), боргидрид натрия (98%, CAS 16940-66-2) производства фирмы “Sigma-Aldrich” использовали без очистки.

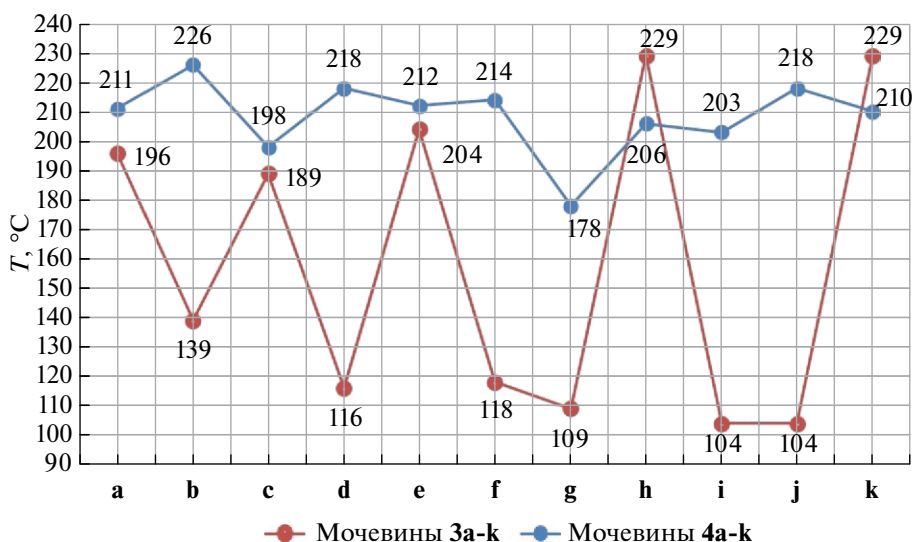


Рис. 2. Температура плавления мочевины 3a–k и 4a–k

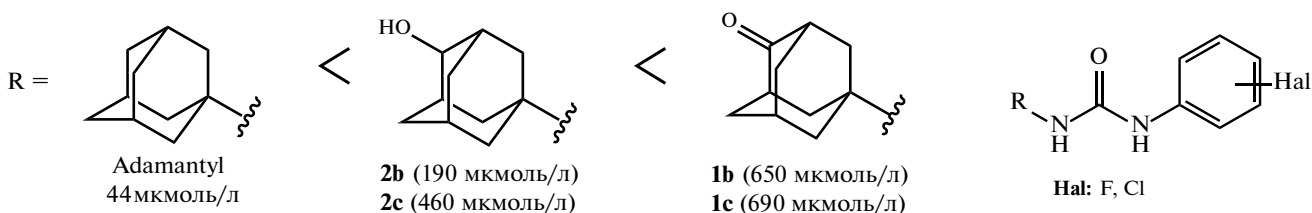


Рис. 3. Сравнение водорастворимости 1-(4-R-адамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил)мочевины

Строение и состав полученных соединений подтверждали методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре “Agilent GC 5975/MSD7820” (Agilent Technologies, США). Использовали капиллярную кварцевую колонку HP-5MS (длина 30 м, диаметр 0.25 мм, толщина слоя 0.5 мкм), газ-носитель — гелий. Программируемый нагрев колонки — от 80 до 280°C, температура испарителя 250°C. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX 300 (Bruker, США) в растворителе  $\text{DMSO}-d_6$ . Спектры ЯМР калибровали по остаточным сигналам растворителя. Элементный анализ выполнен на приборе “PerkinElmer Series II 2400” (PerkinElmer, США).

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(фенил)мочевина (4a).** К 0.25 г (0.88 ммоль) 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(фенил)мочевины (3a) в 15 мл абсолютированного метанола, предварительно охлажденного до  $-10^\circ\text{C}$ , прибавляли 0.17 г (4.5 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Метанол упаривали, к реакционной массе добав-

ляли 20 мл 5%-ной  $\text{HCl}$  и смесь перемешивали в течение 30 мин. Нерастворившийся белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.21 г (84.5%), т.пл. 211–212°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.27–2.19 м (14 H, Ad); 4.59 с (1 H, OH-Ad); 5.86 с (1 H, NH-Ad); 6.87 т (1 H, 4-Ph,  $J$  7.3 Гц); 7.20 т (2 H, 3,5-Ph,  $J$  7.9 Гц); 7.34 д (2 H, 2,6-Ph,  $J$  7.9 Гц); 8.21 с (1 H, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 35.43 (1C, Ad); 39.76 (2C, Ad); 40.32 (1C, Ad); 40.59 (2C, Ad); 40.87 (2C, Ad); 50.02 (1C, Ad); 72.13 (1C, Ad); 117.84 (2C, 2,6-Ph); 121.21 (1C, 4-Ph); 129.05 (2C, 3,5-Ph); 141.09 (1C, 4-Ph); 154.52 (1C, C(O)). Найдено, %: C 71.29; H 7.76; N 9.80.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 71.30; H 7.74; N 9.78.

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил)мочевина (4b).** Получена аналогично соединению 4a из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил)мочевины (3b) и 0.16 г боргидрида натрия. Выход 0.17 г (66%), т.пл. 226–227°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21–2.20 м (14 H, Ad); 4.27 с (1 H, OH-Ad); 5.81 с (1 H, NH-Ad);

6.95–7.10 м (2 Н, 3,5-Ph); 7.27–7.42 м (2 Н, 2,6-Ph); 8.32 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.33 (1C, Ad); 30.20 (2C, Ad); 40.74 (1C, Ad); 41.96 (2C, Ad); 42.86 (2C, Ad); 50.00 (1C, Ad); 71.50 (1C, Ad); 115.50 (2C, 3,5-Ph); 119.24 (2C, 2,6-Ph); 134.48 (1C, 1-Ph); 154.49 (1C, C(O)); 158.64 (1C, 4-Ph). Найдено, %: С 67.08; Н 6.97; N 9.22.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 67.09; Н 6.95; N 9.20.

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(3-хлорфенил)-мочевина (4с).** Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(3-хлорфенил)мочевины (**3с**) и 0.15 г боргидрида натрия. Выход 0.18 г (70%), т.пл. 198–199°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.24–2.25 м (14 Н, Ad); 4.46 с (1 Н, OH-Ad); 5.93 с (1 Н, NH-Ad); 6.86–6.94 м (1 Н, 5-Ph); 7.02–7.10 м (1 Н, 4-Ph); 7.17–7.25 м (1 Н, 6-Ph); 7.61–7.68 м (1 Н, 2-Ph); 8.45 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.18 (1C, Ad); 35.23 (2C, Ad); 35.36 (1C, Ad); 40.61 (2C, Ad); 42.24 (2C, Ad); 49.96 (1C, Ad); 72.04 (1C, Ad); 117.08 (1C, 6-Ph); 120.74 (1C, 2-Ph); 120.81 (1C, 4-Ph); 130.66 (1C, 5-Ph); 133.59 (1C, 3-Ph); 142.64 (1C, 1-Ph); 154.21 (1C, C(O)). Найдено, %: С 63.64; Н 6.63; N 8.75.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 63.65; Н 6.60; N 8.73.

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина (4d).** Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевины (**3d**) и 0.15 г боргидрида натрия. Выход 0.2 г (81%), т.пл. 218–219°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.22–2.17 м (14 Н, Ad); 4.60 с (1 Н, OH-Ad); 6.38 с (1 Н, NH-Ad); 6.87–7.02 м (1 Н, 3-Ph); 7.12–7.28 м (1 Н, 5-Ph); 8.01–8.17 м (1 Н, 6-Ph), 8.08 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.17 (1C, Ad); 30.31 (2C, Ad); 39.11 (1C, Ad); 39.39 (2C, Ad); 40.78 (2C, Ad); 50.11 (1C, Ad); 72.05 (1C, Ad); 103.87 (1C, 3-Ph); 111.17 (1C, 5-Ph); 121.18 (1C, 1-Ph); 125.58 (1C, 6-Ph); 150.10 (1C, C(O)); 153.97 (1C, 4-Ph); 154.10 (1C, 2-Ph). Найдено, %: С 63.33; Н 6.27; N 8.70.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 63.34; Н 6.25; N 8.69.

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевина (4е).** Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевины (**3е**) и 0.15 г боргидрида натрия. Выход 0.18 г (71%), т.пл. 212–213°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.24–2.18 м (14 Н, Ad); 4.32 с (1 Н, OH-Ad); 6.05 с (1 Н, NH-Ad); 7.02–7.12 м (2 Н, 3,5-Ph); 7.16–7.27 м (1 Н, 4-Ph); 7.61 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.26 (1C, Ad);

36.01 (2C, Ad); 36.33 (1C, Ad); 41.12 (2C, Ad); 42.79 (2C, Ad); 50.15 (1C, Ad); 72.26 (1C, Ad); 111.97 (1C, 3,5-Ph); 111.17 (1C, 5-Ph); 116.56 (1C, 1-Ph); 126.31 (1C, 4-Ph); 154.01 (1C, C(O)); 159.83 (2C, 2,6-Ph). Найдено, %: С 63.32; Н 6.28; N 8.71.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 63.34; Н 6.25; N 8.69.

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (4f).** Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)мочевины (**3f**) и 0.15 г боргидрида натрия. Выход 0.17 г (69%), т.пл. 214–215°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.23–2.25 м (14 Н, Ad); 5.23–5.45 м (1 Н, OH-Ad); 5.91 с (1 Н, NH-Ad); 6.94 уш.с (1 Н, 5-Ph); 7.25 д (1 Н, 6-Ph,  $J$  10.7 Гц); 7.61 уш.с (1 Н, 2-Ph); 8.46 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.18 (1C, Ad); 36.00 (2C, Ad); 36.32 (1C, Ad); 42.56 (2C, Ad); 46.53 (2C, Ad); 50.18 (1C, Ad); 72.27 (1C, Ad); 106.61 (1C, 2-Ph); 113.87 (1C, 5-Ph); 117.59 (1C, 6-Ph); 138.27 (1C, 1-Ph); 147.87 (1C, 4-Ph); 151.07 (1C, 3-Ph); 154.29 (1C, C(O)). Найдено, %: С 63.34; Н 6.27; N 8.70.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 63.34; Н 6.25; N 8.69.

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2-хлор-4-фторфенил)мочевина (4g).** Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2-хлор-4-фторфенил)мочевины (**3g**) и 0.14 г боргидрида натрия. Выход 0.18 г (70%), т.пл. 178–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.23–2.24 м (14 Н, Ad); 4.58 м (1 Н, OH-Ad); 6.75 с (1 Н, NH-Ad); 7.06–7.19 м (1 Н, 5-Ph); 7.33–7.43 м (1 Н, 6-Ph); 7.81–7.90 м (1 Н, 3-Ph); 8.06–8.16 м (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.20 (1C, Ad); 33.77 (2C, Ad); 36.01 (1C, Ad); 39.48 (2C, Ad); 42.06 (2C, Ad); 49.85 (1C, Ad); 72.10 (1C, Ad); 114.47 (1C, 5-Ph); 114.83 (1C, 3-Ph); 116.40 (1C, 6-Ph); 122.24 (1C, 2-Ph); 134.08 (1C, 1-Ph); 155.04 (1C, C(O)); 158.20 (1C, 4-Ph). Найдено, %: С 60.26; Н 5.98; N 8.29.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 60.27; Н 5.95; N 8.27.

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-4-хлорфенил)мочевина (4h).** Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-4-хлорфенил)мочевины (**3h**) и 0.14 г боргидрида натрия. Выход 0.22 г (87%), т.пл. 206–207°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.24–2.25 м (14 Н, Ad); 4.60 с (1 Н, OH-Ad); 6.48 с (1 Н, NH-Ad); 7.09–7.20 м (1 Н, 5-Ph); 7.33–7.44 м (1 Н, 6-Ph); 8.10–8.23 м (1 Н, 3-Ph); 8.27 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.59 (1C, Ad); 30.18 (2C, Ad); 30.33 (1C, Ad); 38.10 (2C, Ad); 40.62 (2C, Ad); 46.46 (1C, Ad); 72.07 (1C, Ad); 115.73 (1C, 3-Ph); 120.97 (1C, 5-Ph); 123.15

(1C, 6-Ph); 124.80 (1C, 4-Ph); 128.25 (1C, 1-Ph); 150.15 (1C, 2-Ph); 153.83 (1C, C(O)). Найдено, %: C 60.28; H 5.96; N 8.28.  $C_{17}H_{20}ClFN_2O_2$ . Вычислено, %: C 60.27; H 5.95; N 8.27.

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-5-хлорфенил)мочевина (4i).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-5-хлорфенил)мочевины (**4i**) и 0.14 г боргидрида натрия. Выход 0.14 г (55%), т.пл. 203–204°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.24–2.22 м (14 H, Ad); 4.61 с (1 H, OH-Ad); 6.56 с (1 H, NH-Ad); 6.93 уш.с (1 H, 3,5-Ph); 7.21 с (1 H, 6-Ph); 8.32 с (1 H, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.29 (1C, Ad); 35.77 (2C, Ad); 35.96 (1C, Ad); 36.29 (2C, Ad); 42.14 (2C, Ad); 50.27 (1C, Ad); 72.24 (1C, Ad); 116.49 (1C, 3-Ph); 119.03 (1C, 6-Ph); 120.54 (1C, 4-Ph); 128.61 (1C, 1-Ph); 130.36 (1C, 5-Ph); 153.75 (1C, C(O)); 156.88 (1C, 2-Ph). Найдено, %: C 60.27; H 5.94; N 8.27.  $C_{17}H_{20}ClFN_2O_2$ . Вычислено, %: C 60.27; H 5.95; N 8.27.

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)мочевина (4j).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)мочевины (**3j**) и 0.14 г боргидрида натрия. Выход 0.21 г (83%), т.пл. 218–219°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.25–2.23 м (14 H, Ad); 4.59 с (1 H, OH-Ad); 5.91 с (1 H, NH-Ad); 7.05–7.15 м (1 H, 5-Ph); 7.24 т (1 H, 6-Ph,  $J$  9.1 Гц); 7.70–7.80 м (1 H, 2-Ph); 8.44 с (1 H, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.17 (1C, Ad); 35.93 (2C, Ad); 39.67 (1C, Ad); 40.22 (2C, Ad); 40.78 (2C, Ad); 50.16 (1C, Ad); 72.04 (1C, Ad); 117.01 (1C, 5-Ph); 117.86 (1C, 3-Ph); 118.79 (1C, 2-Ph); 119.43 (1C, 6-Ph); 138.36 (1C, 1-Ph); 150.52 (1C, 4-Ph); 154.28 (1C, C(O)). Найдено, %: C 60.29; H 5.96; N 8.28.  $C_{17}H_{20}ClFN_2O_2$ . Вычислено, %: C 60.27; H 5.95; N 8.27.

