

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 1
2023



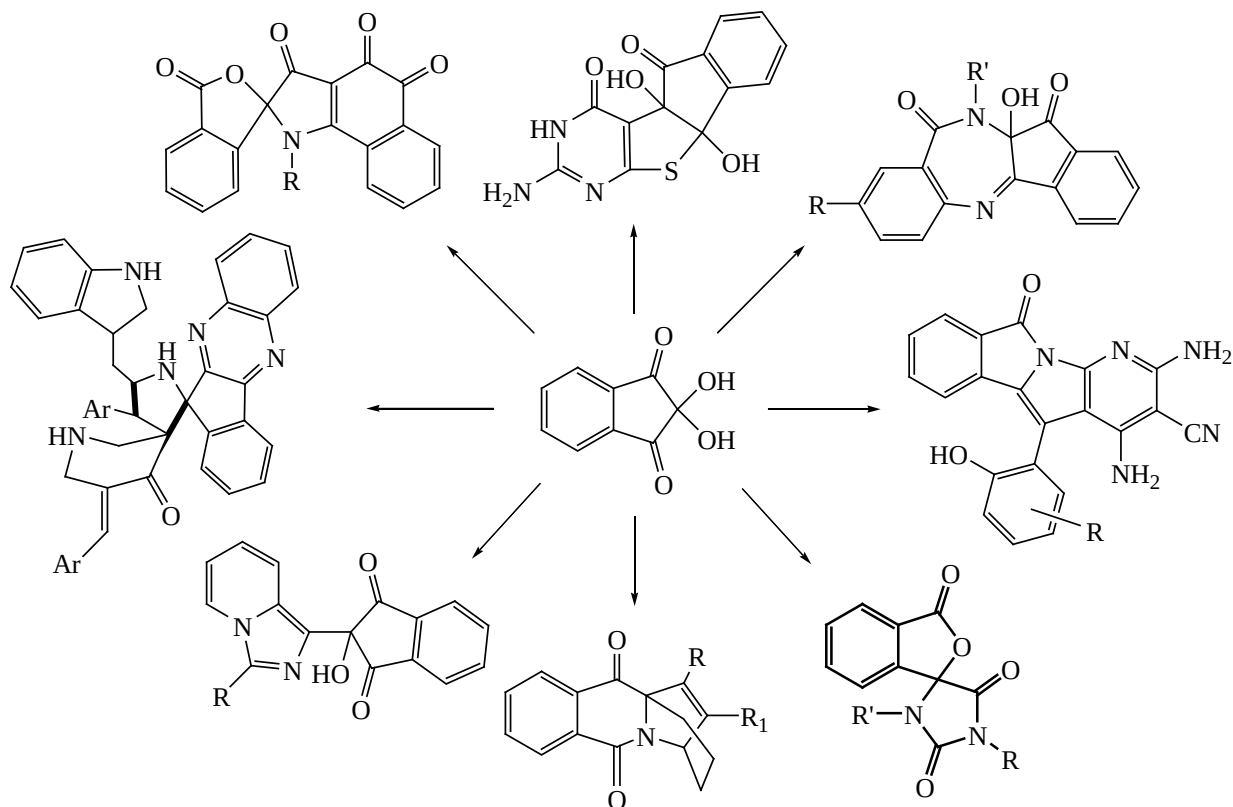
СОДЕРЖАНИЕ

Том 59, номер 1, 2023

Новые направления применения нингидрина в синтезе полигетероциклических соединений

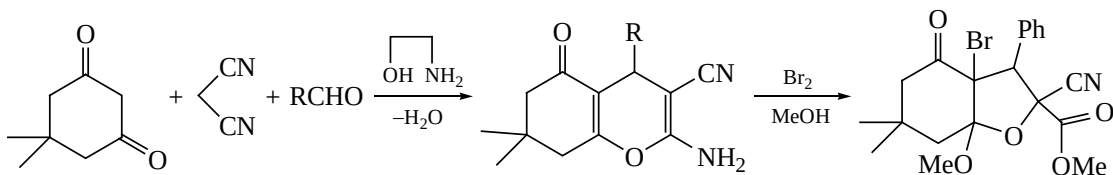
Великородов А.В., Зухайраева А.С., Кутляева Э.Н., Шустова Е.А., Носачев С.Б.

7



Трехкомпонентный синтез и кристаллическая структура производных 2-амино-3-циано-4H-пиранов и тиопирана
Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталева В.Н., Ривера Д.Г., Ненайденко В.Г.

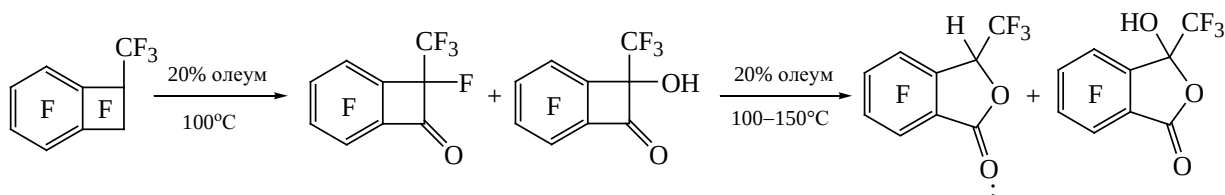
38

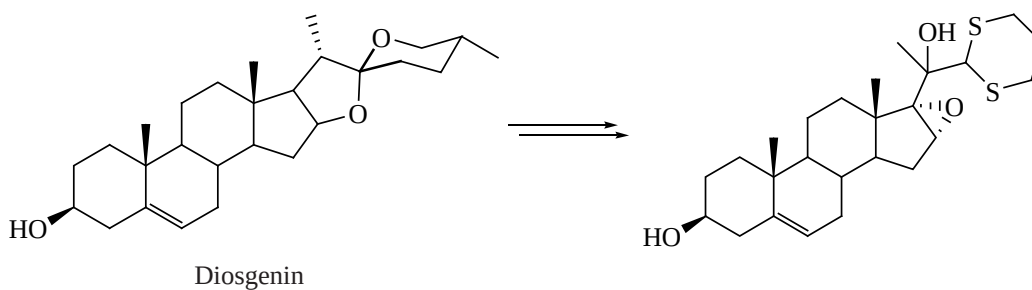
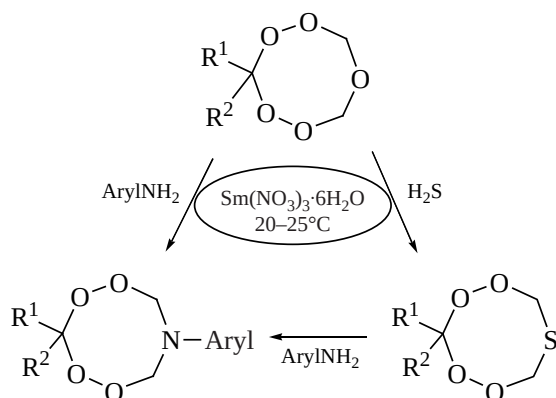
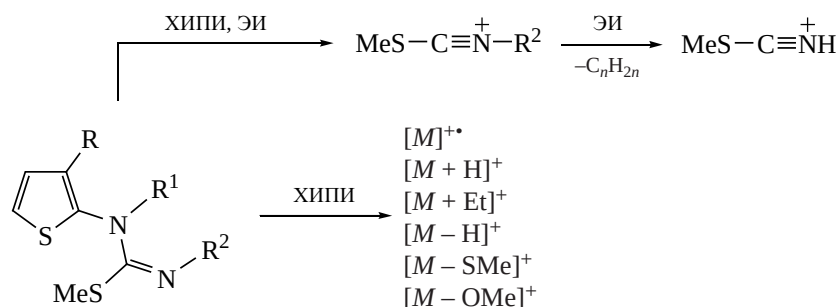


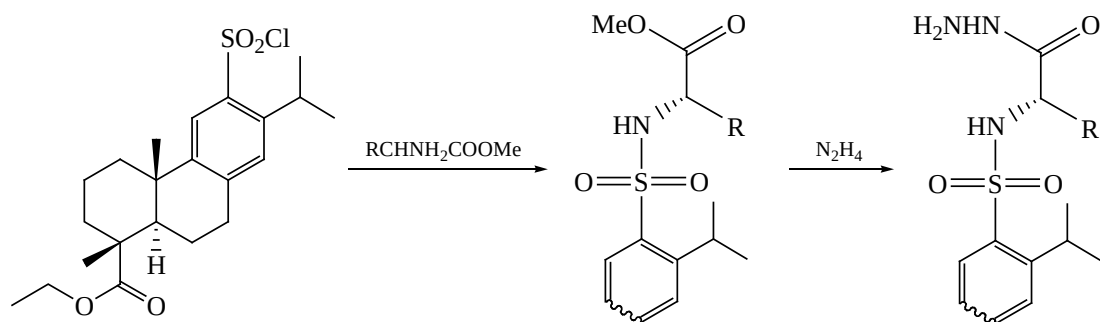
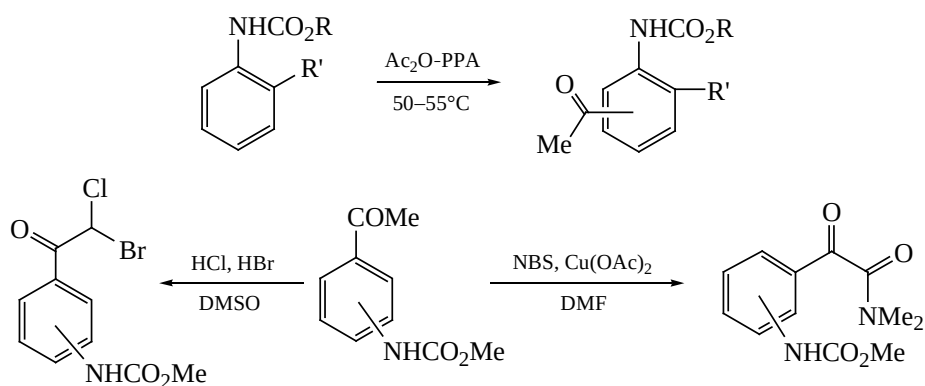
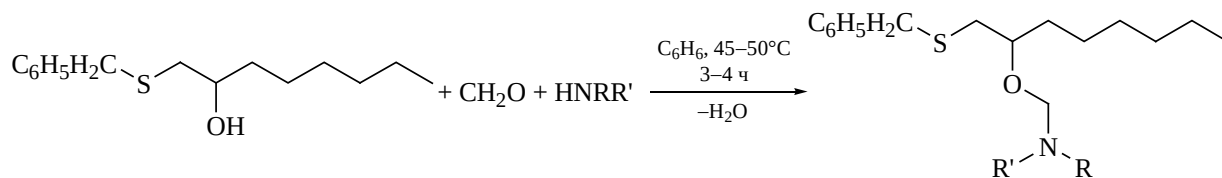
Взаимодействие полифторбензоциклобутенов с олеумом

Голохвастова Д.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В.

51



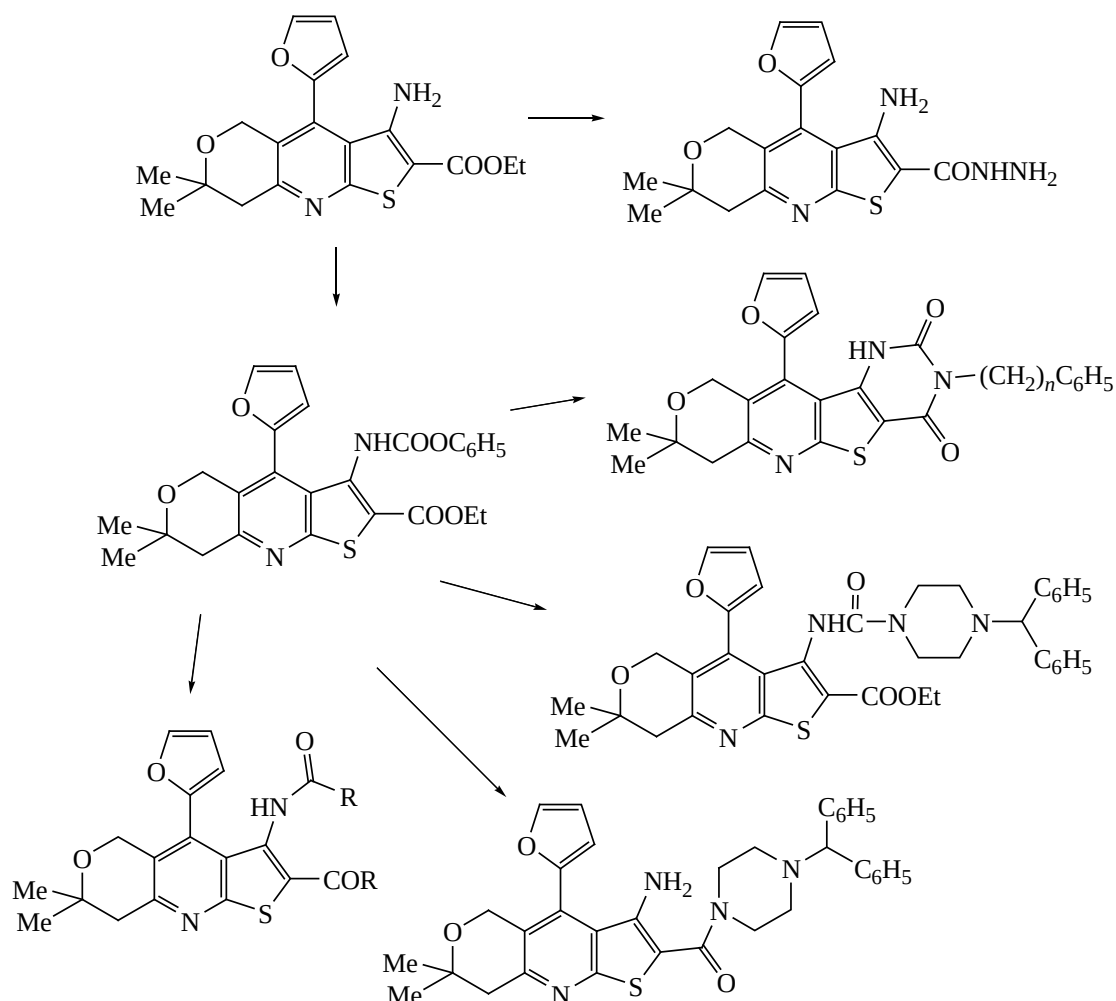




Синтез новых конденсированных пирано[4,3-*b*]пиридинов на основе производного этил-3-аминопирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилата

Дабаева В.В., Багдасарян М.Р., Пароникян Е.Г., Бархударянц И.М., Паносян Г.А.,
Степанян Г.М., Дамян Ш.Ш.

119

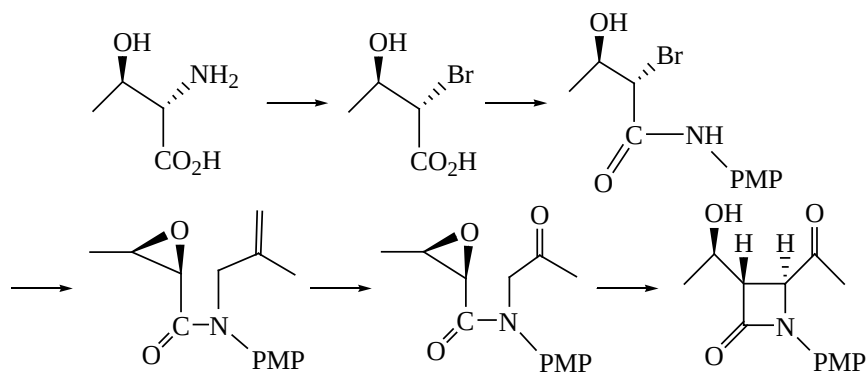


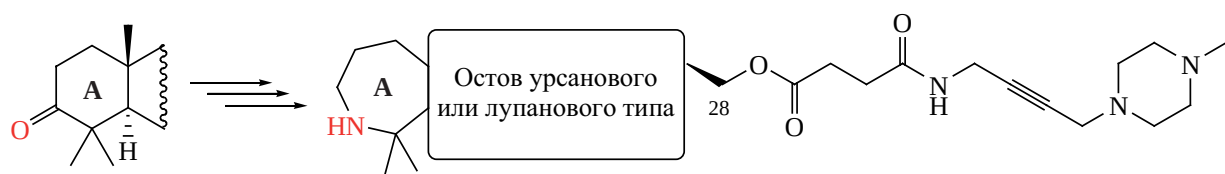
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Синтез (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-(1*R*)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она

Селезнева Н.К., Галеева А.М., Валиуллина З.Р., Мифтахов М.С.

128





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Астанова А.Д.	89	Зухайраева А.С.	7	Пароникян Е.Г.	119
Багдасарян М.Р.	119	Изместьев Е.С.	106	Пестова С.В.	106
Бархударянц И.М.	119	Ишмухаметова И.Р.	73	Петрова А.В.	133
Валиуллина З.Р.	128	Карпов В.М.	51	Петухов Д.В.	106
Валиуллина З.Р.	81	Клыба Л.В.	62	Ривера Д.Г.	38
Великородов А.В.	7	Кутлалиева Э.Н.	7	Рубцова С.А.	106
Великородов А.В.	97	Кутлалиева Э.Н.	97	Санжеева Е.Р.	62
Габибова А.Г.	89	Мамедбейли Э.Г.	89	Селезнева Н.К.	128
Галеева А.М.	128	Махмудиярова Н.Н.	73	Степанян Г.М.	119
Голохвастова Д.С.	51	Меженкова Т.В.	51	Тарасова О.А.	62
Дабаева В.В.	119	Мифтахов М.С.	128	Хасанова Л.С.	81
Дашян Ш.Ш.	119	Мифтахов М.С.	81	Хрусталев В.Н.	38
Джафаров И.А.	89	Недоля Н.А.	62	Шахмамедова А.Г.	89
Дороватовский П.В.	38	Ненайденко В.Г.	38	Шустова Е.А.	7
Дяченко В.Д.	38	Носачев С.Б.	7	Шустова Е.А.	97
Дяченко И.В.	38	Носачев С.Б.	97		
Зонов Я.В.	51	Паносян Г.А.	119		

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.443

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НИНГИДРИНА В СИНТЕЗЕ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2023 г. А. В. Великородов^{a, b, *}, А. С. Зухайраева^b, Э. Н. Кутлалиева^{a, b},
Е. А. Шустова^b, С. Б. Носачев^a

^a ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 1

^b ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Поступила в редакцию 27.03.2022 г.

После доработки 05.04.2022 г.

Принята к публикации 13.04.2022 г.

В обзоре продемонстрированы новые направления применения нингидрина в качестве универсального реагента в органическом синтезе для конструирования широкого ряда полициклических соединений с бензофурановым, пирролиновым, пиррольным, имидазольным, пиримидиновым, пропеллановым и другими фрагментами.

Ключевые слова: нингидрин, мультикомпонентные реакции, аддукты нингидрина с фенолами, аминами, енаминами, *N*-гидроксимочевинами, *N,N'*-диалкилмочевинами, *N*-алкокси-*N'*-арилмочевинами, имидазо[1,5-*a*]пиридинами

DOI: 10.31857/S0514749223010019, **EDN:** PEVSCV

ВВЕДЕНИЕ

1. СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ С УЧАСТИЕМ НИНГИДРИНА
2. СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ НИНГИДРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ АЛИФАТИЧЕСКИХ, АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ, АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Дизайн и синтез различных молекулярных объектов с использованием вицинальных трикарбонильных соединений являются перспективной областью исследования органической и медицинской химии [1]. Среди других трикарбонильных нингидрин занимает особое положение благодаря низкой стоимости, доступности и высокой реакци-

онной способности. Наличие 3 последовательных электроноакцепторных карбонильных групп, связанных с бензольным кольцом, делает эту молекулу очень интересной в структурном отношении, вследствие чего растет интерес к её применению в мультикомпонентных реакциях для создания сложно построенных полициклических систем. Некоторые из синтезированных соединений про-

являют высокую биологическую активность и обладают противоопухолевой, противовоспалительной, антибактериальной и противовирусной активностью.

Описано множество реакций нингидрина [2–4], приводящих к получению широкого ряда карбо- и гетероциклических соединений. В данном обзоре основное внимание уделено современным достижениям в области синтеза полигетероциклических соединений на основе мультикомпонентных реакций с участием нингидрина, а также на основе реакций нингидрина с 1,3-дикарбонильными соединениями, фенолами, аминами, енаминами, *N*-гидроксимочевинами, *N,N'*-диалкилмочевинами, *N*-алкокси-*N'*-арилмочевинами, имидазо[1,5-*a*]пиридинами и другими соединениями.

1. СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ С УЧАСТИЕМ НИНГИДРИНА

Мультикомпонентные реакции являются эффективным инструментом конструирования сложно построенных соединений, в которых нингидрину принадлежит роль привилегированного синтона [5]. Такие реакции могут приводить к образованию конденсированных с инденовым фрагментом гетероциклов, спироинданонсодержащих *N*-гетероциклов, спироинденопиранов, инденохиноксолинов, спироинденохиноксалинсодержащих гетероциклов, пропелланов и ряда других соединений.

Проведено [6] регио- и стереоселективное 1,3-диполярное циклоприсоединение стабилизированных азометинилидов, образованных *in situ* из нингидрина и пролина, происходящее по двой-

ной связи, активируемое нитрогруппой в 3-нитро-2-(трифторметил)- и 3-нитро-2-фенил-2*H*-хроменах **1** при нагревании в EtOH. Эта реакция дает высокие выходы эндоспиро(хромено[3,4-*a*]пирролизидин-11,2'-инден)-1',3'-диононов **2** (схема 1), представляющих интерес для медицинской химии. Образование региоизомерных аддуктов не происходит из-за неблагоприятного диполь-дипольного взаимодействия, возникающего между C=O и NO₂ группами в переходном состоянии.

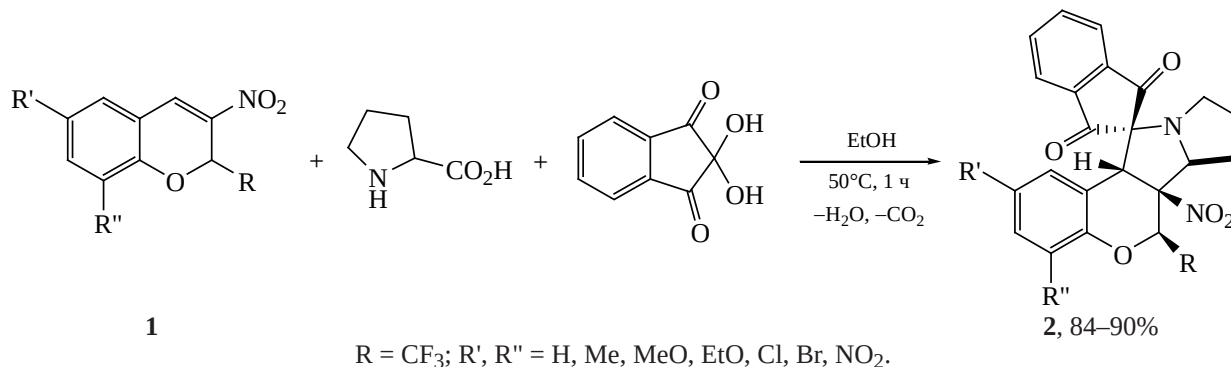
Конденсированные полициклические пирролины являются одним из самых важных классов гетероциклических соединений, являющихся основой многих лекарственных препаратов, например, пеметрекседа, моксифлоксацина и зопиклона, которые проявляют противоопухолевую, антибактериальную или обезболивающую активность [7].

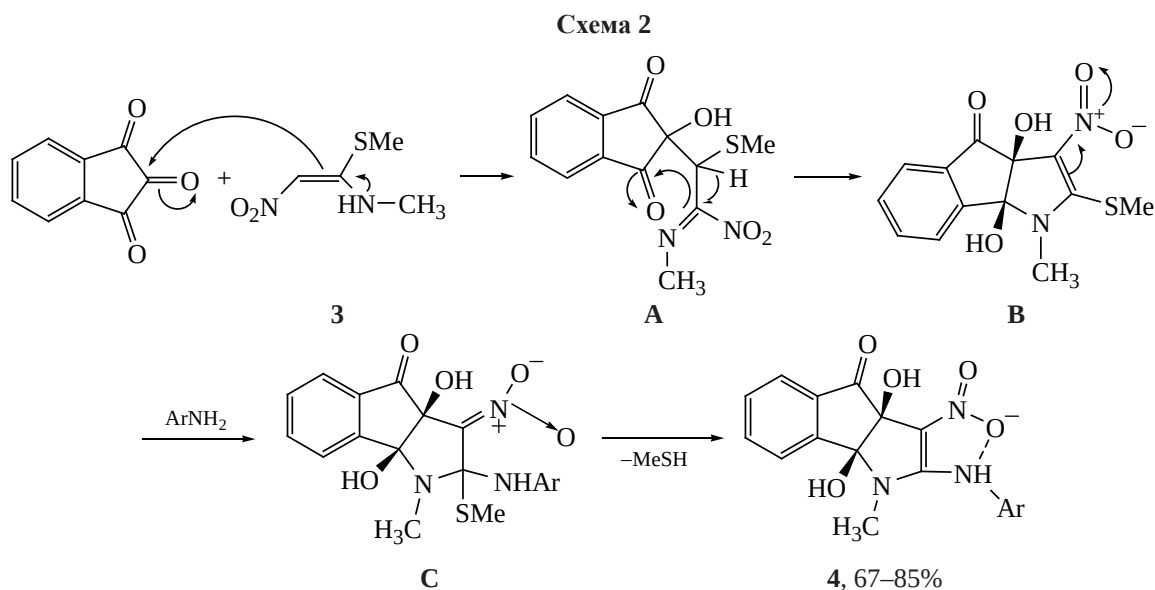
Инданоны проявляют противоопухолевые, антигипертензивные, противоаллергические свойства и др. Полигидроксилированные инденопирролы действуют как мощные ингибиторы гликозидаз, интеркаляторы ДНК и являются эстрогенными средствами [8].

Сообщалось об удобном *one-pot* синтезе новых полизамещенных производных 2-ариламинодигидроксиинденопирролов **4** трехкомпонентной реакцией нингидрина, *N*-метил-1-(метилтио)-2-нитроэтенамина (**3**) и ароматических аминов (схема 2), предложен вероятный механизм реакций, включающий образование интермедиатов А–С [9].

Данный процесс характеризуется мягкими условиями реакции, использованием легкодоступных реагентов, отсутствием катализаторов, корот-

Схема 1





кой продолжительностью реакции и хорошими выходами.

Удалось разработать [10] удобный и эффективный метод синтеза новых индено[1,2-*b*]-фуран-3-карбоксамидов **6** и индено[1,2-*b*]пиррол-3-карбоксамидов **8** из легкодоступных исходных компонентов. Оба *one-pot* процесса выполняются в нейтральных условиях в отсутствие катализаторов и приводят к образованию соответственно индено[1,2-*b*]фурана **6** и индено[1,2-*b*]пиррола **8**. Предложен вероятный механизм реакции (схема 3).

Первая стадия начинается с нуклеофильного присоединения аминогруппы к 4-метиленоксетан-2-ону (**5**) с последующим раскрытием цикла и переносом водорода с образованием оксобутанамида **D**, который находится в равновесии с енолом **E**, атакующем карбонильную группу в нингидрине с образованием интермедиата **F**, который в свою очередь подвергается таутомеризации в соединение **G**, гетероциклизующееся в индено[1,2-*b*]фуран **6**.

Первой стадией синтеза индено[1,2-*b*]пиррол-3-карбоксамидов **8** является нуклеофильное присоединение амина к 4-метиленоксетан-2-ону (**5**) с последующим раскрытием цикла и переносом протона с образованием оксобутанамида **D**. Далее другой первичный амин **7** конденсируется с кетоновым фрагментом с образованием β-ена-

мина **H**, который реагирует с нингидрином с образованием интермедиата **I**, циклизующегося в индено[1,2-*b*]пиррол **8**.

Трехкомпонентная реакция нингидрина, 2-гидрокси-1,4-нафтохинона и гетероароматических аминов в отсутствие растворителя и катализатора при нагревании в течение 10–60 мин при 75°C приводит к получению производных 1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-дионов **9a–j** с выходом 80–87% (схема 4) [11].

Разработан удобный трехкомпонентный синтез индено[1,2-*b*]пиррол-4(1*H*)-онов **10a–g**, основанный на реакции нингидрина с 1,3-дикарбонильными соединениями и первичными аминами в присутствии PPh_3 в MeCN при комнатной температуре (схема 5) [12].

Вероятный механизм образования соединений **10a–g** был предложен на примере пиррола **10a**. Енамин **J**, образующийся из пентан-2,4-диона и метиламина, как нуклеофил атакует нингидрин с образованием интермедиата **K**, который после элиминирования воды превращается в интермедиат **L**. Реакция интермедиата **L** с PPh_3 дает цвиттер-ион **M**, отщепление от которого трифенилфосфиноксида приводит к образованию продукта **14a** (схема 6).

Осуществлена [13] *one-pot* реакция между первичными аминами, 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтаном, нингидрином и барбитуровой кислотой

Схема 3

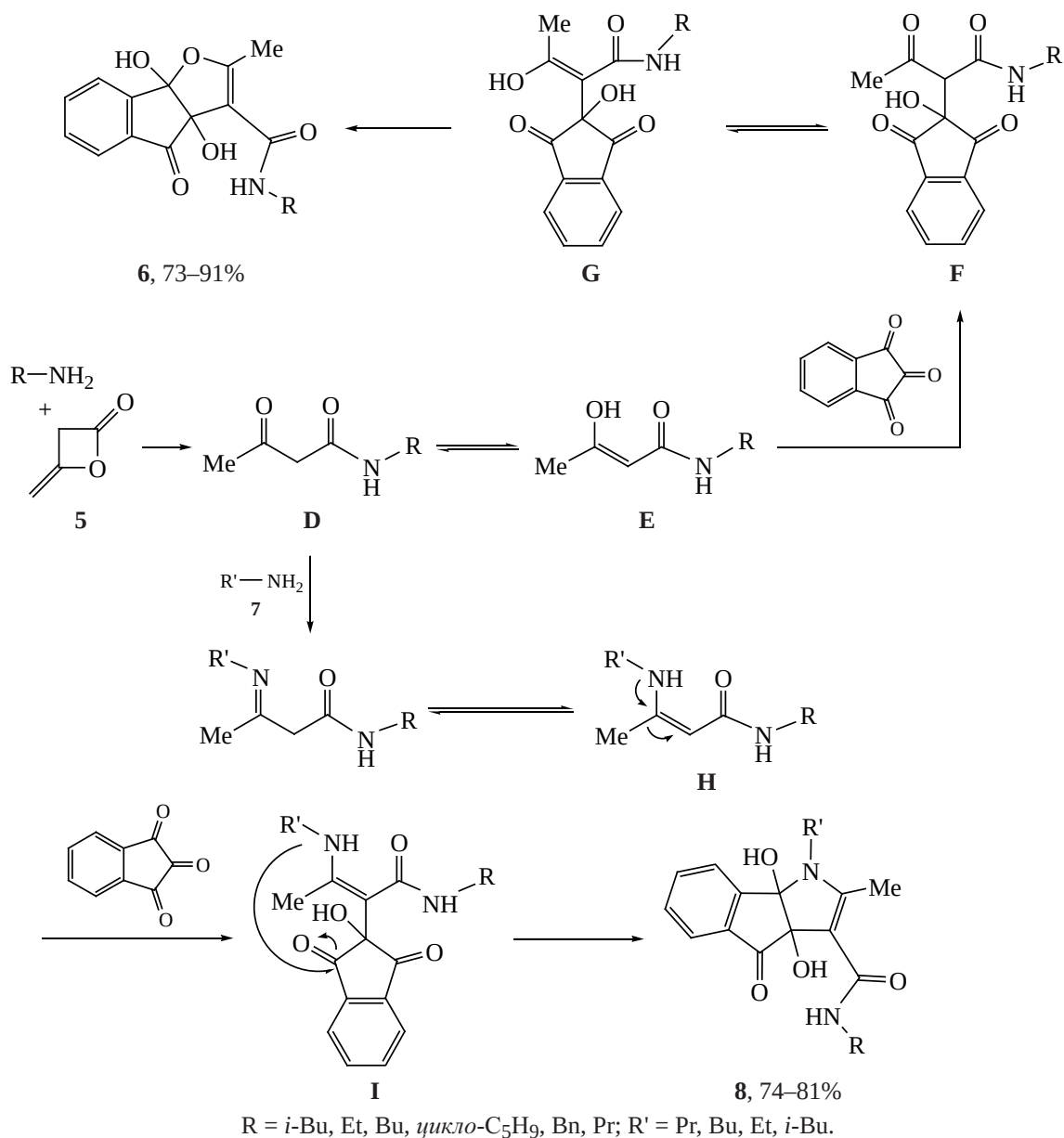


Схема 4

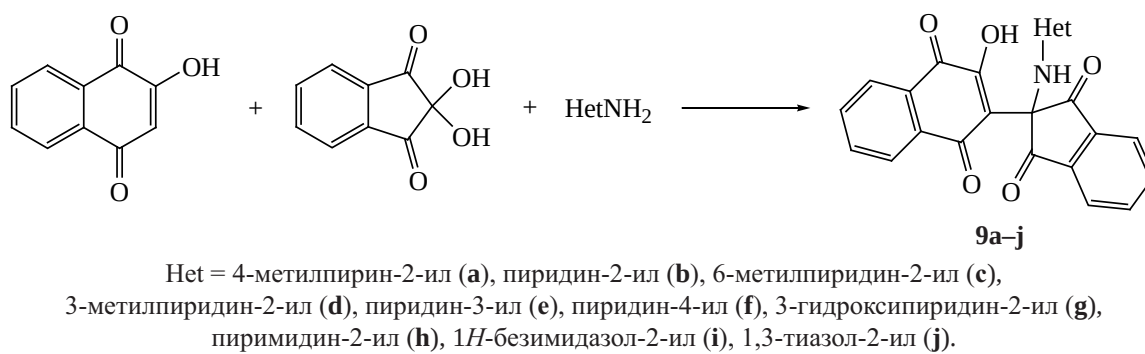
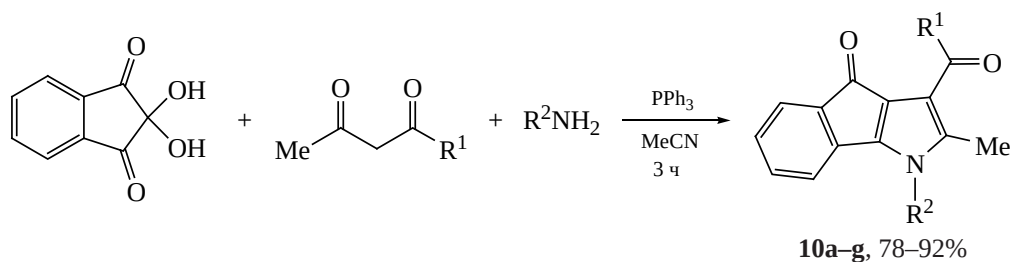


Схема 5



$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**a**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$ (**b**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$ (**c**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Bn}$ (**d**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**e**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = n\text{-Pr}$ (**f**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**g**).

в качестве енолизуемого C–H-активированного соединения, которая обеспечивает простой метод получения 5-[2-(алкиламино)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]-6-гидрокси-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (**11**) (схема 7).

Образование продукта **11**, возможно, происходит в соответствии с механизмом, показанным на схеме 8.

Интермедиат **N** может депротонировать кислотный водород барбитуровой кислоты с образова-

ем стабильного енолята и интермедиата **O**, взаимодействие между которыми приводит к интермедиату **P**, а последующее элиминирование CH_3SH приводит к интермедиату **Q**. Соединение **Q** за счет переноса протона при участии амина превращается в промежуточное соединение **R**, а последующее отщепление амина дает интермедиат **S**, который при участии воды вначале превращается в нитроенол **T**, а затем в α -нитрокетон **U**, гидролизующийся до барбитуровой кислоты и нитрометана. Высвободившийся первичный амин конденсиру-

Схема 6

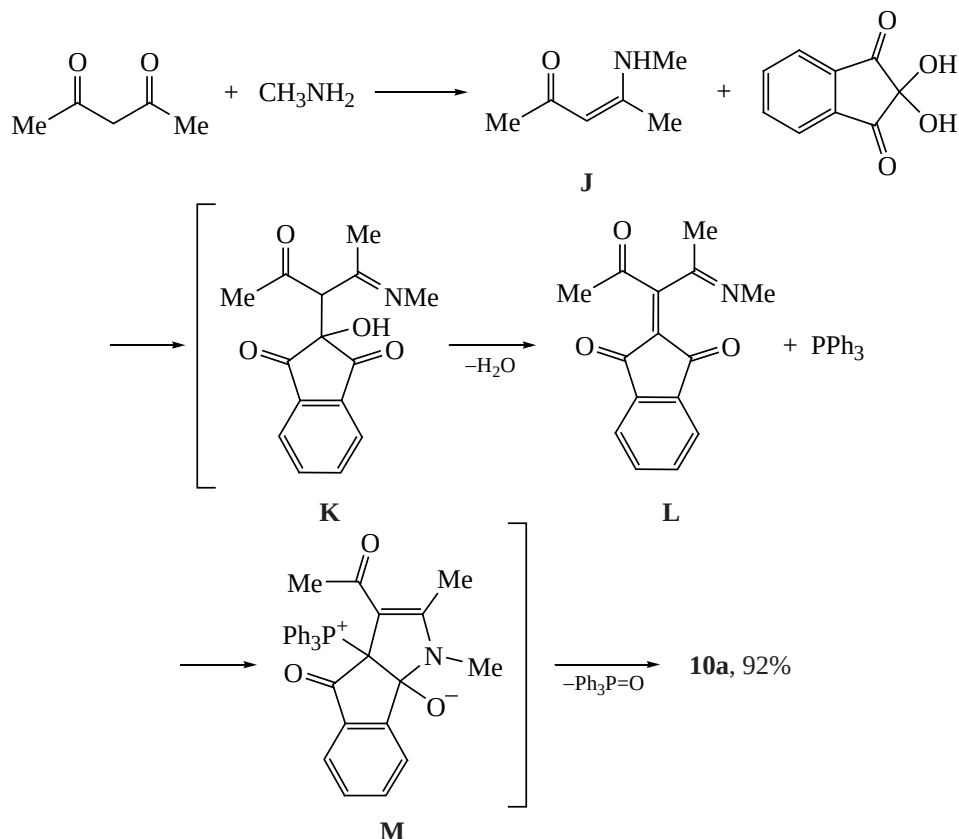
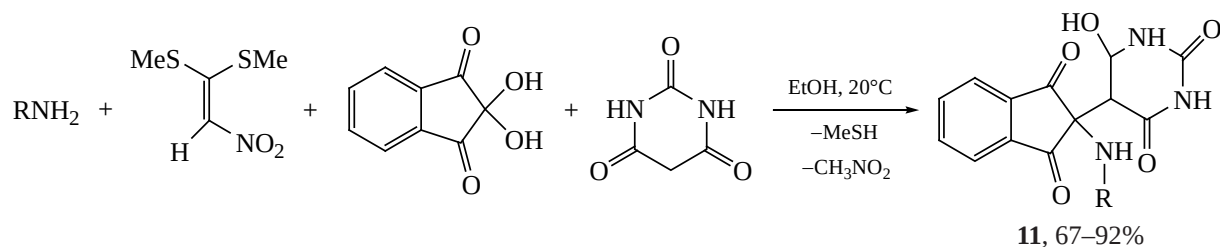


Схема 7



R = Et, Pr, *i*-Pr, (CH₂)₅Me, (CH₂)₇Me, Bn, 4-FC₆H₄CH₂, 4-ClC₆H₄CH₂, 2-ClC₆H₄CH₂.

ется с более реакционноспособным центром в положении 2 нингидрина с образованием основания Шиффа **V**. Далее барбитуровая кислота присоединяется к интермедиату **V** с получением целевого соединения **11**.

Новый удобный метод синтеза [14] пентациклических азотсодержащих гетероциклов **12** основан на последовательной реакции *o*-фенилендиамин, арилизоотиоцианата и нингидрина. Синтетическая стратегия, включающая образование *N,N'*-дизамещенного тиоамида **W** в качестве интермедиата, является экологически чистой, простой и позволяет получить продукты с хорошим выходом с использованием дешевых и коммерчески доступных реагентов (схема 9).

Вероятный механизм реакции образования соединения **12a** показан на схеме 10.

Промежуточное соединение **W**, образованное из *o*-фенилендиамин и фенилизотиоцианата, легко реагирует с нингидрином с образованием содержащего 2 нуклеофильных и 2 электрофильных центра интермедиата **X**, который подвергается гетероциклизации с получением продукта **12a** [15]. При R¹ = H, Cl или Me и R² = H; R³ = Cl или R¹ = H, Cl и R² = Cl; R³ = Cl образуется только один тиоамид, который является не очень активным и действует региоселективно при реакции с нингидрином с образованием только одного продукта. При R¹ = Me, R² = R³ = Cl нуклеофильный и электрофильный центры являются активными, что обуславливает возможность образования 2 тиоамидов и 2 продуктов реакции.

Синтезирован [16] дигидроинденопиррол **13** взаимодействием нингидрина, анилина и диэтилацетилендикарбоксилата в смеси ПЭГ-400–вода (схема 11).

Вероятный механизм включает взаимодействие амина с диэфиром с образованием промежуточного енаминэфира **Y**, который подвергается нуклеофильной атаке карбонильную группу в положении 2 нингидрина с образованием интермедиата **Z**, при дегидратации которого образуется интермедиат **A'**, превращающийся в результате внутримолекулярной циклизации в целевой продукт **13** (схема 12).

Для получения индено[1,2-*b*]индолон **14** был использован композит (C@TiO₂-SO₃H-IL1) в присутствии ионной жидкости. Реакцию нингидрина, анилина и димедона в воде осуществляли в присутствии вышеупомянутого катализатора (схема 11) [17]. Этот недавно разработанный катализатор показал высокую активность и стабильность в воде, а также обеспечивал отличный выход продукта. Экологически безопасный метод позволяет легко регенерировать катализатор после 5 циклов работы без значительной потери активности.

Использована простая *one-pot* четырехкомпонентная реакция нингидрина, первичного амина, хлорангидрида и тиоцианата аммония для получения производного инденотиазола **15** в отсутствие растворителя (схема 11) [18]. Предполагаемый механизм этого превращения представлен на схеме 13.

Первоначально реакция тиоцианата аммония и хлорангидрида, вероятно, приводит к образованию алканоилизоотиоцианата **B'**, который подвергается нуклеофильной атаке амином с образованием тиомочевины **C'**. Далее тиомочевина **C'** атакует атом углерода карбонильной группы в положении 2 нингидрина с образованием интермедиата **D'**, который подвергается гетероциклизации в инденотиазол **15**.

Схема 8

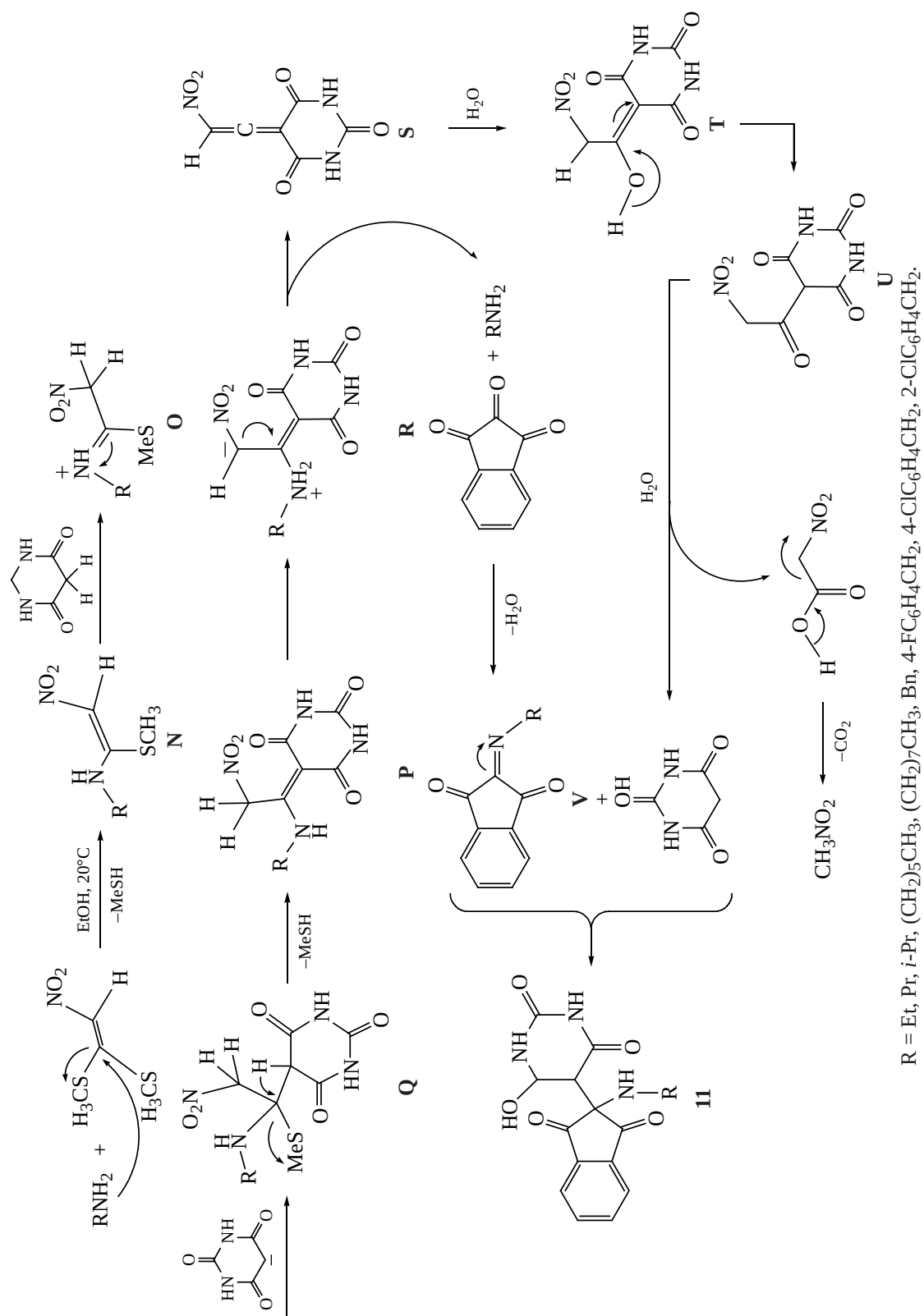
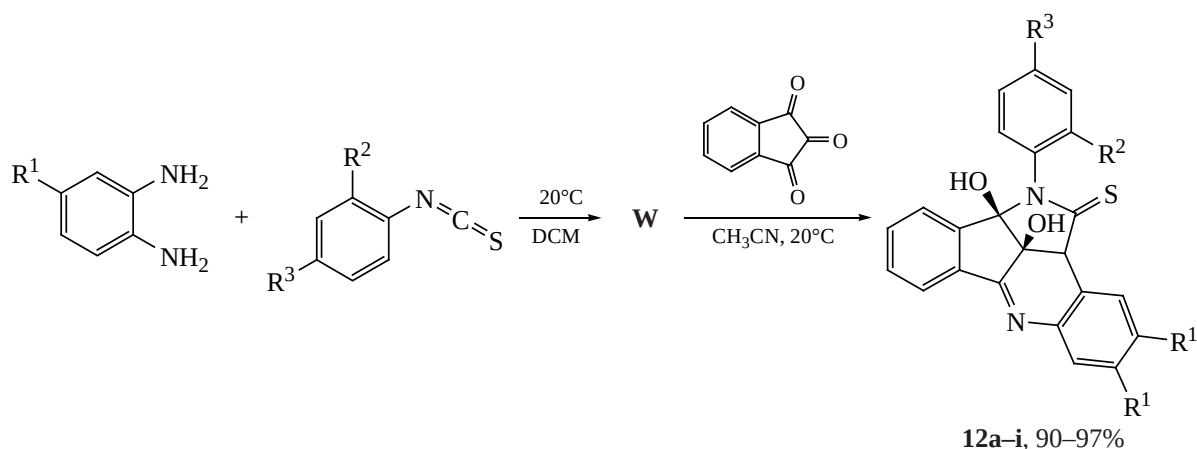


Схема 9



$R^1 = R^2 = R^3 = H$ (**a**); $R^1 = Cl$, $R^2 = R^3 = H$ (**b**); $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = H$ (**c**); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Cl$ (**d**);
 $R^1 = R^3 = Cl$, $R^2 = H$ (**e**); $R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = Cl$ (**f**); $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Cl$ (**g**);
 $R^1 = R^2 = R^3 = Cl$ (**h**); $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = Cl$ (**i**).

Разработан метод синтеза спироинденопирролидинов **16a–k**, заключающийся во взаимодействии халкона с нитротиофеновым фрагментом, нингидрина и саркозина в отсутствие растворителя при микроволновом облучении (схема 14) [19].

Успешно получен спиропирролидиновый скелет с азаиндольным фрагментом **17**, **18** по реак-

ции нингидрина с пролином или саркозином и *N*-алкилэтинилаиндолом в качестве диполярфила (схема 15) [20].

Предложен простой «зеленый» *one-pot* способ получения спиропирролизинового гетероцикла **19** на основе хинолона с помощью последовательной четырехкомпонентной реакции нингидри-

Схема 10

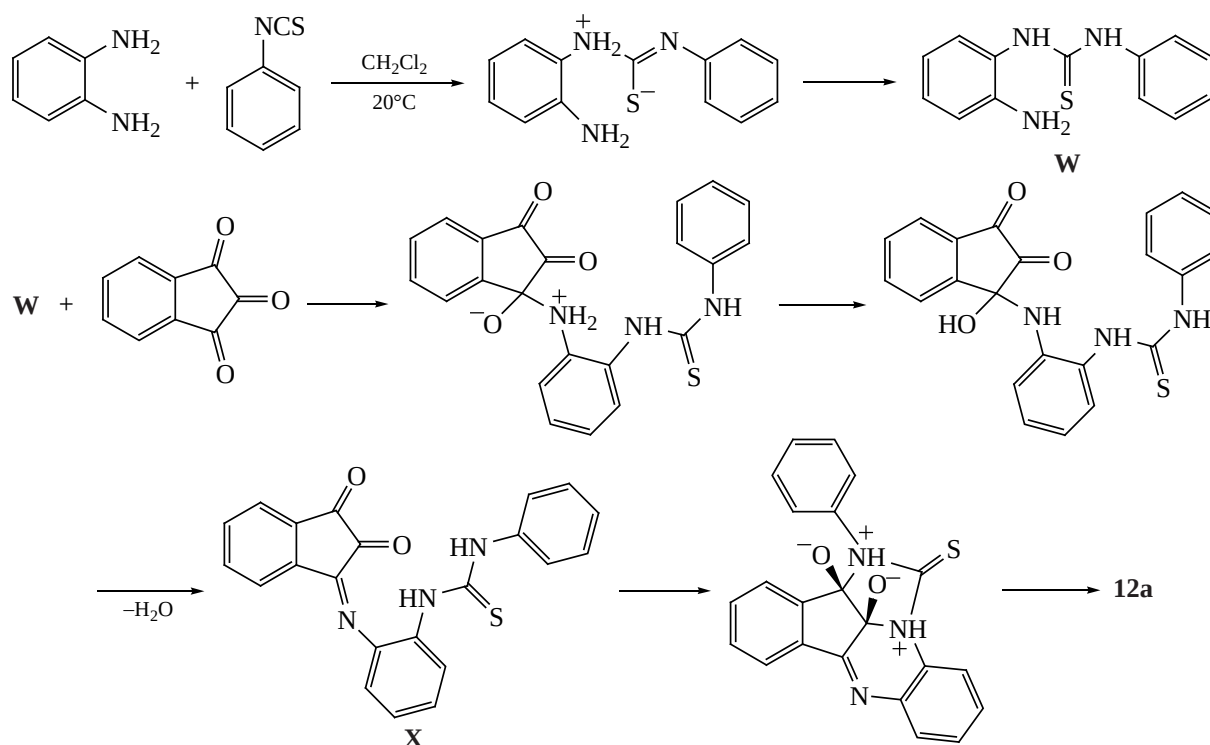
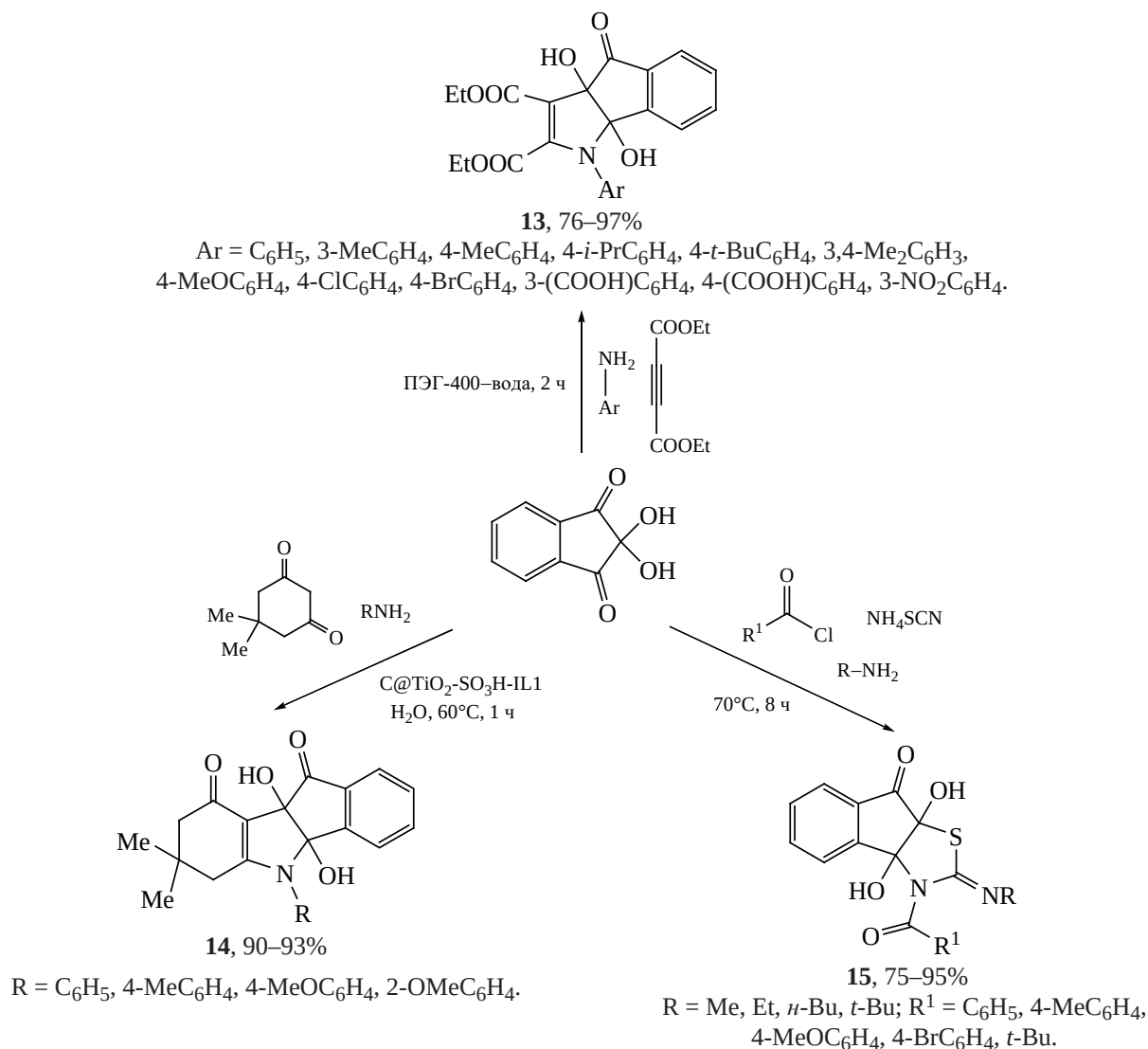


Схема 11



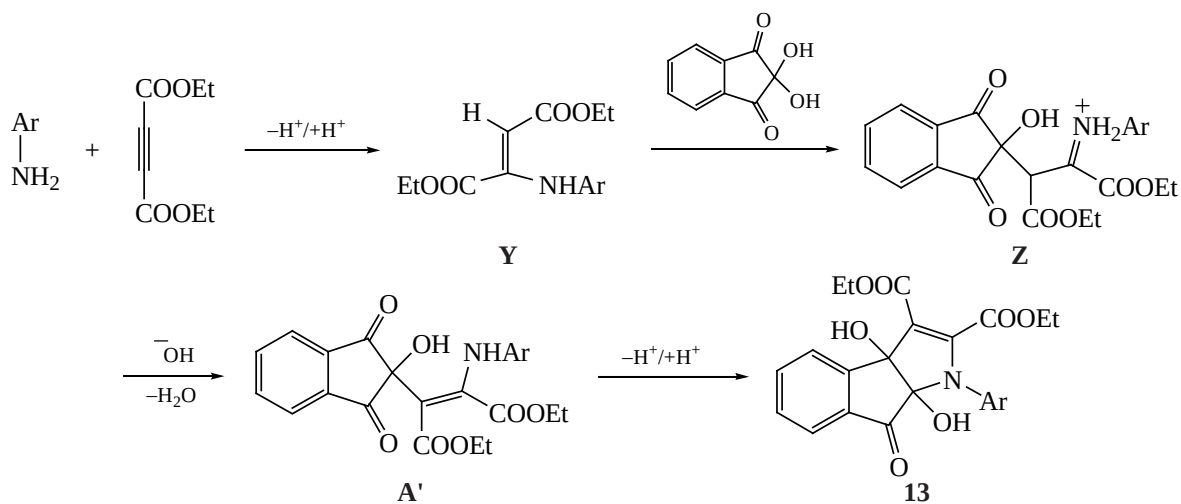
на, L-пролина, 2-хлорхинолин-3-карбальдегида и трифенилфосфанилидена (схема 15) [21].

Использование хромен-3-карбальдегида вместо 2-хлорхинолин-3-карбальдегида давало соответствующий спиропирролизидиновый гетероцикл **20** с хроменным фрагментом (схема 15). Реакция протекает с высокой диастереоселективностью. Предложен вероятный механизм реакции, включающий реакцию Виттига с соответствующими альдегидами, приводящими к образованию халконов, которые далее реагируют в качестве диполярофилов с азометинидами, образующимися в результате реакции нингидрина с L-пролином, с получением желаемых продуктов **19**, **20**.

Предложен интересный подход к получению спироинданонпирролидина **21**, конденсированного с нитрокумарином, основанный на трехкомпонентной реакции нингидрина, L-пролина/пипеколиновой кислоты и 2-фенилнитрохромена в качестве диполярофила (схема 16) [22]. Этот простой метод демонстрирует образование циклоаддуктов **21** с отличной регио- и стереоспецифичностью при микроволновом облучении, а также при обычном нагреве.

Спироинданон, конденсированный с пирролизином и циклопропановой системой **22**, содержащий 4 стереоцентра, получен с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к цикло-

Схема 12



Ar = C₆H₅, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-*i*-PrC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, 3,4-Me₂C₆H₃, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-(COOH)C₆H₄, 4-(COOH)C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄.

Схема 13

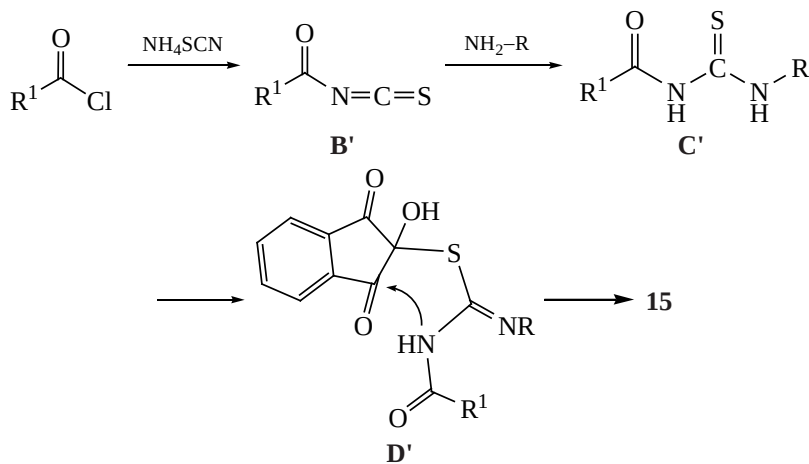
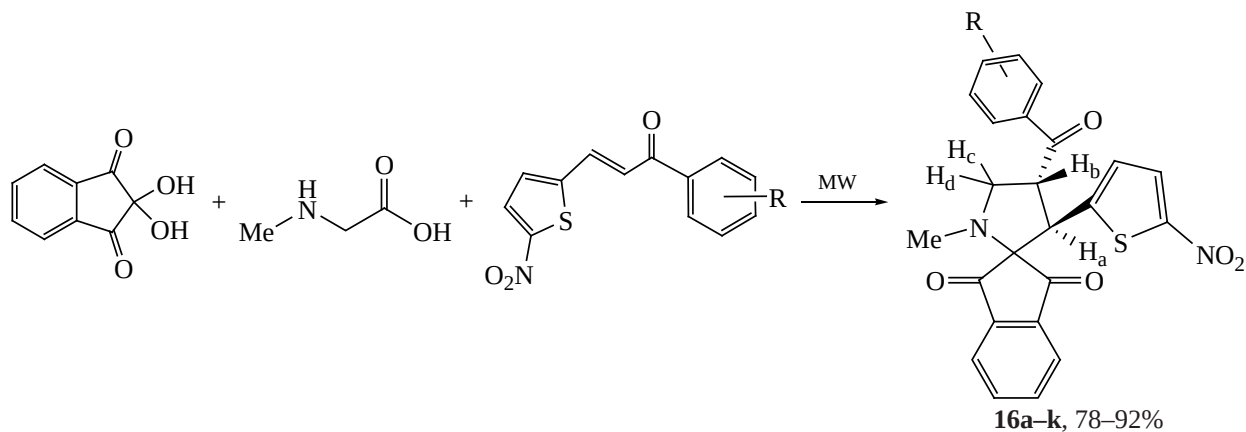
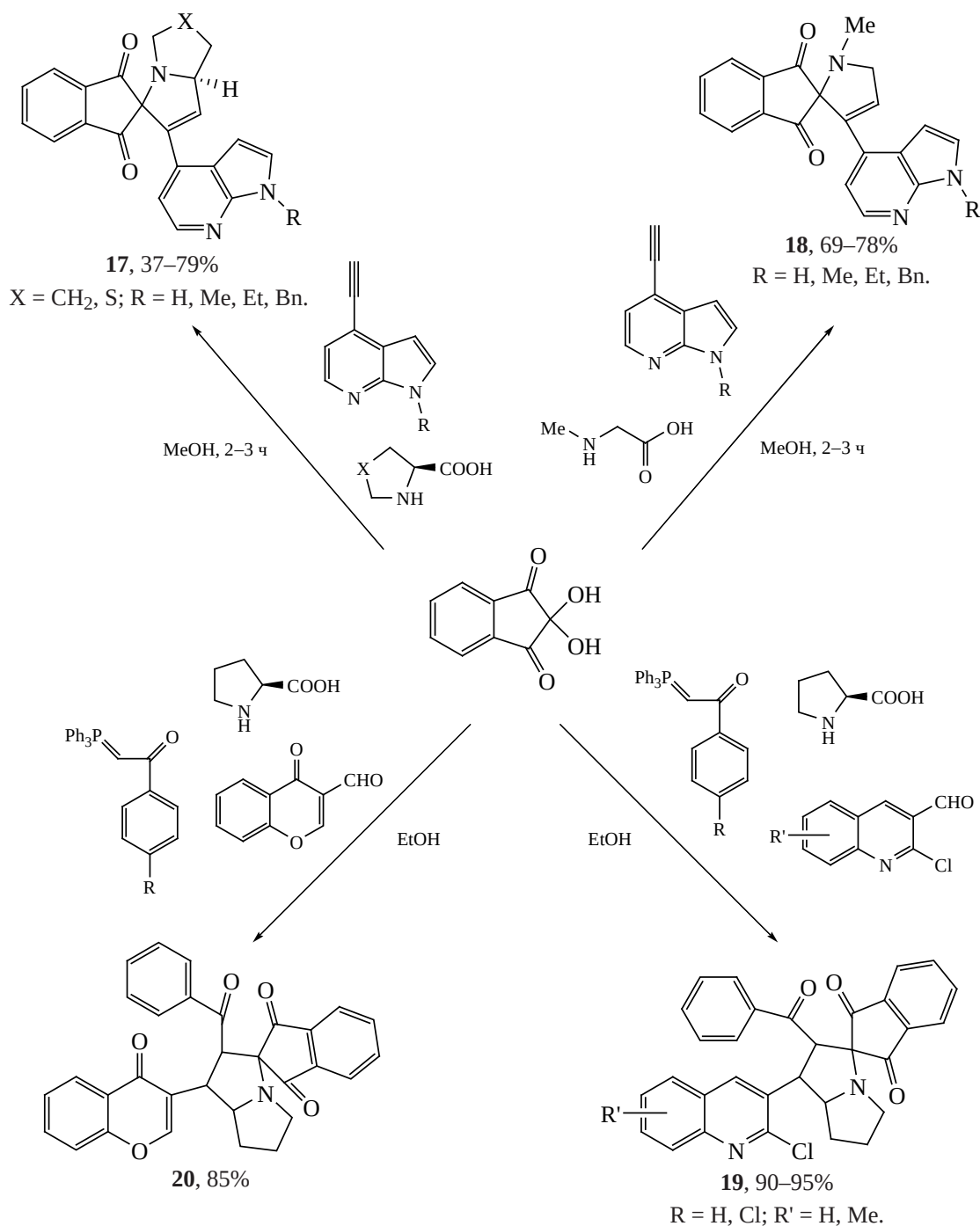


Схема 14



R = 4-Me (**a**), H (**b**), 4-OH (**c**), 4-Cl (**d**), 3-OH (**e**), 4-Br (**f**), 4-MeO (**g**), 4-F (**h**), 4-NO₂ (**i**), 3-Br (**j**), 2-Cl (**k**).

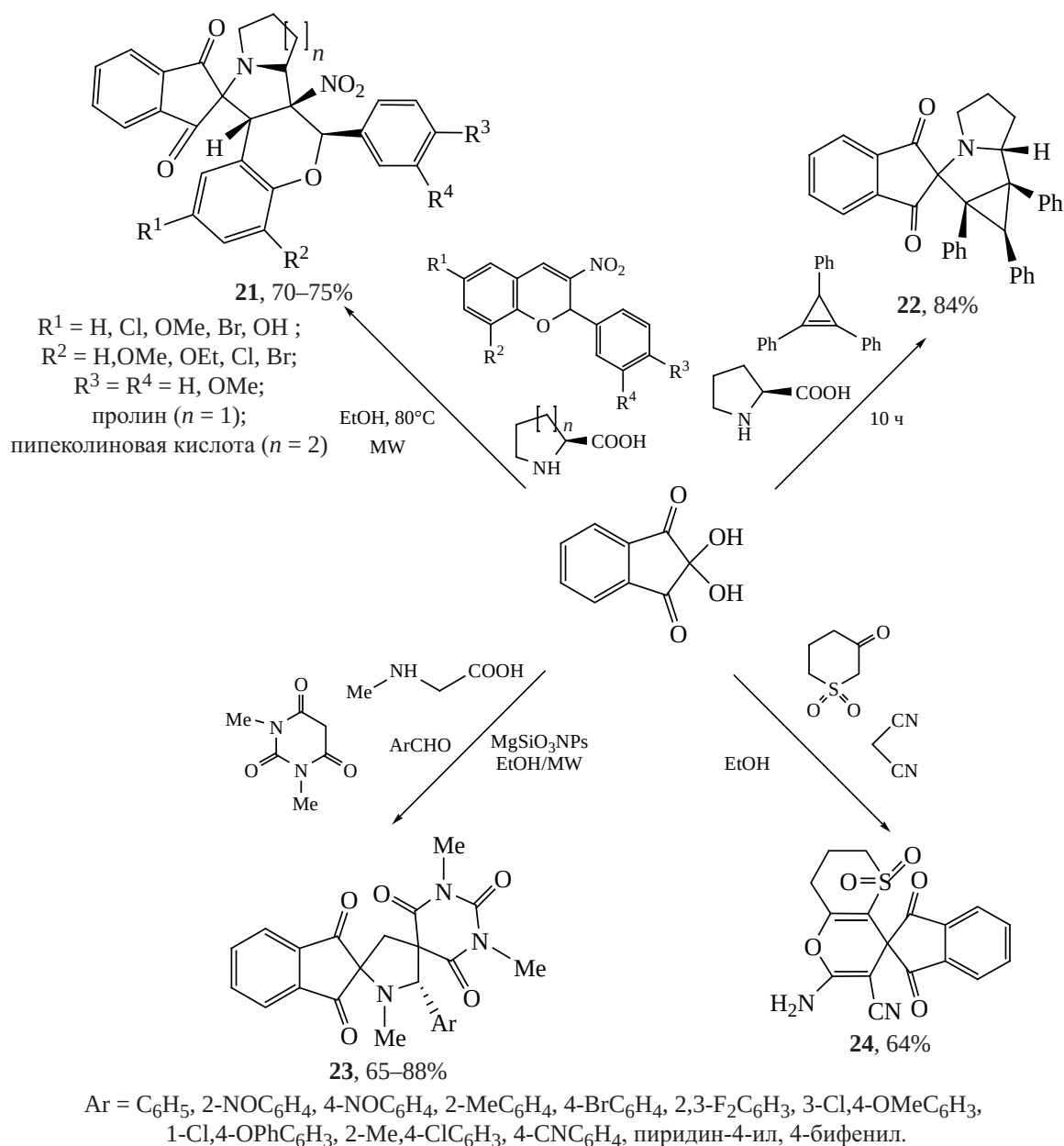
Схема 15



пропенам азометинида, образованного с участием нингидрина и L-пролина (схема 16) [23].

Найдено, что наночастицы силиката магния (MgSiO_3NPs) эффективно катализируют многокомпонентную реакцию нингидрина, саркозина, *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты и ароматического альдегида с получением производных диспирролидина **23** (схема 16) [24]. Реакция происходит быстро, завершается в течение 1–1.5 ч при микроволновом облучении. Синтезированные соединения **23** проявляют антибактериальную и антипролиферативную активность в отношении протестированных клеточных линий.

Схема 16



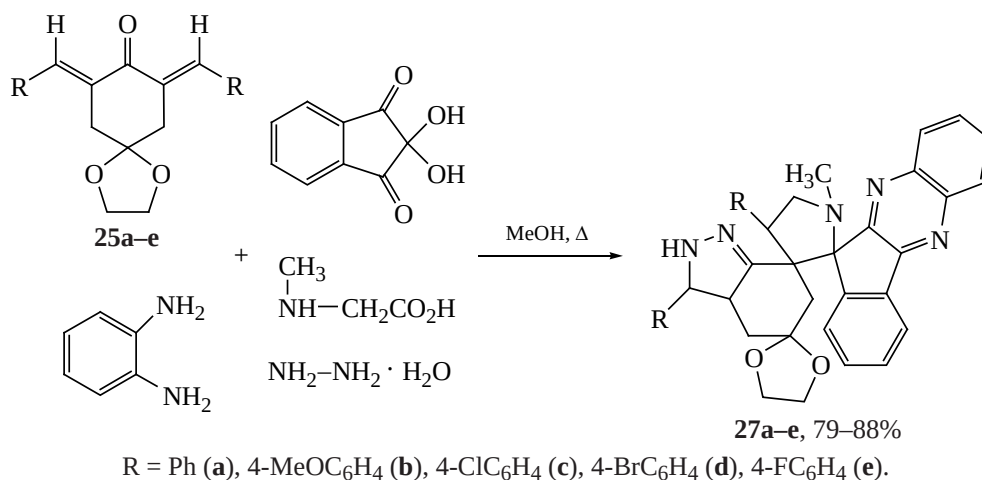
Новое производное спиротиопиранопирана **24** получено по реакции дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-он-1,1-диоксида, нингидрина и малонитрила (схема 16) [25]. Высокая реакционная способность кетосульфона обеспечивала высокую скорость образования продукта реакции **24**.

Синтезированы новые гибридные спироинденохиноксалинпирролидины **27a-e**, соединения **28a-e** получены с помощью пятикомпонентных реакций нингидрина, *o*-фенилендиамина, саркози-

на, гидразингидрата и 1,4-диоксаспиро[4,5]деканов **25a-e** (схема 17) или (3*E*,5*E*)-3,5-диарилиден-1-метилпиперидин-4-онов **26a-e** (схема 18) в качестве диполярофилов [26, 27].

В обоих случаях предложен механизм реакции, включающий образование азометинида, 1,3-диполярное циклоприсоединение по одной экзоциклической двойной связи диполярофилов **25**, **26** и, наконец, циклизацию с участием гидразингидрата, приводящую к спиросоединениям **27**,

Схема 17



28. Азометинилид генерируется из инденохиноксалин-11-она – продукта взаимодействия нингидрина и *o*-фенилендиамин, и саркозина.

Предложен региоселективный «зеленый» подход к получению новых инденохиноксалиновых соединений, содержащих пирролопиримидиновые каркасы **29** (схема 19) [28]. Вероятный механизм реакции включает образование инденохиноксалина **Е'** из нингидрина и *o*-фенилендиамин, который далее реагирует с 1-арил-2-(1,1,1-трифенил- λ^5 -фосфанилиден)этан-1-оном с получением производных (*E*)-инденохиноксалинарилэтанона **Ф'**. Интермедиат **Ф'** реагирует далее с диамином и 1,1-бис(метилтио)-2-нитрометилом при ультразвуковом облучении с образованием конечного соединения **29**, находящегося в равновесии с соединением **29'**.

Синтезированы спироинденохиноксалинпирролизины **30** реакцией нингидрина, замещенного *o*-фенилендиамин, пролина и различных хинолинзамещенных халконов в качестве диполярофилов (схема 20) [29].

Позже получены производные пирролотиазола **31** с использованием тиазолидин-2-карбоновой кислоты вместо пролина (схема 20). Полученные соединения были протестированы на антиоксидантную активность *in vitro* и цитотоксическую активность *in vivo* в отношении линии клеток рака молочной железы MCF-7 и клеточной линии аденокарциномы A-549 [30].

Новые спироинденохиноксалиновые пирролидины/пирролизидины с индольным фрагментом **32, 33** были синтезированы 5-компонентной реакцией с использованием нингидрина, *o*-фенилен-

Схема 18

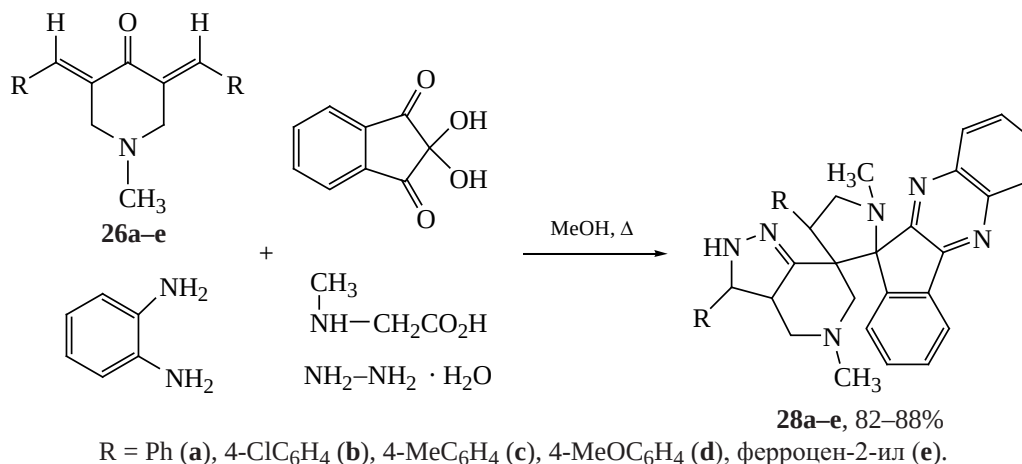


Схема 19

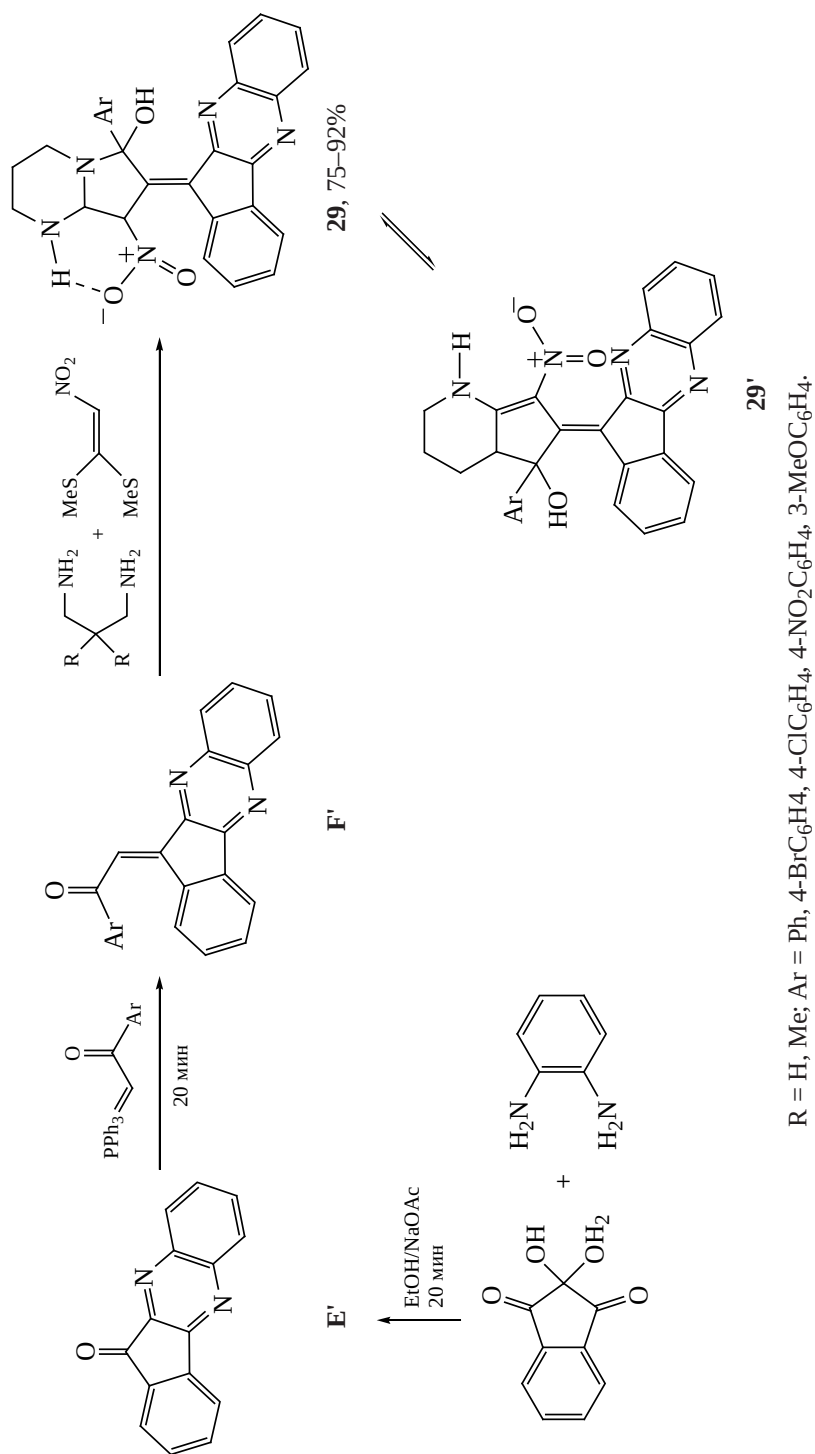
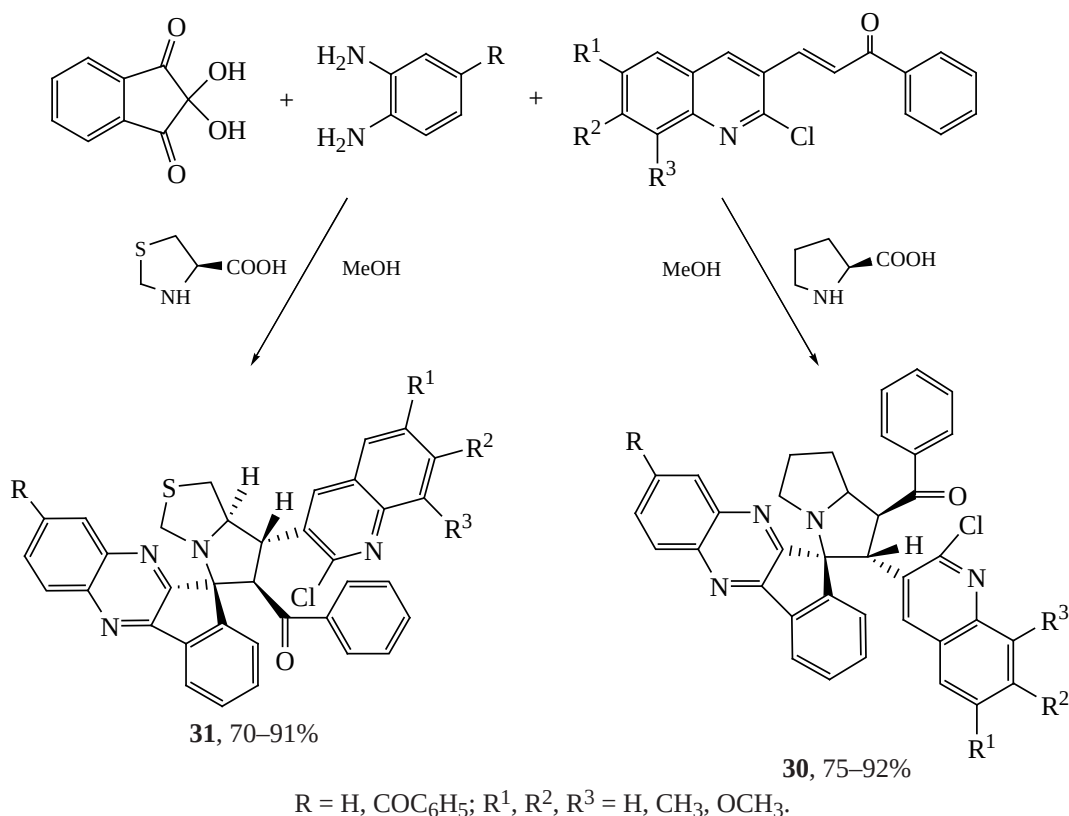


Схема 20



диамин, аминокислот, 3-цианоацетилиндролов и арилальдегидов в EtOH (схема 21) [31].