**1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(3-трифторметилфенил)мочевина (4k).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(3-трифторметилфенил)мочевины (**3k**) и 0.13 г боргидрида натрия. Выход 0.19 г (76%), т.пл. 210–211°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.26–2.22 м (14H, Ad); 4.60 с (1H, OH-Ad); 5.97 с (1H, NH-Ad); 7.20 д (1H, 5-Ph,  $J$  7.4 Гц); 7.30–7.49 м (1H, 4,6-Ph); 7.98 с (1H, 2-Ph); 8.61 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 35.40 (1C, Ad); 39.19 (2C, Ad); 39.47 (1C, Ad); 39.75 (2C, Ad); 40.86 (2C, Ad); 50.05 (1C, Ad); 72.07 (1C, Ad); 113.68 (1C, 4-Ph); 117.44 (1C, 6-Ph); 121.31 (1C, 2-Ph); 123.04 (1C, CF $_3$ ); 126.56 (1C, 5-Ph); 129.91 (1C, 3-Ph); 141.90

(1C, 1-Ph); 154.31 (1C, C(O)). Найдено, %: C 61.00; H 5.98; N 7.93.  $C_{18}H_{21}F_3N_2O_2$ . Вычислено, %: C 61.01; H 5.97; N 7.91.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в мягких условиях были получены потенциальные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы человека – серия 1-(4-гидроксиадамантан-1-ил)-3-*R*-дизамещенных мочевины **4a–k**. Коэффициент липофильности синтезированных соединений в среднем на 1.5 единицы ниже, чем коэффициент липофильности их аналогов с незамещенным адамантаном. Введение гидроксильной группы в положение 4 увеличивает растворимость соединений по сравнению с растворимостью их незамещенных аналогов, но в ряде случаев растворимость синтезированных соединений ниже, чем исходных мочевины **3a–k**. Кроме того, полученные соединения являются потенциальными метаболитами 1-(адамантан-1-ил)-3-(галогенфенил)мочевины и будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Минобрнауки России в рамках Соглашения № 075-15-2021-689 от 01.09.2021 г.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Владимир Сергеевич Дьяченко,  
ORCID: 0000-0002-6209-7106

Дарья Михайловна Заправдина,  
ORCID: 0000-0002-8654-2382

Екатерина Сергеевна Ильина,  
ORCID: 0009-0005-0475-1113

Егор Кириллович Дегтяренко,  
ORCID: 0000-0002-7337-4885

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*, **2020**, *56*, 870–878. [Danilov D.V., Burmistrov V.V., Rasskazova E.V., Butov G.M., *Russ. J. Org. Chem.*, **2020**, *56*, 983–989]. doi 10.1134/S1070428020060032
2. Butterworth R.F., *Drugs in R&D*, **2021**, *3*, 267–272. doi 10.1007/s40268-021-00351-6
3. Dembitsky V.M., Glorizova T.A., Poroikov V.V., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2020**, *529*, 1225–1241. doi 10.1016/j.bbrc.2020.06.123
4. Dragomanova S., Andonova V., *Pharmacia*, **2023**, *70*, 1057–1066. doi 10.3897/pharmacia.70.e111593
5. Sun C.P., Zhang X.Y., Morisseau C., Hwang S.H., Zhang Z.J., Hammock B.D., Ma X.C., *J. Med. Chem.*, **2020**, *64*, 184–215. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01507
6. Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.H., Eiserich J.P., Hammock B.D., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 9772–9777. doi 10.1073/pnas.0503279102
7. Hammock B.D., Kim I., Morisseau C., Watanabe T., Newman J.W. Пат. 0164951 (**2005**). США.
8. Gless R.D., Anandan S.K., Aavula B.R. Междунар. заявка WO 2008 112022.
9. Soon K.A., Jin A., Nam S.C., Chang K.H., Tae-Jeong K., Kamsa P., Young J.S., Dong-Oh H., Cheol K.H. Пат. 0062797 (**2011**) Корея.
10. Du F., Sun W., Morisseau C., Hammock B.D., Bao X., Liu Q., Wang C., Zhang T., Yang H., Zhou J., Xiao W., Liu Z., Chen G., *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *223*, 113678. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113678
11. Jones P.D., Tsai H.J., Do Z.N., Morisseau C., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 5212–5216. doi 10.1016/j.bmcl.2006.07.009
12. Hwang S.H., Wagner K.M., Morisseau C., Liu J.Y., Dong H., Weeksler A.T., Hammock B.D., *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3037–3050. doi 10.1021/jm2001376
13. Huang S.X., Cao B., Morisseau C., Jin Y., Hammock B.D., Long Y.Q., *Med. Chem. Commun.*, **2012**, *3*, 379–384. doi 10.1039/C2MD00288D
14. Бурмистров В.В., Питушкин Д.А., Васипов В.В., Дьяченко В.С., Бутов Г.М., *ХТС*, **2019**, *55*, 619–622. [Burmistrov V.V., Pitushkin D.A., Vasipov V.V., D'yachenko V.S., Butov G.M., *Chem. Heterocycl. Compd.*, *55*, 619–622.] doi 10.1007/s10593-019-02507-4
15. Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Karlov D., Butov G.M., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, *30*, 126908. doi 10.1016/j.bmcl.2019.126908
16. Burmistrov V., Morisseau C., Danilov D., Harris T.R., Dalinger I., Vatsadze I., Shkineva T., Butov G.M., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 5514–5519. doi 10.1016/j.bmcl.2015.10.066
17. Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М., *ЖОрХ*, **2020**, *56*, 672–678. [Burmistrov V.V., Danilov D.V., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.*, **2020**, *56*, 735–740]. doi 10.1134/S1070428020050024
18. Liu J.Y., Tsai H.J., Morisseau C., Lango J., Hwang S.H., Watanabe T., Kim I.H., Hammock B.D. *Biochem. Pharmacol.*, **2015**, *98*, 718–731. doi 10.1016/j.bcp.2015.10.013
19. Hwang S.H., Weeksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
20. Inceoglu B., Jinks S.L., Ulu A., Hegedus C.M., Georgi K., Schmelzer K.R., Wagner K., Jones P.D., Morisseau C., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2008**, *105*, 18901–18906. doi 10.1073/pnas.0809765105
21. Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Кузнецов Я.П., Дьяченко В.С., Е.В. Рассказова, Бутов Г.М., *ЖОрХ*, **2021**, *57*, 339–351. [Danilov D.V., Burmistrov V.V., Kuznetsov Y.P., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M., *Russ. J. Org. Chem.*, **2021**, *57*, 327–337]. doi 10.1134/S1070428021030027
22. Gladkikh B.P., D'yachenko V.S., Danilov D.V., Matukhina A.K., Burmistrov V.V. Butov G.M., *Russ. J. Org. Chem.*, **2023**, *59*, 2138–2146. doi 10.1134/S1070428023120114
23. Гладких Б.П., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А., *Изв. АН. Сер. хим.*, **2022**, *9*, 1998–2005. [Gladkikh B.P., Danilov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A., *Russ. Chem. Bull.*, **2022**, *71*, 1998–2005. doi 10.1007/s11172-022-3620-1.

# Substituted Ureas and Their Analogues Containing Framework Fragments. I. 1-(4-Hydroxyadamanthane-1-yl)-3-(fluoro, chlorophenyl)ureas

D. V. Danilov, V. S. D'yachenko, D. M. Zapravdina, E. S. Ilyina,  
E. K. Degtyarenko, and V. V. Burmistrov\*

*Volgograd state technical university (VSTU), prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia*

*\*e-mail: vburmistrov@vstu.ru*

Received April 18, 2024; revised May 8, 2024; accepted May 11, 2024

This work begins a new series of articles devoted to di-, tri- and tetra-substituted urea derivatives and is a continuation of research [1] on modification of the framework fragment in molecules of adamantyl-containing ureas. By the reaction of 1-(4-oxoadamant-1-yl)-3-(halophenyl)ureas with sodium borohydride, a series of 1,3-disubstituted ureas containing a 4-hydroxyadamantan-1-yl radical in their structure was synthesized, with a yield of target products of 55–87%. The synthesized ureas are potential metabolites and promising inhibitors of soluble human epoxide hydrolase (sEH).

**Keywords:** adamantane, urea, hydroxyl, metabolite, soluble epoxide hydrolase, sEH



# РЕАКЦИЯ ПРОСТРАНСТВЕННО-СОПРЯЖЕННОГО ХАЛКОНА С ГУАНИДИНОМ В ПРИСУТСТВИИ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА

© 2024 г. И. Г. Мамедов<sup>a, \*</sup>, В. Н. Хрусталева<sup>b, c</sup>

<sup>a</sup>Химический факультет Бакинского государственного университета,  
Азербайджан, Баку, AZ-1148, ул. Х. Халилова, 23

<sup>b</sup>Российский университет Дружба народов (РУДН), Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
<sup>c</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

\*e-mail: bsu.nmrlab@gmail.com

Поступила в редакцию 28.03.2024 г.

После доработки 10.04.2024 г.

Принята к публикации 14.04.2024 г.

Нового соединения 2-амино-5-(4-бромфенил)-5-[5-бром-2-(аллилокси)бензил]-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он синтезировано реакцией (2*E*)-1-(4-бромфенил)-3-[5-бром-2-(аллилокси)фенил]проп-2-ен-1-она с гуанидином в присутствии перекиси водорода водорода. Строение полученного продукта установлено методами спектроскопии ЯМР и РСА. Представлен вероятный механизм реакции.

**Ключевые слова:** халкон, пиримидин, имидазолон, перекись водорода, гуанидин

**DOI:** 10.31857/S0514749224120039 **EDN:** QEWHOТ

## ВВЕДЕНИЕ

Химия халконов — одна из важнейших областей органической химии, занимающаяся синтезом, свойствами и применением гетероциклических систем, а также созданием лекарственных средств. В настоящее время органическая химия значительно продвинулась вперед благодаря разработанным гетероциклическим системам для различных исследовательских и коммерческих целей, особенно в фармацевтической и химической промышленности. Имидазолы представляют собой пятичленные гетероциклические системы, содержащие 2 несмежных атома азота. Соединения, содержащие имидазольное ядро, обладают различными видами биологической активности, такими как противораковая, антиоксидантная, сосудорасширяющая, ангиотензивная, цитотоксическая, противовоспалительная, гербицидная, инсектицидная, антигипертензивная, антибактериальная, противосудорожная, кардиотоническая и т.д. [1–24].

Целью работы были синтез и исследование строения методами ЯМР и рентгенострук-

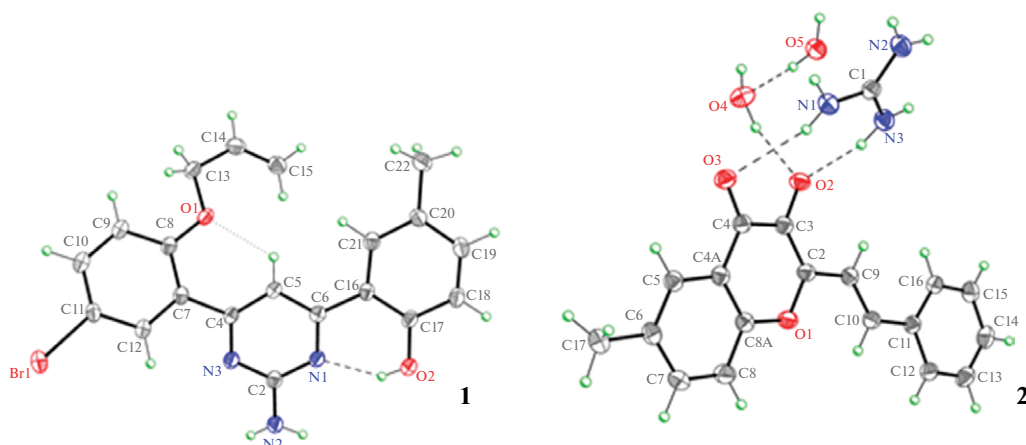
турного анализа (РСА) нового соединения — 2-амино-5-(4-бромфенил)-5-[5-бром-2-(аллилокси)бензил]-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (3).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

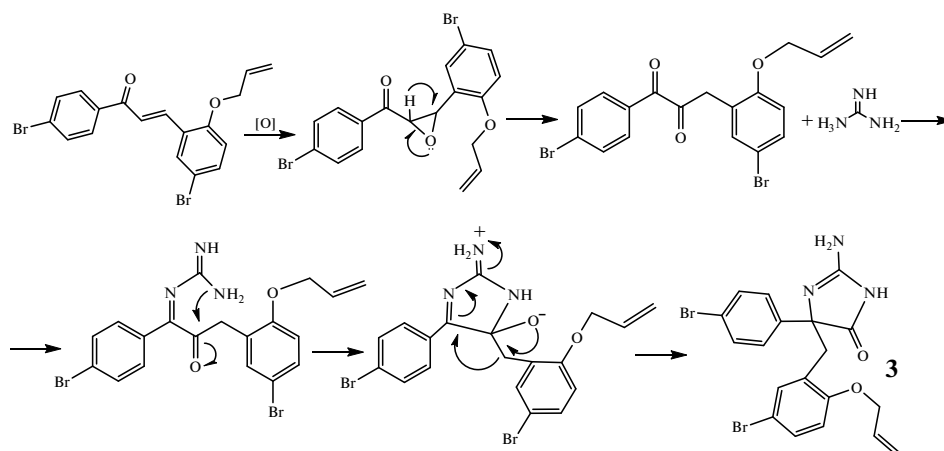
Одним из методов синтеза имидазолонов и пиримидинов является взаимодействие халконов с гуанидином в присутствии перекиси водорода при нагревании в щелочной спиртовой среде. В литературе представлены различные сведения о продуктах реакции — дигидропиримидинах, пиримидинах и имидазолонах [9–24].

Ранее мы сообщили о реакции 2 пространственно-сопряженных халконов (двойные связи в разных положениях А и В) с гуанидином в присутствии пероксида водорода с получением аминопиримидина **1** и гуанидиния флаванола **2** (рис. 1) [24].

В представленной работе нами проведена реакция пространственно-сопряженного (2*E*)-1-(4-бромфенил)-3-[5-бром-2-(аллилокси)фенил]проп-2-ен-1-она с гуанидином в присутствии перекиси водорода в течение 2 ч с получением со-

Рис. 1. Структура молекулы соединений **1** и **2** по данным РСА

## Схема



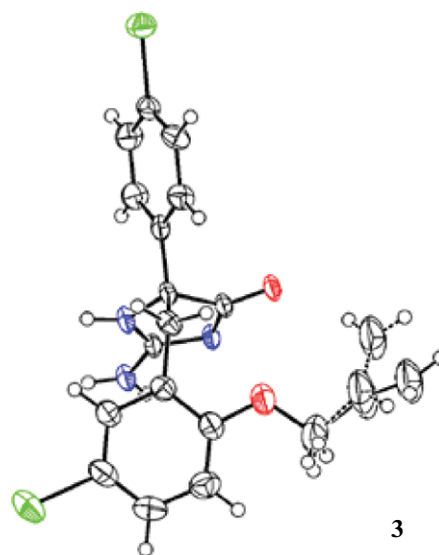
единения **3** (рис. 2). Вероятный механизм реакции представлен на схеме.

Как видно из схемы, промежуточный эпоксид образующийся под действием пероксида водорода превращается в дикетон. Потом в результате атаки обоих атомов азота гуанидина на карбонильные группы дикетона образуется промежуточный пятичленный цикл и в результате перегруппировки 2-аллилокси-5-бромбензильного фрагмента и перераспределения электронной плотности в молекуле образуются соединения **3**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все химические вещества получены из коммерческого источника (Aldrich) и использовались в том виде, в котором были приобретены.