Продукт реакции Кнёвенагеля, образованный из 3-цианоацетилиндролов и арилальдегидов, выступил в этом превращении в качестве дипольрофила (схема 21). Примечательно, что использование в этой реакции первичных аминокислот, таких как глицин или фенилаланин, не дало целевого продукта.

Разработан удобный 4-компонентный подход к изоксазол-связанным спироинденохиноксалиновым пирролизинам **34** с участием нингидрина, замещенного *o*-фенилендиамин, *L*-пролина/тио-пролина и 3-метил-4-нитро-5-стирилизоксазолов в MeOH (схема 22) [32]. Предложенная методика характеризуется простотой, отсутствием катализатора, высокой региоселективностью и малой продолжительностью реакции.

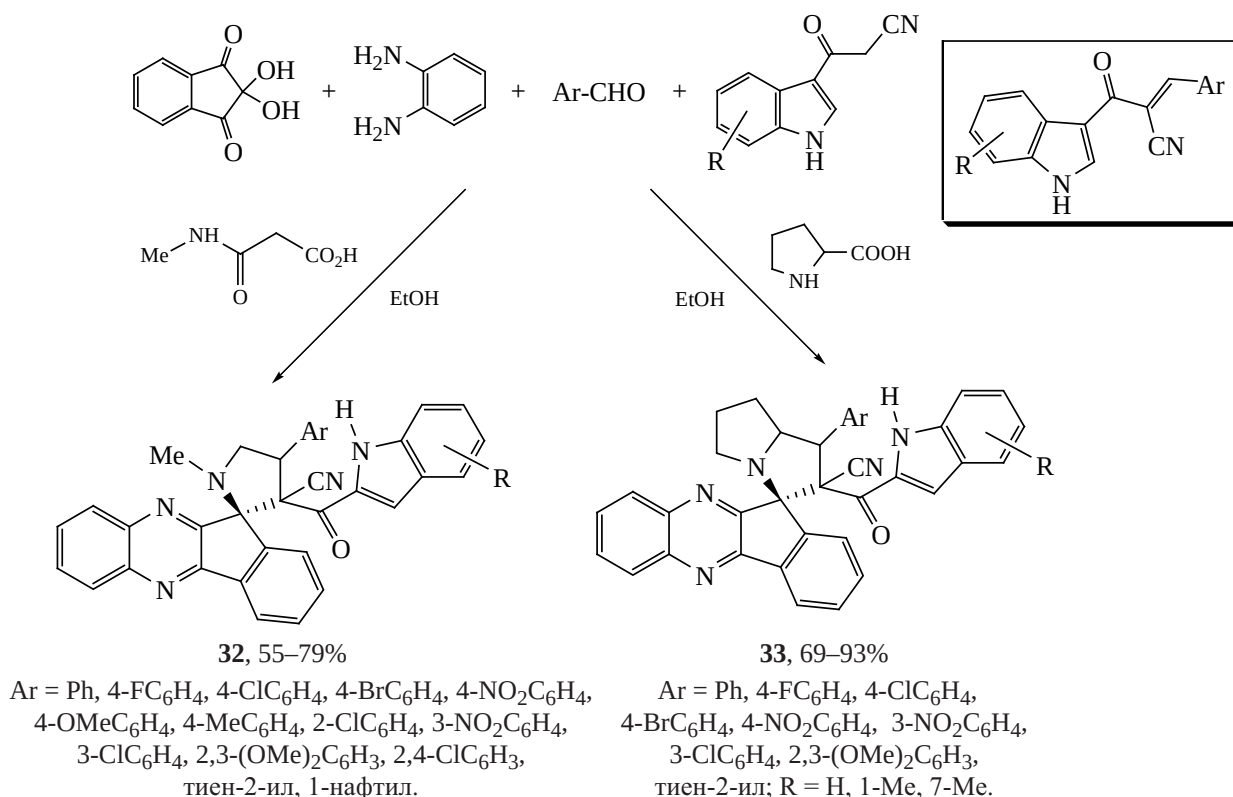
Удалось получить соединения с изоксазольным фрагментом в боковой цепи **35** посредством 4-компонентной реакции, протекающей с высокой регио- и диастереоселективностью [33]. Бензиламин,

нингидрин, *o*-фенилендиамин и производные изоксазола вступали в реакцию [3+2]-циклоприсоединения. Показано, что природа заместителей и их положение в ароматических кольцах изоксазола (дипольрофила), бензиламинов и *o*-фенилендиамин влияют на диастереоселективность реакции (схема 22).

Описан синтез новых диспиропирролидиновых гетероциклических гибридов **36** с использованием ионной жидкости [bmim]Br [34]. Вероятный механизм реакции включает образование *in situ* азометинида из инденохиноксалинона и *L*-триптофана, реакцию 1,3-дипольного циклоприсоединения к бис-арилиденпиперидону, протекающую региоселективно с образованием гибридного гетероцикла **36** (схема 22). Полученные соединения протестированы на биологическую активность, выявлена ингибирующая активность в отношении холинэстеразы (активность AChE и BChE).

Подробно рассмотрены современные достижения в синтезе спироиндено[1,2-*b*]хиноксалинов [35].

Схема 21



Предложен 4-компонентный подход к получению дигидроиндолизино[8,7-*b*]индолов **37**, включающих нингидрин, замещенный триптамин, эфир ацетиленовой кислоты и различные алифатические спирты (схема 22) [36]. Превращение, вероятно, протекает через реакции Пикте–Шпенглера, Михаэля и нуклеофильное присоединение, приводящее к образованию C–C и C–N связей в среде MeCN. Примечательно, что гетероцикл формируется в результате двойной тандемной циклизации в присутствии катализатора CF₃COOH.

Изучена трехкомпонентная диастереоселективная реакция нингидрина, анилинов и ацетиленовых эфиров с образованием *N*-арилзамещенных дигидроизохинолин-2-(1*H*)-онов **38** в MeOH (схема 23) [37].

Первоначально реакция амина и эфиров ацетиленовой кислоты дает промежуточное соединение **G'**, которое затем реагирует с нингидрином с образованием интермедиата **H'**. Внутримолекулярная циклизация интермедиата **H'** дает промежуточное соединение **I'**, которое затем претерпевает пинаколиновую перегруппировку с об-

разованием интермедиата **J'**. Наконец, метанолиз (внутримолекулярная циклизация соединения **J'**) дает желаемый продукт **38** с превосходной диастереоселективностью. В этой реакции происходит внедрение азота с образованием изохинолинового каркаса. Стереохимия продукта подтверждена методом PCA (CCDC 1588852) [37].

Разработан удобный тандемный *one-pot* подход к получению производных пиридо[1,2-*b*]изохинолина **39** с использованием легкодоступных нингидрина, пролина и алкинов (схема 24) [38].

Этот подход включает реакцию [3+2]-циклоприсоединения между алкинами и 1,3-диполем, образованным *in situ* из нингидрина и пролина. Важно отметить, что 2 новые связи C–N, 3 связи C–C и 3 новых кольца образуются в одну стадию.

Предложен синтез 3,3-дизамещенного изохроман-1,4-диона **40** с участием нингидрина, вторичного амина и *N*-метил-*C*-фенилнитрона (схема 25) [39].

Фактически нитрон действует как донор атома кислорода, давая целевой продукт **40** и имин в ка-

Схема 22

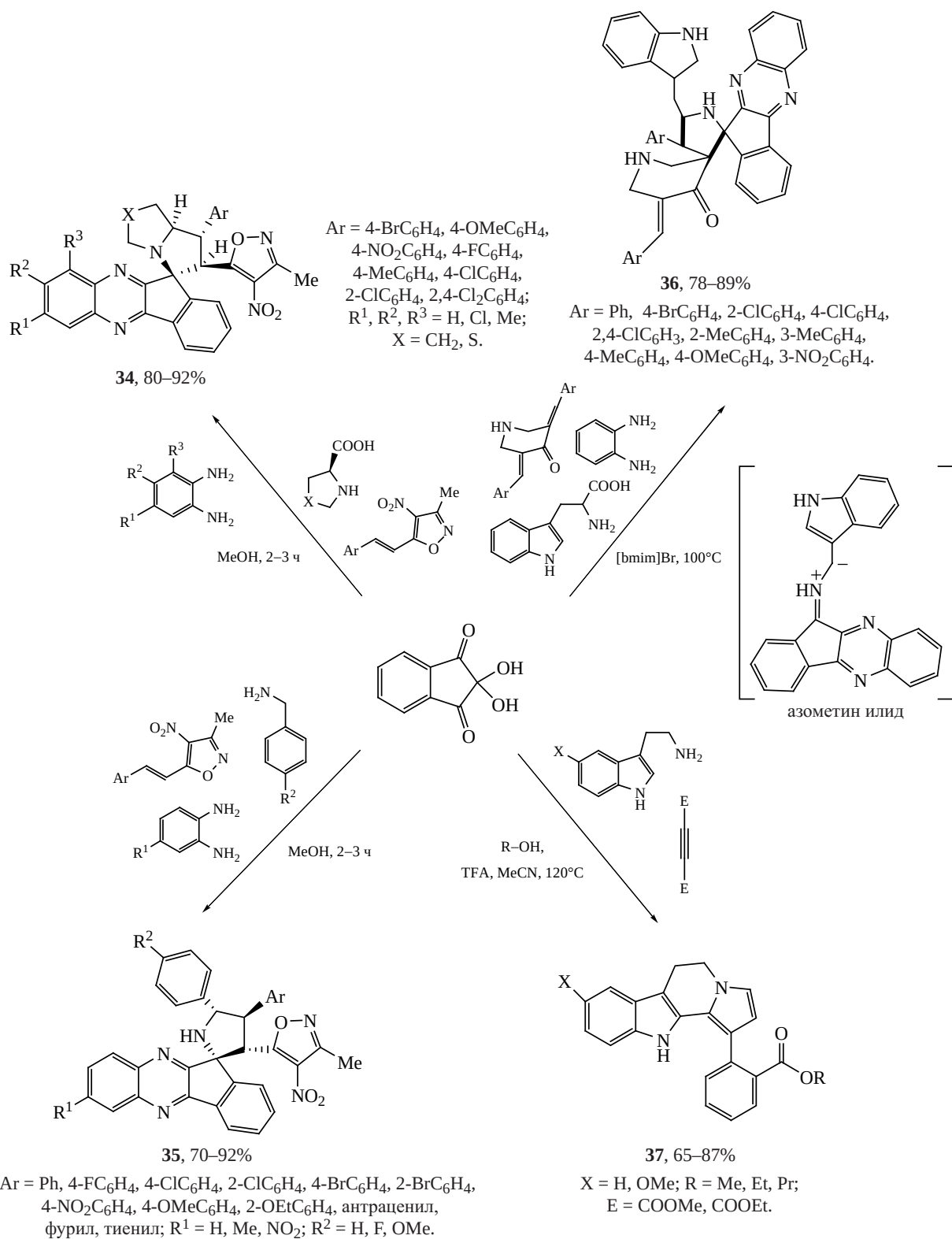
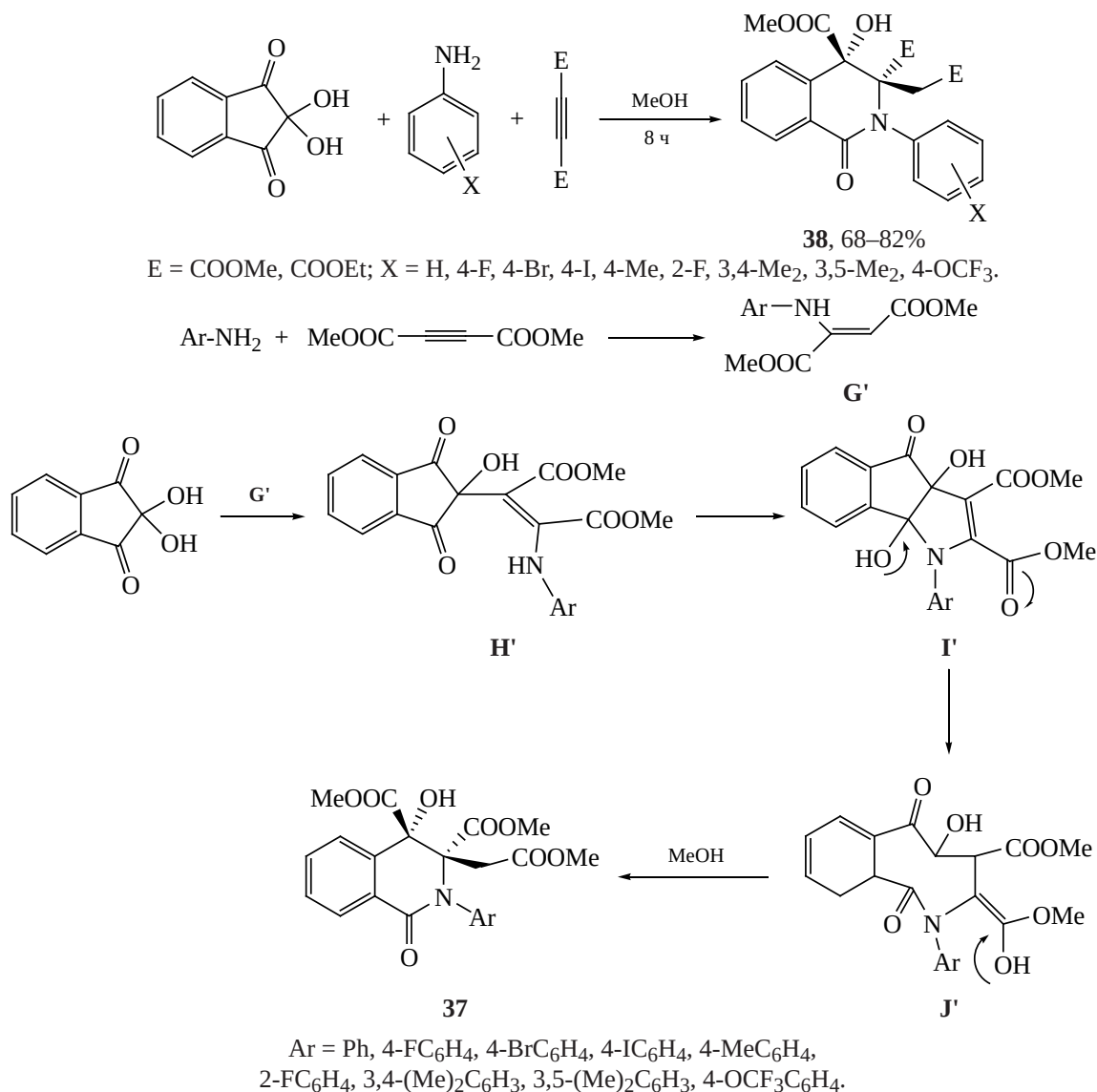


Схема 23



честве побочного продукта. Интересно, что большинство производных изохроман-1,4-диона **40** в растворе проявляли флуоресценцию с высокими квантовыми выходами.

2. СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ НИНГИДРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ АЛИФАТИЧЕСКИХ, АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ, АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Известно, что взаимодействие при комнатной температуре нингидрина с этилацетоацетатом в воде приводит к образованию этилиндено[1,2-*b*]-

фуран-3-карбоксилата (**41**) с почти количественным выходом [40]. В продолжение этих исследований разработан «зеленый» синтез 4-метил-1,2,5,6-тетразафлуорантен-3(2*H*)-она (**42**) конденсацией соединения **41** с гидразин-гидратом в воде (схема 26) [41].

При действии на соединение **42** реагента Лоуссона получен тетраазафлуорантен-3-тион (**43**). Алкилированием соединений **42**, **43** по атому азота или серы получены соответствующие алкилированные производные **44**, **45** (схема 27).

Циклические гемикетали **46**, полученные взаимодействием фенолов с нингидрином, представ-
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 1 2023

Схема 24

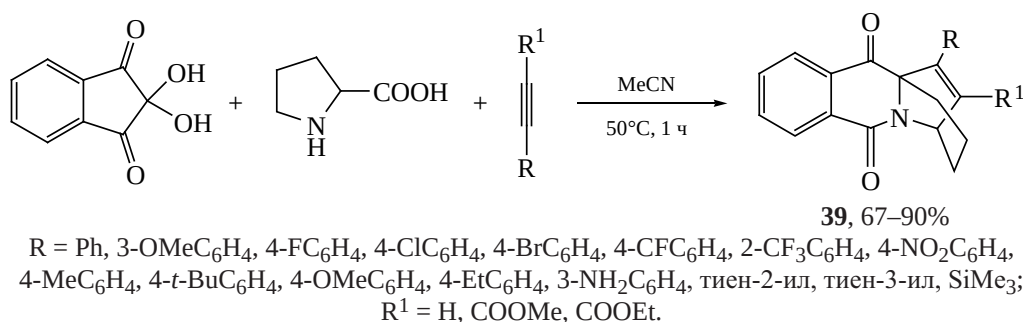
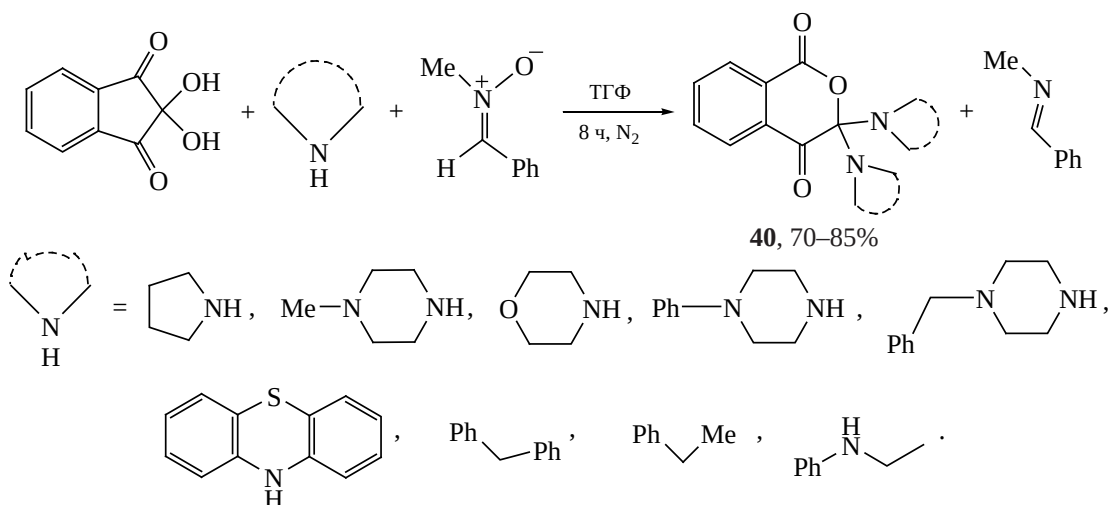


Схема 25



ляют значительный интерес для конструирования различных гетероциклических скаффолдов, включая производные спиробензофураноизобензофурана (**47**) [42], бензодиазониона (**48a**) [43], 2,5-бензодиазонион-1(2*H*)она (**48b**) [44], фталимида (**49**) [45, 46], хиноксалина (**50**) [47], пиридазина [48], изоиндола (**51**) [49, 50] и пропеллана (**52**) [51, 52]. Взаимодействием изоиндола **51** с моноброммалонитрилом в ДМФА в присутствии карбоната калия и с малонитрилом в этаноле в присутствии Et_3N получены производные **53** и спиросоединения **54** (схема 28) [49].

Среди пропелланов найдены антибиотики [53, 54], а также препараты для терапии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [54].

Процесс образования пропелланов, вероятно, начинается с образования 1,3-диполярного соединения **K'** (из PPh_3 и ацетиленового соединения) с последующим его протонированием, приводящем к катиону винилфосфония **L'**. Нуклеофильная атака сопряженного основания **M'** на **L'** приводит к образованию интермедиата **N'**. Пропеллановый каркас **52** образовывался в результате внутримолеку-

Схема 26

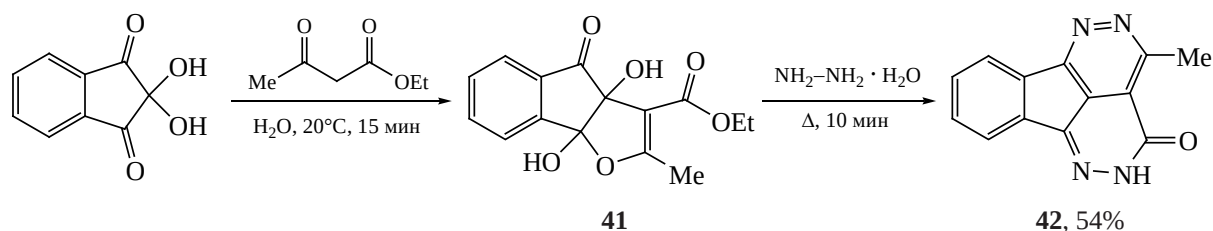
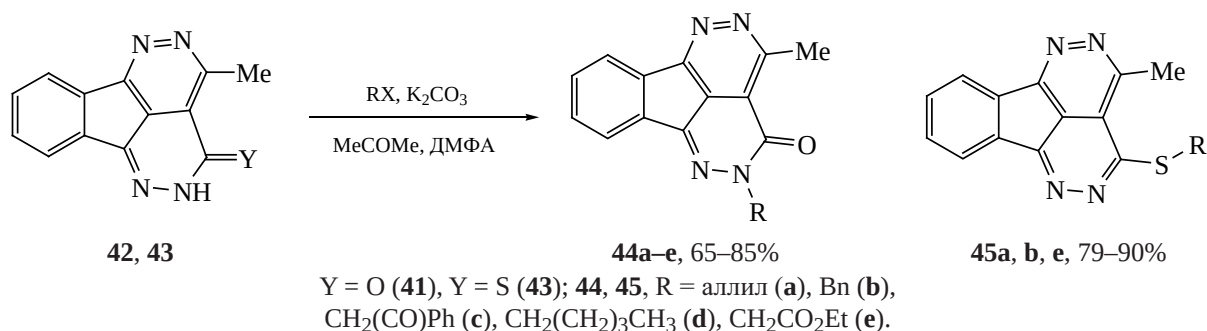


Схема 27



лярной 6-эндо-триг-циклизации. Примечательно, что в этой реакции был получен только один стереоизомер, однако не удалось определить точную геометрию (*E* или *Z*) сложноэфирных групп в конечных соединениях **52** (схема 29).

Описана [54] циклоконденсация с участием нингидрина и пиридин-4-тиола (**55**) в водном растворе карбоната натрия с получением тиенопиридина **56**, вероятно, образующегося из интермедиата **O'**, схема 30).

Реакция протекает в результате дегидратации с последующим присоединением меркаптогруппы по карбонильной группе, что приводит к циклизации с образованием тиено[2,3-*d*]пиридина **56** с выходом 65%.

Синтез полициклических органических молекул с конденсированными гетероциклами имеет большое значение благодаря их структурному сходству с природными соединениями [1, 2]. 4b,9b-Дигидрокси-4b,5,6,7,8,9b-гексагидроиндено[1,2-*b*]индол-9,10-дионы **57** представляют собой класс гетероциклических молекул с конденсированной полициклической структурой индено[1,2-*b*]индола, которые, как известно, обладают различными видами биологической активности [55, 56]. Поэтому синтезу таких конденсированных гетероциклических соединений в последние годы уделяется значительное внимание.

В настоящее время синтез соединения **57** осуществляется преимущественно реакцией нингидрина с аминоксидными 1,3-дикарбонильными соединениями [57], алкилпропиолатов [58], диалкилацетилендикарбоксилатов [59] или 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтановыми соединениями [60]. Поскольку общей особенностью всех этих методов

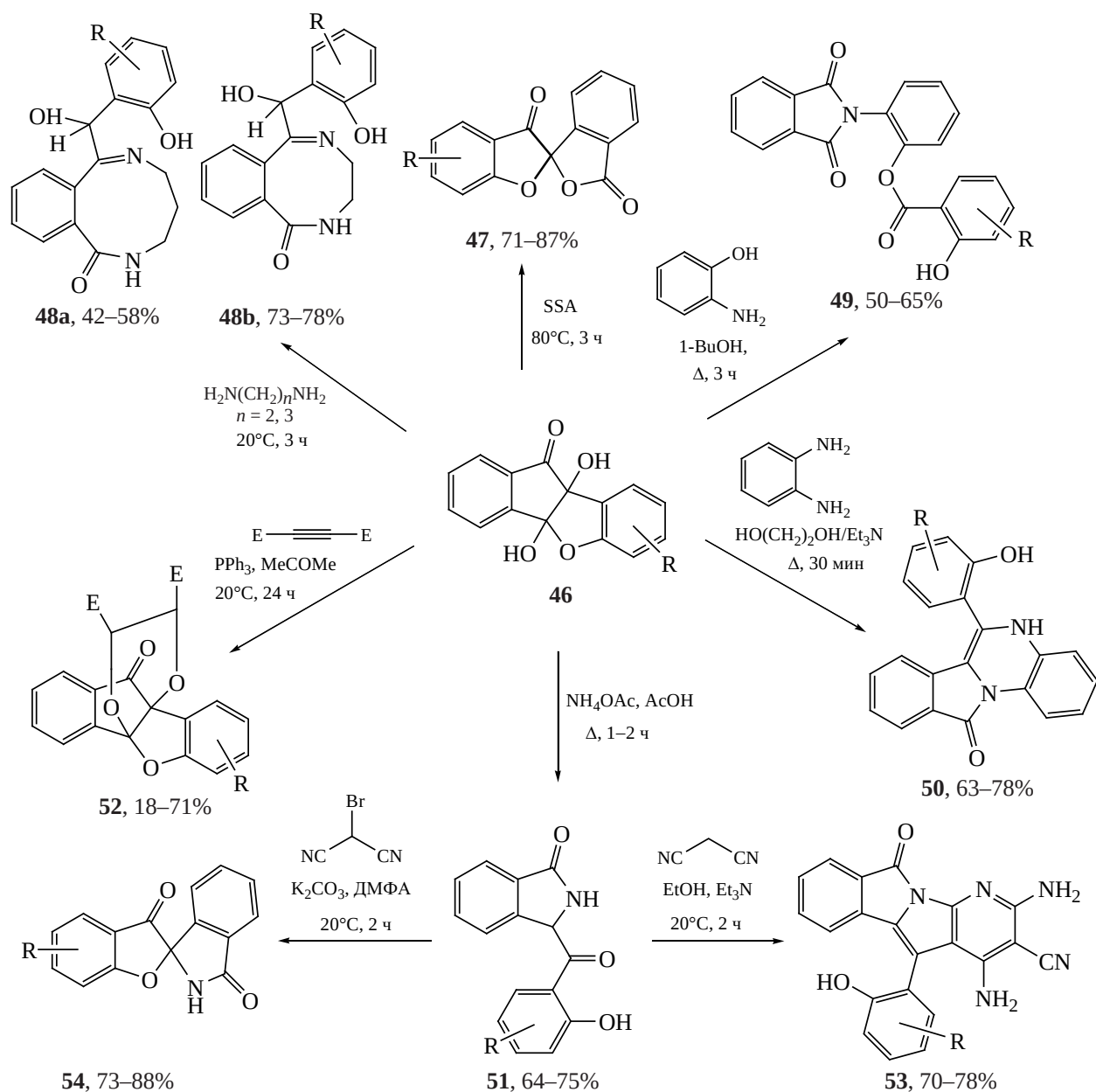
является получение *in situ* промежуточного енаминона (или енаминоэфира), енаминоны применяют в качестве компонентов реакции с нингидрином [55]. Осуществлен [61, 62] синтез продуктов **57** с использованием молочной кислоты в качестве катализатора.

Соединение **57a** получено в присутствии каталитического количества AcOH с выходом 41%, а в присутствии каталитического количества молочной кислоты выход увеличился до 46%. Опытным путем [61] было установлено необходимое количество молочной кислоты для достижения максимального выхода продукта 87%. В последующем молочную кислоту использовали в качестве катализатора для синтеза множества других продуктов с конденсированными кольцами **57b–j** (схема 31).

Синтезированы [63] новые производные спириобензофурана **58, 59** с хорошими выходами последовательной конденсацией/реакцией окисления нингидрина 4-амино-1,2-нафтохинонами или 2-амино-1,4-нафтохинонами (схема 32). Все реакции были выполнены *one pot* в 2 стадии. Стадию конденсации проводили в уксусной кислоте при 70–100°C, а стадию окисления проводили в присутствии H_5IO_6 при комнатной температуре.

Основываясь на химии нингидрина как циклического поликетона и потенциальной 1,3-бину-клекфильной природе енаминонов, таких как 4-(алкил/ариламино)нафталин-1,2-дионы, можно ожидать образования 6b,11b-дигидроксибензо[*g*]индено[1,2-*b*]индола **P'** в результате реакции конденсации нингидрина с енаминонами. Для доказательства этого промежуточные диолы **P'** были выделены для продуктов **58b** и **59e**. Впоследствии окислительное расщепление соединения **P'** с использованием периодной кислоты привело

Схема 28



47, R = 2-Me, 4-Me, 4-F, 2-Cl, 4-Cl, 2,4-Cl₂, 4-Cl, 3-Me, 4-Br, 4-OMe, 4-Ph, 4-*i*-Pr, 2,3-бензо-, 4,5-бензо-;
 48a, R = H, 3-Me, 5-Me, 3-OMe, 5-OMe, 3-Cl, 5-Cl, 5-Br; 48b, R = 3-NHCO₂Me, 4-NHCO₂Me, 5-NHCO₂Me,
 3,5-(*t*-Bu)₂, 1-Ad, 5-Me; 49, R = 2-OMe, 4-OMe, 2-Me, H, 2-Cl, 4-Cl, 4-Br; 50, R = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me,
 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 2-Cl, 4-Cl, 4-Br; 51, 53, 54, R = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-F, 2-Cl, 4-Cl, 4-Br, 4-Cl, 3-Me,
 2,4-Cl₂, 2-Ph, 4-OMe, 4-CO₂Me, 2,3-бензо-, 4,5-бензо-; 52, R = H, 2,3-бензо-,
 4-*t*-Bu, 3-OH, E = CO₂Et, CO₂Me.

к образованию бензо[*f*]нафто[1,2-*b*]азицинов **Q'** (схема 33).

Из-за относительно сильного притяжения между атомом азота и карбонильной группой в положении C⁸, которое вносит больший положительный

заряд на атом N, соединения бензо[*f*]нафто[1,2-*b*]азицины **Q'** склонны к гидролизу с образованием соответствующих 2-(2-бензо[*g*]индолил)-бензойных кислот **S'**. Продукты **58a–j** образуются в результате реакции циклизации промежуточных

Схема 32

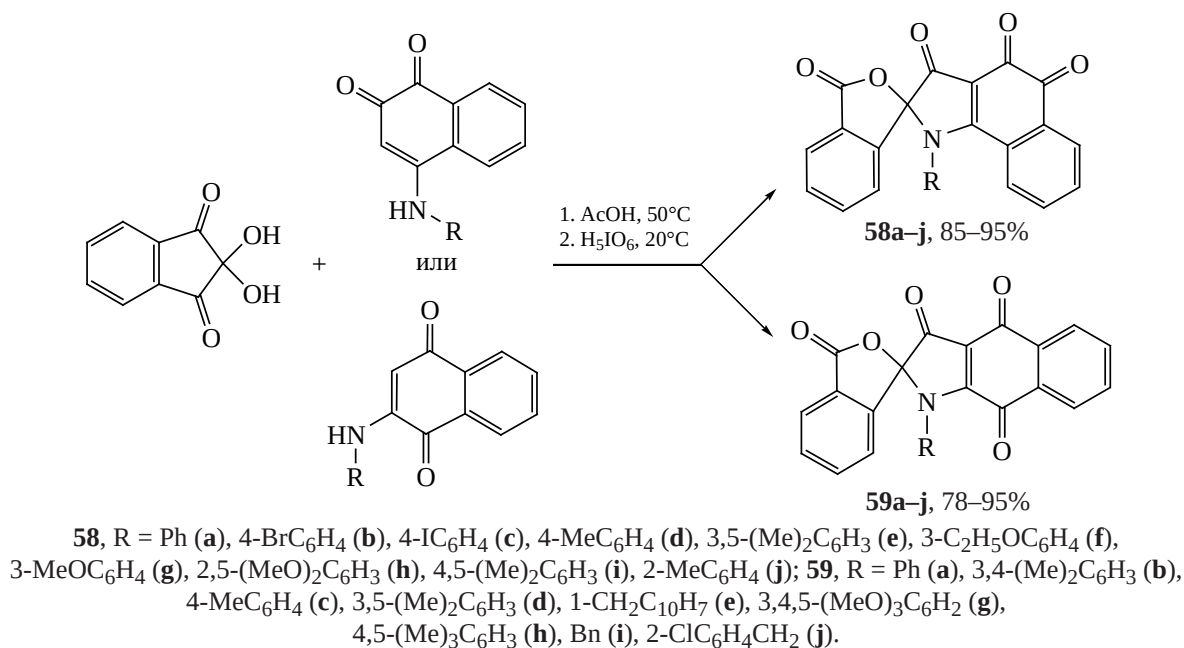


Схема 33

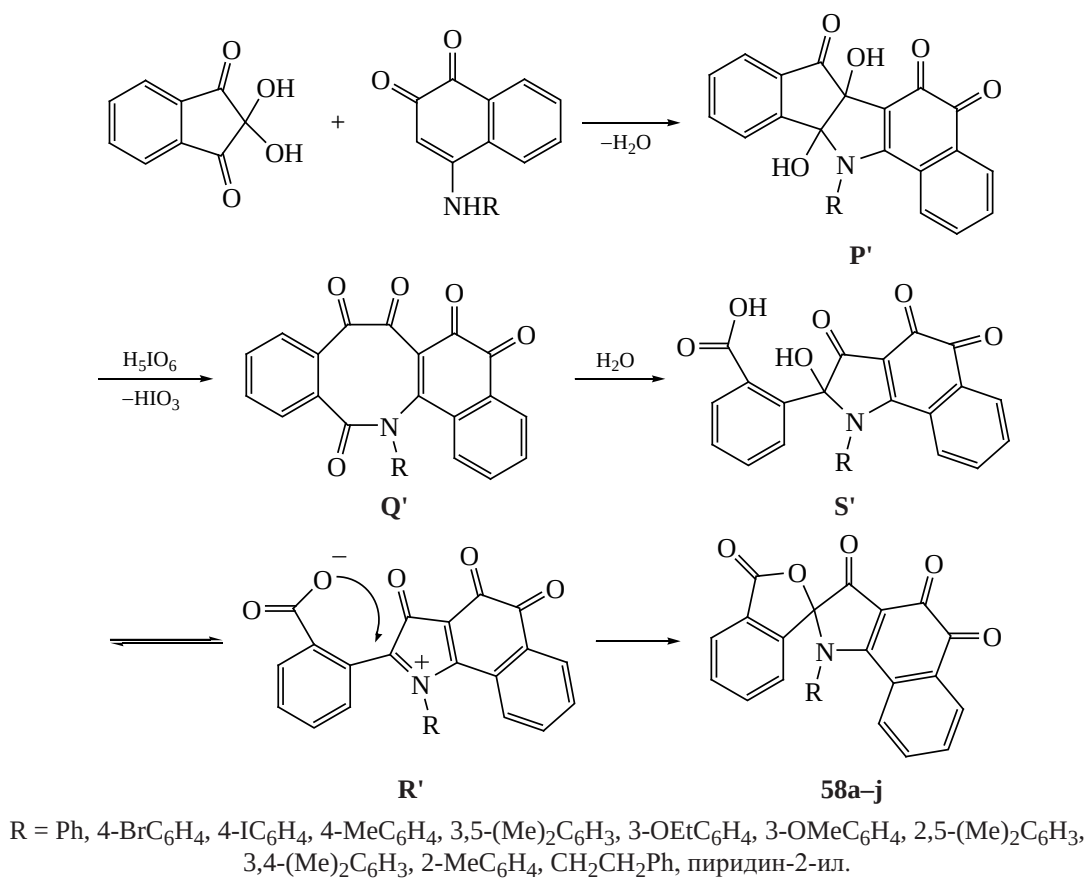
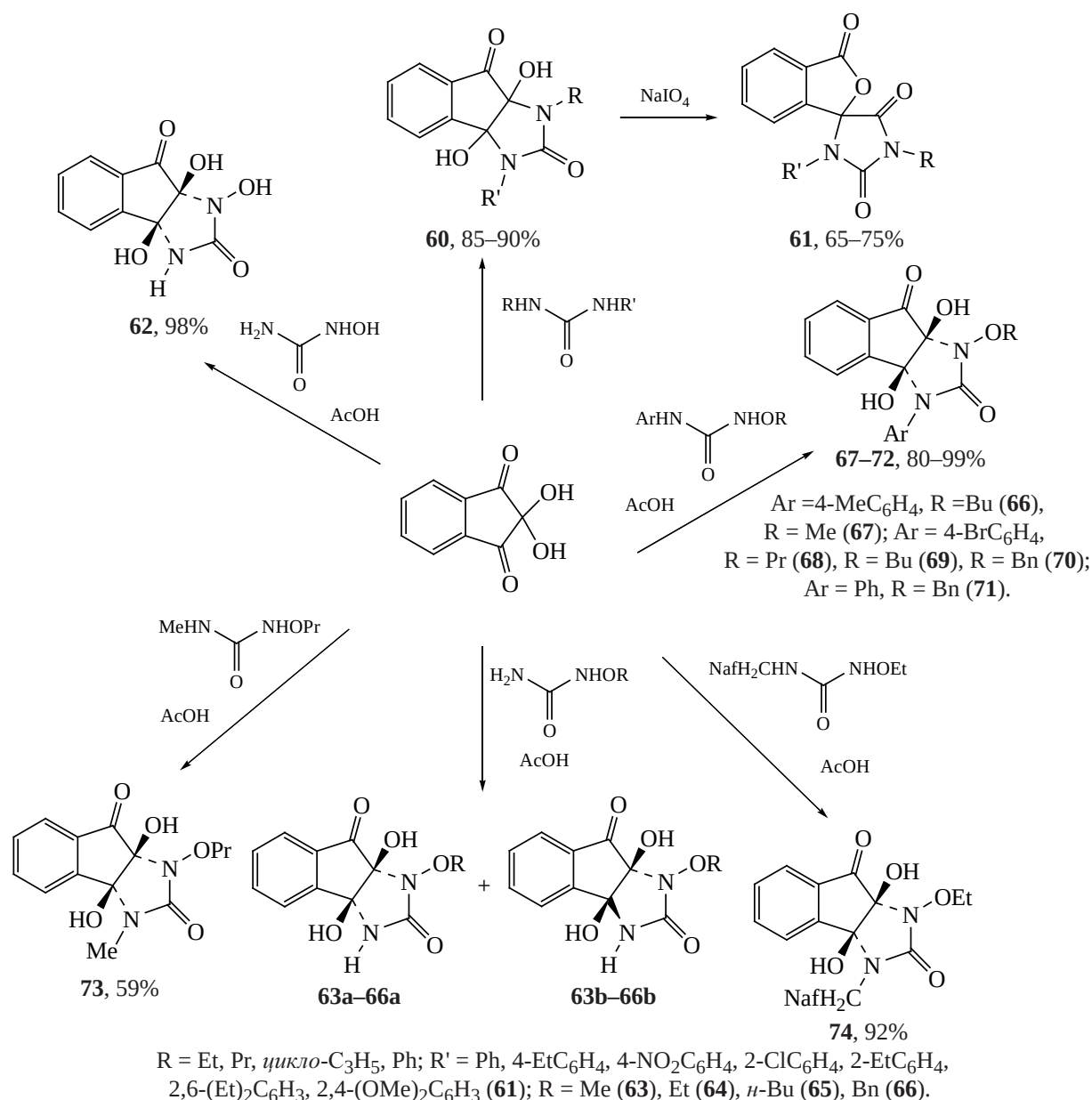


Схема 34



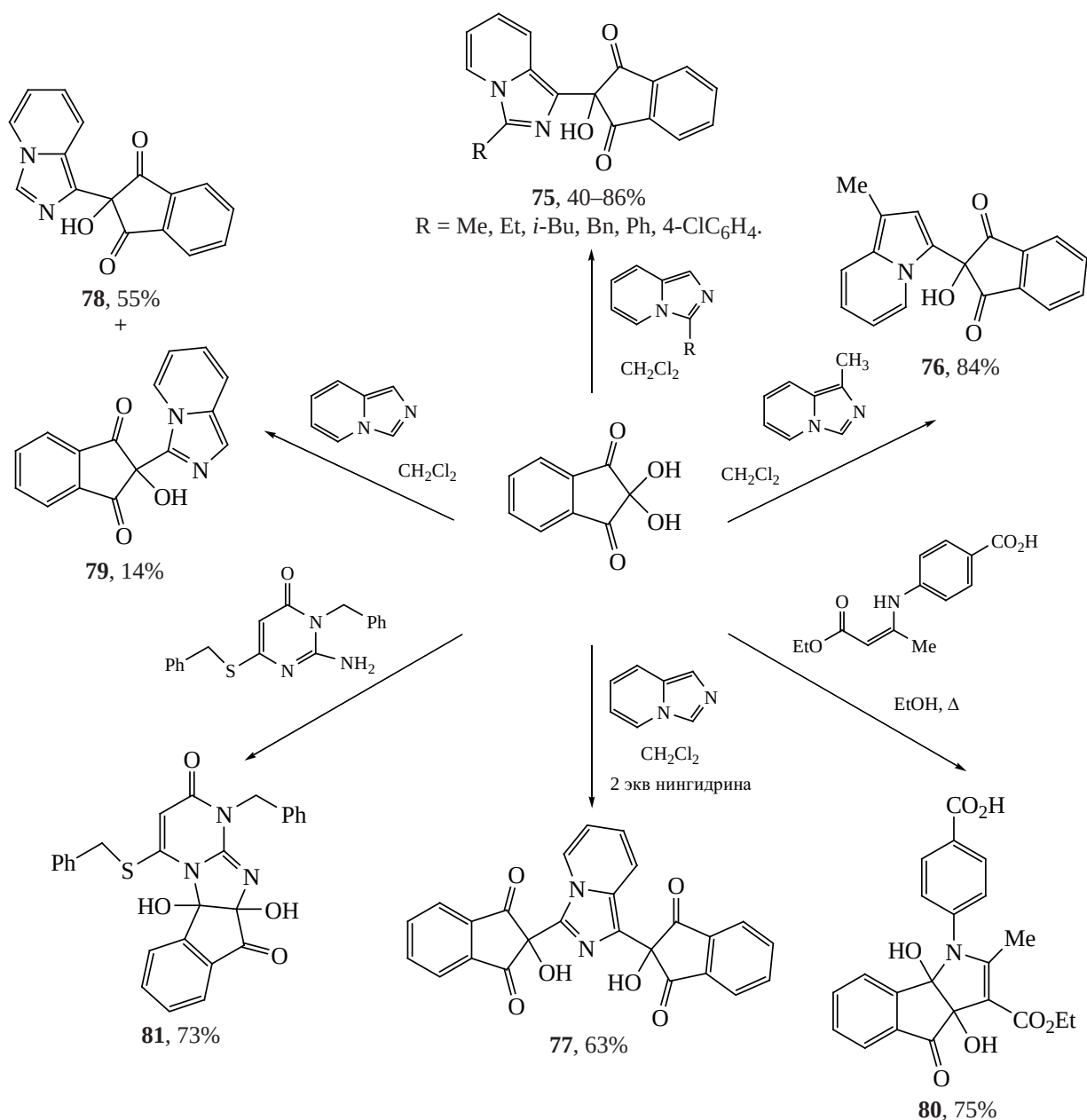
продуктов **S'**, проходящей через ускоренное кислотой образование цвиттер-ионных промежуточных продуктов **R'**. По сравнению с другими растворителями более короткое время реакции и большая эффективность реакций в уксусной кислоте выявили необходимость кислотных условий для образования промежуточных продуктов **P'** и **R'**.

Установлено, что нингидрин взаимодействует с мочевиной, *N,N'*-диалкилмочевинами с образованием аддуктов **60**, которые при окислении периодатом натрия превращаются в спирогидаптои-

ны **61**, проявляющие противосудорожную активность (схема 34) [64].

Реакция нингидрина с *N*-гидроксимочевинной в AcOH при комнатной температуре приводит к получению 1,3а,8а-тригидрокси-1,3,3а,8а-тетрагидроксииндено[1,2-*d*]имидазол-2,8-диона (**62**) в виде единственного *цис*-3а(НО),8а(НО)-диастереомера (схема 34). *N*-Алкоксимочевины реагируют с нингидрином в уксусной кислоте с образованием смеси *цис/транс*-диастереомеров 1-алкокси-3аS,8аR-дигидрокси-1,3,3а,8а-тетрагидроинде-

Схема 35



но[1,2-*d*]имидазол-2,8-дионов **63a–66a** и **63a–66b** в соотношении 1:10 с выходом 89–99%. Найдены условия получения *цис*-диастереомеров **63a–66a** с выходом 67–98% [65].

Реакция нингидрина с *N*-алкокси-*N'*-арил-мочевинами в АсОН при комнатной температуре приводит к получению одного из возможных диастереомеров – 1-алкокси-3-арил-2aS,8aR-дигидрокси-1,3,3a,8a-тетрагидроиндено[1,2-*d*]имидазол-2,8-дионов **67–72** (схема 34) [66].

Нингидрин реагирует с *N*-пропилокси-*N'*-метилмочевинной в АсОН при комнатной температуре с образованием одного из возможных диастереомеров – 3аS,8аR-дигидрокси-3-метил-1-пропилокси-1,3,3а,8а-тетрагидроксииндено[1,2-*d*]имидазол-2,8-дионов (**73**). Установлено также, что взаимодействие нингидрина с *N*-этоксид-*N'*-(1-нафтил)-метилмочевинной приводит к получению лишь одного диастереомера – 1-этоксид-3а,8а-дигидрокси-3-(1-нафтил)метил-1,3,3а,8а-тетрагидроиндено[1,2-*d*]имидазол-2,8-диона (**74**) (схема 34) [67].

Реакция нингидрина с 3-(замещенными)имидазо[1,5-*a*]пиридинами сопровождается нуклеофильным присоединением атома C¹ гетероцикла по карбонильной группе в положении 2 нингидрина с образованием соответствующих продуктов **75**. Аналогично реакция протекает с (1-метилзамещенным)имидазо[1,5-*a*]пиридином с получением соединения **76**. При взаимодействии имидазо[1,5-*a*]пиридина с 2 экв нингидрина при комнатной температуре образуется 2,2'-(имидазо[1,5-*a*]пиридин-1,3-диил)бис[2-гидрокси-1*H*-инден-1,3(2*H*)дион] (**77**). Реакция эквимольных количеств нингидрина и незамещенного имидазо[1,5-*a*]пиридина приводит к получению смеси продуктов **78**, **79** (схема 35) [68].

Установлено, что нингидрин взаимодействует с 4-{[(2*Z*)-4-этокси-4-оксобут-2-ен-2-ил]амино}-бензойной кислотой с образованием производного дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола **80** (схема 35) [69].

Получено [70] новое полициклическое соединение **81** с выходом 73% взаимодействием нингидрина с 2-амино-3-бензил-6-(бензилтио)пиримидин-4(3*H*)-оном при перемешивании в ДМФА в течение 2 ч и после добавления воды в течение 6 ч (схема 35).

Установлено, что *N,N'*-(тио)мочевины реагируют с нингидрином с образованием гемикеталей **82** с почти количественным выходом, которые при нагревании при 65–80°C с кремнеземсерной кислотой (SiO₂–OSO₃H или SSA) подвергаются окислительной перегруппировке и превращаются в соответствующие спироимидазолидин-4,1'-изобензофураны **83** (схема 36) [71].

Установлено, что *o*-аминобензамиды реагируют с нингидрином в присутствии каталитических количеств йода в ионной жидкости с образованием спиропроизводных хиназолина **84** (схема 36) [72].

Установлено [73], что в реакции изотопного ангидрида с первичными аминами и далее с нингидрином в диоксане в присутствии HCl при 90–100°C образуется изохинолино[2,3-*a*]хиназолин-5,7,12-трионы **85** (схема 36).

Показано, что структура продуктов реакции антрамидамов с нингидрином в кипящей воде в отсутствие катализаторов зависит от природы амидного атома азота. В случае *o*-замещенных анили-

дов образуются хиназолины **84**, а в присутствии других заместителей происходит образование 11-гидрокси-11,11а-дигидробензо[*e*]индено[2,1-*b*]-[1,4]дiazепин-10,12-диона **86** (схема 36) [74].

Установлено, что реакция нингидрина с 3-амино-4,6-диарилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидами в AcOH в присутствии серной кислоты приводит к получению соответствующих 3',7',9'-триарил-1'*H*-спиро(индено-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин)1,3,4'(3'*H*)-трионов **87a–f** (схема 36) [75].

Осуществлена реакция нингидрина с арилгидразонами в отсутствие растворителя с использованием нанокатализатора [76], завершающаяся получением изокумаринов, конденсированных с пиразолом **88** (схема 36).

Недавние исследования [77] показали, что реакция нингидрина с фенилэтиламином дает спиро[фуран-2,1'-изоиндолин] **89** (схема 37).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре показана важность нингидрина как универсального реагента в органическом синтезе, поскольку благодаря ему получен доступ к сложным циклическим системам в реакциях с коммерчески доступными исходными реагентами в мягких условиях. Для создания разнообразных органических скелетов были задействованы различные типы аддуктов нингидрина, включая *N*-замещенные соединения, спирогетероциклы, полициклические соединения, пропелланы, циклоаддукты и т.д. Также было продемонстрировано несколько примеров стереоселективного/асимметричного синтеза. Полученные соединения могут быть использованы в различных отраслях, многие из них являются важными полупродуктами для дальнейшего синтеза различных органических структур.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Великородов Анатолий Валериевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9802-8252>

Кутлалиева Эльвина Нуриддиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9712-4223>

Шустова Екатерина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6621-7793>

Схема 36

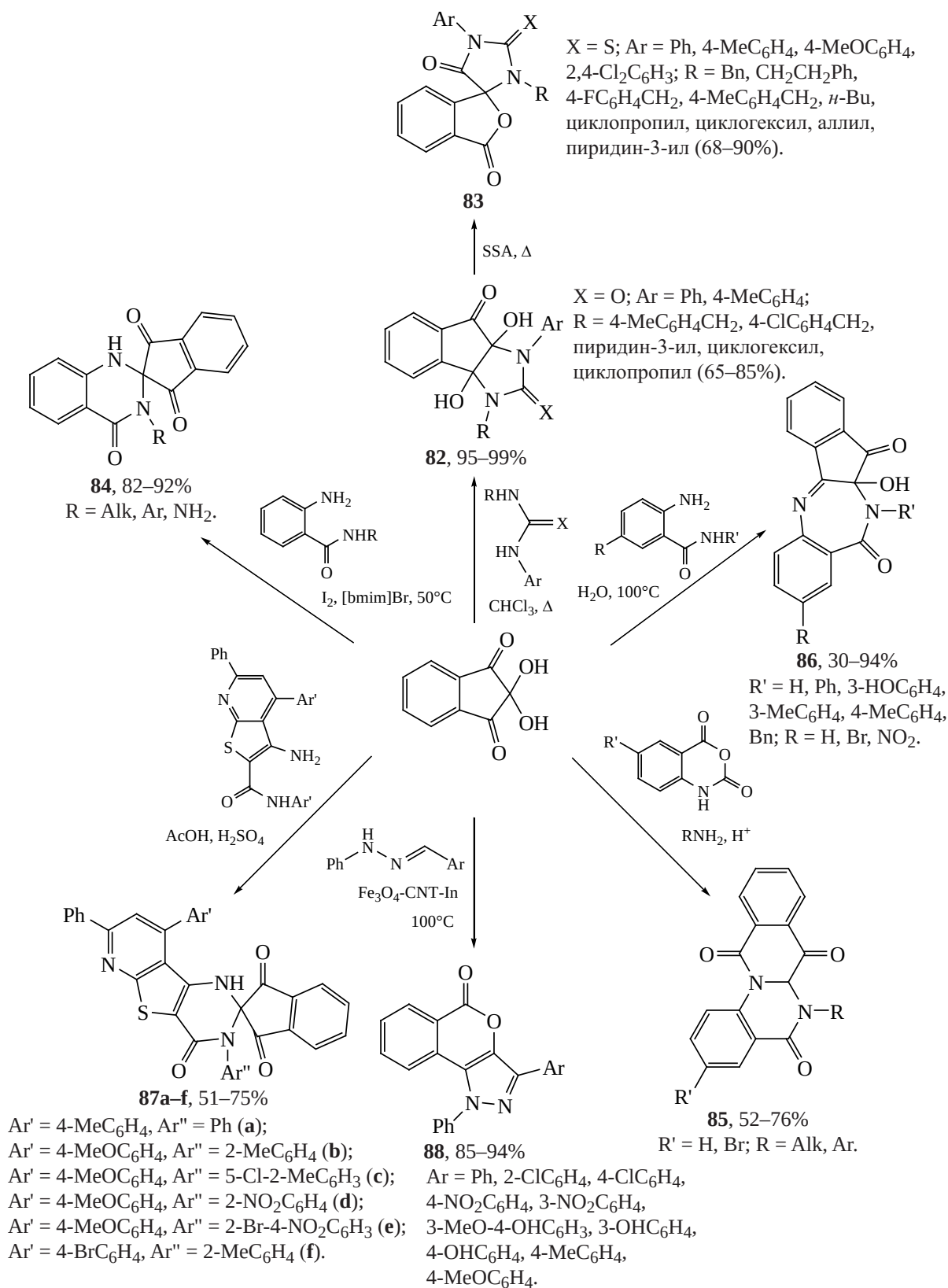
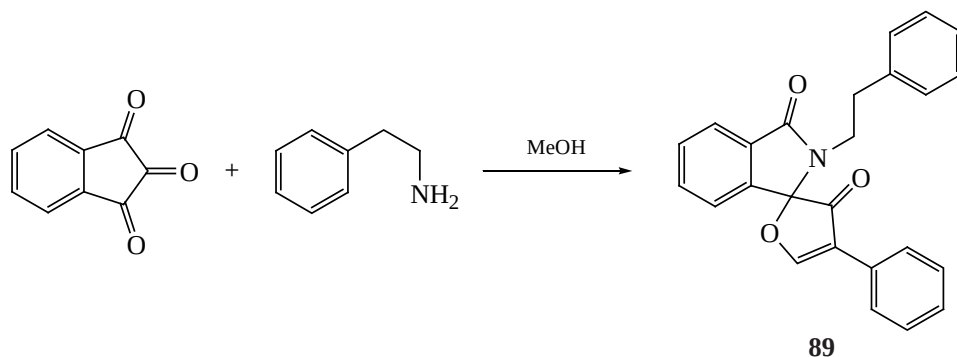


Схема 37



Носачев Святослав Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-5425>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ijaj F., Shafqat S.S., Ahamd H.A., Munawar M.A., Khan M.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 1231–1238. doi 10.1002/jhet.3506
- Sahu K., Banerjee M., Ghosh S., Maity A., Mondal S., Paira R., Hazra A., Karmakar S., Samanta A., Mondal N. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 2023–2037. doi 10.1007/s00044-012-0202-z
- Li X., Yang L., Peng C., Xie X., Leng H.-J., Wang B., Tang Z.-W., He G., Ouyang L., Huang W., Han B. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8692–8694. doi 10.1039/c3cc44004
- Yao W., Liu Q., Shi Y., Tang J. *Heterocycles*. **2012**, 85, 1077–1088. doi 10.3987/COM-12-12427
- Das S. *RSC Adv.* **2020**, 10, 18875–18906. doi 10.1039/d0ra02930k
- Коротаев В., Кутяшев И., Барков А., Сосновских В. *ХГС*. **2017**, 53, 1192–1198. [Korotaev V., Kutyshev I., Barkov A., Sosnovskikh V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1192–1198.] doi 10.1007/s10593-018-2193-2
- Su T.L., Lee T.C., Kakadiya R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 609–621. doi 10.1016/j.ejmech.2013.09.016
- Kashyap M., Das D., Preet R., Mohapatra P., Satapathy S.R., Siddharth S., Kundu C.N., Guchhait S.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2474–2479. doi 10.1016/j.bmcl.2012.02.007
- Rahimi F., Hosseini H., Bayat M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 818–822. doi 10.1016/j.tetlet.2018.01.050
- Rezvanian A., Moradi F., Zadsirjan V., Mohammadnejad M., Heravi M.M. *Mol. Divers.* **2020**, 24, 1313–1325. doi 10.1007/s11030-019-09996-7
- Olyaei A., Taheri N., Sadeghpour M. *Res. Chem. Intermed.* **2021**, 47, 1211–1219. doi 10.1007/s11164-020-04325-2
- Karami H., Hossaini Z., Sabbaghan M., Rostami-Charati F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 1040–1044. doi 10.1007/s10593-018-2388-6
- Kochia K., Bayat M., Nasri S., Mohammadi A. *Mol. Divers.* **2020**, 24, 1015–1024. doi 10.1007/s11030-019-10009-w
- Alizadeh A., Sanjari E., Roosta A., Halvagar M.R. *Mol. Divers.* **2021**, 25, 2063–2072. doi 10.1007/s11030-020-10097-z
- Alizadeh A., Noaparast Z., Sabahnou H., Zohreh N. *Synlett*. **2010**, 10, 1469–1472. doi 10.1055/s-0029-1219934
- Mal K., Naskar B., Mondal A., Goswami S., Prodhan C., Chaudhuri K., Mukhopadhyay C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 5920–5931. doi 10.1039/c8ob01411f
- Kaur M., Bhardwaj M., Sharma H., Paul S., Clark J.H. *New J. Chem.* **2017**, 41, 5521–5532. doi 10.1039/C7NJ00361G
- Moradi A.V. *J. Chem. Res.* **2017**, 41, 403–405. doi 10.3184/174751917X14967701767021
- Kalluraya B., Mallya S., Kumar A.K. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 2075–2081. doi 10.1002/JHET.3247
- Narayanarao M., Koodlur L., Gopal S., Reddy S.Y., Kamila S. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 2441–2451. doi 10.1080/00397911.2018.1508722
- Alizadeh A., Roosta A., Halvagar M. *ChemistrySelect*. **2019**, 4, 71–74. doi 10.1002/SLCT.201803418
- Nayak S., Panda P., Mohapatra S., Raiguru B., Baral N. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 1757–1770. doi 10.1002/jhet.3534
- Filatov A.S., Wang S., Khoroshilova O.V., Lozovskiy S.V., Larina A. G., Boitsov V.M., Stepanov A.V. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 7017–7036. doi 10.1021/acs.joc.9b00753

24. Hegde S.G., Koodlur L., Narayanarao M. *Synth. Commun.* **2019**, 49, 3453–3464. doi 10.1080/00397911.2019.1672746
25. Palchykov V.A., Chabanenko R.M., Konshin V.V., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Horak Y.I., Lytvyn R.Z., Vakhula A.A., Obushak M.D., Mazepa A.V. *New J. Chem.* **2018**, 42, 1403–1412. doi 10.1039/C7NJ03846A
26. Deivasigamani G., Rajukrishnan S.B.A. *Synth. Commun.* **2021**, 51, 2063–2076. doi 10.1080/00397911.2021.1919901
27. Deivasigamani G., Rajukrishnan S.B.A. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 3820–3829. doi 10.1080/00397911.2020.1812081
28. Alizadeh A., Ghasemzadeh H., Roosta A., Halvagar M.R. *ChemistrySelect.* **2019**, 4, 4483–4486. doi 10.1002/SLCT.201900639
29. Mani K.S., Kaminsky W., Rajendran S.P. *New J. Chem.* **2018**, 42, 301–310. doi 10.1039/C7NJ02993D
30. Mani K.S., Murugesapandian B., Kaminsky W., Rajendran S.P. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2921–2929. doi 10.1016/j.tetlet.2018.06.035
31. Wen R., Cen L., Ma Y., Wang J., Zhu S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1686–1690. doi 10.1016/j.tetlet.2018.03.059
32. Gupta S., Khurana J.M. *ChemistrySelect.* **2019**, 4, 7200–7203. doi 10.1002/slct.201901531
33. Reddy M.S., Chowhan L.R., Kumar N.S., Ramesh P., Mukkamala S.B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1366–1371. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.044
34. Arumugan N., Almansour A.I., Kumar R.S., Kotresha D., Saiswaroop R., Venketesh S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 2621–2638. doi 10.1016/j.bmc.2019.03.058
35. Singh R., Bhardwaj D., Saini M.R. *RSC Adv.* **2021**, 11, 4760–4804. doi 10.1039/d0ra09130h
36. Shirsat P.K., Narasimhulu V., Kumbhare R.M. *ChemistrySelect.* **2019**, 4, 8550–8553. doi 10.1002/slct.201901831
37. Shirsat P.K., Khomane N.B., Meshram S.H., Sridhar B., Meshram H.M., Kumbhare R.M. *Synthesis.* **2019**, 51, 1473–1481. doi 10.1055/s-0037-1610999
38. Shinde S.S., Laha S., Tiwari D.K., Sridhar B., Likhar P.R. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 4121–4128. doi 10.1039/C9OB00560A
39. Sathi V., Deepthi A., Thomas N.V. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 2333–2340. doi 10.1002/jhet.3619
40. Boraie A.T.A. *Arkivoc.* **2016**, 2016, 71–81. doi 10.3998/ark.5550190.p009.399
41. Boraie A.T.A., Ghabbour H.A., Sarhan A.A.M., Barakat A. *ACS Omega.* **2020**, 5, 5436–5442. doi 10.1021/acsomega.0c00045
42. Debnath K., Pathak S., Pramanik A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1743–1748. doi 10.1016/j.tetlet.2014.01.109
43. Das S., Dutta A. *Heterocycles.* **2016**, 92, 701–707. doi 10.3987/COM-15-13385
44. Великородов А.В., Степкина Н.Н., Осипова В.П., Зухайраева А.С., Шустова Е.А. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 562–570. [Velikorodov A.V., Stepkina N.N., Osipova V.P., Zukhairaeva A.S., Shustova E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 575–581.] doi 10.1134/S1070428021040114
45. Das S., Dutta A., Maity S., Ghosh P., Mahali K. *Synlett.* **2018**, 29, 581–584. doi 10.1055/s-0036-1589146
46. Das S., Das P., Maity S., Ghosh P., Dutta A. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1224, 129033. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129033
47. Malti S., Roy N., Thilak Babu L., Moharana P., Athira S.S., Sreedhar E.D., De S., Kumar S.K.A., Paira P. *New J. Chem.* **2020**, 44, 920–931. doi 10.1039/C9NJ03131F
48. Великородов А.В., Зухайраева А.С., Чабакова А.К., Ковалев В.Б. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1497–1502. [Velikorodov A.V., Zukhairaeva A.S., Chabakova A.K., Kovalev V.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1509–1514.] doi 10.1134/S1070428018100123
49. Kundu A., Pathak S., Debnath K., Pramanik A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3960–3968. doi 10.1016/j.tetlet.2014.04.027
50. Kundu A., Pramanik A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4466–4474. doi 10.1016/j.tetlet.2014.06.064
51. Das S., Dutta A. *ChemistrySelect.* **2020**, 5, 11361–11377. doi 10.1002/slct.202003245
52. Sirouspour M., Souri S. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 147–152. doi 10.1002/jhet.2283
53. Tang Y.Z., Liu Y.H., Chen J.X. *Mini-Rev Med Chem.* **2012**, 12, 53–61. doi 10.2174/138955712798868968
54. El-Sayed H.A., Assy M.G., Mahmoud W.M., El-Sheakh A.A., Morsy H.A. *J. Heterocyclic Chem.* **2019**, 57, 1–8. doi 10.1002/jhet.3825
55. Huang J.-M., Yokoyama R., Yang C.-S., Fukuyama Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6111–6114. doi 10.1016/S0040-4039(00)01023-6
56. Lobo G., Monasterios M., Rodrigues J., Camboa N., Capparelli M. V., Martínez-Cuevas J., Lein M., Jung K., Abramjuk C., Charris J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 96, 281–295. doi 10.1016/j.ejmech.2015.04.023
57. Gozzi G. J., Bouaziz Z., Winter E., Daflon-Yunes N., Aichele D., Nacereddine A., Marminon C., Valdameri G., Zeinyeh W., Bollacke A., Guillon J., Lacoudre A., Pinaud N., Cadena S.M., Jose J., Le Borgne M., Di Pietro A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 265–277. doi 10.1021/jm500943z

58. Rostami-Charati F. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 169–171. doi 10.1016/j.ccllet.2013.09.016
59. Azizian J., Hatamjafari F., Karimi A.R., Shaabanzadeh M. *Synthesis*. **2006**, 37, 765–767. doi 10.1055/s-2006-926327
60. Yavari I., Seyfi S., Nematpour M., Hossaini Z. *Helv. Chim. Acta*. **2010**, 93, 1413–1417. doi 10.1002/hlca.200900408
61. Hemmerling H.-J., Reiss G. *Synthesis*. **2009**, 40, 985–999. doi 10.1055/s-0028-1087983
62. Liu C.-Z., Han Y., Qi W.-J., Yan C.-G. *Heterocycl. Commun.* **2016**, 22, 301–306. doi 10.1515/hc-2016-0123
63. Mousavi S.H., Mohammadizadeh M.R., Roshan Z., Jamaledini A., Arimitsu S. *ACS Omega*. **2020**, 5, 18273–18288. doi 10.1021/acsomega.0c01934
64. Yang C., Schanne F.A.X., Yoganathan S., Stephani R.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2912–2914. doi 10.1016/j.bmcl.2016.04.040
65. Shtamburg V.G., Shtamburg V.V., Anishchenko A.A., Shishkina S.V., Mazepa A.V., Konovalova I.S. *Eur. Chem. Bull.* **2020**, 95, 125–131. doi 10.17628/ecb.2020.125-131
66. Shtamburg V.G., Shtamburg V.V., Anishchenko A.A., Mazepa A.V., Rusanov E.B. *J. Mol. Struct.* **2021**, 1248, 131443. doi 10.1016/j.molstruc.2021.131443
67. Shtamburg V.G., Shtamburg V.V., Anishchenko A.A., Rusanov E.B., Kravchenko S.V. *J. Chem. Technol.* **2021**, 29, 232–239. doi 10.15421/jchemtech.v29i2.231195
68. El-Abadelah M.M., Awwadi F.F., Abdullah A.H., Voelter W. *Z. Naturforsch.* **2020**, 75, 559–565. doi 10.1515/zn.2020-0027
69. Hamed E.O., Assy M.G., Galahom M.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1062–1069. doi 10.1134/S1070428020060159
70. El-Sayed H.A., Assy M.G., Mahmoud W.M., El-Sheakt A.A., Morsy H.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 90, 148–153. doi 10.1134/S1070363220010235
71. Mandal S., Pramanik A. *Tetrahedron*. **2019**, 76, 130817. doi 10.1016/j.tet.2019.130817
72. Wang J., Zhang M.M., Wang X.S. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, 43, 2985–3005. doi 10.1007/s11164-016-2807-1
73. Marthy V.N., Nikumbh S.P., Kumar S.P., Chiranjeevi Y., Rao L.V., Raghunadh A. *Synlett*. **2016**, 27, 2362–2367. doi 10.1055/s-0035-1562465
74. Devi R.V., Garande A.M., Maity D.K., Bhate P.M. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1689–1695. doi 10.1021/acs.joc.5b02327
75. Доценко В.В., Муравьев В.С., Лукина Д.Ю., Стрелков В.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Крапивин Г.Д., Дядюченко Л.В. *ЖОХ*. **2020**, 90, 843–847. [Dotsenko V.V., Muraviev V.S., Lukina D.Yu., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krapivin G.D., Dyadyuchenko L.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 90, 948–960.] doi 10.1134/S1070363220060043
76. Akbarzadeh P., Koukabi N. *Appl. Organometall. Chem.* **2020**, e5746. doi 10.1002/aoc.5474
77. Gonzalez-Onate A., Quevedo R. *J. Chem. Sci.* **2020**, 132, 49. doi 10.1007/s12039-020-1751-1

New Applications of Ninhydrin in the Synthesis of Polyheterocyclic Compounds

A. V. Velikorodov^{a, b, *}, A. S. Zukhairaeva^b, E. N. Kutlalieva^{a, b},
E. A. Shustova^b, and S. B. Nosachev^a

^a Astrakhan State University, pl. Shahumyana, 1, Astrakhan, 414000 Russia

^b Astrakhan State Medical University, ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, 414000 Russia

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Received March 27, 2022; revised April 5, 2022; accepted April 13, 2022

The review demonstrates new areas of application of ninhydrin as a universal reagent in organic synthesis for the construction of a wide range of polycyclic compounds with benzofuran, pyrroline, pyrrole, imidazole, pyrimidine, propellanic and other fragments.

Keywords: ninhydrin, multicomponent reactions, ninhydrin adducts with phenols, amines, enamines, *N*-hydroxyureas, *N,N'*-dialkylureas, *N*-alkoxy-*N'*-arylureas, imidazo[1,5-*a*]pyridines, pyrimidine derivatives, polyheterocyclic compounds

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-3-ЦИАНО-4Н-ПИРАНОВ И ТИОПИРАНА

© 2023 г. И. В. Дяченко^a, В. Д. Дяченко^a, П. В. Дороватовский^b, В. Н. Хрусталева^{c, d},
Д. Г. Ривера^e, В. Г. Ненайденко^{f, *}

^a Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2

^b Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,

Россия, 123182 Москва, ул. Академика Курчатова, 1

^c ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

^d ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия 119991, Москва, Ленинский просп., 47

^e Университет Гаваны, Куба, 10400 Гавана

^f ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,

Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 25.05.2022 г.

После доработки 10.06.2022 г.

Принята к публикации 12.06.2022 г.

На основе трехкомпонентной реакции альдегидов, димедона и СН-кислот синтезированы производные 2-амино-3-циано-4Н-пирана и тиопирана. Их молекулярная и кристаллическая структура изучена методом РСА.

Ключевые слова: трехкомпонентная реакция, димедон, малонитрил, цианотиоацетамид, селенамид, 4Н-пиран, тиопиран, фуран, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749223010020, **EDN:** PEWDUQ

ВВЕДЕНИЕ

Производные 2-амино-3-циано-4Н-пиранов известны выраженной биологической активностью, например, ингибирование SARS-Cov-2 [1], холинэстеразы [2], бактерий *Staphylococcus aureus* [3, 4], опухолей [5–7], ацетилхолинэстеразы [8] и туберкулеза [9]. Представители этого класса гетероциклов способны проявлять антиоксидантную [10–12] и противовоспалительную [13–15] активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

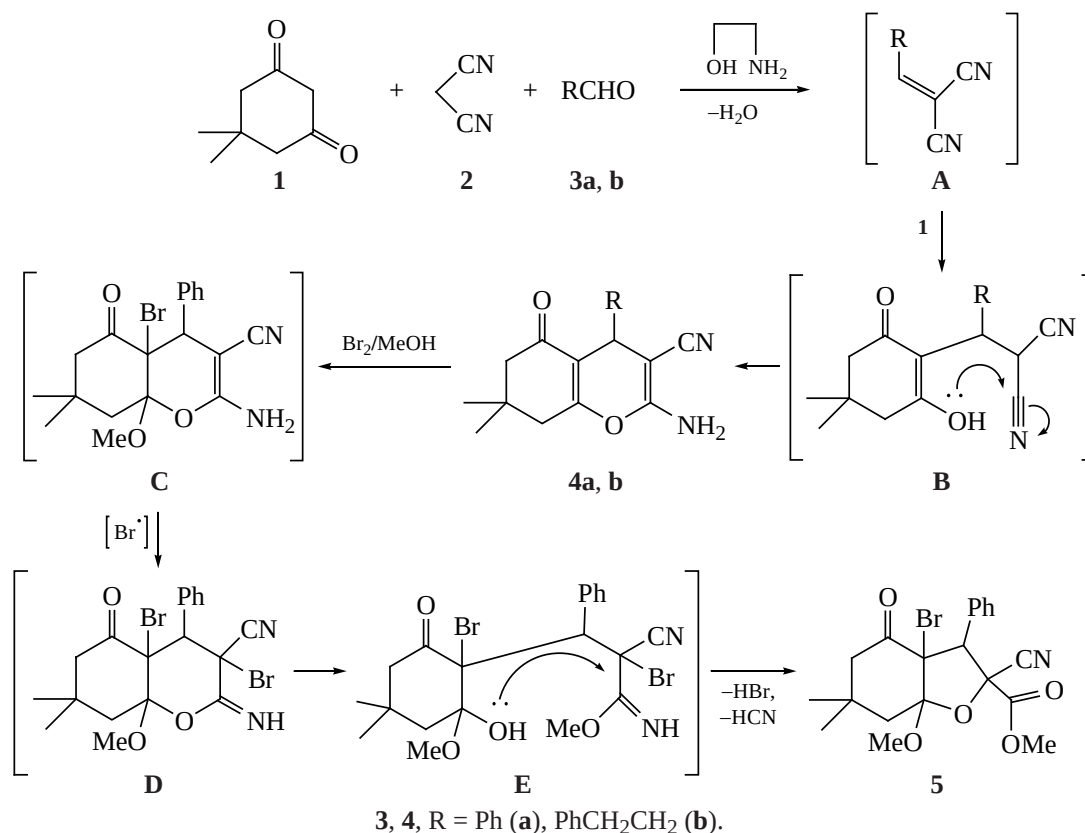
Учитывая высокую практическую значимость замещенных 2-амино-3-циано-4Н-пиранов и в продолжение работ по химии этих органических соединений [16–20] нами изучена трехкомпонентная конденсация димедона **1** с малонитрилом **2** и бензальдегидом **3a**, или 2-фенилпропаналем **3b**,

протекающая в этаноламинe при 20°C. При этом получены производные конденсированные пираны **4a** и **b**.

Вероятная схема этой реакции включает образование на первой стадии продуктов конденсации Кнёвенагеля – алкенов **A**, к которым происходит присоединение по Михаэлю димедона **1**. Образующиеся аддукты **B** претерпевают внутримолекулярную циклизацию, давая с выходами 81–88% производные пирана **4a**, **b** (схема 1). Этанолaмин в данном процессе, по-видимому, выполняет роль основного катализатора. Ранее эти гетероциклы получали с использованием в качестве основания пиперидина [21] и морфолина [22].

Обработка пирана **4a** бромом в метаноле при облучении реакционной массы лампой на 500 Вт

Схема 1



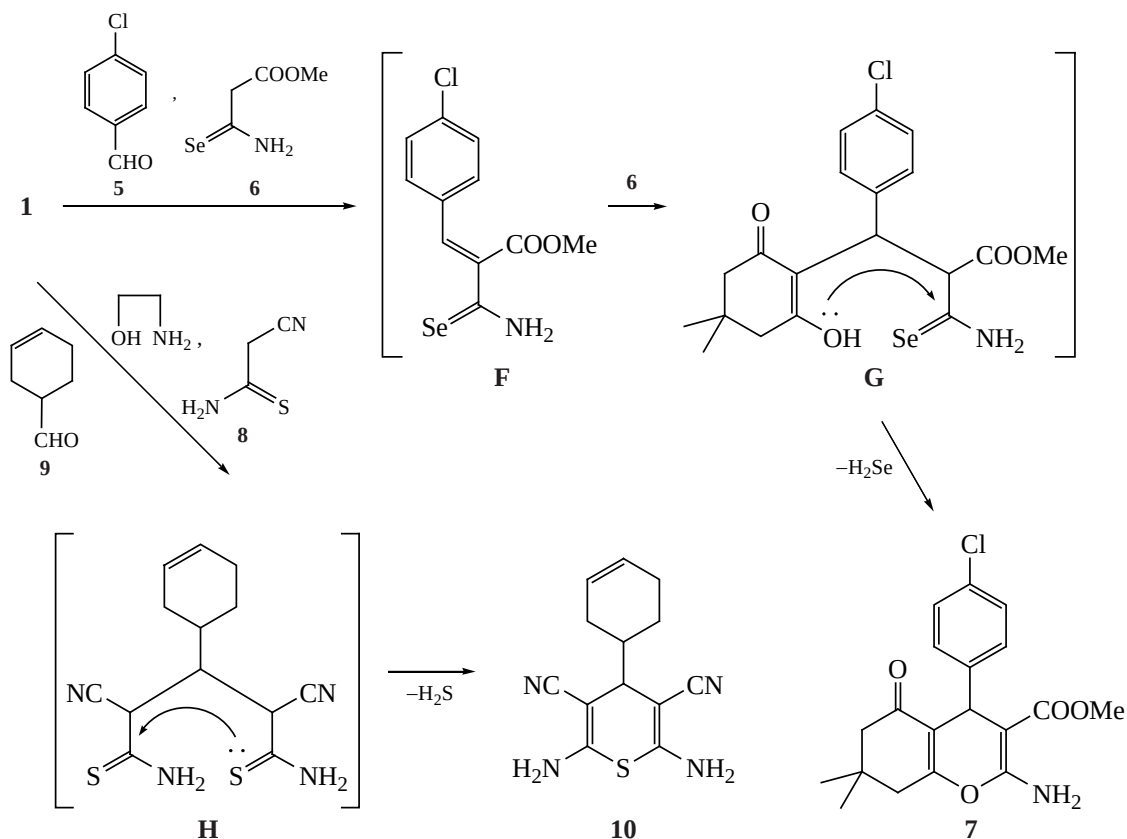
привела к получению с выходом 45% производного бензофурана **5**. По-видимому, на первой стадии реакции происходит образование интермедиата **C**, затем реализуется bromирование второй двойной связи, приводящее к 3,3а-дибромпроизводному **D**. Последующее раскрытие пиранового цикла приводит к образованию циклогексанона **E**, трансформирующегося далее в конечную структуру **5** путем сужения цикла (схема 1). Отметим, что ранее показано, что пираны типа **4** под действием брома в метаноле способны раскрывать гетероцикл до образования метилового эфира 3-(4-гидроксифенил)-3-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-ил)-2-цианакриловой кислоты [23], под действием серной кислоты в кипящей муравьиной до 3-арил-3-(4,4-диметил-2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)пропионовой кислоты [24] и под действием окислителей – 1-хлорпирролидин-2,5-диона, йода, хлората натрия или гипохлорита натрия – до алкил-3-арил-6,6-диметил-4-оксо-3-октагидробензофуран-2-карбоксилатов [25].

Вовлечение в схожую конденсацию с димедоном **1** *n*-хлорбензальдегида **5** и метил-3-амино-

3-селеноксопропаноата **6** привело к образованию производного пирана **7**. Взаимодействие протекает в абсолютном этаноле при 20°C в атмосфере аргона в присутствии эквимолярного количества *N*-метилморфолина. Предположительно, первой стадией реакции является образование алкена Кнёвенагеля **F**, к которому по Михаэлю присоединяется СН-кислота **6**. Образовавшийся аддукт хемоселективно циклизуется с элиминированием селеноводорода, давая продукт **7** (схема 2).

Неожиданный результат был получен нами при изучении трехкомпонентной реакции димедона **1**, цианотиоацетида **8** и 3-циклогексенкарбальдегида **9**, протекающей в этанолаmine при 20°C. Реакция приводит к образованию производного 4*N*-тиопирана **10**. Этот результат можно объяснить тем, что на стадии образования аддукта Михаэля реализуется конкурентная реакция. Вместо димедона **1** происходит присоединение по Михаэлю второго моля СН-кислоты **8**, после чего протекает хемоселективная внутримолекулярная циклизация в тиопиран **10**. Максимальный выход соедине-

Схема 2



ния **10** был достигнут при соотношении реагентов **8** и **9** соответственно 2:1, что подтверждает предложенную схему реакции (схема 2). Отметим, что соединение **10** получено нами ранее путем взаимодействия малонитрила **2** с цианотиоацетамидом **8** и циклогексенкарбальдегидом **9** в этаноле в присутствии морфолина [26].

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **4a**, **b**, **5**, **7**, **10**. В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний функциональных групп их молекул. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы всех протонов заместителей и циклов в характерных областях δ . Спектры ЯМР ^{13}C содержат сигналы всех атомов углерода в соответствующих областях δ (экспериментальная часть). С целью однозначного установления направления протекания изученных многокомпонентных конденсаций и выяснения их механизма строение соединений **4b**, **5**, **7** и **10** изучено методом РСА. Строение молекулы со-

единения **4b** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1.