Чистота синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на коммерческих пластинах силикагеля с алюминиевой подложкой (60

Рис. 2. Структура молекулы соединения **3** по данным РСА

F254), пары иода использовали в качестве визуализирующего агента, элюент гексан—этилацетат, 5 : 3. Температура плавления измерена на приборе Stuart SMP30 (Великобритания) без коррекции.

ЯМР эксперименты выполнены на спектрометре ЯМР BRUKER FT (UltraShield TM Magnet, Германия) AVANCE 300 (300.130 МГц для  $^1\text{H}$  и 75.468 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) с блоком-датчиком регулятора температуры BVT 3200 в пробирках объемом 5 мл с использованием программного обеспечения Bruker Standard (TopSpin 3). Химические сдвиги  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  отнесены к внутреннему стандарту тетраметилсилану (ТМС). Экспериментальные параметры спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ : цифровое разрешение 0.23 Гц, SWH = 7530 Гц, TD = 32 К, SI = 16 К, длительность импульса  $90^\circ$  10 мкс, PL1 = 3 dB, ns = 1, ds = 0, d1 = 1с; спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ : цифровое разрешение 0.27 Гц, SWH = 17985 Гц, TD = 64 К, SI = 32 К, длительность импульса  $90^\circ$  = 9 мкс, PL1 = 1,5 dB, ns = 100, ds = 2, d1 = 3с. ДМСО- $d_6$  (99.7%, содержащий 0.3%-ную  $\text{H}_2\text{O}$ ) использовали для раствора имидазолона.

**2-Амино-5-(4-бромфенил)-5-[5-бром-2-(аллилокси)бензил]-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (3).** (2E)-1-(4-Бромфенил)-3-[5-бром-2-(аллилокси)фенил]проп-2-ен-1-он (10 ммоль), гуанидин гидрохлорид (15 ммоль), этанол (30 мл), 50%-ный водный раствор КОН (5 мл) и 30%-ный водный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3.5 мл) перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. После окончания реакции смесь охлаждали льдом. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 3.2 г (67%), т.пл.  $177^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.24 д ( $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  14.9 Гц), 4.49 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.31 д.д. ( $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  10.5 Гц,  $^2J_{\text{HH}}$  16.3 Гц), 6.02 м ( $\text{CH}$ ), 6.86–7.64 м (7H, аром. и 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 69.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 70.1 (C), 111.9 (C, аром.), 114.6 (CH, аром.), 117.6 (CH=), 120.8 (C, аром.), 127.5 (CH, аром.), 128.4 (2CH, аром.), 130.6 (C, аром.), 131.3 (2CH, аром.), 133.6 ( $=\text{CH}_2$ ), 133.1 (CH, аром.), 133.9 (CH, аром.), 137.1 (C, аром.), 156.3 (C–O), 171.3 (C=N), 187.9 (C=O). Найдено, %: C 47.57; H 3.54; Br 33.38; N 8.76.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 47.59; H 3.55; Br 33.40; N 8.77.

Кристаллы соединения **3** погружали в криомасло и закрепляли в нейлоновой петле, а данные по интенсивности сигналов собирали при 100(2) К на дифрактометре Smart Apex II (Германия) с использованием  $\text{Mo K}\alpha$ -излучения ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Программу SHELXTL использовали для сбора данных, индексации отражений и определе-

ния параметров решетки, программу SAINTP — для интегрирования интенсивности отражений и шкалирования программу SADABS — для коррекции поглощения, программу SHELXTL — для определения пространственной группы и структуры, уточнение проводили методом наименьших квадратов по F2. Кристаллическая структура соединения **3** представлена на рис. 2. и депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2343535).  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2$  ( $M_r$  479.16, размеры  $0.15 \times 0.15 \times 0.12 \text{ мм}^3$ ), триклинический:  $a$  9.93089,  $b$  10.93634,  $c$  18.3944;  $\gamma$  99.3837,  $\beta$  91.4113,  $\gamma$  107.7688 град., пространственная группа  $P$ -1,  $Z$  2,  $d_{\text{расч.}}$  1.701  $\text{Mg/m}^3$ ,  $\mu$  5.654  $\text{мм}^{-1}$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новое соединение 2-амино-5-(4-бромфенил)-5-[5-бром-2-(аллилокси)бензил]-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он было получено простым методом в результате взаимодействия пространственно-сопряженного халкона с гуанидином в присутствии дешевой, наиболее эффективной, экологически чистой и легкодоступной перекиси водорода. Строение синтезированного соединения подтверждено методами спектроскопии ЯМР и PCA, состав — элементным анализом.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мамедов Ибрагим Гариб,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5757-9899>

Виктор Николаевич Хрусталеv,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8806-2975>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mamedov I.G., Naghiyev F.N., Maharramov A.M., Uwanguo O., Farewell A., Sunnerhagen P., Erdelyi M. *Mendeleev Commun.*, **2020**, 30, 498–499. doi 10.1016/j.mencom.2020.07.031
2. Mamedov I.G., Khrustalev V.N., Doravotovskii P.V., Naghiyev F.N., Maharramov A.M. *Mendeleev Commun.*, **2019**, 29, 232–233. doi 10.1016/j.mencom.2019.03.040
3. Mamedov I.G., Mamedova Y.V. *Indian J. Chem.*, **2021**, 60B, 283–86.
4. Naghiyev F.N., Mamedov I.G., Khrustalyev V.N., Shixaliyev N.G., Maharramov A.M. *J. Chinese Chem. Soc.*, **2019**, 66 (3), 253–256. doi 10.1002/jccs.201800283

5. Mamedov I.G., Mamedova Y.V. *Russ. J. Org. Chem.*, **2021**, 57 (6), 942–949. doi 10.1134/S1070428021060099
6. Mamedova Y.V., Hasanova A.E., Gasimova Sh.Z., Huseynova R.A., Mamedov I.G. *New Materials, Compd. Applicat.*, **2020**, 4, 16–19.
7. Mamedov I.G., Shikhaliyeva I.M., Mamedova Y.V., Abdurahmanli S.G., Maharramov A.M. *Indian J. Chem.*, **2019**, 58B, 930–934.
8. Khalilov A.N., Cisterna J., Cárdenas A., Tuzun B., Erkan S., Gurbanov A.V., Brito I. *J. Mol. Struct.*, **2024**, 1313, 138652. doi 10.1016/j.molstruc.2024.138652
9. Naghiyev F.N., Pavlov A.V., Khrustalev V.N., Akkurt M., Khalilov A.N., Akobirshoeva A.A., Mamedov I.G.. *Acta Cryst.* **2021**, E77, 930–934. doi 10.1107/S2056989021007994
10. Naghiyev F.N., Tereshina T.A., Khrustalev V.N., Akkurt M., Khalilov A.N., Akobirshoeva A.A., Mamedov I.G.. *Acta Cryst.* **2021**, E77, 512–515. doi 10.1107/S2056989021003625
11. Antonova M.M., Baranov V.V., Kravchenko, A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2015**, 51, 395–420. doi 10.1007/s10593-015-1716-3
12. Keel K.L., Tepe J.J. *Org. Chem. Front.*, **2020**, 7, 3284–3311. doi 10.1039/D0QO00764A
13. Ahmed K., Ramakrishna G., Raju P., Viswanath A., Janaki M.R., Balakishan G., Pal-Bhadra Manika. *Bi-oorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 4865–4869. doi 10.1016/j.bmcl.2010.06.097
14. Janaki R.M., Pushpavalli S.N.C.V.L., Rama K.G., Sarma P., Debasmita M., Ahmed K., Utpal B., Pal Bhadra M. *Canc. Cell Inter.*, **2011**, 11 (11), 1–12. doi 10.1186/1475-2867-11-11
15. Anitha S., Usha R.P., Prameela S.N.J. *Med. Chem. Res.*, **2015**, 24, 851–859. doi 10.1007/s00044-014-1179-6
16. Navin B.P., Hemant R.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, 48 (2), 373–380. doi 10.1002/jhet.588
17. Bassyouni F., Tarek M., Salama A., Ibrahim B., Dine S.S.E., Yassin N., Hassanein A., Moharam M., Abdel-Rehim M. *Molecules*, **2021**, 26, 2370–2390. doi 10.3390/molecules26082370
18. Yang X., Deng M., Zhang X., Wang Y., Song K., Cong R., Meng L., Zhang J. *Chem. Biol. Drug Des.*, **2019**, 94 (6), 2013–2022. doi 10.1111/cbdd.13425
19. El-Sharkawy K.A., AlBratty M.M., Alhazmi H.A. *Brazil. J. Pharm. Sci.*, **2018**, 54 (4), 1–13. doi 10.1590/s2175-97902018000400153
20. Jain K.S., Arya N., Inamdar N.N., Auti P.B., Unawane S.A., Puranik H.H., Sanap M.S., Inamke A.D., Mahale V.J., Prajapati C.S., Shishoo C.J. *Curr. Topics Med. Chem.*, **2016**, 16, 3133–3174. doi 10.2174/1568026616666160609100410
21. Sharma V., Chitranshi N., Agarwal A.K. *Int. J. Med. Chem.*, **2014**, 1–32. doi 10.1155/2014/202784
22. Kumar R., Arora J., Prasad A.K., Islam N., Verma A.K. *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 5624–5631. doi 10.1007/s00044-013-0555-y
23. Samshuddin S., Narayana B., Sarojini B.K., Yathirajan H.S., Raghavendra R. *Pharma Chemica*, **2012**, 4 (4), 1445–1457.
24. Mamedov I.G., Khrustalev V.N. *Russ. J. Org. Chem.*, **2023**, 59 (9), 1637–1640. doi 10.1134/S1070428023090245

## Reaction of Substituted Chalcone with Guanidine in the Presence of Hydrogen Peroxide

I. G. Mamedov<sup>a, \*</sup> and V. N. Khrustalev<sup>b, c</sup>

<sup>a</sup>*Baku State University, ul. Z. Khalilov, 23, Baku, Az-1148 Azerbaijan*

<sup>b</sup>*Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),  
ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia*

<sup>c</sup>*N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia*

<sup>\*</sup>*e-mail: bsu.nmrlab@gmail.com*

Received March 28, 2024; revised April 10, 2024; accepted April 14, 2024

This work reports the synthesis of a new compound **3** as a result of the reaction (2*E*)-1-(4-bromophenyl)-3-[5-bromo-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]prop-2-en-1-one with guanidine in the presence of hydrogen peroxide. The structure of the resulting product was confirmed by NMR spectroscopy and X-ray diffraction. A probable reaction mechanism is presented.

**Keywords:** chalcone, pyrimidine, imidazolone, hydrogen peroxide, guanidine

# МЕТОД СИНТЕЗА 4-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-НИТРОФЕНИЛКАРБОНИЛОВ ИЗ БЕНЗИЛОВЫХ СПИРТОВ

© 2024 г. Д. А. Казанцев<sup>а, \*</sup>, А. А. Денисов<sup>а, b</sup>, А. В. Пестов<sup>а, b</sup>

<sup>а</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза  
им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,  
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20

<sup>b</sup>Уральский Федеральный Университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,  
Институт Естественных Наук и Математики,  
Россия, 620026 Екатеринбург, ул. Куйбышева, 48

\*e-mail: daniil\_kazantsev@mail.ru

Поступила в редакцию 18.04.2024 г.

После доработки 20.05.2024 г.

Принята к публикации 24.05.2024 г.

Разработан метод получения 4-замещенных 3-нитрофенилкарбониллов, основанный на тандемном процессе окисления и нитрования бензиловых спиртов. Предложенный метод является одно-реакторным и позволяет получать целевые соединения с хорошим выходом в мягких условиях с использованием устойчивых коммерчески доступных исходных веществ. Основным требованием к структуре субстрата превращения является наличие в *пара*-положении по отношению к гидроксиметильной группе мезомерного донора.

**Ключевые слова:** нитроокисление, тандемный процесс, 4-хлор-3-нитробензальдегид, 4-бром-3-нитробензальдегид, 4-метил-3-нитробензальдегид, (4-метил-3-нитрофенил)фенилкетон

DOI: 10.31857/S0514749224120047 EDN: AQMXWT

## ВВЕДЕНИЕ

Использование фотолабильных защитных групп значительно упростило управление реакционной способностью нуклеозидов и аминокислот в процессе синтеза биополимеров (РНК, ДНК, белков) на подложке. Это делает возможным применение методов фотолитографии для формирования биосенсорных материалов. Внедрение фотолитографического подхода в процесс создания биочипов (ДНК-, РНК-чипы) позволило упростить технологию и обеспечить возможность кастомизации микроструктуры устройств [1].

Особым образом следует отметить использование безмасочной фотолитографии для формирования биочипов. Данный метод позволяет создавать микроустройства с использованием простого обо-

рудования, но имеет высокие требования к фотохимическим свойствам используемых защитных групп. Они должны обладать хорошей способностью к поглощению ультрафиолетового излучения и обеспечивать высокий квантовый выход в реакциях фотодепротекции. Вместе с этим синтез защитных групп должен осуществляться просто и из доступных материалов. В наибольшей степени для реализации этой задачи подходят производные 2-(2-нитрофенил)пропилоксикарбонила (NPPOC-группы). Так с использованием фотолабильной защитной группы на основе (3-этил-4-нитрофенил)фенилкетона (BzNPPOC) был разработан метод синтеза ДНК-чипа высокой плотности [2].

Значительной сложностью синтеза фотозащитных групп этого класса является формирование ароматического ядра с нужным расположением

заместителей. В литературе описан метод получения (3-этил-4-нитрофенил)фенилкетона и фотолабильной защитной группы (BzNPPOCCl) на его основе из цианистого бензила и *орто*-нитроэтилбензола (схема 1). Несмотря на высокий выход промежуточных соединений в данной схеме синте-

схожих по строению с BzNPPOC, могут быть использованы 4-замещенные 3-нитрофенилкарбонилы (схема 2).