γ -Пирановый цикл основного бициклического хроменового фрагмента в молекуле **4b** принимает конформацию сильно уплотненной *ванны* с отклонением атомов кислорода O^1 и углерода C^4 от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на $0.092(2)$ и $0.208(2)^\circ$, соответственно. Циклогексеновый цикл хроменового бицикла обладает конформацией несимметричной *полуванны* с отклонением атомов углерода C^7 и C^8 от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на $0.752(3)$ и $0.187(3)^\circ$, соответственно. Фенилэтильный заместитель имеет *транс*-конформацию этиленового мостика [торсионный угол $\text{C}^4\text{--C}^9\text{--C}^{10}\text{--C}^{11}$ равен $-169.47(13)^\circ$] и занимает менее стерически предпочтительное *псевдо*-аксиальное положение, с углом $63.41(7)^\circ$ между плоскостью бензольного цикла и базальной плоскостью γ -пиранового цикла. Атом азота N^2 имеет тригонально-планарную конфигурацию [сумма валентных углов равна $359(5)^\circ$]. Молекула соединения **4b**

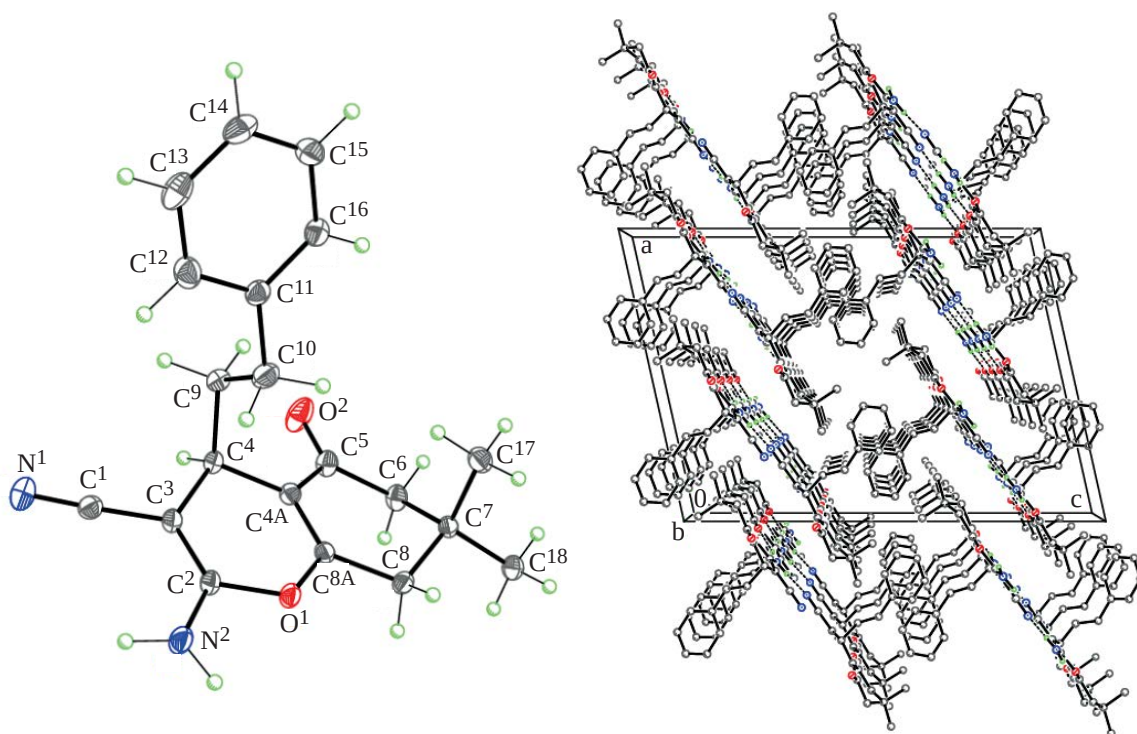


Рис. 1. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **4b**, демонстрирующая Н-связанные ленты вдоль направления [010]. Штрихами показаны межмолекулярные водородные связи.

содержит асимметрический центр при атоме углерода C^4 .

Кристалл соединения **4b** представляет рацемат. В кристалле, молекулы соединения **4b** образуют ленты в направлении кристаллографической оси b за счет достаточно прочных межмолекулярных водородных связей $N-H\cdots N$ и $N-H\cdots O$ (табл. 1, рис. 2). Ленты расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

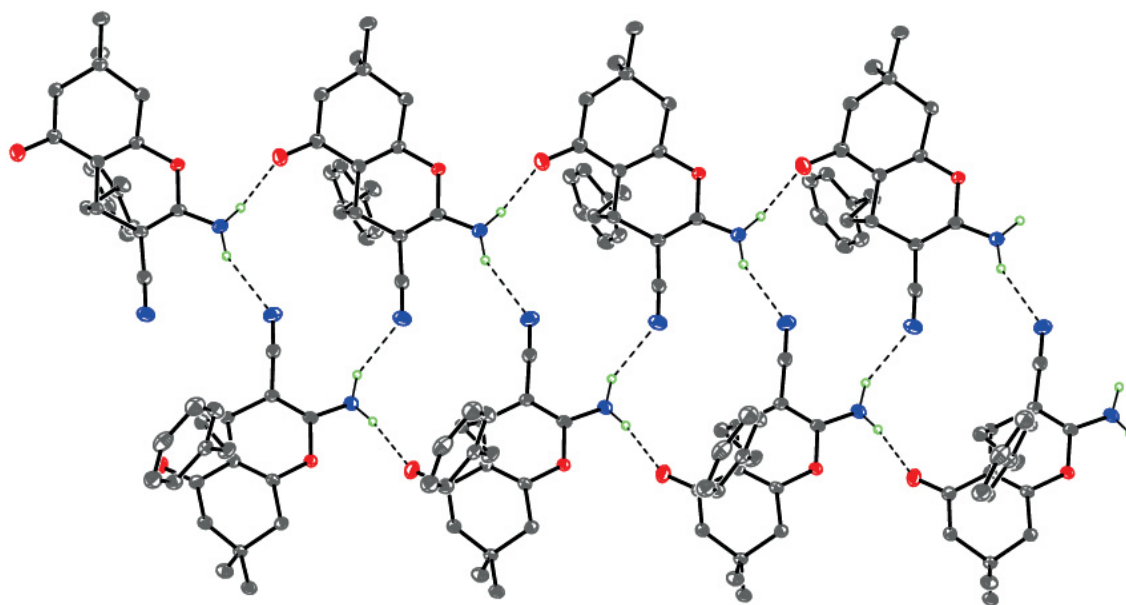
Строение молекулы соединения **5** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 3. Циклогексанный и тетрагидрофурановый циклы центрального октагидробензофуранового бицикла в молекуле соединения **5** принимают типичные конформации слегка искаженного *кресла* (базальная плоскость C^4-C^5/C^7-C^8) и *конверта* (базальная плоскость $O^1-C^2-C^3-C^4$), соответственно. Шестичленный и пятичленный циклы имеют *цис*-сочленение с углом между базальными плоскостями $70.60(2)^\circ$. Молекула соединения **5** содержит четыре асимметрических центра при атомах углерода C^2 , C^3 , C^4 и C^9 . Кристалл соединения **5** представляет рацемат с относительной конфигурацией хиральных центров – *2SR,3SR,4RS,9RS*.

В кристалле, молекулы соединения **5** образуют гофрированные слои, параллельные плоскости (001), за счет слабых межмолекулярных водородных связей $C-H\cdots O$ (табл. 1) и невалентных взаимодействий $Br^1\cdots N^1$ [$0.5-x, 0.5+y, 0.5-z$] $3.097(3)^\circ$ (рис. 3). Далее слои расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 4).

Строение молекулы соединения **7** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 5. Строение молекулы соединения **7** полностью аналогично строению молекулы соединения **4b**. Так, γ -пирановый цикл основного бициклического хроменового фрагмента в молекуле **7** также принимает конформацию сильно уплощенной *ванны* с отклонением атомов кислорода O^1 и углерода C^4 от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на $0.089(2)$ и $0.181(2)^\circ$, соответственно. Циклогексанный цикл хроменового бицикла обладает конформацией несимметричной *полуванны* с отклонением атомов углерода C^7 и C^8 от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на $0.706(3)$ и $0.121(3)^\circ$, соответственно. *n*-Хлорфенильный заместитель занимает менее стерически предпочтительное

Таблица 1. Водородные связи в структурах **4b**, **5**, **7** и **10** (Å и град)

D–H...A	d(D–H)	d(H...A)	d(D...A)	Угол (DHA)
Соединение 4b				
N ² –H ^{2A} ...N ^{1a}	0.92(2)	2.25(2)	3.101(2)	153.8(18)
N ² –H ^{2B} ...O ^{2b}	0.89(2)	1.98(2)	2.852(19)	169.2(19)
Соединение 5				
C ⁶ –H ^{6A} ...O ^{1c}	0.99	2.50	3.487(3)	173
Соединение 7				
N ¹ –H ^{1A} ...O ²	0.897(18)	2.069(18)	2.6930(16)	125.8(14)
N ¹ –H ^{1A} ...O ^{2d}	0.897(18)	2.164(18)	2.9579(15)	147.2(15)
N ¹ –H ^{1B} ...Cl ^{1b}	0.850(18)	2.927(18)	3.7347(13)	159.4(15)
C ⁹ –H ^{9A} ...O ^{4e}	0.98	2.44	3.3882(17)	164
Соединение 10				
N ¹ –H ^{1A} ...N ^{3f}	0.90	2.22	3.118(3)	176
N ¹ –H ^{1B} ...N ^{2b}	0.90	2.53	3.229(3)	135
N ⁴ –H ^{4A} ...N ^{2g}	0.90	2.12	2.995(3)	165
N ⁴ –H ^{4B} ...N ^{3b}	0.90	2.30	3.150(3)	157

^a Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$ ^b Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x, y+1, z$ ^c Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$ ^d Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x+2, -y+2, -z+1$ ^e Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x+1, -y+1, -z+1$;^f Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x+1/2, -y+1/2, z+1/2$ ^g Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x-1/2, -y+1/2, z-1/2$ **Рис. 2.** Н-связанная лента **4b**. Штрихами показаны межмолекулярные водородные связи.

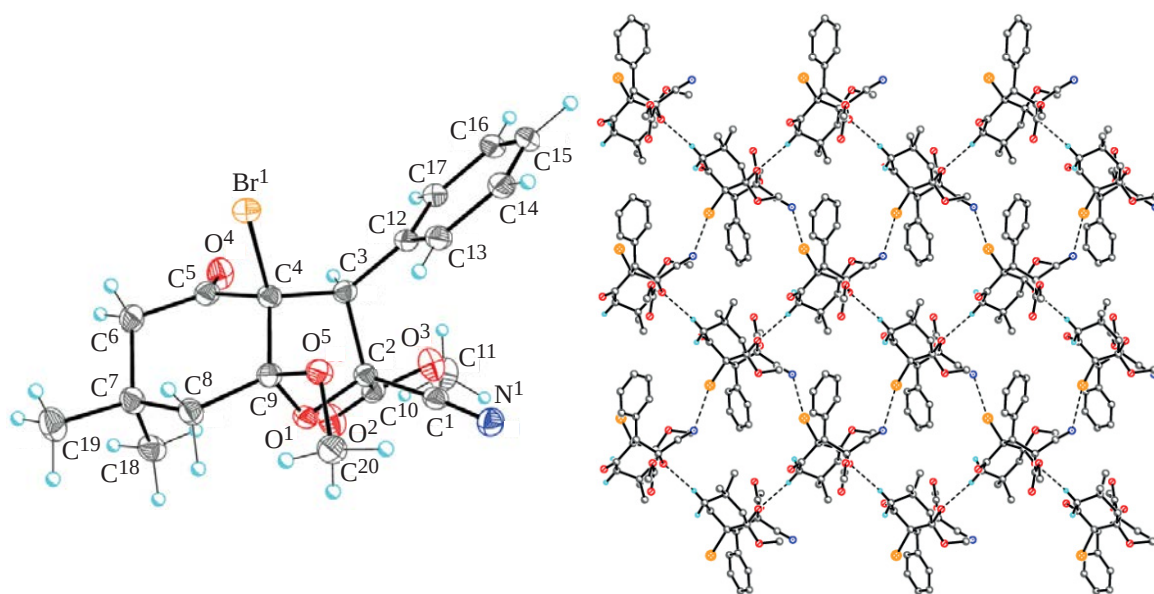


Рис. 3. Молекулярная структура **5** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Справа показано строение слоя соединения **5**. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи C–H...O и невалентные взаимодействия Br...N.

псевдо-аксиальное положение, с углом $77.45(5)^\circ$ между плоскостью бензольного цикла и базальной плоскостью γ -пиранового цикла. Ацетильный заместитель расположен практически копланарно

базальной плоскости γ -пиранового цикла [межплоскостной угол равен $6.50(13)^\circ$]. Такое расположение стабилизируется внутримолекулярной водородной связью N–H...O (табл. 1). Атом азота

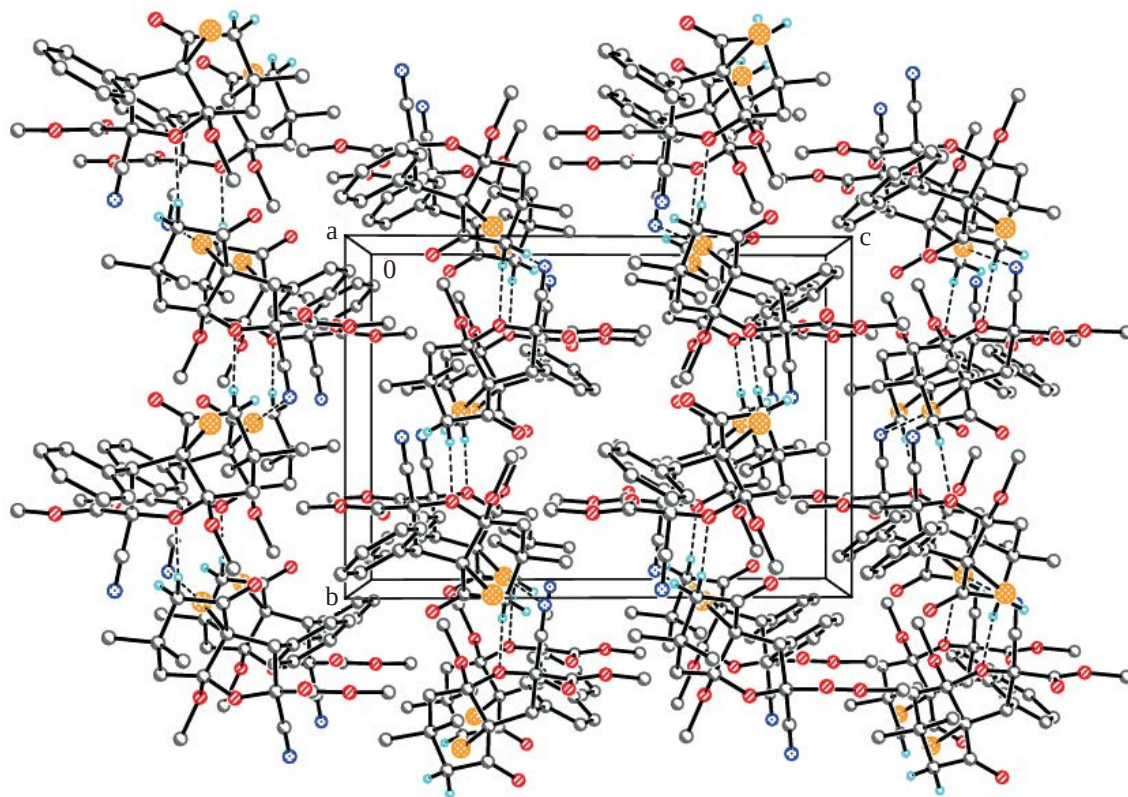


Рис. 4. Кристаллическая структура соединения **5**, демонстрирующая гофрированные слои, параллельные плоскости (001). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи C–H...O и невалентные взаимодействия Br...N.

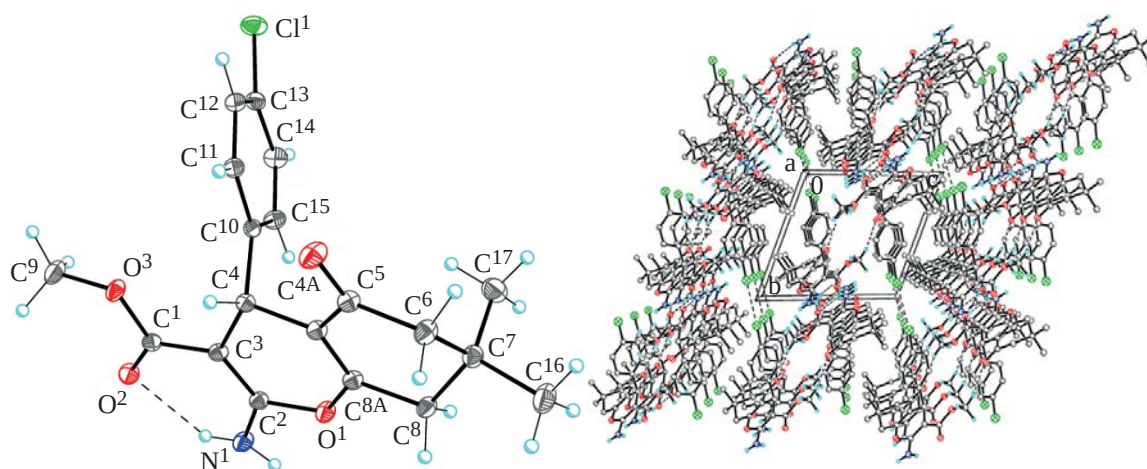


Рис. 5. Молекулярная структура соединения **7** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Справа дана кристаллическая структура соединения **7**, демонстрирующая двухъярусные слои, параллельные плоскости (001). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи и невалентные взаимодействия Cl...Cl.

N¹ имеет тригонально-планарную конфигурацию [сумма валентных углов равна 359(4)°]. Так же, как и молекула **4b**, молекула соединения **7** содержит асимметрический центр при атоме углерода C⁴. Кристалл соединения **7** представляет рацемат. В кристалле, однако, в отличие от соединения **4b**, молекулы соединения **7** образуют двухъярусные слои, параллельные плоскости (001), за счет межмолекулярных водородных связей N–H...Cl, N–H...O и C–H...O (табл. 1, рис. 5). Далее слои связаны в трехмерный каркас посредством невалентных взаимодействий Cl...Cl 3.4432(7)°.

Строение молекулы соединения **10** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 6. Центральный 4H-тиопирановый цикл в молекуле **10** принимает конформацию ванны с отклонением атомов серы S¹ и углерода C⁴ от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на 0.435(4) и 0.505(4)°, соответственно. Циклогексеновый заместитель занимает менее стерически предпочтительное аксиальное положение. Атом азота N¹ имеет тригонально-планарную конфигурацию (сумма валентных углов равна 359.3°), в то время как атом азота N⁴ – тригонально-пирамидальную (сумма валентных углов равна 352.6°). Молекула соединения **10** содержит асимметрический центр при атоме углерода C⁴. Кристалл соединения **10** представляет рацемат. В кристалле, молекулы соединения **10** образуют слои, параллельные плоскости (10 $\bar{1}$), за счет

межмолекулярных водородных связей N–H...N (табл. 1, рис. 6, b). Слои расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях и упакованы по типу застёжка «молния» (рис. 6, c).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе Varian Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH₃CN, вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион 2ДМСО + H⁺ (*m/z* 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (*m/z* 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе аце-

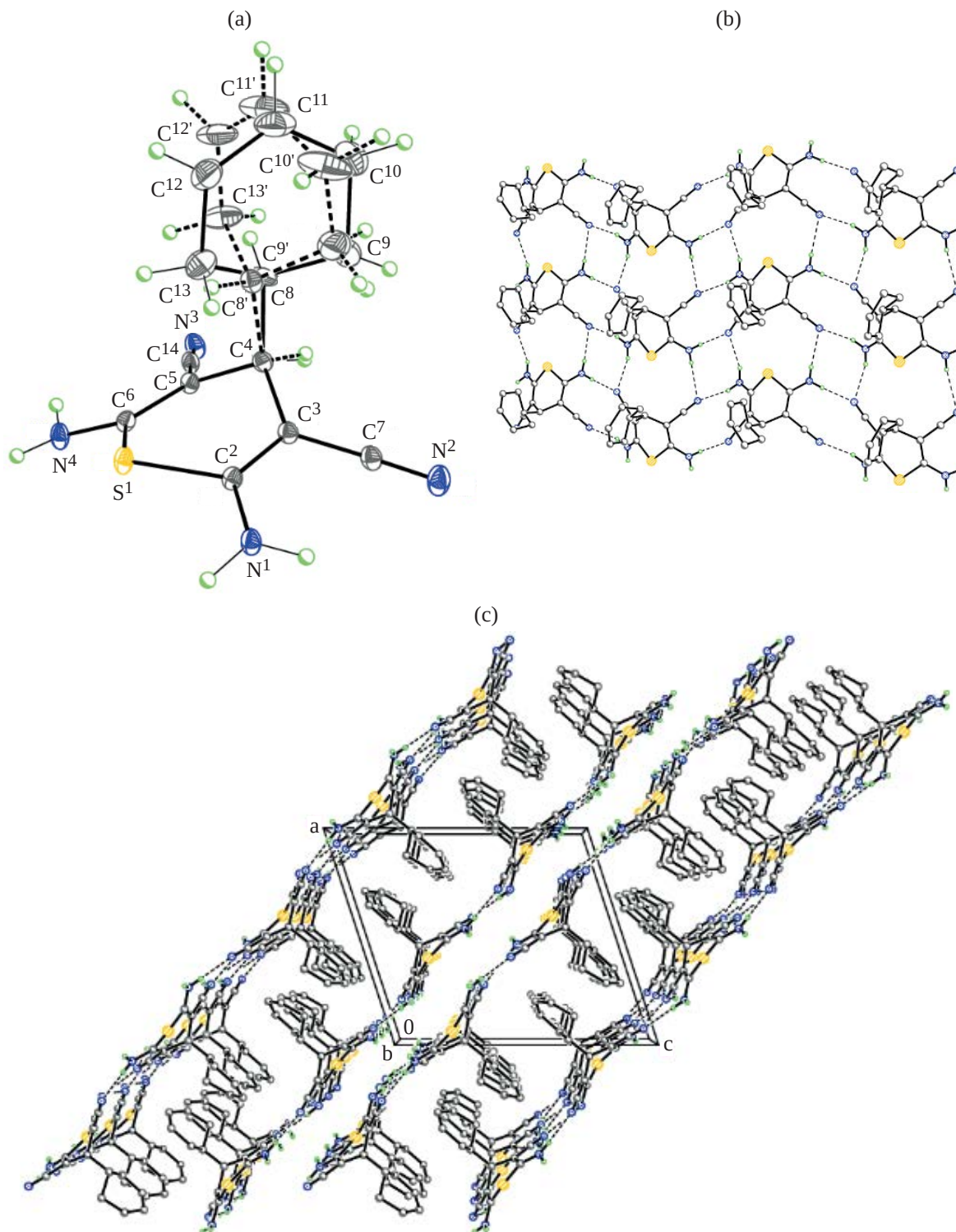


Рис. 6. Молекулярная структура соединения **10** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью (а). Штриховыми линиями показана альтернативная позиция разупорядоченного циклогексенового заместителя. Строение слоя соединения **10** (б). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи N–H $\cdots$ N. Справа (с) дана кристаллическая структура соединения **10**, демонстрирующая Н-связанные слои, параллельные плоскости (1 0 $\bar{1}$). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи N–H $\cdots$ N.

тон–гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для кристаллов соединений **4b**, **7** и **10** измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III CCD (графитовый монохроматор, ϕ - и ω -сканирование). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [27]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [28]. Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для кристалла соединения **5** измерены на синхротронной станции «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD (ϕ -сканирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [29]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [30]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 2.

Структуры определены прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Циклогексеновый цикл в соединении **10** разупорядочен по двум положениям с равными заселенностями. Атомы водорода амино-групп в соединениях **4b** и **7** выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{N})$]. Атомы водорода амино-групп в соединении **10** выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездника*) и изотропными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{N})$]. Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездника*) и изотропными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и $1.2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [31]. Таблицы координат ато-

мов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений **4b**, **5**, **7** и **10** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номера депонирования – CCDC 2143982 (**4b**), CCDC 2143983 (**5**), CCDC 2143984 (**7**) и CCDC 2143985 (**10**).

2-Амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (4a). Смесь 1.0 мл (10 ммоль) бензальдегида **3a** и 0.66 г (10 ммоль) малонитрила **2** в 15 мл этаноламина при 20°C перемешивали 25 мин и прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **1**, перемешивали 25 мин и оставляли. Через 48 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.6 г (88%), бесцветные кристаллы, т.пл. $238\text{--}240^\circ\text{C}$ (EtOH), $237\text{--}238^\circ\text{C}$ [21].

2-Амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(2-фенилэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-2-карбонитрил (4b). Получали аналогично соединению **4a** при соответствующем использовании 1.34 г 3-фенилпропионового альдегида **3b**. Выход 2.6 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. $197\text{--}198^\circ\text{C}$ (EtOH), $199\text{--}200^\circ\text{C}$ [22]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.2, 24.5, 25.5, 26.8, 27.9, 32.3, 46.3, 51.2, 108.5, 116.3, 121.9 (2C), 124.4 (2C), 124.6 (2C), 137.9, 156.2, 159.5, 192.6. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 323.1759 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. $M + \text{H}$ 323.1681.

Метил 3a-бром-6,6-диметил-7a-метокси-4-оксо-3-фенил-2-цианооктагидробензофуран-2-карбоксилат (5). В перемешиваемую на магнитной мешалке и облучаемую лампой на 500 Вт смесь 2.94 г (10 ммоль) пирана **4a** в 30 мл метанола при комнатной температуре прикапывали 0.51 мл (10 ммоль) брома со скоростью исчезновения розовой окраски в реакционной смеси, на что понадобилось 15 мин. Затем перемешивание продолжали в течение 60 мин и оставляли в холодильнике. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и оставляли еще на 24 ч при комнатной температуре. Образовавшийся бесцветный иглообразный осадок отфильтровывали, последовательно промывали водой, метанолом и гексаном. Выход 1.9 г (45%), т.пл. $208\text{--}210^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1715 ($\text{C}=\text{O}$), 1702 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.01

Таблица 2. Кристаллоструктурные данные для соединений **4b**, **5**, **7** и **10**

Соединение	4b	5	7	10
Элементный состав	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	C ₂₀ H ₂₂ BrNO ₅	C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₄	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ S
Молекулярная масса	322.40	436.29	361.81	258.34
λ , Å	0.71073	0.79313	0.71073	0.71073
T , К	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
Размеры монокристалла, мм	0.12×0.15×0.15	0.15×0.15×0.20	0.12×0.15×0.15	0.09×0.12×0.15
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
a , Å	17.9068(7)	10.462(2)	8.4306(7)	13.1978(12)
b , Å	7.7842(3)	11.383(2)	10.3027(9)	6.6851(6)
c , Å	25.0934(10)	16.001(3)	11.1579(10)	15.2544(14)
α , град	90	90	108.614(2)	90
β , град	102.5820(10)	92.75(3)	107.192(2)	108.248(3)
γ , град	90	90	91.954(2)	90
V , Å ³	3413.8(2)	1903.4(6)	868.54(13)	1278.2(2)
Z	8	4	2	4
d_c , г·см ⁻³	1.255	1.523	1.383	1.342
$F(000)$	1376	896	380	544
μ , мм ⁻¹	0.082	2.865	0.244	0.241
$2\theta_{\text{макс}}$, град	2.87–32.63	2.45–31.00	2.70–32.66	2.46–30.63
Измеренных отражений	30093	21259	14998	19149
Независимых отражений, R_{int}	6228, 0.107	4338, 0.044	6327, 0.040	3891, 0.098
Наблюденных отражений [$I > 2\sigma(I)$]	3701	3978	4654	2586
Уточняемых параметров	225	248	235	217
R_1 [$I > 2\sigma(I)$]	0.060	0.044	0.045	0.072
wR_2 (все данные)	0.143	0.106	0.110	0.192
GOF по F^2	1.037	1.032	1.045	1.027
$T_{\text{мин}}$; $T_{\text{макс}}$	0.975; 0.987	0.561; 0.636	0.954; 0.963	0.959; 0.972
Коэффициент экстинкции	–	0.0072(7)	–	–
$\Delta\rho_{\text{макс}}$; $\Delta\rho_{\text{мин}}$, еÅ ⁻³	0.350; –0.321	0.656; –0.949	0.422; –0.339	0.680; –0.366

δ (3H, Me), 1.12 с (3H, Me), 2.06 д (1H, CH₂, ²*J* 14.8), 2.25 д (1H, CH₂, ²*J* 14.8), 3.21 д (1H, CH₂, ²*J* 17.8), 3.27 д (1H, CH₂, ²*J* 17.8), 3.50 с (3H, MeO), 3.84 с (3H, MeOCO), 4.95 с (1H, H³), 7.28–7.41 м (3H_{аром}), 7.53–7.62 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C,

δ , м.д.: 26.1, 32.2, 32.7, 48.5, 50.2, 54.3, 55.1, 66.2, 80.04, 111.6, 115.5, 128.4 (2C), 129.2, 133.0 (2C), 135.2, 165.4, 199.2, 207.5. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 437.0681 [$M + H$]⁺. C₂₀H₂₂BrNO₅. $M + 437.0597$.

Метил-2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбоксилат (7). К перемешиваемой смеси 1.4 г (10 ммоль) 4-хлорбензальдегида **5** в 20 мл абсолютного этанола при 20°C под аргоном прибавляли 1.81 г (10 ммоль) СН-кислоты **6** и 1.1 мл (10 ммоль) *N*-метилморфолина, перемешивали 30 мин и прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **1**, продолжая перемешивание еще 1 ч. Затем реакционную смесь оставляли на 24 ч и образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Выход 2.8 г (78%), бесцветные кубические кристаллы, т.пл. 173–175°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3408, 3345, 3241 (NH₂), 1696, 1713 (C=O), 1649 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 0.85 с (3H, Me), 1.00 с (3H, Me), 2.03 д (1H, CH₂, ²*J* 16.1), 2.23 д (1H, CH₂, ²*J* 16.1), 2.45 д (1H, CH₂, ²*J* 17.6), 2.47 д (1H, CH₂, ²*J* 17.6), 3.47 с (3H, MeO), 4.48 с (1H, H⁴), 7.10 д (2H_{аром}, *J* 8.4), 7.23 д (2H_{аром}, *J* 8.4), 7.59 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 26.9, 29.1, 32.3, 33.3, 50.3, 51.0, 77.6, 115.6, 128.2 (2C), 128.6, 129.8, 130.8 (2C), 145.8, 159.7, 162.7, 168.6, 196.2. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 362.1162 [*M* + H]⁺. C₁₉H₂₀ClNO₄. *M* + H 362.1081.

2,6-Диамино-4-(3-циклогексен-1-ил)-4H-тиопиран-3,5-дикарбонитрил (10). К перемешиваемому раствору 0.94 мл (10 ммоль) альдегида **9** в 15 мл этаноламина при 20°C прибавляли 2.0 г (20 ммоль) СН-кислоты **8**, перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали последовательно водой, этанолом и гексаном. Выход 1.83 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 199–201°C (AcOH), 199–201°C [26]. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 25.1, 26.3, 29.0, 44.5, 70.7, 71.1, 120.2, 126.2 (2C), 127.1 (2C), 153.2, 153.3. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 259.1012 [*M* + H]⁺. C₁₃H₁₄N₄S. *M* + H 259.0939.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При взаимодействии димедона, малонитрила и альдегидов в этаноламинах образуются производные пирана, молекулярная и кристаллическая структура которых изучена методом РСА. Бромирование в метаноле приводит к сужению пиранового цикла в фурановый.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-53-34002) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7255-3446>

Дяченко Владимир Данилович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-4091>

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

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9162-5169>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nesaragi A.R., Kamble R.R., Hoolageri S.R., Mavazan A., Madar S.F., Anand A., Joshi S.D. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, 10, 1–21. doi 10.1002/aoc.6469
2. Eghtedari M., Sarrafi Y., Nadri H., Mahdavi M., Moradi A., Moghadam F.H., Emami S., Firoozpour L., Asadipour A., Sabzevari O., Foroumadi A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 128, 237–246. doi 10.1016/j.ejmech.2017.01.042
3. Abd-El-Aziz A.S., El-Agrody A.M., Bedair A.H., Corkery T.C., Ata A. *Heterocycles*. **2004**, 63, 1793–1812. doi 10.3987/COM-04-10089
4. Mishriky N., Girgis A.S., Asaad F.M., Ibrahim Y.A., Sobien U.I., Fawzy N.G. *Boll. Chim. Farmac.* **2001**, 140, 129–139.
5. Recio R., Vengut-Climent E., Mouillac B., Orcel H., López-Lázaro M., Calderón-Montaña J.M., Álvarez E., Khair N., Fernández I. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 138, 644–660. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.056
6. Wardakhan W.W., Samir E.M., El-Arab E.E. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2018**, 32, 259–270. doi 10.4314/bcse.v32i2.7
7. Azzam R.A., Mohareb R.M. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, 63, 1055–1064. doi 10.1248/cpb.c15-00685
8. Marco-Contelles J., León R., López M.G., García A.G., Villarroja M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1464–1469. doi 10.1016/j.ejmech.2006.06.016

9. Thanh N.D., Hai D.S., Ha N.T.T., Tung D.T., Le C.T., Van H.T.K., Toan V.N., Toan D.N., Dang L.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 164–171. doi 10.1016/j.bmcl.2018.12.009
10. Saundane A.R., Vijaykumar K., Vaijinath A.V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1978–1984. doi 10.1016/j.bmcl.2013.02.036
11. Boulebd H., Ismaili L., Bartolini M., Bouraiou A., Andrisano V., Martin H., Bonet A., Moraleda I., Iriepa I., Chioua M., Belfaitah A., Marco-Contelles J. *Molecules*. **2016**, 21, 1–16. doi 10.3390/molecules21040400
12. Al-Omar M.A., Youssef K.M., El-Sherbeny M.A., Awadalla S.A.A., El-Subbagh H.I. *Arch. Pharm.* **2005**, 338, 175–180. doi 10.1002/ardp.200400953
13. AbdEl-Azim M.H.M., Aziz M.A., Mounier S.M., El-Farargy A.F., Shehab W.S. *Arch. Pharm.* **2020**, 354, 1–13. doi 10.1002/ardp.202000084
14. Mahmoud N.F.H., Balamon M.G. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 3056–3070. doi 10.1002/jhet.4011
15. Ismail M.M.F., Khalifa N.M., Fahmy H.H., Nosier E.S., Abdulla M.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 450–458. doi 10.1002/jhet.1757
16. Дяченко В.Д., Пугач Ю.Ю. *ЖОХ*. **2013**, 83, 845–848. [Dyachenko V.D., Pugach Yu.Yu. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, 83, 979–982.] doi 10.1134/S1070363213050162
17. Дяченко В.Д., Русанов Э.Б. *ХГС*. **2004**, 51, 270–281. [Dyachenko V.D., Rusanov E.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40, 231–240.] doi 10.1023/B:COHC.0000027898.06493.c5
18. Дяченко В.Д., Русанов Э.Б. *ЖОрХ*. **2006**, 42, 1390–1394. [Dyachenko V.D., Rusanov E.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1374–1379.] doi 10.1134/S1070428006090211
19. Дяченко В.Д., Чернега А.Н. *ЖОХ*. **2005**, 75, 1007–1016. [Dyachenko V.D., Chernega A.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 952–960.] doi 10.1007/s11176-005-0351-6
20. Дяченко В.Д., Пугач Ю.Ю. *ЖОХ*. **2012**, 82, 844–849. [Dyachenko V.D., Pugach Yu.Yu. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, 82, 921–926.] doi 10.1134/S1070363212050209.
21. Suárez M., Salfrán E., Verdecia Y., Ochoa E., Alba L., Martín N., Martínez R., Quinteiro M., Seoane C., Novoa H., Blaton N., Peeters O.M., Ranter C. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 953–960. doi 10.1016/S0040-4020(01)01189-9
22. Дяченко В.Д., Чернега А.Н. *ЖОрХ*. **2006**, 42, 585–593. [Dyachenko V.D., Chernega A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 567–576.] doi 10.1134/S1070428006040142
23. Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2004**, 74, 1575–1576. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, 74, 1463–1464.] doi 10.1007/s11176-005-0035-2
24. Andin A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 53, 804–806. doi 10.1134/S1070428018050251
25. Chennapuram M., Emmadi N.R., Bingi C., Nanubolu J.B., Atmakur K. *Green Chem.* **2014**, 16, 3237–3246. doi 10.1039/C4GC00388H
26. Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2005**, 75, 1612–1619. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 1537–1544.] doi 10.1007/s11176-005-0463-z
27. SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2013**.
28. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
29. Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr., Sect. D*. **2011**, 67, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
30. Evans P.R. *Acta Crystallogr., Sect. D*. **2006**, 62, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
31. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Three-Component Synthesis and Crystalline Structure of 2-Amino-3-cyano-4*H*-pyran and Thiopyran Derivatives

I. V. Dyachenko^a, V. D. Dyachenko^a, P. V. Dorovatovskii^b, V. N. Khrustalev^{c, d},
D. G. Rivera^e, and V. G. Nenajdenko^{f, *}

^a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine

^b National Research Center "Kurchatov Institute", ul. Akademika Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

^c Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia

^d Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

^e Gavana University, Gavana, 10400 Cuba

^f Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received May 25, 2022; revised June 10, 2022; accepted June 12, 2022

Derivatives of 2-amino-3-cyano-4*H*-pyran and thiopyran were synthesized by three-component condensation of aldehydes, dimedone and CH-acids. Their molecular and crystal structure was studied by X-ray diffraction analysis.

Keywords: three-component reaction, dimedone, malononitrile, cyanothioacetamide, selenamide, 4*H*-pyrans, thiopyran, furan, X-ray

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФТОРБЕНЗОЦИКЛОБУТЕНОВ С ОЛЕУМОМ

© 2023 г. Д. С. Голохвастова^{a, b}, Я. В. Зонов^{a, b, *}, В. М. Карпов^a, Т. В. Меженкова^a

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

^b ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2

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

Поступила в редакцию: 28.02.2022 г.

После доработки 11.03.2022 г.

Принята к публикации 12.03.2022 г.

При взаимодействии перфторированных 1-метил- и 1-этилбензоциклобутенов, 2-метил- и 2-этилбензоциклобутенов с 20%-ным олеумом при 150°C образуются 3-перфтоалкил-4,5,6,7-тетрафторфталиды и перфтор-3-гидрокси-3-алкилфталиды примерно в равном соотношении. Наряду с ними, в реакции перфтор-2-метилбензоциклобутенона с олеумом при 100°C получен перфтор-2-гидрокси-2-метилбензоциклобутенон. При взаимодействии с олеумом из перфтор-2-фенилбензоциклобутенона образуется перфтор-2-бензоилбензойная кислота, а из полифторбензоциклобутен-1,2-диола – их циклические сульфаты.

Ключевые слова: полифторированные бензоциклобутен, бензоциклобутенон, 2-гидроксибензоциклобутенон, бензоциклоциклобутен-1,2-диол, фталид, олеум

DOI: 10.31857/S0514749223010032, **EDN:** PEWMII

ВВЕДЕНИЕ

Фторорганические соединения важны для органической химии [1–3], особенно в материаловедении, биомедицине и сельском хозяйстве [1–9]. Потребность во фторорганических соединениях стимулирует исследования, направленные на дальнейшее развитие их химии. Полифторированные 2-гидроксибензоциклобутен-1-оны являются малодоступными, но интересными с точки зрения возможности их использования в синтезе. Так для нефторированных 2-гидроксибензоциклобутен-1-онов и их ацеталей известен ряд превращений, основанных на электроциклическом раскрытии их четырехчленного цикла и используемых в синтезе различных полициклических соединений, в том числе имеющих практическое значение [10–14]. В ряду полифторированных 2-гидроксибензоциклобутен-1-онов описан метод получения перфтор-2-гидрокси-2-фенилбензоциклобутен-

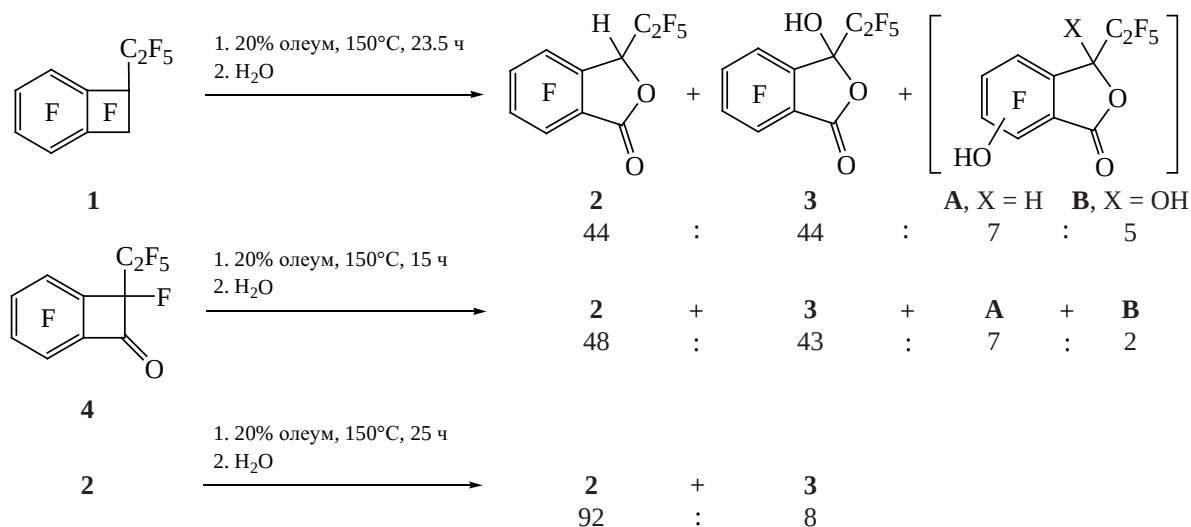
1-она из перфтор-1-фенилбензоциклобутена в системе $\text{SiO}_2/\text{SbF}_5$ [15]. В отличие от этого, перфтор-1-алкилбензоциклобутены в аналогичных условиях дают полифторированные алкилфталиды [15]. В то же время сообщалось [16] об образовании перфтор-2-гидрокси-2-метилбензоциклобутенона в реакции перфтор-1-метилбензоциклобутена с олеумом.

В связи с вышеизложенным в настоящей работе изучено взаимодействие ряда полифторбензоциклобутенов, их карбонильных и гидроксипроизводных с олеумом с целью исследования превращений этих соединений в кислотных системах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при взаимодействии перфтор-1-этилбензоциклобутена (**1**) с 20%-ным олеумом при 150°C в запаянной ампуле и последующем гидролизе образуется смесь, содержащая

Схема 1



3-пентафторэтил-4,5,6,7-тетрафторфталид (**2**) и перфтор-3-гидрокси-3-этилфталид (**3**) примерно в равном соотношении. Кроме них в реакционной смеси в небольших количествах присутствуют два соединения, содержащие по 3 атома фтора в бензольном кольце, которые, по-видимому, имеют структуры **A** и **B** (схема 1).

Аналогичная смесь получена при взаимодействии перфтор-2-этилбензоциклобутенона (**4**) с олеумом (схема 1). В отдельном эксперименте показано, что соединение **2** при нагревании с олеумом при 150°C лишь в небольшой степени превращается в гидроксифталид **3** (схема 1). Перфтор-2-гидрокси-2-этилбензоциклобутенон в рассмотрен-

ных реакциях соединений **1**, **2**, **4** не обнаружен, в то время как ранее сообщалось о получении подобного гидроксиметилбензоциклобутенона в реакции перфтор-1-метилбензоциклобутена (**5**) с олеумом при 150°C в атмосфере аргона [16].

В этой связи нами дополнительно изучено взаимодействие соединения **5** с олеумом. Установлено, что при нагревании метилбензоциклобутена **5** с 20%-ным олеумом при 150°C в запаянной ампуле образуется смесь 4,5,6,7-тетрафтор-3-трифторметилфталида (**6**) и перфтор-3-гидрокси-3-метилфталида (**7**) примерно в равном соотношении независимо от заполнения ампулы воздухом или аргоном (схема 2).

Схема 2

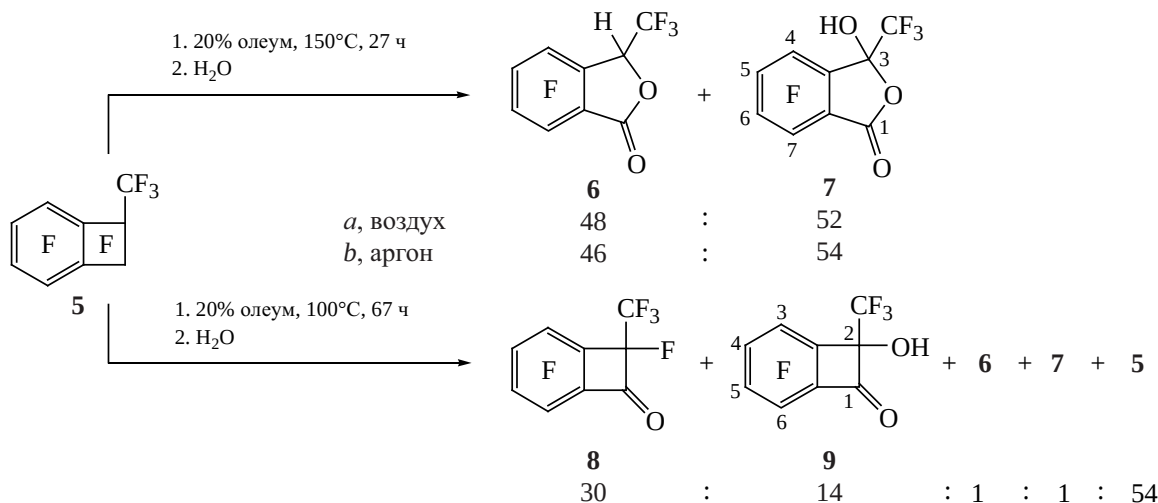
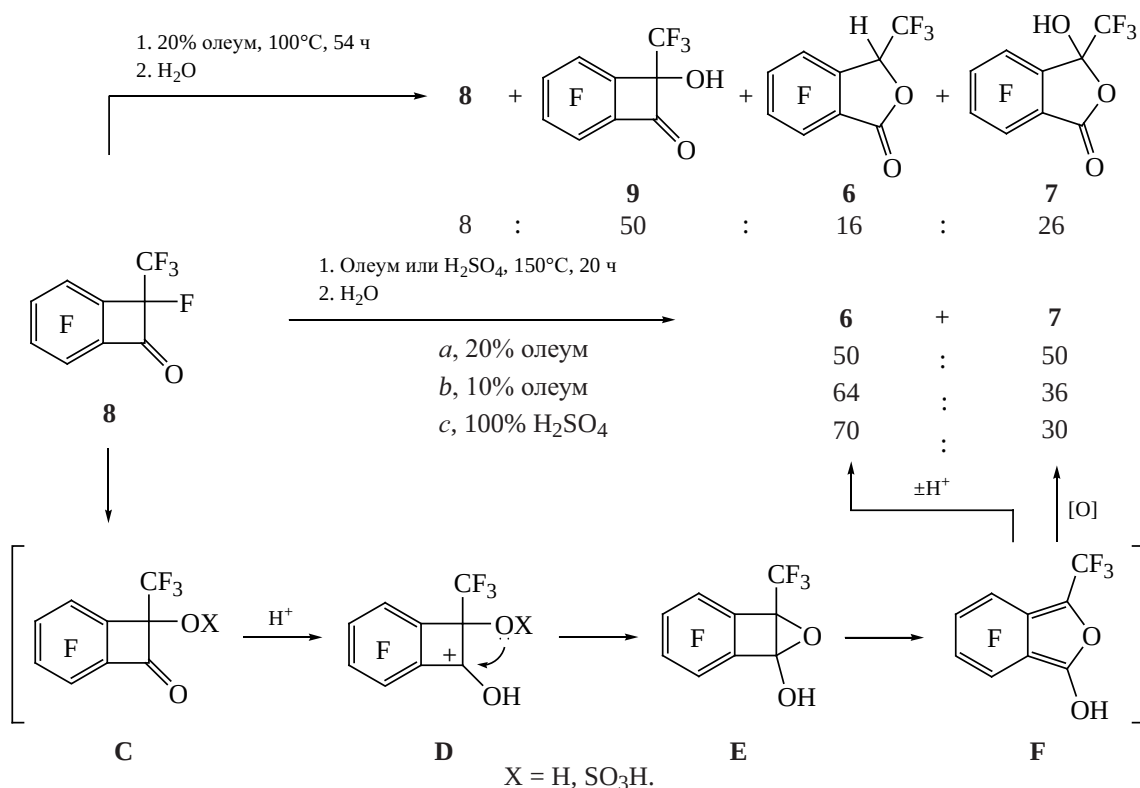


Схема 3



При снижении температуры до 100°C и увеличении времени проведения реакции образуется смесь, в которой, наряду с исходным соединением **5**, содержатся перфтор-2-метилбензоциклобутенон (**8**) и перфтор-2-гидрокси-2-метилбензоциклобутенон (**9**) и появляются полифторфталиды **6** и **7** (схема 2).

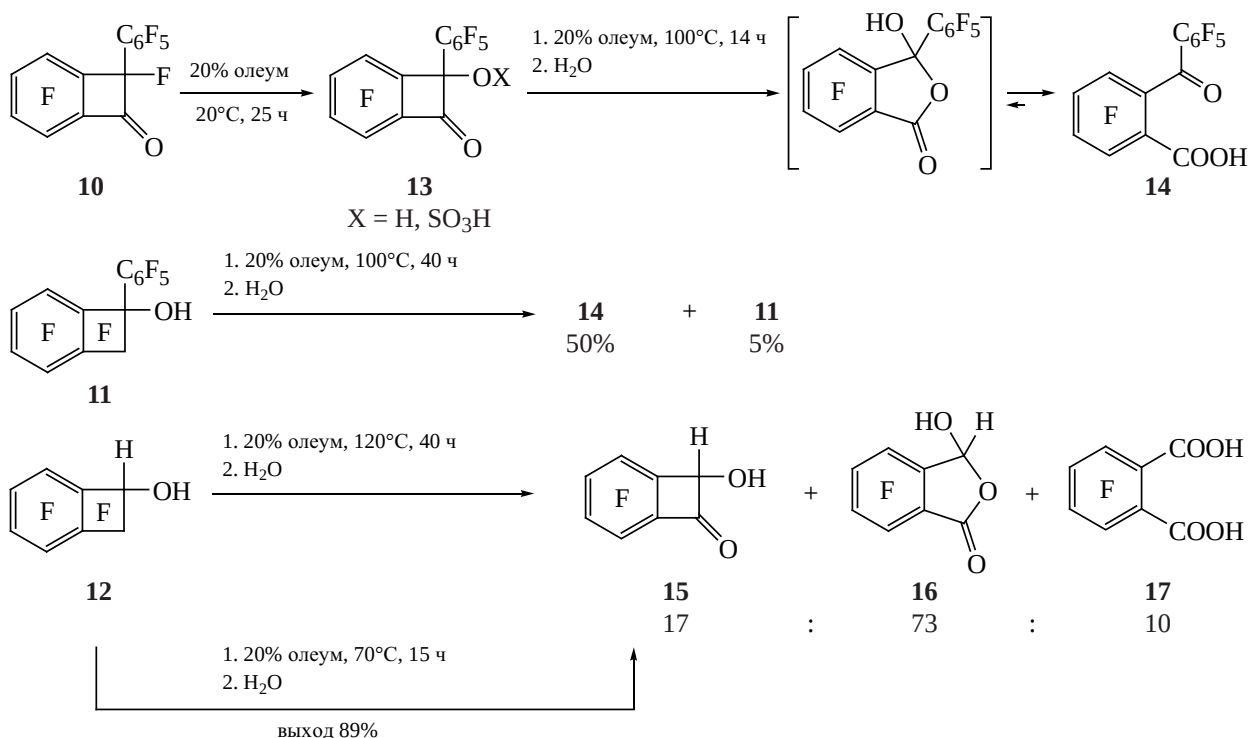
Соединение **5**, в отличие от кислородсодержащих продуктов **6–9**, практически нерастворимо в олеуме, что затрудняет первую стадию его превращения, и добиться преобладания соединения **9** в реакционной смеси не удаётся. Однако из индивидуального кетона **8** в аналогичных условиях соединение **9**, наряду с полифторфталидами **6** и **7**, может быть получено в качестве основного (схема 3). При повышении температуры до 150°C единственными продуктами реакции становятся полифторфталиды **6** и **7**. При этом соотношение соединений **6** и **7** зависит от концентрации олеума: чем ниже его концентрация, тем меньше образуется гидроксифталида **7** (схема 3).

Превращение кетона **8** в соединения **6** и **7**, по-видимому, протекает следующим образом

(схема 3). Из кетона **8** под действием олеума образуется гидроксикетон, вероятно, в виде сульфозфира **C**, при протонировании карбонильной группы которого получается катион **D**. Внутримолекулярная атака катионным центром атома кислорода в катионе **D** приводит к эпоксиду **E**. Это соединение изомеризуется в изобензофуран **F**, из которого в результате присоединения-отщепления протона образуется полифторфталид **6**, а при окислении – гидроксифталид **7**, доля которого уменьшается при снижении концентрации олеума. При этом нельзя исключить частичного превращения соединения **6** в гидроксифталид **7**. Схема образования полифторфталида **6** из соединения **8** аналогична схеме, предложенной [15] для превращения перфтор-1,2-диэтилбензоциклобутена в перфтор-1,3-диэтилфалан-1,3-диол в реакции с SiO₂/SbF₅, а предполагаемая изомеризация эпоксида **E** в изобензофуран **F** аналогична описанной ранее изомеризации 1,2-дифенил-1,2-эпоксибензоциклобутена в 1,3-дифенилизобензофуран [17].

Подобные превращения происходят также в реакциях перфтор-2-фенилбензоциклобутенон (**10**),

Схема 4



перфтор-1-фенилбензоциклобутен-1-ола (**11**) и 2,2,3,4,5,6-гексафторбензоциклобутен-1-ола (**12**) с олеумом (схема 4). Так, при растворении кетона **10** в олеуме при комнатной температуре, согласно данным спектроскопии ЯМР ^{19}F , получается перфтор-2-гидрокси-2-фенилбензоциклобутенон (**13**) (или его сульфозфир). Нагревание полученного раствора при 100°C приводит к образованию перфтор-2-бензоилбензойной кислоты (**14**), наряду с неидентифицированными примесями (схема 4). В отличие от полифторфталидов **3**, **7** данное соединение существует в своей ациклической таутомерной форме **14**, что было показано ранее [15].

Фенилбензоциклобутенол **11** не реагирует с олеумом при 50°C , а в более жестких условиях (100°C) дает кислоту **14**, которая, по-видимому, является продуктом раскрытия цикла в промежуточно образующемся гидроксикетоне **13** (схема 4).

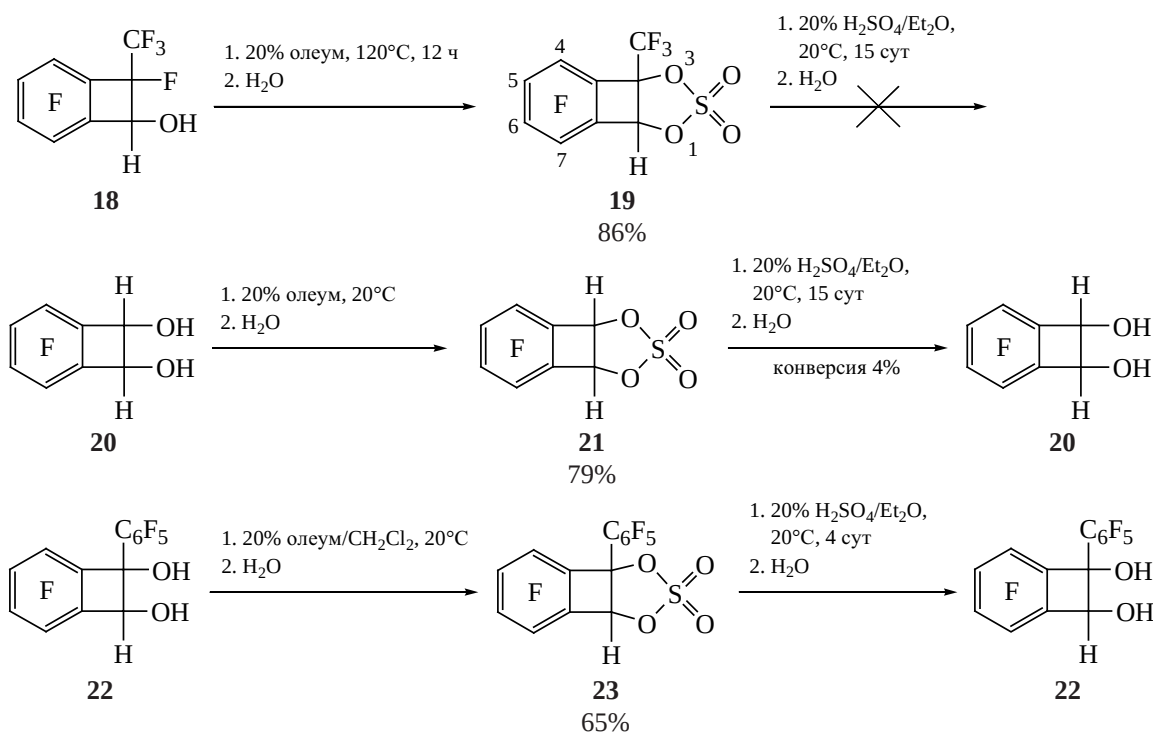
При нагревании спирта **12** с 20%-ным олеумом при 70°C с хорошим выходом получается 2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоциклобутенон **15**. Реакция спирта **12** с олеумом при 120°C приводит к преимущественному образованию 3-гидрокси-4,5,6,7-тетрафторфталида (**16**), наряду с гидроксикетоном **15** и тетрафторфталевой кислотой

(**17**) (схема 4). Превращение соединений **10–12** в продукты **14** и **16** может быть объяснено в рамках схемы 3. Полифторфталиды, отвечающие изомеризации изобензофурановых интермедиатов типа **F**, в данных реакциях не обнаружены, а получены только продукты окисления. Вероятно, это можно объяснить тем, что более донорные в сравнении с перфторалкильными группами заместители (H, C_6F_5) в изобензофурановом интермедиате облегчают его окисление.

При взаимодействии 2,3,4,5,6-пентафтор-2-трифторметилбензоциклобутен-1-ола (**18**) с олеумом образуется циклический сульфат **19** (схема 5). При 100°C данный процесс протекает достаточно медленно (конверсия 35% в течение 6 ч). При увеличении температуры до 120°C была достигнута полная конверсия спирта **18**, и после обработки реакционной массы водой был выделен сульфат **19**, который практически не подвергается гидролизу. В отдельном эксперименте было оказано, что сульфат **19** не изменяется при нагревании его с олеумом даже при 180°C .

3,4,5,6-Тетрафторбензоциклобутен-1,2-диол (**20**) реагирует с олеумом при комнатной температуре с образованием сульфата **21**, который после

Схема 5



обработки реакционной массы водой выделяется практически без разложения (схема 5).

1-Пентафторфенил-3,4,5,6-тетрафторбензоциклобутен-1,2-диол (**22**) в олеуме при комнатной температуре растворяется с большим трудом, для его полного растворения потребовалось нагревание до 80°C. После обработки реакционной массы водой была получена смесь сульфата **23** и диола **22**. При проведении реакции при комнатной температуре в двухфазной системе CH₂Cl₂/олеум образующийся сульфат **23** переходит в органическую фазу, что позволило получить его в индивидуальном виде (схема 5).

При выдерживании эфирного раствора сульфата **23** с 20%-ной серной кислотой при комнатной температуре в течение 4 сут соединение **23** полностью гидролизует, давая смесь диастереомеров диола **22** в соотношении 20:80. Трифторметильное производное **19** за 15 дней в аналогичных условиях не изменилось, а сульфат **21** гидролизался не более чем на 4% с образованием диола **20** (схема 5).

Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного

анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения, спектроскопии ИК, ЯМР ¹⁹F и ¹H, а для соединения **2** – и методом ЯМР ¹³C. Соединения **3**, **14** [15], **6** [18], **7** [19], идентифицированы сравнением их спектров ЯМР ¹⁹F и ¹H со спектрами стандартных образцов.

Характеристики продукта, по-видимому, ошибочно описанного [16] как гидроксипутенон **9**, близки характеристикам фталида **6**, полученного в настоящей работе и описанного ранее [18]. Фталид **6** – твердое вещество, а гидроксипутенон **9** – жидкое. В спектре ЯМР ¹⁹F фталида **6** сигнал группы CF₃ представляет собой дублет дублетов с $J_{\text{CF}_3-\text{F}^4}$ 14.0 и $J_{\text{CF}_3-\text{H}}$ 5.0 Гц, а в спектре соединения **9** – дублет с $J_{\text{CF}_3-\text{F}^3}$ 2.5 Гц. В спектре ЯМР ¹H фталида **6** сигнал атома H представляет собой кватер с $J_{\text{H}-\text{CF}_3}$ 5 Гц, а в спектре гидроксипутенона **9** сигнал атома H группы OH – уширенный синглет. Кроме того, следует отметить, что в спектрах ЯМР ¹⁹F соединения **9**, полифторбензоциклобутенов и сульфатов **19**, **23** величина константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) атомов фтора, находящихся в *пара*-положении по отношению друг к другу, составляет 24–26 Гц, а в полифторфталидах она не превышает 20 Гц.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker Vector 22, ФРГ. Спектры ЯМР ^{19}F и ^1H записывали на приборе Bruker AV-300 (282.4 и 300 МГц), ФРГ; спектр ЯМР ^{13}C соединения **2** в CDCl_3 – на приборе Bruker AV 400 (100.6 МГц), ФРГ. Сдвиги приведены в слабое поле от C_6F_6 (^{19}F) и ТМС (^1H , ^{13}C), внутренний стандарт – C_6F_6 , CHCl_3 (7.24 м.д.), ацетон- d_5 (δ_{H} 2.04 м.д.) и CDCl_3 (76.9 м.д. от ТМС). Элементный состав соединений определяли с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе Thermo Electron Corporation DFS, ФРГ. ГХ-МС анализ проводили на приборе Hewlett-Packard G1081A (Agilent, США), включающем газовый хроматограф HP 5890 серии II и масс-селективный детектор HP 5971 (ЭУ, 70 эВ). Состав реакционных смесей устанавливали на основании данным ЯМР ^{19}F , если не указано иное. Для определения содержания соединений в смеси по данным ЯМР ^{19}F в качестве количественного внутреннего стандарта использовали $\text{C}_6\text{F}_5\text{CF}_3$.

По описанным методикам синтезированы исходные соединения: **1** [20], **4**, **8** [21], **5** [22], **6** [18], **7** [19], **10** [15], **11** [23], **12**, **18**, **20**, **22** [24].

Взаимодействие перфтор-1-этилбензоциклобутена (1) с олеумом. Смесь 0.72 г (2.1 ммоль) соединения **1** и 1.5 мл 20%-ного олеума нагревали в запаянной стеклянной ампуле при 150°C в течение 23.5 ч. Смесь охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом, экстрагировали эфиром. Органический слой сушили MgSO_4 , отгоняли эфир. Получали 0.645 г смеси соединений **2**, **3**, **A**, **B** в соотношении 44:44:7:5. Смесь растворяли в CH_2Cl_2 и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Из органической фазы отгоняли растворитель, получали 0.225 г соединения **2** (выход 34%). Водную часть подкисляли HCl до $\text{pH} \sim 1$ и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили MgSO_4 и отгоняли растворитель. Получали 0.305 г смеси соединений **3**, **A**, **B** в соотношении 81:11:8.

3-Пентафторэтил-4,5,6,7-тетрафторфталид (2). Т.пл 79–80°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2974 (CH), 1793 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 5.93 д [^1H , H^3 , $J_{\text{H-F(B)}}$ 17.0 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 73.2 д.д.д (C^3 , $^1J_{\text{CH}}$ 162.0, $^2J_{\text{CF}}$

36.0, 26.0 Гц), 110.2 д (C^{3a} или C^{7a} , $^2J_{\text{CF}}$ 12.0 Гц), 122.1 д (C^{7a} или C^{3a} , $^2J_{\text{CF}}$ 16.0 Гц), 110.8 т.к (CF_2 , $^1J_{\text{CF}}$ 261.0, $^2J_{\text{CF}}$ 39.0 Гц), 118.0 к.т (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 287.0, $^2J_{\text{CF}}$ 34.0 Гц), 142.7 д.д (C^4 или C^7 , $^1J_{\text{CF}}$ 256.0, $^2J_{\text{CF}}$ 13.0 Гц), 145.0 д.д (C^7 или C^4 , $^1J_{\text{CF}}$ 268.0, $^2J_{\text{CF}}$ 12.0 Гц), 142.7 д.т (C^6 или C^5 , $^1J_{\text{CF}}$ 262.0, $^2J_{\text{CF}}$ 13.0 Гц), 145.8 д.т (C^5 или C^6 , $^1J_{\text{CF}}$ 266.0, $^2J_{\text{CF}}$ 14.0 Гц), 161.4 с (C^1). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 15.7 м (1F , F^6), 22.2 м (1F , F^5), 26.3 м (2F , $\text{F}^{4,7}$), 41.2 д.д (1F , CF_2^{A}) и 32.3 д.д.д (1F , CF_2^{B}), 79.8 с (3F , CF_3); J_{AB} 280.0, J_{BH} 17.0, $J_{4\text{A}}$ 39.0, $J_{4\text{B}}$ 6.0 Гц. Спектр ЯМР ^{19}F (CCl_4), δ , м.д.: 15.3 д.д.д (1F , F^6), 21.9 д.д.д (1F , F^5), 25.7 д.д.д (1F , F^7), 26.5 д.д.д.д (1F , F^4), 41.9 д.д (1F , CF_2^{A}) и 33.1 д.д.д (1F , CF_2^{B}), 80.3 с (3F , CF_3); J_{AB} 280.0, J_{BH} 17.0, $J_{4\text{A}}$ 39.0, $J_{4\text{B}}$ 7.0, J_{45} 20.0, J_{46} 6.0, J_{47} 19.0, J_{56} 18.0, J_{57} 10.0, J_{67} 20.0 Гц. Масс-спектр, m/z : 323.9834 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{HF}_9\text{O}_2$. M 323.9833.

Соединение А. Спектр ЯМР ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] (из спектра смеси соединений **3**, **A**, **B**), δ , м.д.: 9.30 уш.с (ОН, суммарный сигнал соединений **3**, **A**, **B**), 6.55 д [CH , $J_{\text{H-F(B)}}$ 17 Гц]. Спектр ЯМР ^{19}F [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] (из спектра смеси соединений **3**, **A**, **B**), δ , м.д.: 20.8 д.д (1F , F-Ar , J_{FF} 20.0, 18.0 Гц), 22.5 д.д.д.д (1F , F-4 , $J_{4\text{A}}$ 36.0, J_{FF} 20.0, 18.0, $J_{4\text{B}}$ 7.0 Гц), 26.6 д.д (1F , F-Ar , J_{FF} 18.0, 18.0 Гц), 43.1 д.д. (1F , CF_2^{A} , J_{AB} 280.0, $J_{4\text{A}}$ 36.0 Гц), 34.2 д.д.д [1F , CF_2^{B} , J_{AB} 280.0, $J_{\text{H-F(B)}}$ 17.0, $J_{4\text{B}}$ 7.0 Гц], 81.7 с (3F , CF_3). Масс-спектр (ГХ-МС), m/z : 322 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_2\text{F}_8\text{O}_3$. M 322.

Соединение В. Спектр ЯМР ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] (из спектра смеси соединений **3**, **A**, **B**), δ , м.д.: 9.30 уш.с (ОН, суммарный сигнал соединений **3**, **A**, **B**). Спектр ЯМР ^{19}F [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] (из спектра смеси соединений **3**, **A**, **B**), δ , м.д.: 20.7 д.д (1F , F-Ar , J_{FF} 19.0, 18.0 Гц), 23.4 д.д.д.д (1F , F-4 , $J_{4\text{B}}$ 26.0, J_{FF} 19.0, 18.0, $J_{4\text{A}}$ 14.0 Гц), 25.7 д.д (1F , F-Ar , J_{FF} 18.0, 18.0 Гц), 40.5 д.д. (1F , CF_2^{A} , J_{AB} 276.0, $J_{4\text{A}}$ 14.0 Гц), 40.0 д.д (1F , CF_2^{B} , J_{AB} 276.0, 26.0 Гц), 84.6 с (3F , CF_3). Масс-спектр (ГХ-МС), m/z : 338 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_2\text{F}_8\text{O}_4$. M 338.

Взаимодействие перфтор-2-этилбензоциклобутен-1-она (4) с олеумом. Смесь 0.765 г (2.4 ммоль) соединения **4** и 1.5 мл 20%-ного олеума нагревали в запаянной стеклянной ампуле при 150°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом, экстрагировали CH_2Cl_2 .

Экстракт промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель и возгоняли в вакууме (90°C , 30 мм рт.ст.). Получали 0.32 г (выход 42%) соединения **2**. Водную часть подкисляли HCl до $\text{pH} \sim 1$ и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили MgSO_4 и отгоняли растворитель. Получали 0.31 г смеси соединений **3**, **A**, **B** в соотношении 84:14:2.

Взаимодействие 3-пентафторэтил-4,5,6,7-тетрафторфталида (2) с олеумом. Смесь 0.06 г (0.2 ммоль) соединения **2** и 0.5 мл 20%-ного олеума нагревали в запаянной ампуле при 150°C в течение 25 ч. Смесь охлаждали до 0°C , переносили в воду со льдом, экстрагировали эфиром. Органический слой сушили MgSO_4 , отгоняли эфир. Получали 0.055 г смеси соединений **2** и **3** в соотношении 92:8.

Взаимодействие перфтор-1-метилбензоциклобутена (5) с олеумом. а. Смесь 0.6 г (2 ммоль) соединения **5** и 1.2 мл 20%-ного олеума помещали в ампулу и продували аргоном. Ампулу запаивали, нагревали при 150°C в течение 28 ч, затем обрабатывали как в предыдущем эксперименте. Получали 0.51 г полифторфталидов **6** и **7** в соотношении 46:54.

б. Аналогично предыдущему эксперименту из 0.74 г (2.5 ммоль) соединения **5** и 1.4 мл 20%-ного олеума (150°C , 27 ч, ампулу перед запаиванием не продували аргоном) получали 0.65 г полифторфталидов **6** и **7** в соотношении 48:52.

с. Смесь 0.55 г (1.8 ммоль) соединения **5** и 1.2 мл 20%-ного олеума нагревали в запаянной ампуле при 100°C 67 ч. Смесь охлаждали до 0°C , переносили в воду со льдом, экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель. Получали 0.45 г смеси соединений **5**:**8**:**9**:**6**:**7** = 54:30:14:1:1.

Взаимодействие перфтор-2-метилбензоциклобутен-1-она (8) с олеумом и H_2SO_4 . а. Смесь 0.66 г (2.4 ммоль) кетона **8** и 2 мл 20% олеума нагревали в запаянной ампуле при 100°C в течение 54 ч. Смесь охлаждали до 0°C , переносили в воду со льдом, экстрагировали эфиром, сушили MgSO_4 . Экстракт содержал соединения **6**, **7**, **8**, **9** в соотношении 16:26:8:50. Отгоняли растворитель и хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – смесь CHCl_3 – Et_2O в соотношении 20:1), получали 0.185 г (выход 28%) гидроксикетона **9**.

Перфтор-2-гидрокси-2-метилбензоциклобутен-1-он (9). Жидкость. ИК спектр (без растворителя), ν , cm^{-1} : 3450 (ОН), 1792 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.81 уш.с (ОН). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 18.1 д.д.д (1F, F^5), 26.7 д.д.д.к (1F, F^3), 27.7 д.д.д (1F, F^4), 36.2 д.д.д (1F, F^6), 85.6 д (3F, CF_3); $J_{3-\text{CF}_3}$ 2.5.0, J_{34} 20.0, J_{35} 7.0, J_{36} 25.0, J_{45} 18.0, J_{46} 11.0, J_{56} 20.0 Гц. Масс-спектр, m/z : 273.9855 $[M]^+$. $\text{C}_9\text{HF}_7\text{O}_2$. M 273.9859.

б. Аналогично предыдущему эксперименту из 0.225 г (0.8 ммоль) кетона **8** и 0.4 мл 20% олеума (150°C , 20 ч) после отгонки эфира получали 0.22 г полифторфталидов **6** и **7** в соотношении 51:49.

с. В 3 одинаковые ампулы помещали по 0.2 г (0.7 ммоль) кетона **8**. Затем в первую ампулу добавляли 0.4 мл 20%-ного олеума, во вторую – 0.4 мл 10%-ного олеума и в третью – 0.4 мл 100% H_2SO_4 . Ампулы запаивали, нагревали при 150°C в течение 20 ч. Смеси охлаждали до 0°C , переносили в воду со льдом, экстрагировали эфиром, сушили MgSO_4 , отгоняли эфир, получали по 0.19 г смеси соединений **6** и **7** в соотношении 50:50, 64:36 и 70:30 соответственно.

Взаимодействие перфтор-2-фенилбензоциклобутен-1-она (10) с олеумом. Раствор 0.1 г (0.3 ммоль) кетона **10** в 0.6 мл 20%-ного олеума выдерживали в ампуле для записи спектров ЯМР при $\sim 20^\circ\text{C}$ в течение 25 ч. Получали раствор соединения **13** (идентифицировано добавлением стандартного образца [15]) в отсутствие исходного кетона **10**, который нагревали при 100°C в течение 14 ч. Смесь переносили в воду со льдом, экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель. Получали 0.1 г смеси, содержащей $\sim 65\%$ кислоты **14** в отсутствие соединения **13**.

Взаимодействие перфтор-1-фенилбензоциклобутенола (11) с олеумом. Смесь 0.19 г (0.3 ммоль) спирта **11** и 0.5 мл 20%-ного олеума нагревали в запаянной ампуле при 100°C в течение 40 ч, охлаждали до 0°C , переносили в воду со льдом, экстрагировали смесью CH_2Cl_2 – Et_2O (2:1), сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель. Получали 0.18 г смеси, в которой содержалось $\sim 50\%$ соединения **14**, $\sim 5\%$ исходного спирта **11**, наряду с неидентифицированными примесями.

Взаимодействие 2,2,3,4,5,6-гексафторбензоциклобутен-1-ола (12) с олеумом. а. Смесь 0.385 г

(1.7 ммоль) спирта **12** и 2 мл 20%-ного олеума нагревали в запаянной ампуле при 70°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом, экстрагировали эфиром. Органический слой сушили MgSO_4 , отгоняли эфир. Получали 0.31 г (выход 89%) соединения **15**.

2-Гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоциклобутен-1-он (15). Т.пл. 76–77.5°C (CCl_4 –гексан). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3423 (OH), 1780 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 5.96 с (1H, CH), 3.0 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 15.0 м (1F F^5), 24.6 м (2F, $\text{F}^{3,4}$), 34.8 м (1F, F^6). Спектр ЯМР ^{19}F (Et_2O), δ , м.д.: 13.8 д.д.д.д (1F, F^5), 23.3 д.д.д (1F, F^4), 23.8 д.д.д.д (1F, F^3), 34.1 д.д.д (1F, F^6); $J_{3\text{-H}}$ 1.3, J_{34} 20.0, J_{35} 5.0, J_{36} 26.0, J_{45} 18.0, J_{46} 9.0, J_{56} 21.0, $J_{5\text{-H}}$ 1.7 Гц. Масс-спектр, m/z : 205.9981 $[M]^+$. $\text{C}_8\text{H}_2\text{F}_4\text{O}_2$. M 205.9985.

b. Аналогично предыдущему эксперименту из 0.5 г (2.2 ммоль) спирта **12** и 2.5 мл 20%-ного олеума (120°C, 40 ч) после отгонки эфира получали 0.495 г смеси соединений **15**, **16** и **17** в соотношении 17:73:10. Хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – смесь хлороформ–ацетон, 2:1) и возгоняли в вакууме (110°C, 2 мм рт.ст.). Получали 0.115 г (выход 24%) соединения **16**.

3-Гидрокси-4,5,6,7-тетрафторфталид (16). Т.пл. 126.5–127.0°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3458 (OH), 1768 (C=O). Спектр ЯМР ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], δ , м.д.: 7.68 с (1H, OH), 6.94 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{19}F [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], δ , м.д.: 11.8 д.д.д (1F, F^6), 18.0 д.д.д (1F, F^5), 20.3 д.д.д (1F, F^4), 22.8 д.д.д (1F, F^7); J_{45} 20.0, J_{46} 5.0, J_{47} 20.0, J_{56} 18.0, J_{57} 9.0, J_{67} 20.0 Гц. Масс-спектр, m/z : 220.9858 $[M - \text{H}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_2\text{F}_4\text{O}_3$. $M - \text{H}$ 220.9856.

Взаимодействие 2,3,4,5,6-пентафтор-2-трифторметилбензоциклобутен-1-ола (18) с олеумом. *a.* Смесь 0.095 г (0.3 ммоль) спирта **18** и 0.5 мл 20%-ного олеума нагревали в ампуле для записи спектров ЯМР при 100°C в течение 6 ч. Получали раствор, который содержал, по данным ЯМР ^{19}F , соединения **18** и **19** в соотношении 65:35. При нагревании этого раствора при 120°C в течение 9 ч получали раствор сульфата **19**. Его дальнейшее нагревание при 150°C в течение 4.5 ч и при 180°C в течение 10 ч не приводило к изменениям в спектре ЯМР ^{19}F .

b. Смесь 0.245 г (0.9 ммоль) спирта **18** и 1.0 мл 20%-ного олеума нагревали в запаянной ампуле при 120°C в течение 12 ч, охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом, экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель. Получали 0.255 г (выход 86%) сульфата **19**.

4,5,6,7-Тетрафтор-3а-(трифторметил)-3а,7б-дигидробензо[3,4]циклобута[1,2-*d*][1,3,2]диоксатиол-2,2-диоксид (19). Т.пл. 59.5–60.0°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.33 с (CH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 20.6 д.д.д.д (1F, F^5), 21.4 д.д.д (1F, F^6), 28.2 д.д.д.д (1F, F^7), 28.6 д.д.д.к (1F, F^4), 86.3 д (3F, CF_3); $J_{4\text{-CF}_3}$ 2.8, J_{45} 19.0, J_{46} 9.0, J_{47} 24.0, J_{56} 18.0, J_{57} 8.0, $J_{5\text{-H}}$ 0.8, J_{67} 19.0, $J_{7\text{-H}}$ 1.8 Гц. Масс-спектр, m/z : 337.9482 $[M]^+$. Найдено, %: F 38.97; S 9.40. $\text{C}_9\text{HF}_7\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: F 39.33; S 9.47. M 337.9478.

Взаимодействие 3,4,5,6-тетрафторбензоциклобутен-1,2-диола (20) с олеумом. Раствор 0.1 г (0.5 ммоль) диола **20** (*цис*-изомер) в 1.0 мл 20%-ного олеума выдерживали при ~ 20°C в течение 20 ч. Затем переносили в воду со льдом, экстрагировали эфиром, сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель. Получали 0.105 г (выход 86%) сульфата **21**.

4,5,6,7-Тетрафтор-3а,7б-дигидробензо[3,4]циклобута[1,2-*d*][1,3,2]диоксатиол-2,2-диоксид (21). Т.пл. 161–162°C. Спектр ЯМР ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], δ , м.д.: 6.83 с (CH). Спектр ЯМР ^{19}F [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], δ , м.д.: 16.6 м (2F, $\text{F}^{5,6}$), 25.6 м (2F, $\text{F}^{4,7}$). Найдено, %: C 35.83; H 0.71; F 27.87; S 11.36. Масс-спектр, m/z : 269.9606 $[M]^+$. $\text{C}_8\text{H}_2\text{F}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 35.57; H 0.75; F 28.13; S 11.87. M 269.9604.

Взаимодействие 3,4,5,6-тетрафтор-2-(перфторфенил)бензоциклобутен-1,2-диола (22) с олеумом. *a.* Смесь 0.13 г (0.4 ммоль) диола **22** (диастереомер **a** [24]) с 1.6 мл 20%-ного олеума нагревали при 80°C в течение 2 ч. Получали раствор, который переносили в воду со льдом, экстрагировали эфиром, сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель. Получали 0.1 г смеси соединений **22** (смесь диастереомеров **a:b** = 28:72) и **23** в соотношении 78:22.

b. К раствору 0.1 г (0.26 ммоль) диола **22** (диастереомер **a**) в 2 мл CH_2Cl_2 добавляли 1.0 мл 20%-ного олеума, интенсивно перемешивали при ~ 20°C в течение 4 ч и оставляли на ночь. Органическую

фазу отделяли, промывали водой, сушили MgSO_4 и отгоняли растворитель. Получали 0.075 г (выход 65%) сульфата **23**.

4,5,6,7-Тетрафтор-3а-(перфторфенил)-3а,7b-дигидробензо[3,4]циклобута[1,2-*d*][1,3,2]диоксатиол-2,2-диоксид (23). Т.пл. 84–86°C (CCl_4). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.46 с (CH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 31.8 т.д.д.д (1F, F^4), 26.0 д.д.д.д (1F, F^7), 22.7 м (2F, F^{ortho}), 20.0 д.д.д (1F, F^6), 19.4 д.д.д.д (1F, F^5), 15.7 т.т (1F, F^{nara}), 3.4 м (2F, F^{meta}); $J_{4\text{Fortho}}$ 35.0, J_{45} 19.0, J_{46} 10.0, J_{47} 24.0, J_{56} 18.0, J_{57} 8.0, $J_{5\text{-H}}$ 0.8, J_{67} 20.0, $J_{7\text{-H}}$ 1.8 Гц. Масс-спектр, m/z : 435.9434 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{14}\text{HF}_9\text{O}_4\text{S}$. M 435.9446.

Гидролиз сульфатов 19, 21, 23. а. Смесь 0.05 г (0.1 ммоль) сульфата **23**, 2 мл эфира и 2 мл 20%-ной H_2SO_4 выдерживали при ~ 20°C в течение 4 сут (через 2 сут конверсия сульфата **23** ~ 80%). К смеси прибавляли 2 мл воды, отбирали эфирный слой, а водный дополнительно экстрагировали эфиром. Объединённые экстракты промывали водой, сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель. Получали 0.04 г смеси, содержащей ~ 75% диола **22** (смесь диастереомеров **a:b** = 20:80), исходный сульфат **23** в смеси отсутствовал (ЯМР ^{19}F).