В литературе описаны 2 основных подхода к синтезу 4-замещенных 3-нитрофенилкарбонил:

Схема 1

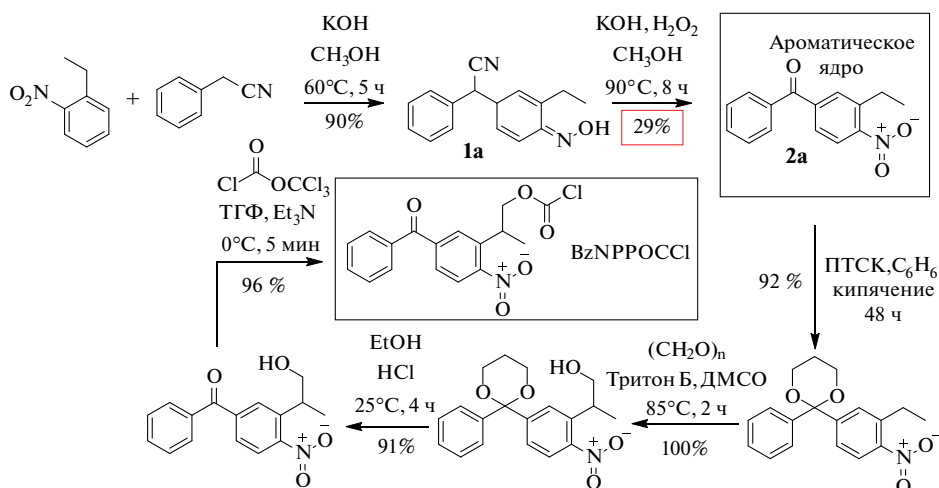
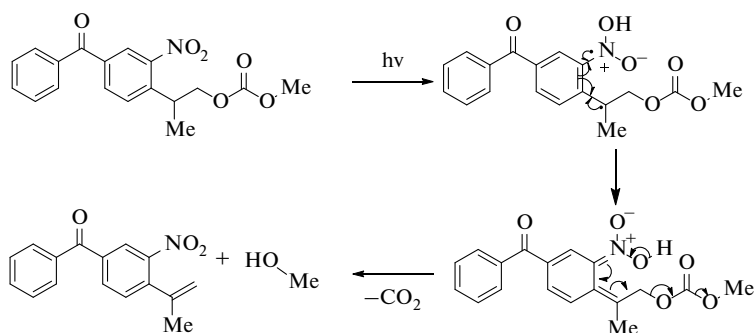


Схема 2

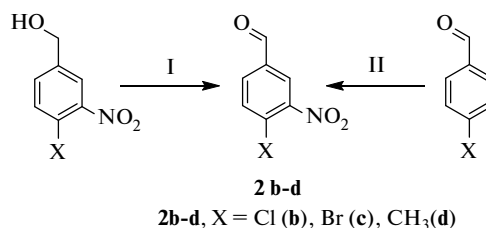


за, использование ее для наработки граммовых количеств фотолабильной защитной группы осложнено низким выходом процесса конверсии оксима **1a** в нитропроизводное **2a** [3].

Основными требованиями к структуре ароматического ядра фотолабильной защитной группы являются расположение нитрогруппы в *орто*-положении по отношению к алкильному фрагменту для обеспечения возможности формирования би-радикала при фотовозбуждении (схема 2) и расположение карбонильного фрагмента в *пара*-положении по отношению к нитрогруппе или алкильному фрагменту [4]. Таким образом, для формирования фотолабильных защитных групп класса NPPOC,

окисление нитропроизводных соответствующих бензиловых спиртов (схема 3, подход I) и нитрование 4-замещенных фенилкарбонил (схема 3, подход II).

Схема 3



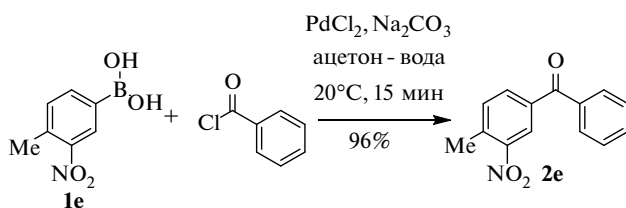
Значительными недостатками обоих подходов являются необходимость осуществления предварительного синтеза промежуточных соединений и сложность выделения целевого продукта (таблица).

**Таблица.** Влияние условий синтеза на выход 4-замещенных 3-нитрофенилкарбониллов при использовании подходов I и II

Подход	Заместитель X	Использованные реагенты, реакция	Выход, %
I	Cl	$\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3/\text{i-PrOH}$ , окисление	71 [5]
		Хлорхромат <i>N</i> -метилморфолина, окисление	98 [6]
	$\text{CH}_3$	$\text{MnO}_2$ , окисление	78 [7]
II	Cl	$\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ , нитрование	97 [8]
	$\text{CH}_3$		55 [9]
	Br	$\text{NaNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ , нитрование	96 [10]

(4-Метил-3-нитрофенил)фенилкетон **2e** получен в результате безлигандной палладий-катализируемой реакции между арилборной кислотой **1e** и бензоилхлоридом (схема 4).

**Схема 4**



Очевидными недостатками метода являются необходимость предварительного синтеза 4-метил-3-нитрофенилборной кислоты и использование дорогого палладиевого катализатора [11].

Возможность использования соединений **2b–e** в синтезе фотолabileльных защитных групп подразумевает необходимость разработки простого и эффективного метода получения этих структур

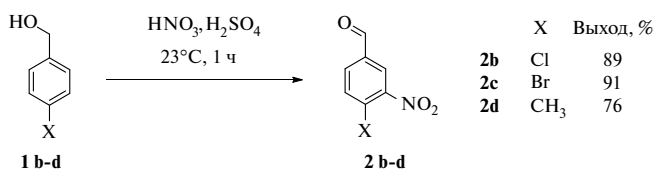
из коммерчески доступных соединений. Целью работы является разработка одностадийного препаративного метода синтеза 4-замещенных 3-нитрофенилкарбониллов из соответствующих 4-замещенных бензиловых спиртов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для осуществления конверсии спиртовых групп в карбонильные часто используют соединения переходных металлов в высоких степенях окисления. Наиболее известными реагентами для этого являются соединения  $\text{Cr(VI)}$ ,  $\text{Mn(IV)}$ ,  $\text{Mn(VII)}$ . Сложность использования этих реагентов заключается в низкой хемоселективности реакции вследствие возможности окисления спиртовой группы до карбоксильной и способности атомов переходных элементов к координации молекул органических соединений, в том числе продуктов реакции — альдегидов и кетонов, что значительно усложняет процесс выделения целевого соединения.

Обработкой 4-замещенных бензиловых спиртов **1b–d** смесью концентрированных растворов азотной и серной кислот в мольном соотношении 1 : 10 : 10 при температуре  $23^\circ\text{C}$  в течение 1 ч удалось получить соответствующие 4-замещенные 3-нитрофенилкарбонилы **2b–d** с хорошим выходом (схема 5).

**Схема 5**



Образование 4-замещенных 3-нитрофенилкарбониллов в условиях реакции может быть объяснено протеканием тандемного процесса окисления и нитрования бензиловых спиртов. В литературе описано окисление гидроксиметильной группы бензиловых спиртов под действием азотной кислоты (схема 6, стадия 1) [12]. Окисляющим агентом в данном процессе является оксид азота(IV). Его молекулой осуществляется атака атома водорода гидроксиметильной группы, формируется радикал бензильного типа. Затем происходит присоединение второй молекулы оксида азота(IV) — амбидентного радикала, приводящее к образованию промежуточного нитропроизводного или бензилнитрита, способных взаимно превращаться друг в друга. Перегруппировка продукта сочетания бензильного радикала с молекулой оксида азота(IV) приводит к формированию карбонильной функциональной группы. Особым образом следует отметить высокую скорость и хемоселективность процесса.



На следующем этапе происходит нитрование сформированного *in situ* 4-замещенного фенолкарбонила (схема 6, стадия 2). Быстрое протекание процесса окисления гидроксиметильной группы в карбонильную на предыдущей стадии создает согласованную ориентацию заместителей для осуществления региоселективного процесса электрофильного замещения в ароматической системе. Нитрогруппа вводится в *мета*-положение по отношению к карбонильной группе (мезомерный акцептор) и в *орто*-положение по отношению к заместителю X (мезомерный донор).

Обработка незамещенного бензильного спирта **1f**, 4-гидроксibenзильного спирта **1g** и 4-аминобензильного спирта **1h** смесью азотной и серной кислот не привела к образованию соответствующих 4-замещенных 3-нитрофенилкарбонил (схема 7).

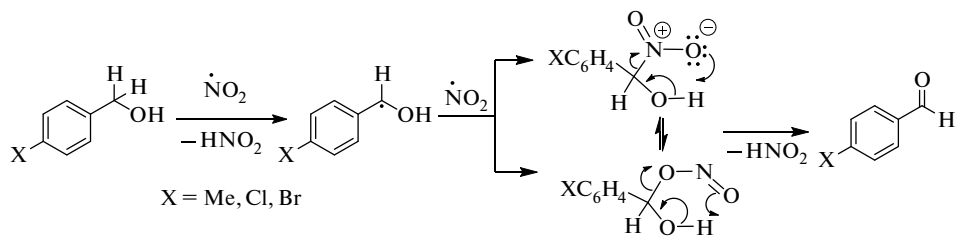
Окисление гидроксиметильной группы бензильного спирта **1f** происходит по свободнорадикальному механизму, скорость-лимитирующей стадией

которого является процесс взаимодействия бензильного радикала с молекулой оксида азота(IV). Для эффективного протекания этого процесса необходимо формирование устойчивого бензильного радикала на этом этапе взаимодействия. В структуре бензильного спирта **1f** нет заместителей, способных увеличивать стабильность соответствующего бензильного радикала. В случае 4-гидроксibenзильного спирта **1g** происходит формирование не-реакционноспособных хиноидных структур. При обработке 4-аминобензильного спирта **1h** смесью кислот происходит протонирование аминогруппы в условиях реакции. Формирование индуктивного акцептора в *пара*-положении по отношению к гидроксиметильной группе приводит к дестабилизации соответствующего бензильного радикала, образование карбонильного производного не происходит.

С целью оценки реакционной способности вторичных бензильных спиртов в tandemном превращении была произведена обработка (*пара*-толил)-фенилметанола **1i** концентрированным раствором

Схема 6

Стадия 1. Окисление гидроксиметильной группы



Стадия 2. Нитрование 4-замещенного бензальдегида

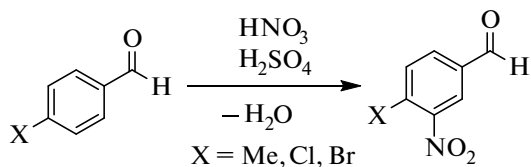


Схема 7

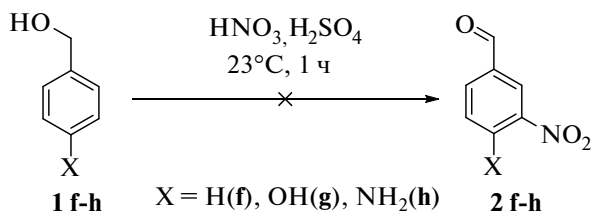
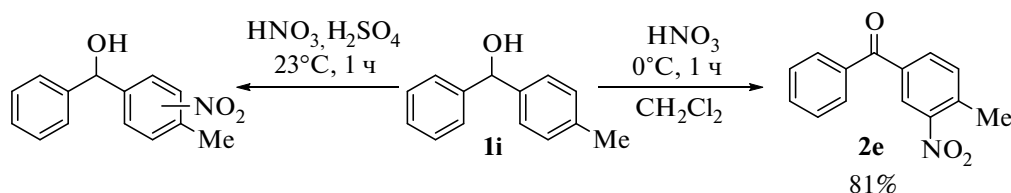


Схема 8



азотной кислоты при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч при мольном соотношении бензиловый спирт– $\text{HNO}_3$  1 : 10. Был получен (4-метил-3-нитрофенил)фенилкетон **2e** (схема 8). Использование смеси концентрированных растворов азотной и серной кислот в случае субстрата **1i** не привело к формированию соответствующего 4-замещенного 3-нитрофенилкарбонила. Это может быть объяснено высокой реакционной способностью 4-моноалкилзамещенных дифенилметанолов в процессе нитрования. При обработке соединения **1i** нитрующей смесью происходит образование нитропроизводных, не вступающих в реакцию окисления (схема 8).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Бензиловый спирт (99%), 4-бромбензиловый спирт (99%), 4-хлорбензиловый спирт (99%), 4-метилбензиловый спирт (99%), 4-гидроксibenзиловый спирт (99 %), 4-аминобензиловый спирт (99%) производства Alfa Aesar использовали без дополнительной очистки. (*para*-Толил)фенилметанол (97%) производства Sigma Aldrich был использован без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker AVANCE-500 (Германия) Химические сдвиги  $^1\text{H}$  измерены от внутреннего стандарта  $\text{SiMe}_4$ , растворитель  $\text{CDCl}_3$ . ИК спектры получены на спектрометре Nicolet 6700 (США) с использованием приставки НПВО с кристаллом алмаза в диапазоне  $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ . Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Perkin Elmer CHN PE 2400 (США).

**Соединения 2b–d. Общая методика.** Смесь 7 мл (97 ммоль) концентрированной азотной кислоты (63%), 5 мл (97 ммоль) концентрированной серной кислоты (98%) и 9.7 ммоль бензинового спирта перемешивали 1 ч при температуре  $23^\circ\text{C}$ . Затем реакционную массу обрабатывали льдом, осадок отфильтровывали и сушили в вакуум-эксикаторе над оксидом фосфора до постоянной массы.

**4-Хлор-3-нитробензальдегид (2b).** Выход 1.60 г (89%, белые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 62^\circ\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.76 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.28 Гц), 8.04 д.д. ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  1.93, 8.25 Гц), 8.37 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  1.95 Гц), 10.04 с ( $1\text{H}$ ,

$\text{CONH}$ ). Найдено, %: С 45.33; Н 2.16; N 7.55; Cl 19.12.  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}_3$ . Вычислено, %: С 45.31; Н 2.17; N 7.55; Cl 19.10.

**4-Бром-3-нитробензальдегид (2c).** Выход 2.03 г (91%, белые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 103^\circ\text{C}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 646, 1035 (C–Br); 1471, 1535 ( $\text{NO}_2$ ); 1564, 1595, 1693 (C–C); 2859, 3043, 3092 (C–H,  $\text{CONH}$ ); 3071 (C–H $_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.95 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.32 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  1.72), 10.04 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{CONH}$ ). Найдено, %: С 36.59; Н 1.74; N 6.10; Br 34.77.  $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrNO}_3$ . Вычислено, %: С 36.55; Н 1.75; N 6.09; Br 34.74.

**4-Метил-3-нитробензальдегид (2d).** Выход 1.22 г (76%, белые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 43^\circ\text{C}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1484, 1519 ( $\text{NO}_2$ ); 1564, 1617, 1704 (C–C); 2851, 2995, 3084 (C–H,  $\text{CONH}$ ); 3383 (C–H $_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.71 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.55 д ( $1\text{H}$ ,  $J$  7.85 Гц), 8.03 д.д. ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  1.60, 7.82 Гц), 8.46 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  1.52 Гц), 10.05 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{CONH}$ ). Найдено, %: С 58.20; Н 4.28; N 8.49.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 58.18; Н 4.27; N 8.48.

**(4-Метил-3-нитрофенил)фенилкетон (2e).** Смесь 7 мл азотной кислоты концентрацией 63 масс. % (97 ммоль) и раствора 1 г (*para*-толил)фенилметанола в 1 мл дихлорметана перемешивали 1 ч при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Затем реакционную массу обрабатывали льдом, осадок отфильтровывали и сушили в вакуум-эксикаторе над оксидом фосфора до постоянной массы. Выход 1.90 г (81%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1446, 1532 ( $\text{NO}_2$ ); 1575, 1604, 1651, 1704 (C–C); 3210, 3291 (C–H $_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.27 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7.46 м ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7.56 м ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7.72 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7.78 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ). Найдено, %: С 69.71; Н 4.60; N 5.80.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 69.70; Н 4.60; N 5.81.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан одностадийный метод синтеза 4-замещенных 3-нитрофенилкарбонилов из бензиловых спиртов, позволяющий получать целевые соединения с хорошим выходом в мягких условиях

без использования сложных процедур выделения. Основным требованием к структуре субстрата превращения является наличие в *para*-положении по отношению к гидроксиметильной группе мезомерного донора. Это необходимо для стабилизации бензильного радикала, являющегося интермедиатом в процессе окисления.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-26-00162)

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Kazantsev Daniil Alekseevich  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8648-3395>

Denisov Alexander Alexandrovich  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4715-8284>

Pestov Alexander Viktorovich  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4270-3041>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pease A.C., Solas D., Sullivan E.J., Cronin M.T., Holmes C.P., Fodor S.P. *Biochemistry*. **1994**, 91 (11), 5022–5026. doi 10.1073/pnas.91.11.5022
2. Kretschy N., Holik A.-K., Somoza V., Stengele K.-P., Somoza M. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (29), 8555–8559.
3. Stengele K.-P. Международная заявка. WO 2012/136604. *C.A.* **2012**, 136604 A1.
4. Klan P., Solomek T., Bochet C.G., Blank A., Givens R., Rubina M., Popik V., Kostikov A., Wirz J. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 119–191. doi 10.1021/cr300177k
5. Grigor'ev E.I., Zhil'tsov O.S. *Russ. J. Org. Chem.*, **1989**, 25 (9), 1963–1967.
6. Chandrappa S., Sadashiva M. P., Rangappa K.S. *Synth. Commun.* **2008**, 38 (15), 2638–2645. doi 10.1080/00397910802219502
7. Somey M. *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34 (10), 4109–4115. doi 10.1248/cpb.34.4109
8. Saaidin A.S., Murai Y., Ishikawa T., Monde K. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 46, 7563–7567. doi 10.1002/ejoc.201901348
9. Flitsch W., Russkamp P., Langer W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 7, 1413–1421. doi 10.1002/chin.198546320
10. Swoboda P., Saf R., Hummel K., Hofer F., Czaputa R. *Macromolecules*. **1995**, 28 (12), 4255–4259. doi 10.1021/ma00116a028
11. Bykov V.V., Korolev D.N., Bumagin N.A. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1631–1632. doi 10.1007/BF02502959
12. Strazzolini P., Runcio A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3, 526–536. doi 10.1002/ejoc.200390090

# Method of Synthesis of 4-Substituted 3-Nitrophenyl Carbonyls from Benzyl Alcohols

Kazantsev D. A.<sup>a,\*</sup>, Denisov A. A.<sup>a,b</sup>, and Pestov A. V.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>*I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IOS UB RAS),  
Sofya Kovalevskaya st., 22/20, Yekaterinburg, 620108 Russia*

<sup>b</sup>*Ural Federal University, The Institute of Natural Sciences and Mathematics,  
Kuibysheva st., 48, Yekaterinburg, 620026 Russia*

*\*e-mail: daniil\_kazantsev@mail.ru*

Received April 18, 2024; revised May 20, 2024; accepted May 24, 2024

A method has been developed for the production of 4-substituted-3-nitrophenyl carbonyls based on the tandem oxidation and nitration process of benzyl alcohols. The proposed method is single-reactor and makes it possible to obtain target compounds with good yield, under mild conditions, using stable commercially available starting substances.

**Keywords:** nitrooxidation, tandem process, 4-chloro-3-nitrobenzaldehyde, 4-bromo-3-nitrobenzaldehyde, 4-methyl-3-nitrobenzaldehyde, (4-methyl-3-nitrophenyl)phenylketon

# СИНТЕЗ БИС{2-[3(4)-(2,5-ДИГИДРО-2,5-ДИОКСО-1H-ПИРРОЛ-1-ИЛ)ФЕНИЛКАРБОНИЛОКСИ]ЭТИЛ}ГЕКСАН-1,6-ДИИЛДИКАРБАМАТОВ

© 2024 г. О. А. Колямшин<sup>a,\*</sup>, Ю. Н. Митрасов<sup>b</sup>, В. А. Данилов<sup>a</sup>

<sup>a</sup> ФГБОУ ВО “Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова”,  
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15

<sup>b</sup> ФГБОУ ВО “Чувашский государственный педагогический  
университет им. И.Я. Яковлева”,  
Россия, 428000 Чебоксары, ул. К. Маркса, 38

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

Поступила в редакцию 22.04.2024 г.

После доработки 10.05.2024 г.

Принята к публикации 12.05.2024 г.

Взаимодействием бис(2-хлорэтил)гексан-1,6-диилдикарбамата с калиевыми солями *m*- и *n*-аминобензойных кислот получены новые бис{2-[3(4)-аминофенилкарбонилокси]этил}гексан-1,6-диилдикарбаматы. Установлено, что они реагируют с малеиновым ангидридом в мольном соотношении 1 : 2 с образованием соответствующих бисмалеимидов, циклизацией которых в кислой среде получены бис[2-(3(4)-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1H-пиррол-1-ил)фенилкарбонилокси)этил]гексан-1,6-диилдикарбаматы. Изучены физические и спектральные свойства синтезированных бисмалеинимидов.

**Ключевые слова:** *m*- и *n*-аминобензойные кислоты, диамины, бисмалеинимиды, уретаны, масс-спектрометрия, ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопия

DOI: 10.31857/S0514749224120059 EDN: AQJQEV

## ВВЕДЕНИЕ

Производные 1H-пиррол-2,5-дионов (малеинимидов) являются ценными синтонами органического синтеза. Благодаря наличию высокоактивной двойной связи для них удастся осуществить присоединение как электрофильных, так и нуклеофильных реагентов, провести реакции Дильса–Альдера, полимеризации и сополимеризации с различными непредельными мономерами [1, 2]. На практике наибольшее значение имеют малеинимидные связующие [1, 3, 4], которые предназначены для изготовления изделий конструкционного, электроизоляционного, триботехнического назначения и т.п., длительно работающих при высоких температурах (220–250°C). Отверждение малеинимидных связующих не сопровождается выделением летучих продуктов, поэтому их используют для изготовления крупногабаритных авиакосмических конструкций. Значительный интерес для получения термостойких

полимеров и сополимеров представляют моно- и бисмалеинимиды на основе *m*- или *n*-аминобензойных кислот [5, 6], их сложных эфиров [7–9] и амидов [10–12].

В настоящее время на основе малеинимидов и фурановых мономеров с использованием реакции Дильса–Альдера разработаны полимерные материалы, способные к самовосстановлению индуцированным ближним инфракрасным или тепловым воздействием [13–16].

Кроме того, ряд малеинимидов обладает флуоресцентными свойствами, что позволяет использовать их в различных областях, включая фотопамять, датчики флуоресценции, оптоэлектронные устройства, органические лазеры, высокочувствительные сенсоры для селективного обнаружения различных химических и биологических соединений, включая биотиолы [17–19].

В свете изложенного весьма актуальными представляются работы как по расширению ассортимента новых производных малеинимидов и полимеров на их основе для получения новых материалов с комплексом заданных ценных свойств, так и по изысканию новых областей применения уже известных соединений с различными функциональными группами в своем составе. В связи с этим целью настоящей работы явилась разработка методов синтеза новых бисмалеинимидов, содержащих в своей структуре сложноэфирную и уретановую группы, для дальнейшего использования в качестве различных, в том числе самовосстанавливающихся полимерных материалов с высокими эксплуатационными характеристиками.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что для синтеза функционально замещенных моно- и бисмалеимидааренкарбоновых кислот используются 2 подхода. Один из них заключается в применении реакций хлорангидридов малеимидосодержащих кислот с нуклеофильными реагентами (спирты и амины) [20, 21], а второй — в алкилировании калиевых солей малеимидобензойных кислот соответствующими моно- и дигалогенидами [21, 22]. К недостаткам этих методов можно отнести труднодоступность исходных малеимидосодержащих кислот. В данном сообщении с целью упрощения процесса получения новых рядов бисмалеинимидов, содержащих в своем составе сложноэфирные и уретановые группы, в качестве исходного галогенида предложено использовать легкодоступный бис(2-хлорэтил)гексан-1,6-диилдикарбамат (**1**), который является продуктом реакции гексаметилендиизоцианата с 2-хлорэтанолом [23]. На основе этого дихлорида взаимодействием с калиевыми солями *m*- и *n*-аминобензойных кислот были синтезированы бис{2-[3(4)-аминофенилкарбонилокси]этил}гексан-1,6-диилдикарбаматы **2a,b**. Процесс проводили в среде диметилформамида (ДМФА) при температуре 130–140°C в присутствии катализатора — триэтилбензиламмония

хлорида (ТЭБАХ). Контроль за ходом реакции и чистотой образующихся соединений осуществляли методом ТСХ. Образующиеся соединения в виде светло-коричневых кристаллов выделяли с высоким выходом (92–97%) осаждением десятикратным количеством воды (схема 1).

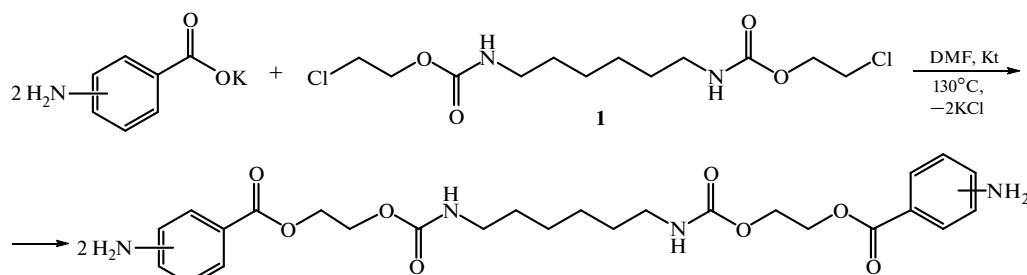
Строение соединений **2a,b** подтверждали методами масс-спектрометрии, ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, а состав — данными элементного анализа. В ИК спектрах содержатся полосы поглощения, характерные для amino-, уретановых и сложноэфирных групп в области 3218–3479 см<sup>-1</sup> (ν<sub>N-H</sub>), 1713, 1691–1683 см<sup>-1</sup> (ν<sub>C=O</sub>), 1260–1257 см<sup>-1</sup> (ν<sub>C-O</sub>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наблюдаются синглеты протонов аминогруппы с δ 5.35–5.95 м.д. и триплеты для протонов уретановых групп NHC(O)O при 7.21–7.19 м.д., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.5 Гц. Ароматические протоны карбамата **2a** проявляются в виде мультиплета в области 6.80–7.19 м.д., а соединения **2b** — в виде 2 дублетов с δ 6.56 и 7.63 м.д., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.7 Гц. В масс-спектрах дикарбаматов **2a,b** имеются пики молекулярного иона с *m/z* 530 (1.6%) и продуктов его фрагментации.

Диамины **2a,b** при комнатной температуре в среде ацетона легко реагируют с малеиновым ангидридом. В результате реакции с высоким выходом (94–96%) были получены бис{2-[3(4)-(3-карбокси-2-оксопропен-2-иламино)фенилкарбонилокси]этил}гексан-1,6-диилдикарбаматы **3a,b** (схема 2).

В ИК спектрах бисмалеимидов **3a,b** имеются полосы поглощения валентных колебаний N–H (3317–3327 см<sup>-1</sup>), C=O (1717–1718, 1685–1687 см<sup>-1</sup>), C–O (1253–1266 см<sup>-1</sup>) и C=C-связей (1629–1626 см<sup>-1</sup>).

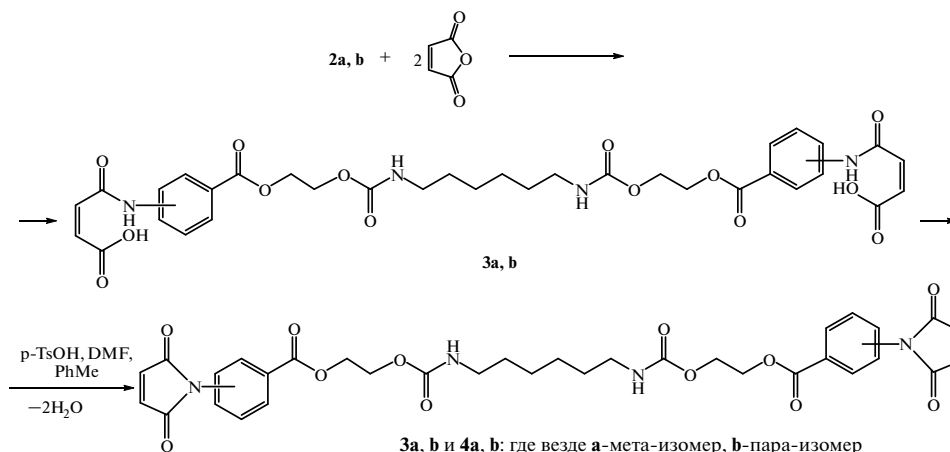
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H протоны двойной связи амидов **3a,b** проявляются в виде 2 дублетов при 6.33 и 6.47–6.49 м.д. Величина <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 12.0 Гц указывает на *цис*-положение протонов при двойной связи. Протоны уретановой группы NHC(O)O дают триплеты в области 7.19–7.22 м.д. с <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.6 Гц, а протоны

Схема 1



**2a, b:** где везде **a**-*мета*-изомер, **b**-*пара*-изомер

Схема 2



амидных и карбоксильных групп проявляются в виде синглетов при 10.55–10.62 и 12.90–12.85 м.д. соответственно.

Диамиды **3a,b** легко подвергаются внутримолекулярной циклизации при нагревании в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в среде растворителя, состоящего из смеси ДМФА и толуола, с одновременной азеотропной отгонкой выделяющейся воды. В результате реакции с выходами 91–97% синтезированы бис[2-(3(4)-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1*H*-пиррол-1-ил)фенилкарбонилокси)этил]гексан-1,6-диилдикарбаматы **4a,b** (схема 2).

Строение бисмалеинимидов **4a,b** подтверждено данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров. Так, в ИК спектрах имеются полосы поглощения валентных колебаний N–H (3308–3325  $\text{см}^{-1}$ ), C=O (1712–1714, 1680–1690  $\text{см}^{-1}$ ) и C–O (1257–1263  $\text{см}^{-1}$ ) связей. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  протоны малеинимидного кольца проявляются в виде характерного синглета с  $\delta$  7.22 м.д., на который накладываются сигналы протонов уретановой группы NHС(О)О при 7.19–7.22 м.д. Для фениленовых протонов характерны мультиплет при 7.65–7.94 м.д. (имид **4a**) и дублеты с  $\delta$  7.54 и 8.06 м.д. с  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц (имид **4b**).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на ИК-Фурье спектрофотометре “ФСМ 1202” (Россия) в вазелиновом масле, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на спектрометре Bruker DRX500 (500.13 МГц) (Bruker Corporation, Германия) в  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт – тетраметилсилан, масс-спектры – на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, США). Анализ методом ТСХ проводили на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-В, подвижная

фаза – 1,4-диоксан (для диамидов **3a,b** – ДМФА – этанол в объемном соотношении 1 : 4), проявитель – пары иода. Элементный анализ осуществляли на анализаторе фирмы Perkin Elmer 2400 CHN (Perkin Elmer Instruments, США). Температуры плавления определяли капиллярным методом. Использовали коммерческие продукты, растворители очищали перегонкой.

Исходные реагенты: толуол (ООО “Лукойл-Пермнефтеоргсинтез”, Россия), *m*-аминобензойная кислота, *n*-аминобензойная кислота, малеиновый ангидрид, гексаметилендиизоцианат (Covestro, Германия), 2-хлорэтанол (Экос-1, Россия), ТЭБАХ (Вектон, Россия), 1,4-диоксан (Экос-1, Россия), ДМФА (Экос-1, Россия).

**Бис(2-хлорэтил)гексан-1,6-диилдикарбамат (1)** получали согласно [23] с теми же количествами исходных веществ. Выход 80.98 г (82%), бесцветный кристаллический порошок, т.пл. 110–111°C (перекристаллизовывали дважды из бензола).

**Бис[2-(3-аминофенилкарбонилокси)этил]гексан-1,6-диилдикарбамат (2a).** Смесь 17.5 г (0.1 моль) 3-аминобензоата калия, 16.46 г (0.05 моль) бис(2-хлорэтил)гексан-1,6-диилдикарбамата (**1**), 0.2 г ТЭБАХ и 50 мл ДМФА перемешивали при температуре 125–135°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу перемешивали с 500 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 10 раз по 10 мл воды, сушили на воздухе. Выход 24.21 г (92%), бежевый порошок, т.пл. 94–96°C (перекристаллизовывали дважды из изопропилового спирта (ИПС)).  $R_f$  0.58. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3429, 3338, 3218 (N–H), 1713, 1691 (C=O), 1260 (C–O–C), 751, 679 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.20 уш.с (4H,

2CH<sub>2</sub>), 1.33 с (4H, 2CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.82 Гц), 2.94 к (4H, 2CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.47 Гц), 4.25 м [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)NH], 4.37 м [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)], 5.35 с (4H, 2NH<sub>2</sub>), 6.80 д (2H, 2H<sub>ар</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.88 Гц), 7.10 м и 7.18 с (6H<sub>ар</sub>), 7.21 т (2H, 2NHCO, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.5 Гц). Найдено, %: С 58.95; Н 6.60; N 10.36. C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 58.86; Н 6.46; N 10.56.

**Бис[2-(4-аминофенилкарбонилокси)этил]гексан-1,6-диилдикарбамат (2b)** получали аналогично вышеописанному с теми же загрузками исходных веществ. Выход 25.73 г (97%), светло-коричневый порошок, т.пл. 119–121°C (перекристаллизовывали дважды из ИПС). R<sub>f</sub> 0.65. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3479, 3362, 3218 (N–H), 1683 (C=O), 1257 (C–O–C), 1600, 843 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.20 уш.с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.35 т (4H, 2CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.82 Гц), 2.94 к (4H, 2CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.44 Гц), 4.23 м [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)NH], 4.29 м [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)], 5.95 с (4H, 2NH<sub>2</sub>), 6.56 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.7 Гц), 7.19 т (2H, 2NHCO, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.5 Гц), 7.63 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.7 Гц). Масс-спектр, m/z (I<sub>омп</sub>, %): 530 (1.60) [M]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 58.73; Н 6.54; N 10.45. C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 58.86; Н 6.46; N 10.56.

**Бис[2-[3-(3-карбокси-2-оксопропен-2-иламино)фенилкарбонилокси]этил]гексан-1,6-диилдикарбамат (3a)**. К суспензии 13.26 г (0.025 моль) диамина **2a** в 40 мл ацетона прибавляли раствор 4.9 г (0.05 моль) малеинового ангидрида в 10 мл ацетона. Выдерживали при комнатной температуре в течение 3 ч, осадок отфильтровывали, промывали 4 раза по 4 мл ацетона, сушили на воздухе. Выход 17.1 г (94%), светло-коричневый порошок, т.пл. 150–152 °С (ацетон). R<sub>f</sub> 0.82. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3317 (N–H), 1718, 1685 (C=O), 1626 (CH=CH), 1266 (C–O–C), 3050, 754 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.19 с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.34 с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.93 к (4H, 2CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.44 Гц), 4.28 м [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)NH], 4.44 м [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)], 6.33 д и 6.47 д (4H, 2CH=CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 12.0 Гц), 7.22 т (2H, 2NHCO, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.6 Гц), 7.48 т (2H<sub>ар</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.94 Гц), 7.67 д (2H<sub>ар</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.18 Гц), 7.89 д (2H<sub>ар</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.6 Гц), 8.26 с (2H, 2H<sub>ар</sub>), 10.55 с (2H, 2NHCO), 12.90 с (2H, 2COOH). Найдено, %: С 56.15; Н 5.40; N 7.56. C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub>. Вычислено, %: С 56.20; Н 5.27; N 7.71.

**Бис[2-[4-(3-карбокси-2-оксопропен-2-иламино)фенилкарбонилокси]этил]гексан-1,6-диилдикарбамат (3b)**. Получали аналогично вышеописанному с теми же загрузками исходных веществ. Выход 17.44 г (96%), светлый желтовато-коричневый порошок, т.пл. 170–172°C. R<sub>f</sub> 0.79. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3327 (N–H), 1717, 1687 (C=O), 1629 (CH=CH), 1253 (C–O–C), 3040, 848 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,

δ, м.д.: 1.20 с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.32 с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.94 к (4H, 2CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.12 Гц), 4.27 м [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)NH], 4.40 м [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)], 6.33 д, 6.49 д (4H, 2CH=CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 12.0 Гц), 7.19 м (2H, 2NHCO), 7.76 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.6 Гц), 7.93 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.66 Гц), 10.62 с (2H, 2NHCO), 12.85 с (2H, 2COOH). Найдено, %: С 56.12; Н 5.20; N 7.52. C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub>. Вычислено, %: С 56.20; Н 5.27; N 7.71.

**Бис[2-[3-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1*H*-пиррол-1-ил)фенилкарбонилокси]этил]гексан-1,6-диилдикарбамат (4a)**. Смесь 14.52 г (0.02 моль) диамида **3a**, 0.3 г *п*-толуолсульфокислоты, 30 мл ДМФА и 60 мл толуола кипятили с насадкой Дина–Старка до прекращения отделения воды в течение 3 ч. Растворители отгоняли на водяной бане в вакууме водоструйного насоса. Остаток перемешивали с 300 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали 10 раз по 10 мл воды, сушили на воздухе. Выход 12.6 г (91%), коричневый порошок, т.пл. 105–108°C. R<sub>f</sub> 0.46. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3325 (N–H), 1712, 1690 (C=O), 1263 (C–O–C), 3086, 753, 698 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.18 уш.с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.32 уш.с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.92 к (4H, 2CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.05 Гц), 4.28 с [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)NH], 4.45 м [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.19 Гц], 7.22 с (6H, 2CH=CH, 2NHCO), 7.65 д и 7.94 м (8H, 2C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Найдено, %: С 59.15; Н 4.70; N 8.36. C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>. Вычислено, %: С 59.13; Н 4.96; N 8.11.

**Бис[2-[4-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1*H*-пиррол-1-ил)фенилкарбонилокси]этил]гексан-1,6-диилдикарбамат (4b)** получали аналогично с теми же загрузками исходных веществ. Выход 13.40 г (97%), светлый желто-коричневый порошок, т.пл. 118–120°C (перекристаллизовывали дважды из этилового спирта). R<sub>f</sub> 0.49.

ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3308 (N–H), 1714, 1680 (C=O), 1257 (C–O), 1592, 826 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.19 уш.с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.34 с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.93 к (4H, 2CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.01 Гц), 4.29 с [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)NH], 4.45 уш.с [4H, 2CH<sub>2</sub>OC(O)], 7.19 уш.с (6H, 2CH=CH, 2NHCO), 7.22 с (4H, 2CH=CH), 7.54 д и 8.06 д (8H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.6 Гц). Найдено, %: С 59.35; Н 5.01; N 8.23. C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>. Вычислено, %: С 59.13; Н 4.96; N 8.11.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований разработан метод синтеза неизвестных ранее бис[2-(3(4)-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1*H*-пиррол-1-ил)фенилкарбонилокси)этил]гексан-1,6-диилдикарбаматов с 2 сложноэфирными и 2 уретано-



выми (карбаматными) группами в своем составе. Молекулярное строение и химическая структура полученных соединений доказаны с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, включающих масс-спектрометрию, ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопию, элементный анализ. Полученные бисмалеинимиды с сложноэфирными и уретановыми группами в своем составе могут найти применение в качестве высокоэффективных компонентов широкого спектра полимерных материалов, в том числе обладающих функцией самовосстановления.

### 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>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлин Ю.А. *Термостойчивые 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. Iredale R.J., Ward C., Hamerton I. *Progress Polymer Sci.* **2017**, *69*, 1–21. doi 10.1016/j.progpolymsci.2016.12.002
4. Zhang L., Chen P., Gao M., Na L., Xiong X. and Fan Sh. *Desig. Monomers Polymers.* **2014**, *17* (7), 637–646. doi 10.1080/15685551.2014.907618
5. Liu Y., He M., Zhang D., Zhao Q., Li Y., Qin Sh., Yu J., *Materials.* **2018**, *11*, 2330. doi 10.3390/ma11112330
6. Zhao Q., Zhan Y.-K., Liu Y.-F., He M., Gong Y.-J. *Polymer Sci. Ser. B.* **2020**, *62* (4), 368–374. doi 10.1134/S1560090420040119
7. Jeemol P.A., Mathew S., Nair C.P. Reghunadhan. *J. Polymer Res.* **2020**, *27*, 300. doi 10.1007/s10965-020-02197-z
8. 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
9. Gaina V., Gaina C. *Designed Monomers Polymers* (Taylor and Francis Ltd Publ.) **2007**, *10* (1), 91–104.
10. Sava M. *Designed Monomers Polymers.* **2013**, *16* (1), 14–24. doi 10.1080/15685551.2012.705485
11. Fache B., Meouche W., Pham Q.T., Milano J.C. *J. Adhesion Adhesives.* **2013**, *42*, 51–59. doi 10.1016/j.ijadhadh.2012.12.002
12. 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
13. Yang Sh., Du X., Deng Sh., Qiu J., Du Z., Cheng X., Wang H. *Chem. Engineer. J.* **2020**, *398*, 125654. doi 10.1016/j.cej.2020.125654
14. Yang Sh., Wang Sh., Du X., Du Z., Cheng X., Wang H. *Chem. Engineer. J.* **2020**, *391*, 23544. doi 10.1016/j.cej.2019.123544
15. Aizpurua J., Martin L., Formoso E., González A., Irusta L. *Progress in Org. Coatings.* **2019**, *130*, 31–43. doi 10.1016/j.porgcoat.2019.01.008
16. Lindenmeyer K.M., Johnson R.D., Miller K.M. *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 5321. doi 10.1039/d0py00016g
17. Zhu J., Hu X., Yang B., Liu B. *Sensors Actuators: B. Chem.* **2019**, *282*, 743–749. doi 10.1016/j.snb.2018.11.136
18. Liu T., Huo F., Yin C., Li J., Chao J., Zhang Y. *Dyes Pigments.* **2016**, *128*, 209–214. doi 10.1016/j.dyepig.2015.12.031
19. Song L., Sun X.-D., Ge Y., Yao Y.-H., Shen J., Zhang W.-B., Qian J.-H. *Chinese Chem. Lett.* **2016**, *27*, 1776–1780. doi 10.1016/j.cclet.2016.05.007
20. Колямшин О.А., Кузьмин М.В., Игнатьев В.А., Рогожина Л.Г., Кольцов Н.И. *ЖОХ.* **2015**, *51*, 917–918. [Kolyamshin O.A., Kuz'min M.V., Ignat'ev V.A., Rogozhina L.G., Kol'tsov N.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 901–902]. doi 10.1134/S1070428015060159
21. Колямшин О.А., Данилов В.А., Игнатьев В.А., Кузьмин М.В. *ЖОХ.* **2019**, *55*, 1717–1721. [Kolyamshin O.A., Danilov V.A., Ignat'ev V.A., Kuzmin M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1686–1689]. doi 10.1134/S1070428019110071
22. Колямшин О.А., Митрасов Ю.Н., Данилов В.А., Авруйская А.А. *ЖОХ.* **2019**, *9*, 1321–1326. [Kolyamshin O.A., Mitrasov Yu.N., Danilov V.A., Avruiskay A.A. *Russ. J. General Chem.* **2019**, *89*, 1740–1743]. doi 10.1134/S1070363219090020
23. Колямшин О.А., Митрасов Ю.Н., Данилов В.А., Кузьмин М.В., Иванова К.Ю. *ЖОХ.* **2023**, *59*, 486–491. [Kolyamshin O.A., Mitrasov Yu.N., Danilov V.A., Kuz'min M.V., Ivanova K.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, *59*, 606–610]. doi 10.1134/S1070428023040073

# Synthesis of Bis{2-[3(4)-(2,5- dihydro-2,5-dioxo-1H-pyrrol-1-ethyl}hexane-1,6-carbonyloxy]dihydrocarbamates

O. A. Kolyamshin<sup>a, \*</sup>, Yu. N. Mitrasov<sup>b</sup>, and V. A. Danilov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>FGBOU VO "Chuvashskij gosudarstvennyj universitet imeni I.N. Ul'yanova",  
Moskovskij pr., 15, Cheboksary, 428015 Russia

<sup>b</sup>FGBOU VO "Chuvashskij gosudarstvennyj pedagogicheskij universitet im. I.Ya. Yakovleva",  
ul. K. Marksa, 38, Cheboksary, 428000 Russia

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

Received April 22, 2024; revised May 10, 2024; accepted May 12, 2024

By the interaction of bis-(2-chloroethyl)hexane-1,6-diyldicarbamate with potassium salts of *m*- and *p*-aminobenzoic acids, new bis{2-[3(4)-aminophenylcarbonyloxy]ethyl} were obtained hexane-1,6-diyldicarbamates. It was found that they react with maleic anhydride in a molar ratio of 1 : 2 to form the corresponding bis-maleamides, by cyclization of which bis were obtained in an acidic medium-[2-(3(4)-(2,5-dihydro-2,5-dioxo-1H-pyrrol-1-yl)phenylcarbonyloxy)ethyl]hexane-1,6-diyldicarbamates. The physical and spectral properties of synthesized bismaleinimides have been studied.

**Keywords:** *m*- and *p*-aminobenzoic acids, diamines, bismaleinimides, urethanes, mass spectrometry, IR and NMR <sup>1</sup>H spectroscopy

# СИНТЕЗ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 5,7-БИС(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,3,4,4а,5-ГЕКСА- ГИДРО-13H-БЕНЗИМИДАЗО[2,1-*j*]ХИНОЛИНА

© 2024 г. Л. Н. Харченко, К. В. Маслов, О. Ю. Слабко\*

Дальневосточный федеральный университет,  
Россия, 690922 Владивосток, о. Русский, Университетский пр., L901

\*e-mail: slabko.oyu@dyfu.ru

Поступила в редакцию 26.04.2024 г.

После доработки 15.05.2024 г.

Принята к публикации 18.05.2024 г.

1,5-Дикетон, полученный реакцией 4,4'-диметоксихалкона с циклогексаном, взаимодействует с *o*-фенилендиамином, давая 5,7-бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-13H-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин. Изучены реакции окисления и окислительного сочетания с некоторыми первичными аминами и бензоилацетонитрилом, в результате образуются гетероциклические *n*-хиноидные соединения.

**Ключевые слова:** пиридо[1,2-*a*]бензимидазолы, бензимидазо[2,1-*j*]хинолины, 4,4'-диметоксихалкон, хинонимины, окислительное сочетание, метиленхинонимины

DOI: 10.31857/S0514749224120066 EDN: AQBDFP

## ВВЕДЕНИЕ

Полициклические пиридо[1,2-*a*]бензимидазолы, относящиеся к гетероциклическим соединениям с узловым атомом азота, вызывают интерес благодаря своей биологической активности, прежде всего потому, что являются биоизостерными аналогами азотистых нуклеиновых оснований. Кроме того, некоторые соединения данного гетероциклического ряда проявляют противоопухолевую, противовоспалительную, антибактериальную, фунгицидную, иммуномодулирующую и анксиолитическую активность [1]. Поэтому функционализация представителей этого ряда может привести к получению новых биологически активных производных. Целью данной работы являлось получение нового соединения данного гетероциклического ряда и его функционализация с помощью реакций окисления и окислительного сочетания.

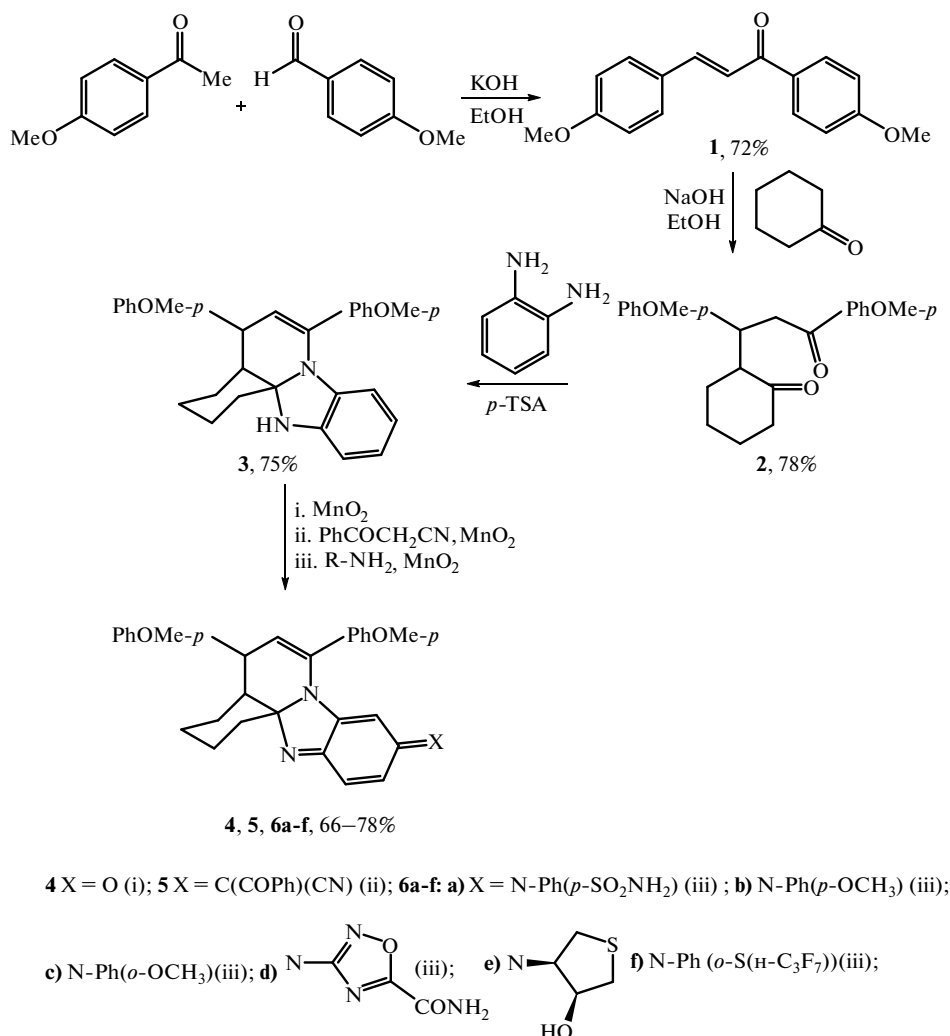
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из подходов к синтезу пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов является одновременное форми-

рование имидазольного и пиридинового цикла в результате взаимодействия 1,5-дикетонс с *o*-фенилендиамином [2]. С целью возможного повышения биологической активности синтез дикетона проводили на основе природного флавоноида 4,4'-диметоксихалкона (**1**) (схема), который проявляет гепатопротекторные и кардиопротекторные [3,4], антисекреторные [5] свойства, ингибирующую активность к белок-протеинфосфатазе РТР1В, что может быть использовано в регулировании ангиогенеза [6].

Соединение **1** получали альдольной конденсацией *n*-метоксияцетофенона с анисовым альдегидом по методике из литературы [7]. На стадии выделения и очистки продукта авторы использовали экстракцию и колоночную флэш-хроматографию, однако если использовать более длительную экспозицию реакционной смеси (72 ч), халкон кристаллизуется с выходом 72%. Дикетон **2** был получен реакцией Михаэля диметоксихалкона **1** и циклогексанона по методике из литературы [8].

## Схема



Пиридо[1,2-*a*]бензимидазол **3**, не описанный ранее, получали реакцией “двойной” гетероциклизации дикетона **2** с *o*-фенилендиамином в результате кипячения в ксилоле по методике из литературы [2]. Дикетон **2** обладает пониженной электрофильностью одной из карбонильных групп вследствие мезомерного влияния электронодонорной метоксигруппы, что могло привести к замедлению реакции образования пиридинового цикла и уменьшению выхода. Однако с учетом термодинамических условий реакции (длительное нагревание) этот фактор, вероятно, имеет незначительное влияние на выход целевого продукта, который оказался даже несколько выше, в сравнении с выходом в реакции аналогичного метоксиназамещенного семициклического дикетона с *o*-фенилендиамином. Циклизация имидазольного фрагмента также происходит в направлении циклогексанового кольца. С учетом аналогии строения и спектральных данных ранее

полученного пиридобензимидазола, для которого был выполнен рентгеноструктурный анализ (РСА) [9], считаем, что и в этом случае циклогексановый цикл находится в конформации *кресло* в *цис*-сочленении с гидропиридиновым циклом.

Структура полученного соединения **3** подтверждена данными спектральных исследований. Так, в ИК спектре наблюдаются характерные полосы поглощения валентных колебаний групп NH при 3382 см<sup>-1</sup>, енаминной связи C=C при 1639 см<sup>-1</sup> и группы C-O-C при 1247 см<sup>-1</sup>. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H присутствуют одиночные сигналы ароматических протонов *n*-дизамещенных бензольных колец и бензимидазольного фрагмента, NH и 2 метоксигрупп. Также в спектре наблюдаются дублетный сигнал енаминового протона H<sup>6</sup> при 5.2 м.д и дублет-дублетный сигнал протона H<sup>5</sup> при 3.6 м.д.

Ранее было показано, что аналогичные производные пиридо[1,2-*a*]бензимидазола легко вступают в реакцию окисления и окислительного сочетания с разнообразными первичными аминами и метиленактивными соединениями в присутствии  $\text{MnO}_2$  [10, 11]. В продолжение этих работ мы сосредоточили внимание на изучении окислительного сочетания с неиспользуемыми ранее бензоилацетонитрилом и реагентами, содержащими первичную аминогруппу. Все реакции, в том числе и реакцию окисления, проводили в ацетоне в присутствии  $\text{MnO}_2$  при комнатной температуре. В результате были получены продукты хиноидного строения: хинонмоноимин **4**, метиленхинонимин **5** и хинондиимины **6a–f**. Метиленхинонимины, содержащие экзоциклический бензоилацетонитрильный фрагмент, в литературе не описаны.

В ИК спектрах полученных соединений отсутствовала полоса поглощения валентных колебаний NH имидазольного цикла и отмечены полосы  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{C}=\text{N}$  хиноидной системы. В ИК спектре соединения **5** наблюдались полосы колебаний групп  $\text{C}=\text{O}$  бензоильного фрагмента при  $1610\text{ см}^{-1}$  и CN при  $2188\text{ см}^{-1}$ . В ИК спектрах хинондииминов **6** наблюдались полосы колебаний функциональных групп иминового фрагмента.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4–6** присутствуют сигналы протонов хиноидной системы  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^{11}$  и  $\text{H}^{12}$  соответствующей мультиплетности, сигналы протонов  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^6$  тетрагидропиридинового фрагмента, ароматических протонов, метоксигрупп и протонов экзоциклических фрагментов реагента. В спектре метиленхинонимина **5** наблюдается дублирование сигналов некоторых протонов, что мы связываем с неделимой смесью геометрических изомеров относительно экзоциклической связи  $\text{C}^2=\text{C}^{10}$  в соотношении 0.54 : 0.46 с преобладанием более стерически выгодного *E*-изомера. В этом случае протон  $\text{H}^9$  экранируется магнитно-анизотропным полем *n*-метоксифенильного заместителя в положении 7 и дает сигнал при 5.70 м.д. Напротив, в *Z*-изомере бензоильный заместитель экзоциклического фрагмента уменьшает экранирование этого протона (по данным моделей) и сигнал проявляется при 6.29 м.д. В спектрах хинондииминов **6c** и **6e** также отмечено дублирование сигналов аналогичных протонов, что является следствием *π*-диастереомерии относительно экзоциклической связи  $\text{C}^{10}=\text{N}$  с преобладанием стерически более выгодного *E*-изомера. Отсутствие *π*-диастереомерии у остальных хинондииминов **6** мы связываем с более низким значением инверсионного барьера. В спектре хинондиимины **6d** наблюдается дублирование сигнала протонов  $\text{CONH}_2$ , что, вероятно, связано с наличием ротамеров относительно связи карбоксамидного фрагмента и оксадиазольного цикла.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствуют характеристические сигналы экзоциклических групп  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$  хиноидной системы,  $\text{OCH}_3$ . В спектре соединения **5** присутствуют дублированные сигналы углеродов CN (114.5, 114.9 м.д.) и COPh (189.5, 190.1 м.д.), в спектре хинондиимины **6d** –  $\text{CONH}_2$  (164.4, 161.7 м.д.).

Электронные спектры соединений **4–6** содержат полосы поглощения внутримолекулярного переноса заряда (ВПЗ) от атома  $\text{N}^8$  к экзоциклическому атому O (C, N) хиноидной системы в видимой области. В спектре хинонмоноимина **4** максимум этой полосы находится при наименьшем значении (475 нм), что связано с самой короткой сопряженной системой. Напротив, в наиболее длинноволновой части спектра находятся максимумы полос поглощения в спектрах хинондиимины **6d** (523 нм, оптимальное перераспределение электронной плотности с участием планарного оксадиазольного цикла) и метиленхинонимина **5** (591 нм, усиление ВПЗ с участием планарных сопряженных электроноакцепторных групп). Масс-спектры всех полученных соединений соответствуют предложенным структурам.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker V25 (Германия) в KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (Германия) (400 МГц и 100 МГц, соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  и  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на времяпролетном хромато-масс-спектрометре высокого разрешения Agilent Technologies LC/TOF 6210 Series (США), колонка Hypersil ODS (4 × 125 мм), подвижная фаза – пропан-2-ол–вода, 60:40, скорость потока 0.3 мл/мин., температура 55°C, диодная матрица. Условия записи масс-спектра: источник – API-ES, полярность – положительная. Электронные спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu UV-2550 (Япония) в этаноле. Температуру плавления полученных соединений определяли на приборе Buchi B-540 (Швейцария) в капилляре и не корректировали. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, Sorbfil в системе петролейный эфир–этилацетат. Для разделения смесей полученных соединений и для их очистки использовали препаративную ТСХ на пластинах 25 × 30 см на оксиде алюминия (III степень по Брокману) и силикагеле (40 × 100 мкм), толщина слоя 1.5–2.5 мм, разовая загрузка 0.10–0.15 г.

Коммерчески доступные реактивы (Aldrich, Fluka) применяли без дополнительной очистки.

Халкон **1** был получен по методике [7] с выходом 72%. Дикетон **2** был получен по методике [8] с выходом 75%.

**5,7-Бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-13H-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин (3).** Синтез проводили по методике из литературы [2]. В раствор 5.0 г (0.013 моль) дикетона **2** и 1.7 г (0.015 моль) *o*-фенилендиамина в 130 мл *o*-ксилола прибавляли 0.06 г (0.35 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты, кипятили с ловушкой Дина—Старка и обратным холодильником в течение 4 ч, после чего продували колбу аргоном, остужали и выдерживали 12 ч в холодильнике при 5°C. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении при 60°C, к остатку прибавляли 30 мл этанола и оставляли на 12 ч. Кристаллический осадок отфильтровывали и объединяли с выпавшим из маточного раствора. Перекристаллизовывали из смеси этанол—ДМФА. Выход 4.5 г (75%), бежевые кристаллы, т.пл. 197—198°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3383  $\nu$  (NH), 1639  $\nu$  (C<sup>6</sup>=C<sup>7</sup>), 1248  $\nu$  (C—O—C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.50—2.30 м (9H), 3.60 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 10.3, 3.0 Гц), 3.79 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.21 уш.с (1H, NH), 5.20 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 3.0 Гц), 5.70 (1H, H<sup>9</sup>, *J* 7.7 Гц), 6.40 м (1H, H<sup>10</sup>), 6.56 м (2H, H<sup>11</sup>, H<sup>12</sup>), 6.82 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.6 Гц), 6.89 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.15 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.6 Гц), 7.46 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 439.2379. C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. [ $M + H$ ]<sup>+</sup> 439.2386.

**5,7-Бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10H-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин-10-он (4).** В раствор 0.1 г (0.23 ммоль) соединения **3** в 30 мл ацетона при перемешивании добавляли 0.3 г (3.5 ммоль) MnO<sub>2</sub>. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1.5 ч. После исчезновения исходного соединения **3** (контроль ТСХ) отфильтровывали MnO<sub>2</sub> на фильтре Шотта и промывали ацетоном до обесцвечивания промывного раствора. Ацетон упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали препаративной ТСХ на силикагеле в системе гексан—этилацетат, 3 : 1. Выход 0.075 г (73%), порошок красного цвета, т.пл. 184—185°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1649  $\nu$  (C<sup>6</sup>=C<sup>7</sup>), 1610, 1585  $\nu$  (C=O<sub>хин</sub>, C=N<sub>хин</sub>), 1248  $\nu$  (C—O—C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.25—2.25 м (9H), 3.78 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 9.9 3.0 Гц), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.78 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 1.7 Гц), 5.43 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 3.0 Гц), 6.60 д.д (1H, H<sup>11</sup>, *J* 9.9, 1.7 Гц), 6.87 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 6.88 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.12 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.20 (1H, H<sup>12</sup>, *J* 9.9 Гц), 7.24 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 453.2174. C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. [ $M + H$ ]<sup>+</sup> 453.2178.

**2-[5,7-Бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10H-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин-10-илиден]-3-оксо-3-фенилпропанонитрил (5), смесь *E*- и *Z*-изомеров, 0.54 : 0.46.** В раствор 0.043 г (0.3 ммоль) бензоилацетонитрила в 30 мл ацетона при перемешивании добавляли 0.1 г (0.23 ммоль) соединения **3** и сразу 0.3 г (3.5 ммоль) MnO<sub>2</sub>. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1.5 ч. После исчезновения исходного соединения **3** (контроль ТСХ) отфильтровывали MnO<sub>2</sub> на фильтре Шотта и промывали ацетоном до обесцвечивания промывного раствора. Ацетон упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали препаративной ТСХ на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в системе гексан—этилацетат, 4 : 1. Выход 0.084 г (72%), порошок фиолетового цвета, т.пл. 195—196°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2191  $\nu$  (CN), 1634  $\nu$  (C<sup>6</sup>=C<sup>7</sup>), 1611  $\nu$  (C=O), 1558, 1512  $\nu$  (C=N<sub>хин</sub>, C=C<sub>хин</sub>), 1244  $\nu$  (C—O—C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., (смесь *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 0.46:0.54): 1.25—2.22 м (9H), 3.69 с (*E*, 3.24H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 с (*Z*, 2.76H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 м (1H, H<sup>5</sup>), 5.27 д (*E*, 0.54H, H<sup>9</sup>, *J* 1.4 Гц), 5.43 д (*Z*, 0.54H, H<sup>6</sup>, *J* 3.2 Гц), 5.45 д (*E*, 0.46H, H<sup>6</sup>, *J* 3.2 Гц), 6.29 д (*Z*, 0.46H, H<sup>9</sup>, *J* 1.4 Гц), 6.85—7.67 м (13H<sub>аром</sub>, 1H<sup>12</sup>, 0.46 H<sup>11</sup>), 7.93 д.д (*E*, 0.54H, H<sup>11</sup>, *J* 9.9 1.7 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 580.2594. C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. [ $M + H$ ]<sup>+</sup> 580.2600.

**Хинондиимины 6а—f. Общая методика.** В раствор 0.3 ммоль соответствующего амина (0.052 г сульфаниламида, 0.037 г *o*- и *n*-анизидина, 0.038 г 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида, 0.036 г (3*R*,4*S*)-4-аминотетрагидротиофен-3-ола, 0.088 г 2-[(гептафторпропил)сульфанил]анилина) в 30—40 мл ацетона при перемешивании добавляли 0.1 г (0.23 ммоль) соединения **3** и сразу 0.3 г (3.5 ммоль) MnO<sub>2</sub>. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. После исчезновения исходного соединения **3** (контроль ТСХ) отфильтровывали MnO<sub>2</sub> на фильтре Шотта и промывали ацетоном до обесцвечивания промывного раствора. Ацетон упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали препаративной ТСХ на силикагеле в системе гексан—ацетон, 1:1 (соединение **6а**), бензол—этилацетат, 3:2 (соединение **6б**), гексан—этилацетат, 1 : 1 (соединения **6с, d, f**), хлороформ—этанол, 20 : 1 (соединение **6е**).

**4-{[5,7-Бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10H-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин-10-илиден]амино}бензолсульфонамид (6а).** Выход 0.094 г (68%). Темно-красный порошок, т.пл. 206—207°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3320, 3285  $\nu$  (NH<sub>2</sub>), 1640  $\nu$  (C<sup>6</sup>=C<sup>7</sup>), 1585, 1510  $\nu$  (C=N<sub>хин</sub>, C=C<sub>хин</sub>), 1240  $\nu$

(C—O—C), 1150, 1048 с (SO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.30–2.20 м (9H), 3.76 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 10.2, 2.8 Гц), 3.79 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 с (1H, H<sup>9</sup>), 5.20 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 5.22 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 2.8 Гц), 6.68 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.3 Гц), 6.73 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 6.85 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 6.96 д (1H, H<sup>11</sup>, *J* 9.7 Гц), 7.09 д (4H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.11 д (1H, H<sup>12</sup>, *J* 9.7 Гц), 7.68 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.3 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 607.2372. C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. [*M* + H]<sup>+</sup> 607.2379.

***N*-[5,7-Бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10*H*-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин-10-илиден]-4-метоксианилин (6b).** Выход 0.097 г (76%). Темно-красный порошок, т.пл. 184–185°С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1645 ср (C<sup>6</sup>=C<sup>7</sup>), 1585, 1510 с (C=N<sub>хин</sub>, C=C<sub>хин</sub>), 1230 с (C—O—C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.26–2.20 м (9H), 3.75 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 10.0, 3.0 Гц), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.79 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 1.4 Гц), 5.23 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 3.0 Гц), 6.60 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.9 Гц), 6.69 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.9 Гц), 6.81 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 6.85 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.6 Гц), 6.95 д.д (1H, H<sup>11</sup>, *J* 9.7, 1.4 Гц), 7.04 д (1H, H<sup>12</sup>, *J* 9.7 Гц), 7.11 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.6 Гц), 7.18 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 558.2751. C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. [*M* + H]<sup>+</sup> 558.2757.

***N*-[5,7-Бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10*H*-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин-10-илиден]-2-метоксианилин (6с), смесь *Z*- и *E*-изомеров, 0.17 : 0.83.** Выход 0.1 г (79%). Порошок красного цвета, т.пл. 205–206°С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1643 ср (C<sup>6</sup>=C<sup>7</sup>), 1581, 1510 с (C=N<sub>хин</sub>, C=C<sub>хин</sub>), 1240 с (C—O—C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (смесь *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 0.17:0.83): 1.26–2.18 м (9H), 3.74 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 10.3, 3.1 Гц), 3.76 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.53 д (*E*, 0.87H, H<sup>9</sup>, *J* 1.4 Гц), 5.19 д (*E*, 0.87H, H<sup>6</sup>, *J* 3.1 Гц), 5.22 д (*Z*, 0.13H, H<sup>9</sup>, *J* 1.4 Гц), 5.31 д (*Z*, 0.13H, H<sup>6</sup>, *J* 3.1 Гц), 6.45 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 6.66–6.88 м (7H<sub>аром</sub>), 6.91 д.д (1H, H<sup>11</sup>, *J* 9.7, 1.4 Гц), 7.03–7.18 м (4H<sub>аром</sub>, 1H<sup>12</sup>). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 558.2753. C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. [*M* + H]<sup>+</sup> 558.2757.

**4-{[5,7-Бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10*H*-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин-10-илиден]амино}-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (6d).** Выход 0.087 г (66%). Порошок фиолетового цвета, т.пл. 214–215°С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3277, 3214 уш. (NH<sub>2</sub>), 1697 ср (C=O), 1642 ср (C<sup>6</sup>=C<sup>7</sup>), 1609 ср (C=N), 1568, 1511 с (C=N<sub>хин</sub>, C=C<sub>хин</sub>),

1497 с (N—O), 1244 с (C—O—C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.25–2.18 м (9H), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 10.0, 2.9 Гц), 3.91 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.48 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 2.9 Гц), 5.92 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 1.5 Гц), 5.94 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 6.87 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.6 Гц), 6.97 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.6 Гц), 7.00 д.д (1H, H<sup>11</sup>, *J* 9.8, 1.6 Гц), 7.12 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.6 Гц), 7.17 д (1H, H<sup>12</sup>, *J* 9.8 Гц), 7.26 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.6 Гц), 8.81 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 563.2413. C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. [*M* + H]<sup>+</sup> 563.2407.

**(3*R*,4*S*)-4-{[5,7-Бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10*H*-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин-10-илиден]амино}тетрагидротиофен-3-ол (6е), смесь *Z*- и *E*-изомеров, 0.5 : 0.5.** Выход 0.087 г (69%). Темно-красный порошок, т.пл. 139–140°С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3430 шир. (ОН), 1630 ср (C<sup>6</sup>=C<sup>7</sup>), 1570, 1510 с (C=N<sub>хин</sub>, C=C<sub>хин</sub>), 1250 с (C—O—C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (смесь *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 0.5:0.5): 1.26–2.30 м (9H), 2.18 м (1H), 2.36 д.д (0.5H, *J* 10.1, 6.6 Гц), 2.56 д.д (0.5H, *J* 10.1, 6.6 Гц), 2.75 д.д (0.5H, *J* 10.1, 9.2 Гц), 2.90 д.д (0.5H, *J* 10.1, 9.2 Гц), 2.96–3.10 м (2H), 3.25 м (0.5H, CH—ОН), 3.36 м (0.5H, CH—ОН), 3.81 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 10.0, 3.0 Гц), 3.89 с (1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 с (1.5H, OCH<sub>3</sub>), 4.53 д (0.5H, H<sup>9</sup>, *J* 1.7 Гц), 4.58 уш.с (0.5H, ОН), 4.65 уш.с (0.5H, ОН), 4.67 д (0.5H, H<sup>9</sup>, *J* 1.7 Гц), 5.62 д (0.5H, H<sup>6</sup>, *J* 3.0 Гц), 5.66 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 3.0 Гц), 6.89 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 6.90 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.8 Гц), 7.00 м (4H<sub>аром</sub>), 7.10 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.6 Гц), 7.12 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.23 д (0.5H, H<sup>12</sup>, *J* 10.5 Гц), 7.26 д (0.5H, H<sup>12</sup>, *J* 10.5 Гц), 7.81 м (1H, H<sup>11</sup>). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 554.2470. C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. [*M* + H]<sup>+</sup> 554.2477.

***N*-[5,7-Бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10*H*-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин-10-илиден]-2-(гептафторпропил)анилин (6f).** Выход 0.116 г (73%). Порошок красного цвета, т.пл. 50–51°С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1649 ср (C<sup>6</sup>=C<sup>7</sup>), 1569, 1512 с (C=N<sub>хин</sub>, C=C<sub>хин</sub>), 1248 с (C—O—C), 1207 с (C—F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.26–2.18 м (9H), 3.74 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 10.2, 2.9 Гц), 3.79 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.12 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 1.7 Гц), 5.19 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 2.9 Гц), 6.58 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.9 Гц), 6.67 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.8 Гц), 6.84 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 6.97 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.9 Гц), 7.01 д.д (1H, H<sup>11</sup>, *J* 9.8, 1.7 Гц), 7.05 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.07 д (1H, H<sup>12</sup>, *J* 9.8 Гц), 7.09 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.8 Гц), 7.22 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.9 Гц), 7.50 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.9 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 696.2468. C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. [*M* + H]<sup>+</sup> 696.2461.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получен 5,7-бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-13*H*-бензимидазо[2,1-*j*]хинолин, относящийся к ряду производных пиридо[1,2-*a*]бензимидазола. В результате окисления в присутствии  $MnO_2$  получен *n*-хинон-моноимин этого же ряда, окислительное сочетание которого с бензоилацетонитрилом привело к получению не описанных ранее метиленхинониминов; в результате окислительного сочетания с первичными аминами синтезированы соответствующие *n*-хинондиимины.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Маслов Константин Викторович,  
ORCID: 0000-0001-6760-2733

Слабко Олег Юрьевич,  
ORCID: 0000-0002-4463-1555

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бегунов Р.С., Рызванович Г.А. *Усп. хим.* **2013**, *82*, 77–97. doi 10.1070/RC2013v082n01ABEH004295
- Еремеева Л.М., Московкина Т.В., Василенко Ю.В., Саверченко А.Н., Каминский В.А., Тиличенко М.Н. *ХГС.* **1979**, 240–245. [Eremeeva L.M., Moskovkina T.V., Vasilenko Y.V., Saverchenko A.N., Kaminskii V.A., Tilichenko M.N. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1979**, *15*, 202–207]. doi 10.1007/BF00480368
- Zimmermann A., Kainz K., Hofer S.J., Bauer M.A., Schroeder S., Dengjel J., Pietrocola F., Kepp O., Ruckenstein C., Eisenberg T., Sigrist S.J., Madeo F., Carmona-Gutierrez D., Kroemer G. *Autophagy*. **2019**, *15*, 1662–1664. doi 10.1080/15548627.2019.1632623
- Carmona-Gutierrez D., Zimmermann A., Kainz K., Pietrocola F., Chen G., Maglioni S., Schiavi A., Nah J., Mertel S., Beuschel C.B., Castoldi F., Sica V., Trausinger G., Raml R., Sommer C., Schroeder S., Hofer S.J., Bauer M., Pendl T., Tadic J., Dammbrueck C., Hu Z., Ruckenstein C., Eisenberg T., Durand S., Bossut N., Aprahamian F., Abdellatif M., Sedej S., Enot D.P., Wolinski J., Kepp O., Magnes C., Sinner F., Pieber T.R., Sadoshima J., Ventura N., Sigrist S.J., Kroemer G., Madeo F. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 651. doi 10.1038/s41467-019-08555-w
- Yibcharoenporn C., Chusuth P., Jakakul C., Rungrotmongkol T., Chavasiri W., Muanprasat C. *J. Pharm. Sci.* **2019**, *140*, 273–283. doi 10.1016/j.jphs.2019.07.012
- Zhao F., Zhao O.-J., Zhang D.-Z., Jin Y.-S., Zhang W. *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 5339–5342
- Mellado M., Madrid A., Martínez U., Mella J., Salas C. O., Cuellar M. *Chem. Pap.* **2018**, *72*, 703–709. doi 10.1007/s11696-017-0316-3
- Gezegen H., Tutar U., Ceylan M. *Helv. Chim. Acta.* **2016**, *99*, 608–616 doi 10.1002/hlca.201600048
- Ильин С.Г., Решетняк М.В., Яновский А.И., Стручков Ю.Т., Слабко О.Ю., Вербицкий Г.А., Каминский В.А. *ХГС.* **2001**, 114–126. [Il'in S.G., Reshetnyak M.V., Yanovskii A.I., Struchkov Yu.T., Slabko O.Yu., Verbitskii G.A., Kaminskii V.A., *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 109–119] doi 10.1023/A:1017501219800
- Слабко О.Ю., Агеев Н.В., Каминский В.А. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 276–279. [Slabko O.Y., Ageenko N.V., Kaminskii V.A. *Russ. J. Org. Chem.*, **2009**, *45*, 266–269] doi 10.1134/S1070428009020195
- Слабко О.Ю., Агеев Н.В., Каминский В.А. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 1223–1227. [Slabko O.Y., Ageenko N.V., Kaminskii V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1214–1218] doi 10.1134/S107042800908017X



# Synthesis and Oxidative Transformations of 5,7-bis(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-13*H*-benzimidazo[2,1-*j*]-quinoline

L. N. Harchenko, K. V. Maslov, and O. Yu. Slabko\*

*Far-Eastern Federal University, Universitetskii pr., L901, Russky Island, Vladivostok, 690922 Russia*

*\*e-mail: slabko.oyu@dyfu.ru*

Received April 26, 2024; revised May 15, 2024; accepted May 18, 2024

1,5-Diketone, obtained by the reaction of 4,4'-dimethoxychalcone with cyclohexanone, interacts with o-phenylenediamine to give 5,7-bis(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-13*H*-benzimidazo[2,1-*j*]quinoline. Oxidation and oxidative coupling reactions with some primary amines and benzoylacetonitrile have been studied, resulting in the formation of heterocyclic *p*-quinonoid compounds.

**Keywords:** pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles, benzimidazo[2,1-*j*]quinolones, 4,4'-dimethoxychalcone, quinoneimines, oxidative coupling, methylenequinoneimines