б. Смесь 0.1 г (0.4 ммоль) сульфата **21**, 6 мл эфира и 5 мл 20%-ной H_2SO_4 выдерживали при ~ 20°C в течение 15 сут (через 4 сут конверсия сульфата **21** ~ 1%). Смесь разбавляли 5 мл воды, отбирали эфирный слой, а водный слой дополнительно экстрагировали эфиром. Объединённые экстракты промывали водой, сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель. Получали 0.09 г смеси, содержащей сульфат **21** и диол **20** в соотношении 96:4 (ЯМР ^{19}F).

с. Смесь 0.038 г (0.1 ммоль) сульфата **19**, 3 мл эфира и 2 мл 20%-ной H_2SO_4 выдерживали при ~ 20°C в течение 15 сут. По данным ЯМР ^{19}F , смесь содержала только исходное соединение **19**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При взаимодействии перфторированных 1-алкилбензоциклобутенов и 2-алкилбензоциклобутенов с 20%-ным олеумом получают 3-перфтоалкил-4,5,6,7-тетрафторфталиды и перфтор-3-гидрокси-3-алкилфталиды через промежуточное образование перфтор-2-гидрокси-2-алкилбензоцик-

лобутенонов, а перфтор-2-фенилбензоциклобутенон под действием олеума превращается в перфтор-2-бензоилбензойную кислоту. Полифторбензоциклобутен-1,2-диола с 20%-ным олеумом дают соответствующие циклические сульфаты.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зонов Ярослав Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0267-4976>

Меженкова Татьяна Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9936-0900>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chambers R.D. *Fluorine in Organic Chemistry*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, **2004**.
2. Kirsch P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*. Weinheim: Wiley-VCH, **2004**.
3. Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьяков Е.В., Платонов В.Е., Никольшин П.В., Виноградов А.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Васильев А.В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салоутин В.И., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарев А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. *Усп. хим.* **2019**, 88, 425–569. [Politanskaya L.V., Selivanova G.A., Panteleeva E.V., Tretyakov E.V., Platonov V.E., Nikul'shin P.V., Vinogradov A.S., Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Vasilyev A.V., Koldobskii A.B., Shilova O.S., Morozova S.M., Burgart Ya.V., Shchegolkov E.V., Saloutin V.I., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Nenajdenko V.G., Moskalik M.Yu., Astakhova V.V., Shai-

- nyan B.A., Tabolin A.A., Ioffe S.L., Muzalevskiy V.M., Balenkova E.S., Shastin A.V., Tyutyunov A.A., Boiko V.E., Igumnov S.M., Dilman A.D., Adonin N.Yu., Bardin V.V., Masoud S.M., Vorobyeva D.V., Osipov S.N., Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Prima D.O., Makarov A.G., Zibarev A.V., Trofimov B.A., Sobenina L.N., Belyaeva K.V., Sosnovskikh V.Ya., Obydenov D.L., Usachev S.A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 425–569.] doi 10.1070/RCR4871
4. *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*. Eds. R.E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow. New York: Plenum, **1994**.
 5. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*. Ed. I. Ojima. Oxford: Wiley-Blackwell, **2009**, 291–311.
 6. Begue J.-P., Bonnet-Delpon D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*. Hoboken: Wiley, **2008**.
 7. Tang M.L., Bao Z. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 446–455. doi 10.1021/cm102182x
 8. Babudri F., Farinola G.M., Naso F., Ragni R. *Chem. Commun.* **2007**, 1003–1022. doi 10.1039/B611336B
 9. Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. doi 10.1039/b610213c
 10. Murakami M., Matsuda T. *Comprehensive Organic Synthesis*. Eds. P. Knochel, G.A. Molander. Amsterdam: Elsevier, **2014**, *5*, 752–763.
 11. Ben A., Hsu D., Matsumoto T., Suzuki K. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 6460–6468. doi 10.1016/j.tet.2011.06.046
 12. Takahashi N., Kanayama T., Okuyama K., Kataoka H., Fukaya H., Suzuki K., Matsumoto T. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1752–1756. doi 10.1002/asia.201100187
 13. Knueppel D., Yang J., Cheng B., Mans D., Martin S.F. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 5741–5757. doi 10.1016/j.tet.2015.05.024
 14. Ambler B.R., Turnbull B.W.H., Suravarapu S.R., Uteuliyev M.M., Huynh, N.O., Krische M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9091–9094. doi 10.1021/jacs.8b05724
 15. Zonov Ya.V., Karpov V.M., Platonov V.E., Rybalova T.V. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *145*, 41–50. doi 10.1016/j.jfluchem.2012.11.004
 16. Сенченко Т.В., Платонов В.Е., Якобсон Г.Г. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим.* **1978**, *2*, 129–133.
 17. Palomino E., Schaap A.P., Heeg M.J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6797–6800. doi 10.1016/S0040-4039(01)93355-6
 18. Zonov Ya.V., Karpov V.M., Platonov V.E., Rybalova T.V., Gatilov Yu.V. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1574–1583. doi 10.1016/j.jfluchem.2006.08.006
 19. Zonov Ya.V., Karpov V.M., Platonov V.E. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 437–443. doi 10.1016/j.jfluchem.2004.09.035
 20. Карпов В.М., Меженкова Т.В., Платонов В.Е., Якобсон Г.Г. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1985**, *34*, 2315–2323. [Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E., Yakobson G.G. *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.* **1985**, *34*, 2143–2150.] doi 10.1007/BF00963251
 21. Zonov Ya.V., Karpov V.M., Platonov V.E. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 1058–1064. doi 10.1016/j.jfluchem.2007.05.020
 22. Платонов В.Е., Сенченко Т.В., Якобсон Г.Г. *ЖОрХ.* **1976**, *12*, 816–821. [Platonov V.E., Senchenko T.V., Yakobson G.G. *J. Org. Chem. USSR.* **1976**, *12*, 818–823.]
 23. Карпов В.М., Меженкова Т.В., Платонов В.Е., Синяков В.Р., Щеголева Л.Н. *ЖОрХ.* **2002**, *38*, 1210–1217. [Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E., Sinyakov V.R., Shchegoleva L.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1158–1165.] doi 10.1023/A:1020901526459
 24. Ван С., Голохвастова Д.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Гатилов Ю.В. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 619–631. [Wang S., Golokhvastova D.S., Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Gatilov Yu.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 780–790.] doi 10.1134/S1070428022060045

Interaction of Polyfluorobenzocyclobutenes with Oleum

D. S. Golokhvastova^{a, b}, Ya. V. Zonov^{a, b, *}, V. M. Karpov^a, and T. V. Mezhenkova^a

^a Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
prosp. Akademika Lavrent'eva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia

^b Novosibirsk State University, ul. Pirogova, 2, Novosibirsk, 630090 Russia

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

Received February 28, 2022; revised March 11, 2022; accepted March 12, 2022

When perfluorinated 1-methyl- and 1-ethylbenzocyclobutenes, 2-methyl- and 2-ethylbenzocyclobutenones react with 20% oleum at 150°C, 3-perfluoroalkyl-4,5,6,7-tetrafluorophthalides and perfluoro-3-hydroxy-3-alkylphthalides are formed in approximately equal proportions. Along with them, perfluoro-2-hydroxy-2-methylbenzocyclobutenone was obtained in the reaction of perfluoro-2-methylbenzocyclobutenone with oleum at 100°C. Under the action of oleum, perfluoro-2-phenylbenzocyclobutenone forms perfluoro-2-benzoylbenzoic acid, and polyfluorobenzocyclobutene-1,2-diols form their cyclic sulfates.

Keywords: polyfluorinated benzocyclobutene, benzocyclobutenone, 2-hydroxybenzocyclobutenone, benzocyclobuten-1,2-diol, phthalide, oleum

МАСС-СПЕКТРЫ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ: XXIV.¹ ИССЛЕДОВАНИЕ *N*-[3-АЛКОКСИ- И 3-(1*H*-ПИРРОЛ-1-ИЛ)-2-ТИЕНИЛ]- ИМИДОТИОКАРБАМАТОВ МЕТОДАМИ ЭЛЕКТРОННОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ ИОНИЗАЦИИ

© 2023 г. Л. В. Клыба*, Е. Р. Санжеева, Н. А. Недоля, О. А. Тарасова

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

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

Поступила в редакцию 11.03.2022 г.

После доработки 28.03.2022 г.

Принята к публикации 01.04.2022 г.

Впервые изучены свойства широкого ряда ранее неизвестных *N*-(2-тиенил)имидотиокарбаматов, синтезированных в одну препаративную стадию из гетерозамещённых алленов (метокси-, 1-этоксизтокси- и 1*H*-пиррол-1-илалленов) и алифатических, циклоалифатических и ароматических изотиоцианатов, при электронной (70 эВ) и химической (газ-реагент – метан) ионизации. При ионизации электронами исследуемые соединения образуют неустойчивый молекулярный ион, основное направление фрагментации которого связано с разрывом связи С–N в имидоформамидном фрагменте с локализацией заряда на иминном атоме азота. Аналогичный канал распада молекулярного иона наблюдается и в масс-спектрах химической ионизации исследуемых соединений. При этом характеристические, но малоинтенсивные ионы в спектрах электронной ионизации *N*-(3-метокси-2-тиенил)имидотиокарбаматов становятся доминирующими в спектрах химической ионизации. В спектрах химической ионизации *N*-[3-(1*H*-пиррол-1-ил)-2-тиенил]имидотиокарбаматов пик максимальной интенсивности принадлежит иону $[M - SMe]^+$. Для *N*-[3-(1-этоксизтокси)-2-тиенил]имидотиокарбамата максимальную интенсивность имеет пик иона, образующегося при последовательном элиминировании из иона $[M + H]^+$ молекул этоксизетена и метантиола.

Ключевые слова: *N*-(3-метокси-2-тиенил)-, *N*-[3-(1-этоксизтокси)-2-тиенил]- и *N*-[3-(1*H*-пиррол-1-ил)-2-тиенил]имидотиокарбаматы, электронная и химическая ионизация, масс-спектры, молекулярные ионы, фрагментация

DOI: 10.31857/S0514749223010044, **EDN:** PFEXNU

ВВЕДЕНИЕ

Тиофены и их производные являются одним из наиболее важных классов в гетероциклической химии [2–4] и находят широкое применение в материаловедении [5–11], фармакологии [12–19], медицине [20, 21], органическом синтезе [22, 23] и других областях [24].

В свою очередь, тиомочевины и изотиомочевины (имидотиокарбаматы), в том числе арил- и ге-

тарилзамещённые [25–36], представляют большой практический интерес в качестве ценных интермедиатов в синтезе разнообразных гетероциклических структур, органических катализаторов, комплексообразователей, а также препаратов для лечения ВИЧ и родственных вирусных заболеваний, ингибиторов NO синтазы, агонистов и антагонистов гистаминных и NMDA рецепторов, противораковых, бактерицидных, гипотензивных и противовоспалительных препаратов, гербицидов, фунгицидов и др. [37–44].

¹ Сообщение XXIII см. [1].

Отсюда создание оригинальных методологий однореакторной сборки из простых и доступных реагентов новых семейств и новых классов функционализированных тиофенов, в том числе с имидотиокарбаматными заместителями, – перспективных субстанций и структурных блоков для дизайна лекарственных препаратов, катализаторов и функциональных материалов различного назначения, а также изучение их свойств – важная задача.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе в продолжение исследований масс-спектров новых классов функционализированных тиофенов [1, 45], получаемых из изотиоцианатов и ацетиленовых или алленовых карбанионов, мы впервые изучили распад ранее неизвестных метил-*N*-(3-метокси-2-тиенил)- **1a–n**, *N*-[3-(1-этоксизтокси)-2-тиенил]- (**2**) и *N*-[3-(1*H*-пиррол-1-ил)-2-тиенил]- **3a, b** имидотиокарбаматов в условиях электронной (70 эВ) и химической (газ-реагент – метан) ионизации. Соединения **1–3** синтезированы в одну препаративную стадию из α -литиированных метокси-, 1-этоксизтокси- и 1*H*-пиррол-1-илалленов и алифатических, циклоалифатических и ароматических изотиоцианатов [метил-, этил-, изопропил-, *n*-бутил, циклопентил-, фенил- и 4-фторфенилизотиоцианатов] по разработанной нами методике (схема 1) [46].

В структуре исследуемых соединений имеются многочисленные гетероатомы (5 – в структурах соединений **1** и **3**; 6 – в структуре соединения **2**), каждый из которых (наряду с π -системой) может стать потенциальным центром локализации заряда и неспаренного электрона и оказывать существен-

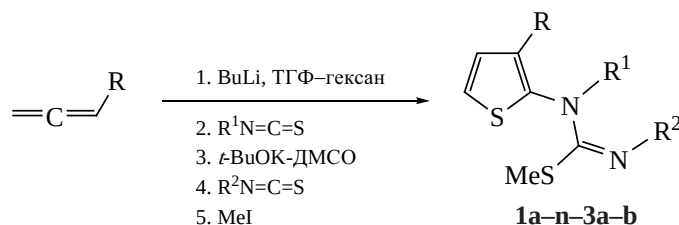
ное влияние на характер фрагментации молекулярного и осколочных ионов.

В отличие от ранее исследованных 2-тиениламинов [45], обладающих высокой устойчивостью к ионизации электронами, *N*-(3-метокси-2-тиенил)-имидотиокарбаматы **1a–n** образуют слабоинтенсивный молекулярный ион ($I_{\text{отн}}$ 1–4%), основное направление фрагментации которого связано с разрывом связи C–N в имидоформамидном фрагменте с локализацией заряда на иминном атоме азота (схема 2, табл. 1). Образующийся ион $[\text{MeSC}\equiv\text{NR}^2]^+$ (ион **A**) далее легко отщепляет молекулу алкена (C_nH_{2n}), превращаясь в ион $[\text{MeSC}\equiv\text{NH}]^+$ с m/z 74 (ион **B**).

Из данных табл. 1 видно, что интенсивность пиков ионов **A** и **B** зависит от стабильности иона **A**, которая, в свою очередь, определяется природой и строением заместителя R^2 . Так, максимальную интенсивность пик иона **A** имеет в спектрах соединений, в которых элиминирование молекулы алкена невозможно (когда $\text{R}^2 = \text{Me, Ph, 4-FC}_6\text{H}_4$) или энергетически менее выгодно ($\text{R}^2 = \text{Et}$) по сравнению с более объёмными алкильными заместителями. И напротив, когда $\text{R}^2 = i\text{-Pr, } n\text{-Bu}$ и *цикло*- C_5H_9 , то есть выброс молекул алкена легко реализуется, интенсивность пика иона **A** снижается до 35–72%, а интенсивность пика иона **B** соответственно растёт и достигает 100%.

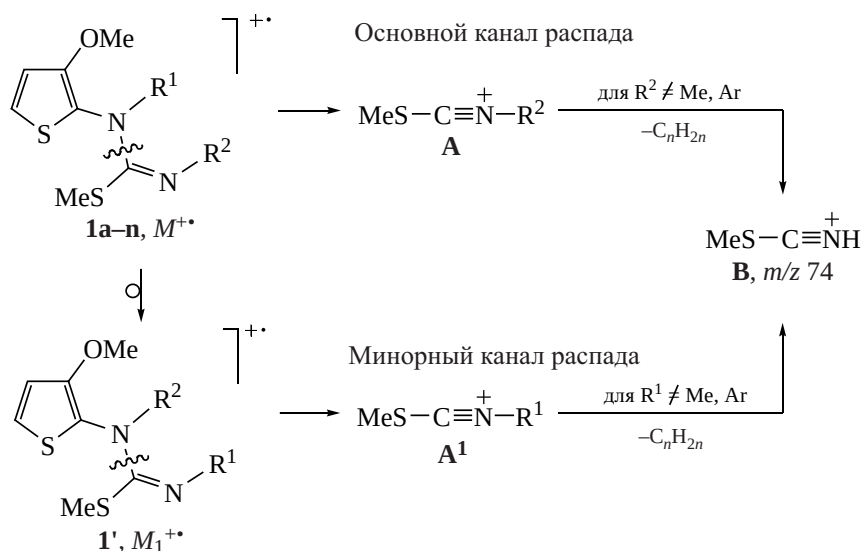
Несмотря на то, что расщепление связи C–N в имидоформамидном фрагменте молекулярного иона соединений **1** является доминирующим направлением фрагментации, в спектрах присутствуют также пики характеристических ионов небольшой интенсивности альтернативных каналов рас-

Схема 1



- 1**, $\text{R} = \text{OMe}$: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (**a**), $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = i\text{-Pr}$ (**b**), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ (**c**), $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = n\text{-Bu}$ (**d**), $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**e**), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{-Pr}$ (**f**), $\text{R}^1 = n\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**g**), $\text{R}^1 = n\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**h**), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{-Bu}$ (**i**), $\text{R}^1 = \text{цикло-C}_5\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**j**), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{цикло-C}_5\text{H}_9$ (**k**), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ (**l**), $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**m**), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**n**);
2, $\text{R} = \text{OCH}(\text{Me})\text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$; **3**, $\text{R} = 1H\text{-pyrrol-1-yl}$: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ (**a**), $n\text{-Bu}$ (**b**).

Схема 2



пада $M^{+\bullet}$. Появление этих ионов объясняется как простым разрывом связи C–O (ион $[M - \text{OMe}]^+$), так и протеканием перегруппировочных процессов в молекулярном ионе в момент ионизации с образованием изомерного иона ($1'$, $M_1^{+\bullet}$) (схема 2,

табл. 2). Подтверждением этого предположения является присутствие в спектрах исследуемых соединений **1** (где $R^1 \neq R^2$) пиков иона $[\text{MeSC}\equiv\text{NR}^1]^+$ (ион A^1) (табл. 2), а также иона **B** с m/z 74 – в спектрах соединений **1e, g, j** (схема 2).

Таблица 1. Молекулярные и основные характеристические ионы в масс-спектрах *N*-(3-метокси-2-тиенил)имидотиокарбаматов **1a–n** (ионизация электронами, 70 эВ)

Соединение	R^1	R^2	Ион, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)		
			$M^{+\bullet}$	$[\text{MeSC}\equiv\text{NR}^2]^+$, A	$[\text{MeSC}\equiv\text{NH}]^+$, B, m/z 74
1a	Me	Me	230 (1)	88 (100)	(–)
1b	Me	<i>i</i> -Pr	258 (2)	116 (72)	(100)
1c	Et	Et	258 (1)	102 (100)	(77)
1d	Et	<i>n</i> -Bu	286 (1)	130 (70)	(100)
1e	<i>i</i> -Pr	Me	258 (4)	88 (100)	(36)
1f	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	286 (1)	116 (35)	(100)
1g	<i>n</i> -Bu	Me	272 (1)	88 (100)	(8)
1h	<i>n</i> -Bu	Et	286 (1)	102 (100)	(86)
1i	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	314 (1)	130 (68)	(100)
1j	цикло- C_5H_9	Me	284 (1)	88 (100)	(17)
1k	цикло- C_5H_9	цикло- C_5H_9	338 (1)	142 (47)	(100)
1l	Ph	Ph	354 (1)	150 (100)	(–)
1m	4- FC_6H_4	Me	310 (1)	88 (100)	(–)
1n	4- FC_6H_4	4- FC_6H_4	390 (1)	168 (100)	(–)

Таблица 2. Перегруппировочные и минорные характеристические ионы в масс-спектрах *N*-(3-метокси-2-тиенил)-имидотиокарбаматов **1a–n** (ионизация электронами, 70 эВ)

Ион	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)													
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n
$[\text{MeSC}\equiv\text{NR}^1]^+$	88 ^a (100)	–	102 ^a (100)	102 (12)	116 (66)	116 ^a (35)	130 (25)	130 (18)	130 ^a (68)	142 (35)	142 ^a (47)	150 ^a (100)	168 (7)	168 ^a (100)
$[M - \text{OMe}]^+$	199 (10)	227 (5)	227 (7)	255 (7)	227 (16)	–	241 (11)	255 (9)	283 (5)	253 (5)	–	–	–	–

^a По массе совпадает с ионом $[\text{MeSC}\equiv\text{NR}^2]^+$, **A**

Кроме перечисленных в табл. 1 и 2 характеристических ионов, в спектрах соединений **1** присутствуют достаточно интенсивные пики и других осколочных ионов (табл. 3).

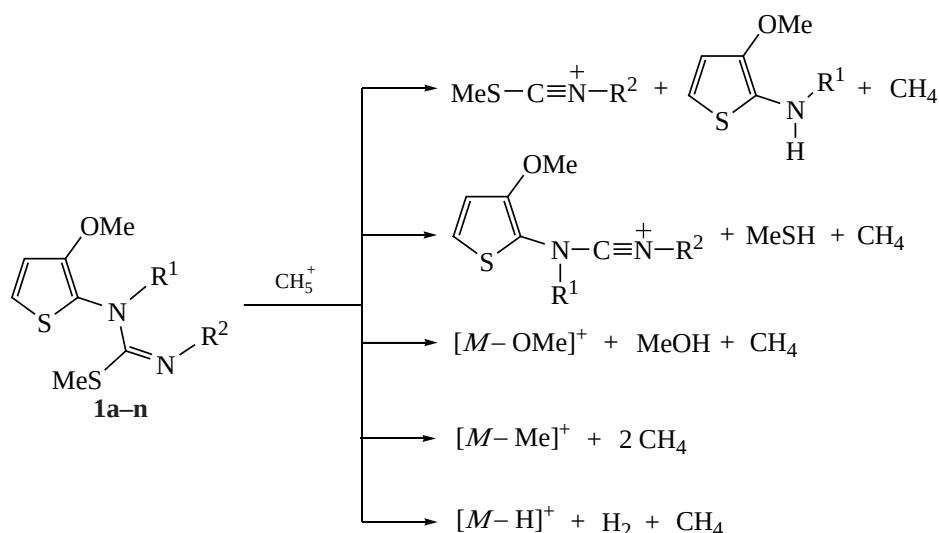
Замена в соединениях **1** метоксигруппы в положении 3 гетероцикла на ацетальную (**2**) или

пиррольный цикл **3a, b** не оказывает влияния на основное направление распада молекулярного иона (схема 3). Тем не менее природа заместителя определяет появление в спектрах этих соединений дополнительных серий ионов. Так, *N*-[3-(1-этоксиэтокси)-2-тиенил]имидотиокарбамат **2** при

Таблица 3. Осколочные ионы в масс-спектрах *N*-(3-метокси-2-тиенил)имидотиокарбаматов **1b–n** (ионизация электронами, 70 эВ)

Соединение	R ¹	R ²	Ионы, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
1b	Me	<i>i</i> -Pr	142 (10), 128 (12), 86 (14), 70 (19), 58 (15)
1c	Et	Et	139 (7), 86 (10), 57 (17)
1d	Et	<i>n</i> -Bu	86 (8), 57 (34), 56 (11)
1e	<i>i</i> -Pr	Me	156 (7), 153 (15), 128 (17), 67 (23), 58 (10)
1f	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	156 (11), 140 (5), 139 (10), 128 (10), 114 (12), 96 (9), 88 (13), 70 (16), 58 (8)
1g	<i>n</i> -Bu	Me	153 (7)
1i	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	57 (30)
1j	цикло-C ₅ H ₉	Me	153 (8), 128 (12), 114 (4), 67 (16)
1k	цикло-C ₅ H ₉	цикло-C ₅ H ₉	139 (6), 128 (4), 114 (5), 69 (14), 67 (9)
1l	Ph	Ph	135 (16), 104 (4), 86 (6), 77 (26), 58 (5)
1m	4-FC ₆ H ₄	Me	122 (4), 58 (11)
1n	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	153 (29), 122 (5), 95 (13), 86 (8), 58 (10)

Схема 4



В отличие от 3-метоксианалогов **1**, соединения **2** и **3** при ионизации метаном не вступают в реакцию перезарядки и в их спектрах отсутствуют пики молекулярных ионов. Пик максимальной ин-

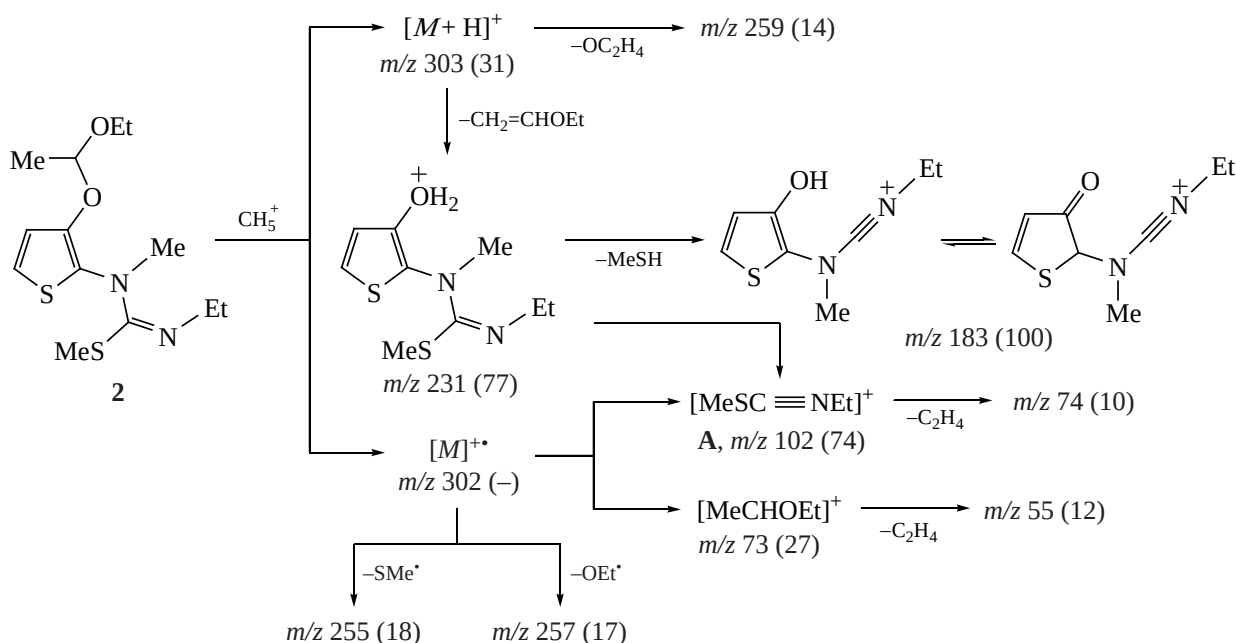
тенсивности в спектрах *N*-[3-(1*H*-пиррол-1-ил)-2-тиенил]имидотиокарбаматов **3** принадлежит иону $[M - \text{SMe}]^+$ (табл. 5). Для *N*-[3-(1-этоксизтокс)-2-тиенил]имидотиокарбамата **2** – это ион с m/z 183,

Таблица 4. Молекулярные и основные характеристические ионы в масс-спектрах химической ионизации *N*-(3-метокси-2-тиенил)имидотиокарбаматов **1a–n** (газ-реагент – метан)

Ион	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)													
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n
M^{++}	230 (12)	258 (30)	258 (15)	286 (16)	258 (14)	286 (8)	272 (15)	286 (16)	314 (14)	284 (16)	338 (13)	354 (16)	310 (31)	390 (31)
$[M + \text{H}]^+$	231 (57)	259 (100)	259 (73)	287 (87)	259 (64)	287 (52)	273 (91)	287 (91)	315 (75)	285 (89)	339 (73)	355 (70)	311 (81)	391 (70)
$[M - \text{H}]^+$	229 (23)	257 (38)	257 (23)	285 (33)	257 (31)	285 (15)	271 (35)	285 (31)	313 (33)	283 (31)	337 (29)	353 (–)	309 (10)	389 (–)
$[M - \text{OMe}]^+$	199 (25)	227 (15)	227 (31)	255 (19)	227 (14)	255 (5)	241 (26)	255 (22)	283 (17)	253 (10)	307 (–)	323 (7)	279 (13)	359 (5)
$[M - \text{SMe}]^+$	183 (100)	211 (100)	211 (93)	239 (88)	211 (100)	239 (61)	225 (100)	239 (93)	267 (73)	237 (97)	291 (60)	307 (83)	263 (60)	343 (70)
$[\text{MeSC}\equiv\text{NR}^2]^+$, A	88 (75)	116 (100)	102 (100)	130 (100)	88 (80)	116 (100)	88 (70)	102 (100)	130 (100)	88 (72)	142 (100)	150 (100)	88 (100)	168 (100)
$[\text{MeSC}\equiv\text{NR}^1]^+$, A¹	88 ^a (75)	–	102 ^a (100)	102 (5)	116 (38)	116 ^a (100)	130 (26)	130 (18)	130 ^a (100)	142 (77)	142 ^a (100)	150 ^a (100)	168 (7)	168 ^a (100)
$[M + \text{Et}]^+$	259 (12)	287 (15)	287 (10)	315 (8)	287 (5)	315 (5)	301 (13)	315 (9)	343 (7)	313 (6)	367 (3)	383 (7)	339 (9)	419 (15)
$[M - \text{Me}]^+$	–	243 (36)	243 (9)	271 (6)	–	271 (17)	–	271 (10)	299 (7)	–	–	–	–	–

^a По массе совпадает с ионом $[\text{R}^2\text{N}\equiv\text{CSMe}]^+$, **A**

Схема 5



образующийся при последовательном элиминировании из иона $[M + \text{H}]^+$ молекул этоксиэтена и метантиола (схема 5). Конкурирующим направлением распада соединений **2** и **3** остаётся разрыв связи C–N в имидоформаимидном фрагменте, ведущий к иону **A**, $[\text{MeSC} \equiv \text{NR}^2]^+$ ($I_{\text{отн}}$ 70–74%) (схема 5, табл. 5).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения **1–3** (с чистотой > 98%) синтезированы по разработанной нами методике [46]. Масс-

спектры положительных ионов электронной ионизации (70 эВ) исследуемых соединений зарегистрированы на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A (Япония) с системой прямого ввода образца DI-50 (масс-анализатор квадрупольный, диапазон детектируемых масс 34–650 Да). Температуру ионного источника и ввода образца подбирали так, чтобы обеспечить получение качественного масс-спектра, исключив при этом термическую деструкцию вещества. Масс-спектры химической ионизации положительных ионов зарегистрированы на при-

Таблица 5. Молекулярные и основные характеристические ионы в масс-спектрах химической ионизации N-[3-(1H-пиррол-1-ил)-2-тиенил]имидотиокарбаматов **3a**, **b** (газ-реагент – метан)

Ион	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)	
	3a	3b
$M^{\bullet+}$	293 (–)	349 (–)
$[M - \text{H}]^+$	292 (8)	348 (12)
$[M - \text{SMe}]^+$	246 (100)	302 (100)
$[M - \text{MeSC} \equiv \text{NR}^2]^+$	193 (13)	–
$[(M - \text{SMe}) - \text{R}^1]^{\bullet+}$	217 (5)	245 (15)
$[\text{MeSC} \equiv \text{NR}^2]^+$, A	102 (74)	130 (70)
$[\text{MeSC} \equiv \text{NH}]^+$, B , m/z 74	–	(5)
$[M + \text{H}]^+$	294 (96)	350 (68)
$[M + \text{Et}]^+$	322 (7)	378 (12)

боре Agilent 5975C (США), газ-реагент – метан. Ввод образцов осуществляли через хроматограф Agilent 6890N (США). Разделение осуществляли на хроматографической колонке HP-5MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм) при постоянной скорости потока, газ-носитель – гелий, режим программирования: от 60 до 180°C со скоростью 5 град/мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ионизации электронами исследуемые *N*-(2-тиенил)имидотиокарбаматы **1–3** образуют неустойчивый молекулярный ион ($I_{\text{отн}}$ 0–4%), доминирующим направлением фрагментации которого является разрыв связи C–N в имидоформамидном фрагменте с образованием иона $[\text{MeSC}\equiv\text{NR}^2]^+$, пик которого имеет высокую интенсивность ($I_{\text{отн}}$ 35–100%). Последний легко элиминирует молекулу алкена из заместителя R^2 (когда $\text{R}^2 \neq \text{Me}, \text{Ar}$) с образованием иона $[\text{MeSC}\equiv\text{NH}]^+$ с m/z 74 ($I_{\text{отн}}$ 77–100%). Природа заместителя (метокси-, 1-этоксизтокси- и 1*H*-пиррол-1-ил-группа) в положении 3 тиофенового цикла не оказывает существенного влияния на общий характер фрагментации молекулярных ионов при ионизации электронами. Одновременно в масс-спектре 1-этоксизтокси-замещённого *N*-(2-тиенил)имидотиокарбамата **2** наблюдается ещё один значимый канал фрагментации молекулярного иона, обусловленный элиминированием молекулы этоксизтена с образованием катион-радикала *N*-(3-оксо-2,3-дигидро-2-тиенил)имидотиокарбамата. При химической ионизации метаном соединения **1–3** вступают в реакции протонирования и электрофильного присоединения, а соединения **1** – ещё и в реакции перезарядки. Масс-спектры характеризуются интенсивными пиками значительного числа фрагментных ионов, в отличие от масс-спектров ионизации электронами. Это свидетельствует о протекании перегруппировочных процессов при фрагментации молекулярных ионов. Из полученных результатов очевидно, что масс-спектры химической ионизации выгодно отличаются от спектров электронной ионизации метил-*N*-(2-тиенил)имидотиокарбаматов **1–3** и позволяют надёжно определять не только молекулярную массу, но и структуру анализируемых соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Клыба Людмила Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5521-3201>

Санжеева Елена Ринчиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9776-2794>

Недоля Нина Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-7265>

Тарасова Ольга Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4895-3217>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. **2021**, 57, 1669–1683. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Sanzheeva E.R., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1901–1912.] doi 10.1134/S1070428021120022
2. Joule J.A. *Topics in Heterocyclic Chemistry*. Eds. B.U.W. Maes, J. Cossy, S. Polanc. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer Cham. **2015**, 39, 1–5. doi 10.1007/7081_2014_130
3. Besson T., Thiéry V. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, 1, 59–78. doi 10.1007/7081_008
4. Mancuso R., Gabriele B. *Molecules*. **2014**, 19, 15687–15719. doi 10.3390/molecules191015687
5. Mishra A., Ma C.-Q., Bäuerle P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1141–1276. doi 10.1021/cr8004229
6. Klingstedt T., Nilsson K.P.R. *Biochem. Soc. Trans.* **2012**, 40, 704–710. doi 10.1042/BST20120009
7. Cheylan S., Fraleoni-Morgera A., Puigdollers J., Voz C., Setti L., Alcubilla R., Badenes G., Costa-Bizzarri P., Lanzi M. *Thin Solid Films*. **2006**, 497, 16–19. doi 10.1016/j.tsf.2005.09.177
8. Ong B.S., Wu Y., Li Y., Liu P., Pan H. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4766–4778. doi 10.1002/chem.200701717
9. Abd-El-Aziz A.S., Afifi T.H. *Dyes Pigm.* **2006**, 70, 8–17. doi 10.1016/j.dyepig.2005.03.004
10. Nassar H.S. *Int. J. Text. Sci.* **2015**, 4, 102–112. doi 10.5923/j.textile.20150405.02

11. Wu, L.-H., Wang Y.-C., Hsu C.-S. *Liq. Cryst.* **2001**, 27, 1503–1513. doi 10.1080/026782900750018672
12. Mishra R., Jha K.K., Kumar S., Tomer I. *Pharma Chem.* **2011**, 3, 38–54.
13. Chaudhary A., Jha K.K., Kumar S. *J. Adv. Sci. Res.* **2012**, 3, 3–10.
14. Mabkhot Y.N., Kheder N.A., Barakat A., Choudhary M.I., Yousufe S., Frey W. *RSC Adv.* **2016**, 6, 63724–63729. doi 10.1039/C6RA09883E
15. Mishra R., Sharma P.K., Verma P., Mishra I. *Eur. Chem. Bull.* **2016**, 5, 399–407. doi 10.17628/ECB.2016.5.399
16. Wilson R., Kumar P., Parashar V., Vilchère C., Veyron-Churlet R., Freundlich J.S., Barnes S.W., Walker J.R., Szymonifka M.J., Marchiano E., Shenai S., Colangelini R., Jacobs W.R., Jr, Neiditch M.B., Kremer L., Alland D. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, 9, 499–509. doi 10.1038/nchembio.1277
17. Lu X., Wan B., Franzblau S.G., You Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3551–3563. doi 10.1016/j.ejmech.2011.05.018
18. Puterová Z., Krutošiková A., Végh D. *Nova Biotechnol.* **2009**, 9, 167–173. doi 10.36547/nbc.1274
19. Briel D., Rybak A., Kronbach C., Unverferth K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 69–77. doi 10.1016/j.ejmech.2009.09.025
20. Sperry J.B., Wright D.L. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2005**, 8, 723–740.
21. Corral C., Lissavetzky J., Manzanares I., Darias V., Exposito-Orta M.A., Martin Conde J.A., Sanchez-Mateo C. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1349–1359. doi 10.1016/S0968-0896(99)00070-X
22. Yang S.-M., Fang J.-M. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 1421–1428. doi 10.1016/j.tet.2006.11.080
23. Yang S.-M., Nandy S.K., Selvakumar A.R., Fang J.-M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3719–3721. doi 10.1021/ol006628w
24. Schatz J., Brendgen T., Schühle D. *Compr. Heterocycl. Chem. III.* **2008**, 3, 931–974.
25. Liu M., Zeng M.-T., Xu W., Chang C.-z., Liu X., Zhu H., Li Y.-s., Dong Z.B. *J. Chem. Res.* **2017**, 41, 165–167. doi 10.3184/174751917X14878812592733
26. Ma C., Wu A., Wu Y., Ren X., Cheng M. *Archiv Pharm. (Weinheim, Germany).* **2013**, 346, 891–900. doi 10.1002/ardp.201300276
27. Sulthana M.T., Alagarsamy V., Chitra K. *Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates).* **2021**, 17, 352–368. doi 10.2174/1573406416666200817153033
28. Lei X., Wang Y., Fan E., Sun Z. *Org. Lett.* **2019**, 21, 1484–1487. doi 10.1021/acs.orglett.9b00275
29. Padilla-Martinez I.I., Gonzalez-Encarnacion J.M., Garcia-Baez E.V., Cruz A., Ramos-Organillo A.A. *Molecules.* **2019**, 24, 3391. doi 10.3390/molecules24183391
30. Sabolova D., Kristian P., Kozurkova M. *J. Appl. Toxicol.* **2018**, 38, 1377–1387. doi 10.1002/jat.3622
31. Siddiqui N., Alam M.S., Sahu M., Naim M.J., Yar M.S., Alam O. *Bioorg. Chem.* **2017**, 71, 230–243. doi 10.1016/j.bioorg.2017.02.009
32. Tiratsuyan S.G., Hovhannisyan A.A., Karapetyan A.V., Gomktsyan T.A., Yengoyan A.P. *Russ. J. Plant Physiol.* **2016**, 63, 656–662. doi 10.1134/S1021443716050125
33. Bandi N., Veerachamy A., Chitra K. *Drug Res.* **2020**, 70, 348–355. doi 10.1055/a-0991-7617
34. Boddapati S.N.M., Kurmarayuni C.M., Mutchu B.R., Tamminana R., Bollikolla H.B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 6889–6894. doi 10.1039/c8ob02018c
35. Cannito A., Perrissin M., Luu Duc C., Huguet F., Gaultier C., Narcisse G. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 635–639. doi 10.1016/0223-5234(90)90128-P
36. Katritzky A.R., Witek R.M., Rodriguez-Garcia V., Mohapatra P.P., Rogers J.W., Cusido J., Abdel-Fattah A.A.A., Steel P.J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7866–7881. doi 10.1021/jo050670t
37. Biswas A., Mondal H., Maji M.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 3818–3844. doi 10.1002/jhet.4119
38. Maiti R., Xu J., Yan J.-L., Mondal B., Yang X., Chai H., Hao L., Jin Z., Chi Y.R. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 743–747. doi 10.1039/d0qo01380c
39. Koronkiewicz M., Romiszewska A., Chilmonczyk Z., Kazimierzczuk Z. *Med. Chem.* **2015**, 11, 364–372. doi 10.2174/1573406410666141203124329
40. Pucko E., Matyja E., Koronkiewicz M., Ostrowski R.P., Kazimierzczuk Z. *Anticancer Res.* **2018**, 38, 2691–2705. doi 10.21873/anticancer.12511
41. Lambert W.T., Goldsmith M.E., Sparks T.C. *Pest Manage. Sci.* **2017**, 73, 743–751. doi 10.1002/ps.4353
42. Narendhar B., Chitra K., Alagarsamy V. *Pharm. Chem. J.* **2021**, 55, 54–59. doi 10.1007/s11094-021-02371-7
43. Narendhar B., Chitra K., Alagarsamy V. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* **2019**, 10, 2186–2193. doi 10.26452/ijrps.v10i3.1414
44. Uckun F.M., Tibbles H.E., Venkatachalam T.K., Erbeck D. *Arzneim.-Forsch.* **2007**, 57, 483–496. doi 10.1055/s-0031-1296636
45. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 620–627. [Klyba L.V., Nedolya N.A. Sanzheeva E.R., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 518–524.] doi 10.1134/S1070428019040171
46. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Клыба Л.В., Дмитриева Г.В., Трофимов Б.А. *Сборник тезисов III Между-*

народной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста (18–21 октября 2010 г.), Москва, **2010**, 146.

47. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Шляхтина Н.И., Жанчипова Е.Р. *ЖОрХ*. **2005**, 41, 1576–1582. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Shlyakhtina N.I., Zhanchipova E.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 1544–1550.] doi 10.1007/s11178-005-0380-y
48. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Жанчипова Е.Р., Волостных О.Г. *ЖОрХ*. **2010**, 46, 224–231. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Zhanchipova E.R., Volostnykh O.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 218–225.] doi 10.1134/S107042801002013

Mass-Spectra of New Heterocycles:

XXIV. Electron Impact and Chemical Ionization Study of *N*-[3-Alkoxy- and 3-(1*H*-Pyrrol-1-yl)-2-thienyl]-imidothiocarbamates

L. V. Klyba*, E. R. Sanzheeva, N. A. Nedolya, and O. A. Tarasova

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

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

Received March 11, 2022; revised March 28, 2022; accepted April 1, 2022

The behavior of a wide range of previously unknown *N*-(2-thienyl)imidothiocarbamates synthesized in a single preparative step from heterosubstituted allenes (methoxy-, 1-ethoxyethoxy- and 1*H*-pyrrol-1-ylallenes) and aliphatic, cycloaliphatic, and aromatic isothiocyanates was studied under conditions of electron (70 eV) and chemical (reagent gas – methane) ionization. Under the electron impact, the studied compounds form an unstable molecular ion, the main direction of fragmentation of which is associated with the breaking of the C–N bond in the imidoformamide fragment with charge localization at the imine nitrogen atom. A similar decay channel of a molecular ion is also observed in the chemical ionization mass spectra of the studied compounds. In this case, characteristic, but low-intensity ions in the electron ionization spectra of *N*-(3-methoxy-2-thienyl)-imidothiocarbamates become dominant in the chemical ionization spectra. In the chemical ionization spectra of *N*-[3-(1*H*-pyrrol-1-yl)-2-thienyl]imidothiocarbamates, the maximum intensity peak belongs to the $[M - SMe]^+$ ion. For *N*-[3-(1-ethoxyethoxy)-2-thienyl]imidothiocarbamate, the peak of the ion formed upon successive elimination of ethoxyethene and methanethiol molecules from the $[M + H]^+$ ion has the maximum intensity.

Keywords: *N*-(3-methoxy-2-thienyl)-, *N*-[3-(1-ethoxyethoxy)-2-thienyl]- and *N*-[3-(1*H*-pyrrol-1-yl)-2-thienyl]-imidothiocarbamates, electron and chemical ionization, mass spectra, molecular ions, fragmentation

РЕАКЦИЯ РЕЦИКЛИЗАЦИИ S-, N-СОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

© 2023 г. Н. Н. Махмудиярова*, И. Р. Ишмухаметова

Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
*e-mail: natali-mnn@mail.ru

Поступила в редакцию 05.03.2022 г.

После доработки 10.03.2022 г.

Принята к публикации 13.03.2022 г.

Изучена реакция рециклизации тетраоксаспироалканов и тетраоксатиоканов с первичными аминами (*o,n*-фторанилины, *m,n*-хлоранилины, *o*-толуидин, *o,n*-анизидины, хлористый аммоний) с получением циклоазадипероксидов под действием кристаллогидрата нитрата самария в качестве катализатора. Показана возможность рециклизации *N*-(*трет*-бутил)гексаоксаазадиспироциклоалканов с ариламидами в соответствующие азатрипероксиды. Установлено, что скорость реакции рециклизации зависит от природы центрального гетероатома в гетероцикле ($S > N > O$).

Ключевые слова: катализ, рециклизация, *N*-арилциклоазадипероксиды, первичные амины, циклотиадипероксиды

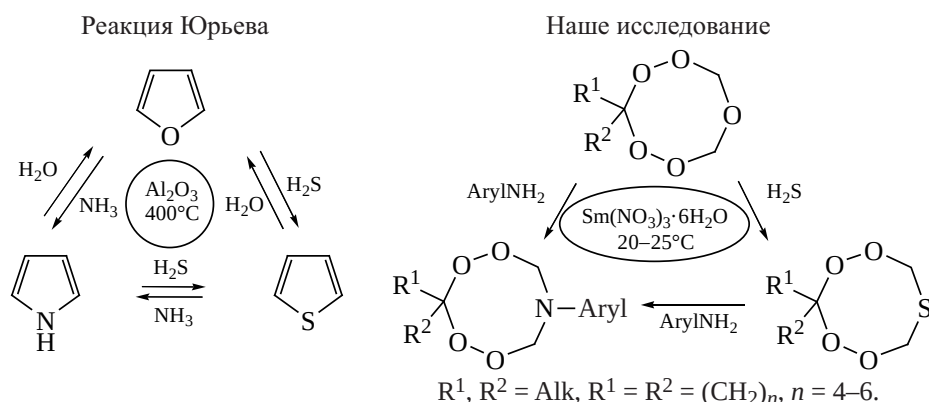
DOI: 10.31857/S0514749223010056, **EDN:** PFOVWX

ВВЕДЕНИЕ

Реакции рециклизации гетероциклических соединений основаны на превращениях, которые протекают с перестройкой гетероциклического скелета при замене кольцевого гетероатома [1]. С теоретической точки зрения эти реакции – сложные преобразования, связанные с раскрытием циклов и циклообразованием. Тем не менее, препаративно они обычно являются одностадийными процессами [2–4]. Реакции рециклизации позволяют прийти к соединениям, труднодоступным при получении другими методами. Хорошо известными примерами реакции рециклизации могут служить именные реакции Юрьева, Цинке–Кенига, Гафнера, Корнфорта, Боултона–Катрицкого, Коста–Сагитуллина [1]. Трансформация цикла обнаружена у подавляющего большинства гетероциклов. С помощью каталитических реакций рециклизации [5–12] по типу реакции Юрьева

были синтезированы ранее неизвестные содержащие гетероатом циклические ди- и трипероксиды с противоопухолевой активностью [8, 7, 10, 11]. Пероксиды обладают широким спектром биологической активности, а именно противомаларийной [13, 14, 15–20], противогельминтной [14, 20–29], противораковой [29–35], противотуберкулезной [36–38], рострегуляторной [39–41] и фунгицидной [42–44]. Нами показана высокая цитотоксическая активность димерных диазгексапероксидов [8], S-содержащих ди- и трипероксидов [10], бензанилированных ди- и трипероксидов [44], а также тетраоксаспиродекандиаминаминов и тетраоксааза-спиробикалоалканов [45].

Наличие в гетероциклических пентаоксаканах, гептаоксаспироалканах и азот(сера)содержащих пероксидах геминальных гетероатомов позволяет проводить в присутствии катализаторов на основе переходных или редкоземельных металлов и ну-



кислородных соединений реакцию рециклизации по схеме, сходной со схемой реакции Юрьева [46], при комнатной температуре.

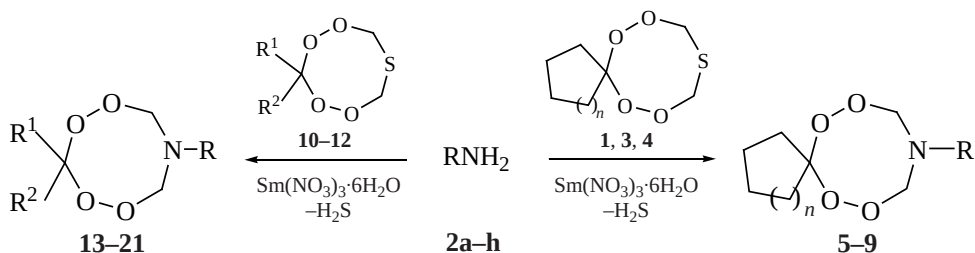
Показано, что азадипероксиды под действием α, ω -алкандитиолов и катализатора $\text{Co}(\text{OAc})_2$ превращаются с высокими выходами в *N*-арилзамещенные 1,5,3-дитиаазамакрогетероциклы [47]. Осуществленные превращения пентаоксаканов и гептаоксадиспираалканов с нуклеофильными соединениями с получением азот-, сера- и фосфорсодержащих пероксидов [5–12] позволили нам предположить, что циклические S-содержащие пероксиды также могут быть вовлечены в реакции с нуклеофильными реагентами, в частности с первичными аминами, с формированием биологически активных азапероксидов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проверки нашего предположения мы попытались осуществить реакцию рециклизации тетраоксатиагетероциклов [10] с первичными

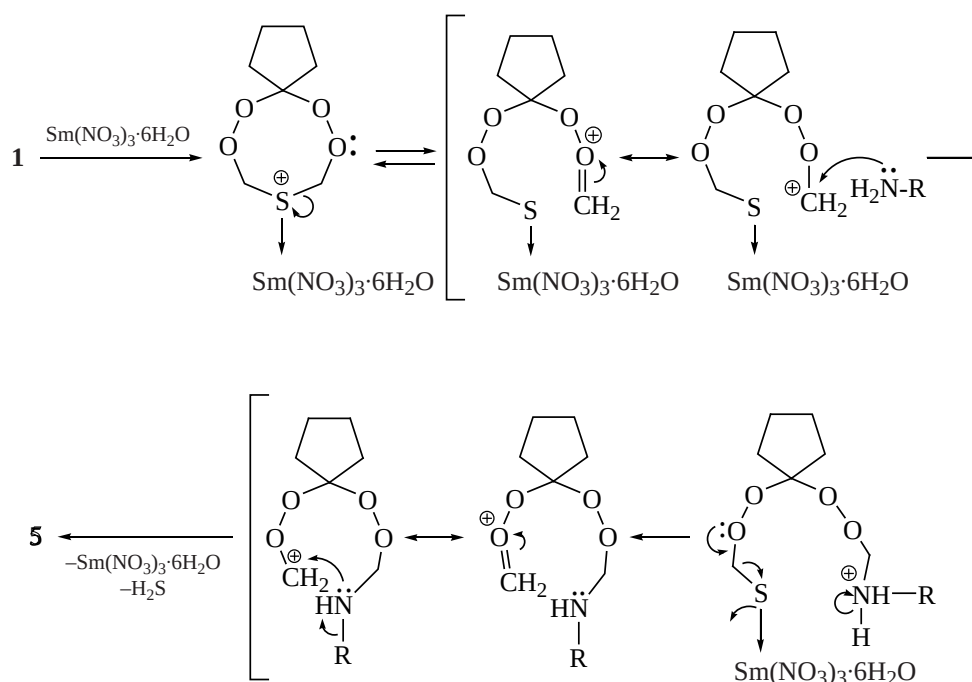
аминами в присутствии Sm-содержащих катализаторов по аналогии с ранее осуществленной нами каталитической реакцией рециклизации пентаоксаканов с арилами, приводящей к *N*-арилтетраоксаспираалканам [5]. Установили, что реакция рециклизации 6,7,11,12-тетраокса-9-тиаспира[4.7]додекана **1** с *m*-хлоранилином **2a** под действием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора за 6 ч при комнатной температуре в растворителе ТГФ приводит к целевому азадипероксиду **5** с выходом 92% (схема 1). В отсутствие катализатора не происходит образования целевого продукта. При проведении этой реакции в течение 1 ч наблюдалась практически полная конверсия 6,7,11,12-тетраокса-9-тиаспира[4.7]додекана **1** (контроль методом ТСХ) с образованием 9-(3-хлорфенил)-6,7,11,12-тетраокса-9-азаспира[4.7]додекана **5** с выходом 92%. Поэтому все последующие эксперименты проводили в течение 1 ч. В условиях данной реакции, наряду с азапероксидом, выделяется H_2S (зафиксировано по барботеру) (схема 1). Таким образом, приведенный выше при-

Схема 1



$n = 1$ (**1**): $R = m\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**5**); $n = 2$ (**3**): $R = m\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**6**), $n\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**7**), HCl (**8**); $n = 3$ (**4**): $R = n\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**9**); $R = m\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**2a**), $n\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**2b**), $m\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**2c**), $n\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**2d**), $o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**2e**), $o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**2f**), $n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**2g**), H_2Cl (**2h**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Hex}$ (**10**): $R = n\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**13**); $R^1 = R^2 = \text{Bu}$ (**11**): $R = n\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**14**); $R^1 = R^2 = 2,2\text{-Adamantyl}$ (**12**): $R = m\text{-ClC}_6\text{H}_5$ (**15**), $n\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**16**), $o\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**17**), $n\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**18**), $o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**19**), $o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**20**), $n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**21**).

Схема 2



мер свидетельствует о том, что скорость реакции рециклизации зависит от природы гетероатома в гетероцикле ($S > O$).

В условиях 5 мол % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при 20°C с использованием ТГФ в течение 1 ч в реакцию с тетраоксатиаспироалканами **3**, **4** вовлекали первичные амины **2a**, **b**, **d**, **h** с получением соответствующих тетраоксаазаспироциклоалканов **6–9** с выходами 86–93%. Реакция рециклизации тетраоксатиоканов **10–12** с первичными аминами **2** позволила осуществить синтез *N*-арилтетраоксазоканов **13–21** с выходами 76–90% (схема 1).

Можно предположить [48–50], что образование циклоазадипероксидов **5** происходит в результате раскрытия тетраоксатиоканового цикла **1** под действием катализатора, последующее нуклеофильное присоединение ариламина **2** к генерируемому в условиях реакции карбкатиону приводит к внутримолекулярной циклизации с формированием молекулы тетраоксаазаспироалкана **5** (схема 2).

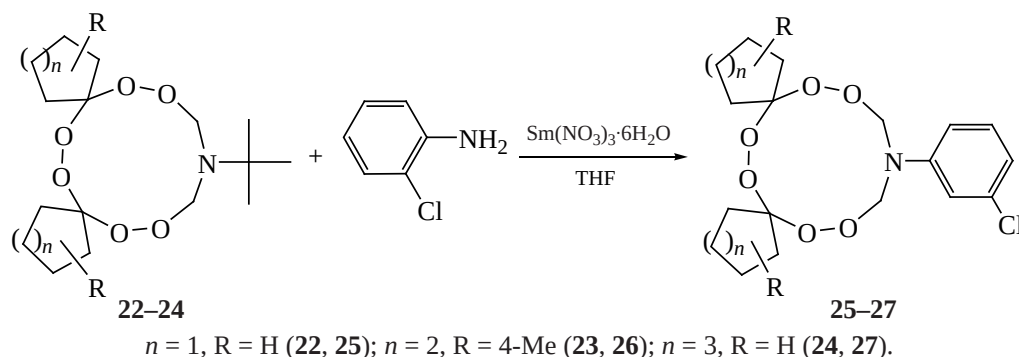
Для изучения влияния на скорость реакции рециклизации природы кольцевого гетероатома в гетероцикле нами изучена реакция 16-(*трет*-бутил)-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекана **22** с ароматическими аминами. На примере взаимодействия со-

единения **22** с *o*-хлоранилином установили, что в присутствии 5 мол % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при температуре 20°C в течение 3 ч образуется 16-(*м*-хлорфенил)-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекан **25** с выходом 69% (схема 3). Подобным образом провели реакцию рециклизации 18-(*трет*-бутил)-3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5^{9.76}]геникозана **23** и 20-(*трет*-бутил)-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6^{10.77}]трикозана **24** с помощью *o*-хлоранилина под действием 5 мол % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, позволившую в мягких условиях (20°C , 3 ч, ТГФ) осуществить синтез азатрипероксидов **26** и **27** с выходом 65 и 62% соответственно. Эти эксперименты показали, что скорость реакции рециклизации зависит от природы гетероатома в гетероцикле ($S > N > O$). В реакции рециклизации ариламинам легче всего замещать алкиламины, так как у последних константа основности в 2 раза больше, поэтому ариламины легче всего будут отдавать протон.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC) спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 МГц для

Схема 3



ядер ^1H , 126 МГц для ядер ^{13}C , если не указано иначе) в CDCl_3 при 25°C по стандартным методикам фирмы Bruker (Германия), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры MALDI TOF/TOF положительных ионов (матрица – синапиновая кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker AutoflexTM III Smartbeam (Германия). Подготовка проб для регистрации масс-спектров проведена по методике «сухой капли»: в отдельной пробирке смешивали растворы матричного и анализируемого веществ (50:1–100:1), после этого каплю раствора наносили на мишень и сушили потоком теплого воздуха. Пробу с мишени переводили в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяли твердотельный УФ лазер с длиной волны излучения 355 нм. Элементный анализ выполнен на анализаторе фирмы Carlo Erba 1108 (Германия). Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), элюент гексан–EtOAc, 10:1, проявление в парах I_2 . Для колоночной хроматографии применяли силикагель КСК (100–200 мкм).

Исходные кетоны и анилины использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et_2O (марки «ч») перегоняли перед использованием. Пероксид водорода марки «тех», концентрация 31.6%. Реагенты I_2 , MgSO_4 марки «ч». Синтез *гем*-тетраоксатиоканов и тетраоксатиспироалканов **1**, **3**, **4**, **10–12** осуществлен согласно описанной методике [10], а синтез *N*-(*трет*-бутил)гексаоксаазадиспироциклоалканов **22–24** – согласно методике [6].

Реакция рециклизации тетраоксатиоканов и тетраоксатиспироалканов **1, **3**, **4**, **10–12** с ароматическими аминами **2a–h** в присутствии**

катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. В сосуд Шленка, установленный на магнитной мешалке, при $\sim 20^\circ\text{C}$ загружали 10 мл ТГФ, 1.00 ммоль соответствующих тетраоксатиоканов или тетраоксатиспироалканов, полученных по методике [10], и 0.05 ммоль $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, через 30 мин добавляли 1.00 ммоль соответствующего ариламина **2a–h**. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при $\sim 20^\circ\text{C}$ и выпаривали ТГФ. Добавляли 10 мл Et_2O , смесь промывали H_2O (4×5 мл). Эфирный слой сушили над MgSO_4 и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир– Et_2O , 10:1. Выделяли *N*-содержащие пероксиды **9–15**, **19–21**, стабильные при хранении при комнатной температуре. Ход реакций контролировали методом ТСХ, элюент гексан–EtOAc, 5:1, проявляли в парах I_2 .

9-(3-Хлорфенил)-6,7,11,12-тетраокса-9-азаспиро[4.7]додекан (5). Выход 0.26 г (92%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [51]. Найдено, %: С 54.63; Н 5.62; Cl 12.40; N 4.88. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 54.65; Н 5.64; Cl 12.41; N 4.90.

10-(3-Хлорфенил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан (6). Выход 0.27 г (90%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [51]. Найдено, %: С 56.08; Н 6.04; Cl 11.80; N 4.65. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 56.10; Н 6.05; Cl 11.83; N 4.67.

10-(4-Хлорфенил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан (7). Выход 0.26 г (86%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [51]. Найдено, %: С 56.09; Н 6.04; Cl 11.81; N 4.66. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 56.10; Н 6.05; Cl 11.83; N 4.67.

11-(4-Фторфенил)-8,9,13,14-тетраокса-11-азадиспиро[6.7]тетрадекан (9). Выход 0.29 г (93%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [51]. Найдено, %: С 60.58; Н 6.76; F 6.37; N 4.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$. Вычислено, %: С 60.60; Н 6.78; F 6.39; N 4.71.

7-(4-Фторфенил)-3-гексил-3-метил-1,2,4,5,7-тетраоксазокан (13). Выход 0.25 г (83%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.86–0.91 м (3H, H_3C), 1.24–1.35 м (11H, H_2C , CH_3), 1.48–1.59 м (2H, H_2C), 5.18–5.58 м (4H, OH_2CN), 6.99–7.08 м (4H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.0, 18.2, 22.5, 24.0, 29.4, 31.6, 33.3, 86.4, 110.9, 115.6 д (J 20.0 Гц), 119.4 д (J 6.0 Гц), 143.3, 158.2 д (J 191.0 Гц). Найдено, %: С 61.31; Н 7.70; F 6.05; N 4.45. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FNO}_4$. Вычислено, %: С 61.33; Н 7.72; F 6.06; N 4.47.

3,3-Дибутил-7-(4-фторфенил)-1,2,4,5,7-тетраоксазокан (14). Выход 0.26 г (80%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.86–0.96 м (6H, H_3C), 1.25–1.45 м (8H, H_2C), 1.68–1.73 м (4H, H_2C), 5.16–5.57 м (4H, OH_2CN), 6.95–7.15 м (4H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.9, 22.8, 25.9, 29.4, 86.5, 112.9, 115.6 д (J 18.0 Гц), 119.4 д (J 6.0 Гц), 143.2, 158.2 д (J 191.0 Гц). Найдено, %: С 62.36; Н 8.00; F 5.79; N 4.27. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_4$. Вычислено, %: С 62.37; Н 8.00; F 5.80; N 4.28.

7'-(3-Хлорфенил)спиро{адамантан[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокан)} (15). Выход 0.30 г (87%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [7]. Найдено, %: С 61.44; Н 6.28; Cl 10.06; N 3.96. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 61.45; Н 6.30; Cl 10.08; N 3.98.

7'-(4-Хлорфенил)спиро{адамантан[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокан)} (16). Выход 0.31 г (90%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [7]. Найдено, %: С 61.43; Н 6.27; Cl 10.06; N 3.95. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 61.45; Н 6.30; Cl 10.08; N 3.98.

7'-(2-Фторфенил)спиро{адамантан[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокан)} (17). Выход 0.28 г (83%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [7]. Найдено, %: С 64.44; Н 6.60; F 5.64; N 4.16. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$. Вычислено, %: С 64.46; Н 6.61; F 5.66; N 4.18.

7'-(4-Фторфенил)спиро{адамантан[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокан)} (18). Выход 0.29 г

(86%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [7]. Найдено, %: С 64.44; Н 6.59; F 5.65; N 4.16. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$. Вычислено, %: С 64.46; Н 6.61; F 5.66; N 4.18.

7'-(2-Метилфенил)спиро{адамантан[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокан)} (19). Выход 0.29 г (89%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [7]. Найдено, %: С 68.84; Н 7.58; N 4.20. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 68.86; Н 7.60; N 4.23.

7'-(2-Метоксифенил)спиро{адамантан[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокан)} (20). Выход 0.29 г (84%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [7]. Найдено, %: С 65.68; Н 7.23; N 4.03. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 65.69; Н 7.25; N 4.03.

7'-(4-Метоксифенил)спиро{адамантан[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокан)} (21). Выход 0.30 г (88%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [7]. Найдено, %: С 65.68; Н 7.24; N 4.02. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 65.69; Н 7.25; N 4.03.

Реакция рециклизации N-(трет-бутил)гексаоксазадиспироциклоалканов 22–24 с o-хлоранилином в присутствии катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. В сосуд Шленка, установленный на магнитной мешалке, при $\sim 20^\circ\text{C}$ загружали 10 мл ТГФ, 1.00 ммоль соответствующего N-(трет-бутил)гексаоксазадиспироциклоалкана, полученного по методике [6], и 0.05 ммоль $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, через 30 мин добавляли 1.00 ммоль, 0.12 г o-хлоранилина. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при $\sim 20^\circ\text{C}$ и выпаривали ТГФ. Добавляли 10 мл Et_2O , смесь промывали H_2O (4×5 мл). Эфирный слой сушили над MgSO_4 и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир– Et_2O , 10:1. Выделяли N-содержащие трипероксиды 25–27, стабильные при хранении при комнатной температуре. Ход реакций контролировали методом ТСХ, элюент гексан– EtOAc , 5:1, проявляли в парах I_2 .

16-(2-Хлорфенил)-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8,75}]нонадекан (25). Выход 0.27 г (69%). Спектральные данные (^1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [6]. Найдено, %: С 56.01; Н 6.25; Cl 9.18; N 3.61.

$C_{18}H_{24}ClNO_6$. Вычислено, %: С 56.03; Н 6.27; Cl 9.19; N 3.63.

18-(2-Хлорфенил)-3,12-диметил-7,8,15,-16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан (26). Выход 0.29 г (65%). Спектральные данные (1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [6]. Найдено, %: С 59.78; Н 7.28; Cl 8.01; N 3.15. $C_{22}H_{32}ClNO_6$. Вычислено, %: С 59.79; Н 7.30; Cl 8.02; N 3.17.

20-(2-Хлорфенил)-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан (27). Выход 0.27 г (62%). Спектральные данные (1H , ^{13}C ЯМР) согласуются с описанными в литературе [6]. Найдено, %: С 59.77; Н 7.29; Cl 8.00; N 3.15. $C_{22}H_{32}ClNO_6$. Вычислено, %: С 59.79; Н 7.30; Cl 8.02; N 3.17.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный нами способ, основанный на реакции рециклизации тетраоксатиоканов с первичными аминами, выступает перспективным для направленного конструирования ранее труднодоступных и практически важных циклических азотсодержащих дипероксидов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН № FMRS-2022-0079.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмудиярова Наталия Наильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1952-4173>

Ишмухаметова Ирина Рустамовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7964-5175>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Litvinov V.P. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, 68, 39–53.
2. Brown D.J. *Mechanisms of Molecular Migrations*. New York: John Wiley and Sons. **1968**, 1, 209.
3. Vardanyan R.S., Hruby V.J. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 557, 557–562. doi 10.1515/HSC.2011.025
4. Babaev E.V. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 519, 519–526.

5. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhi-mov R.Sh., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 3277–3281. doi 10.1016/j.tet.2016.04.055
6. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Tyumkina T.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3161–3164. doi 10.1016/j.tetlet.2018.07.010
7. Tyumkina T.V., Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Meshcheryakova E.S., Bismukhametov K.Sh., Abdullin M.F., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron*. **2018**, 74, 1749–1758. doi 10.1016/j.tet.2018.01.045
8. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2019**, 9, 18923–18929. doi 10.1039/c9ra02950h
9. Махмудиярова Н.Н., Шангараев К.Р., Мещерякова Е.С., Тюмкина Т.В., Ибрагимов А.Г., Джеми-лев У.М. *ХГС*. **2019**, 55, 1111–1119. doi 10.1007/s10593-019-02586-3
10. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Molecules*. **2020**, 25, 1874. doi 10.3390/molecules25081874
11. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Джеми-лева Л.У., Дьяконов В.А., Ибрагимов А.Г., Джеми-лев У.М. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 746–752. doi 10.1134/s1070428020050115
12. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *Докл. Акад. наук*. **2020**, 491, 93–100. doi 10.31857/S2686953520040044
13. Efferth T. *Biotechnol. Adv.* **2018**, 36, 1730–1737. doi 10.1016/j.biotechadv.2018.01.001
14. Solaja B.A., Terzic N., Pocsfalvi G., Gerena L., Tinnant B., Opsenica D., Milhous W. K. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3331–3336. doi 10.1021/jm020891g
15. D'Alessandro S., Scaccabarozzi D., Signorini L., Perego F., Ilboudo D.P., Ferrante P., Delbue S. *Microorganisms*. **2020**, 8, 1. doi 10.3390/microorganisms8010085
16. Efferth T., Romero M.R., Wolf D.G., Stamminger T., Marin J.J.G., Marschall M. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, 47, 804–811. doi 10.1086/591195
17. Frohlich T., Reiter C., Saeed M.E.M., Hutterer C., Hahn F., Leidenberger M., Friedrich O., Kappes B., Marschall M., Efferth T., Tsogoeva S.B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 534–539. doi 10.1021/acsmmedchemlett.7b00412
18. Ghorai P., Dussault P.H., Hu C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2401–2404. doi 10.1021/ol800657m

19. Wang X., Dong Y., Wittlin S., Charman S.A., Chiu F.C.K., Chollet J., Katneni K., Mannila J., Morizzi J., Ryan E., Scheurer C., Steuten J., Santo T.J., Snyder C., Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2547–2555. doi 10.1021/jm400004u
20. Ingram K., Yaremenko I.A., Krylov I.B., Hofer L., Terent'ev A.O., Keiser J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8700–8711. doi 10.1021/jm3009184
21. Cowan N., Yaremenko I.A., Krylov I.B., Terent'ev A.O., Keiser J. *Bior. Med. Chem.* **2015**, 23, 5175–5181. doi 10.1016/j.bmc.2015.02.010
22. Brecht K., Kirchhofer C., Bouitbir J., Trapani F., Keiser J., Krahenbuhl S. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 4880. doi 10.3390/ijms20194880
23. Wu J.B., Wang X.F., Chiu F.C.K., Haberli C., Shackelford D.M., Ryan E., Kamaraj S., Bulbule V.J., Wallick A.I., Dong Y.X., White K.L., Davis P.H., Charman S.A., Keiser J., Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 3723–3736. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00069
24. Fisher L.C., Blackie M.A.L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, 14, 123–135. doi 10.2174/1389557514666140123144942
25. Hao H.D., Wittlin S., Wu Y.K. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7605–7619. doi 10.1002/chem.201300076
26. Jefford C.W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, 12, 373–399. doi 10.2174/156802612799362940
27. Keiser J., Ingram K., Vargas M., Chollet J., Wang X.F., Dong Y.X., Vennerstrom J.L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 1090–1092. doi 10.1128/AAC.05371-11
28. Kuster T., Kriegel N., Stadelmann B., Wang X.F., Dong Y.X., Vennerstrom J.L., Keiser J., Hemphill A. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2014**, 43, 40–46.
29. Vil' V.A., Yaremenko I.A., Ilovaisky A.I., Terent'ev A.O. *Molecules.* **2017**, 22, 1881. doi 10.3390/molecules22111881
30. Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Radulov P.S., Syroeshkin M.A., Wu Y.J., Gao J.Y., Gordillo F.M., Mok S., Wong V.K.W., Uthapibull C., Terent'ev A.O. *Chem. Med. Chem.* **2018**, 13, 902–908. doi 10.1002/cmdc.201700804
31. Yaremenko I.A., Coghi P., Prommana P., Qiu C.L., Radulov P.S., Qu Y.Q., Belyakova Y.Y., Zanforlin E., Kokorekin V.A., Wu Y.Y.J., Fleury F., Uthapibull C., Wong V.K.W., Terent'ev A.O. *Chem. Med. Chem.* **2020**, 15, 1118–1127.
32. Brautigam M., Teusch N., Schenk T., Sheikh M., Aricioglu R.Z., Borowski S.H., Neudorfl J.M., Baumann U., Griesbeck A.G., Pietsch M. *Chem. Med. Chem.* **2015**, 10, 629–639. doi 10.1002/cmdc.201402553
33. Abrams R.P., Carroll W.L., Woerpel K.A. *ACS Chem. Biol.* **2016**, 11, 1305–1312. doi 10.1021/acscchembio.5b00900
34. Chaudhari M.B., Moorthy S., Patil S., Bisht G.S., Mohamed H., Basu S., Gnanaprakasam B. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 1358–1368. doi 10.1021/acs.joc.7b02854
35. Dwivedi A., Mazumder A., du Plessis L., du Preez J.L., Haynes R.K., du Plessis J. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* **2015**, 11, 2041–2050. doi 10.1016/j.nano.2015.07.010
36. Chaudhary S., Sharma V., Jaiswal P.K., Gaikwad A.N., Sinha S.K., Puri S.K., Sharon A., Maulik P.R., Chaturvedi V. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4948–4951. doi 10.1021/acs.orglett.5b02296
37. Miller M.J., Walz A.J., Zhu H., Wu C.R., Moraski G., Mollmann U., Tristani E.M., Crumbliss A.L., Ferdig M.T., Checkley L., Edwards R.L., Boshoff H.I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2076–2079. doi 10.1021/ja109665t
38. Zhou F.W., Lei H.S., Fan L., Jiang L., Liu J., Peng X.M., Xu X.R., Chen L., Zhou C.H., Zou Y.Y., Liu C.P., He Z.Q., Yang D.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1912–1917. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.010
39. Cusati R.C., Barbosa L.C.A., Maltha C.R.A., Demuner A.J., Oliveros-Bastidas A., Silva A.A. *Pest Manage Sci.* **2015**, 71, 1037–1048. doi 10.1002/ps.3891
40. Barbosa L.C.A., Maltha C.R.A., Cusati R.C., Teixeira R.R., Rodrigues F.F., Silva A.A., Drew M.G.B., Ismail F.M.D. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 10107–10115. doi 10.1021/jf902540z
41. Barbosa L.C.A., Pereira U.A., Teixeira R.R., Maltha C.R.A., Fernandes S.A., Forlani G. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 9434–9440. doi 10.1021/jf802077e
42. Yaremenko I.A., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., Demina A.A., Fomenkov D.I., Barsukov D.V., Subbotina I.R., Fleury F., Terent'ev A.O. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 4734–4751. doi 10.1002/chem.201904555
43. Yaremenko I.A., Syromyatnikov M.Y., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., Fomenkov D.I., Popov V.N., Terent'ev A.O. *Molecules.* **2020**, 25, 1924. doi 10.3390/molecules25081954
44. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G. *Dzhemilev U.M. New J. Chem.* **2021**, 45, 2069–2077. doi 10.1039/d0nj05511e
45. Makhmudiyarova N.N., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., Tuymkina T.V., Mescheryakova E.S., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2019**, 9, 29949–29958. doi 10.1039/c9ra06372b
46. Yur'ev Yu.K. *Ber. Deutsch. Chem. Ges. B.* **1936**, 69B, 440–443.

47. Makhmudiyarova N.N., Shangaraev K.R., Ishmukhametova I.R., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 4235–4236. doi 10.1039/d0ra09758f
48. Kukushkin Yu.N. *The Reactivity of Coordination Compounds*. Leningrad: Khimiya **1987**, 228.
49. Pearson R.G. *Russ. Chem. Rev.* **1971**, *40*, 1259–1282. doi 10.1021/ed055pA346.3
50. Denekamp C., Gottlieb L., Tamiri T., Tsoglin A., Shilav R., Karon M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2461–2464. doi 10.1021/ol050801c
51. Махмудиярова Н.Н., Рахимов Р.Ш., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОХ.* **2019**, *55*, 713–727. doi 10.1134/s1070428019050075

Recyclization Reaction of S-, N-containing Cyclic Peroxides with Aromatic Amines

N. N. Makhmudiyarova* and I. R. Ishmukhametova

Institute of Petrochemistry and Catalysis UFIC RAS, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia

**e-mail: natali-mnn@mail.ru*

Received March 5, 2022; revised March 10, 2022; accepted March 13, 2022

The recyclization reaction of tetraoxathiaspiroalkanes and tetraoxathiocanes with primary amines (*o,p*-fluoroanilines, *m,p*-chloroanilines, *o*-toluidine, *o,p*-anisidines, ammonium chloride) to obtain cycloazadiperoxides under the action of samarium nitrate crystal hydrate as a catalyst was studied. The possibility of recycling *N*-(*tert*-butyl)hexaoxaazadispirocycloalkanes with arylamines to the corresponding azatriperoxides was shown. It was found that the rate of the recyclization reaction depends on the nature of the central heteroatom in the heterocycle (S > N > O).

Keywords: catalysis, recycling, *N*-arylcycloazadiperoxides, primary amines, cyclothiadiperoxides

СИНТЕЗ 2-(16,17-ЭПОКСИ-3 β ,20-ДИГИДРОКСИПРЕГН-5-ЕН-20-ИЛ)-1,3-ДИТИАН

© 2023 г. З. Р. Валиуллина*, Л. С. Хасанова, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69
*e-mail: valiullina.zulya@mail.ru

Поступила в редакцию 10.03.2022 г.
После доработки 26.03.2022 г.
Принята к публикации 28.03.2022 г.

Исходя из диосгенина, осуществлен синтез 2-(16,17-эпокси-3 β ,20-дигидрокси-прегн-5-ен-20-ил)-1,3-дитиан, нового перспективного синтона для получения агликаона OSW-1 и его аналогов. В альтернативном подходе реализован «низкотемпературный» вариант дециклизации F-кольца диосгенина действием системы $\text{Et}_3\text{SiOTf}-(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ с образованием бис-трифторацетата псевдодиосгенина с последующим трансформированием в ключевой блок.

Ключевые слова: OSW-1, стероиды, гликозиды, диосгенин, 1,3-дитиан, эпексидирование

DOI: 10.31857/S0514749223010068, **EDN:** PFPPMC

ВВЕДЕНИЕ

Сапонины относятся к семейству стероидных или тритерпеноидных гликозидов с огромным структурным многообразием. Эти соединения привлекают интерес широтой спектра фармакологической активности, в частности иммуностимулирующей, противоопухолевой, антиоксидантной, противогрибковой и противовирусной [1–5].

Ранее сообщалось о новом типе холестанового гликозида OSW-1 (**1**) из луковицы *Ornithogalum saundersiae*, который проявил высокую цитотоксичность в испытаниях на линии клеток NCI 60 *in vitro* (IC_{50} 0.78 нМ) [6]. По цитотоксичности это соединение **1** превышало в 10–100 раз известные противораковые препараты, используемые в медицинской практике, включая митомицин С, адриамицин, цисплатин, камптотецин и таксол [7–9].

Содержание OSW-1 в клубнях *Ornithogalum saundersiae* крайне низкое, поэтому требуемое для широких биохимических и медицинских исследований количество данного стероидного гликозида может быть получено только путем химического

синтеза. Основными структурными фрагментами при формировании молекулы OSW-1 (**1**) химическим синтезом являются стероидный агликон **2** и дисахарид **3**, состоящий из функционализированных остатков L-арабинозы и D-ксилозы (схема 1).

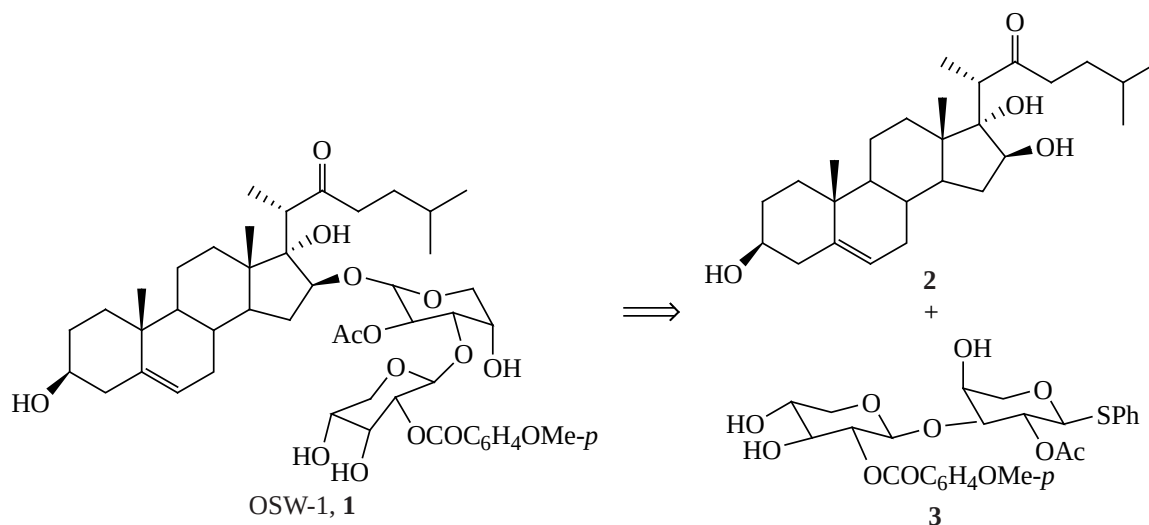
В настоящее время известны несколько методов синтеза OSW-1 и его аналогов [10–15]. Однако низкие общие выходы продуктов и многостадийность не позволяют использовать эти методы для крупномасштабного производства, поэтому разработка новых подходов, исходя из доступных и недорогих исходных материалов, безусловно, актуальна.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диосгенин и родственные соединения являются важными исходными в синтезе ряда биологически активных соединений, таких как стероидные гормоны [12], полигидроксистеролы [16], стероидные гликозиды [14], брассиностероиды [17–18] и др.

В данной работе описан синтез на основе диосгенина (**4**) нового ключевого блока для

Схема 1



OSW-1 – 16,17-эпокси-20-гидрокси-1,3-дигидроксиан (5) (схема 2).

Вначале кипячением диосгенина (4) в растворе Ac_2O , содержащем эквимольные количества NH_4Cl и Ru в Ac_2O , при 135°C расщепляли Е-кольцо и затем образующийся диацетат 7 действием CrO_3 в двухфазной системе $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ – AcOH – H_2O [19] трансформировали в кетодиацетат 8 (схема 3).

На пути к енону 6 при генерировании двойной связи кипячением кетозфира 8 в водном метаноле с KOH , наряду с желаемым еноном 6, образовалось

и метоксипроизводное 9 (схема 4) [20]. Замена метанола на тетрагидрофуран приводила к единственному ацетату 10 с выходом 63% на стадии 3.

Одновременно мы разработали альтернативный подход к енону 6, который включает новый «низкотемпературный» вариант дециклизации спирокетала диосгенина (4) под действием системы Et_3SiOTf – $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ – CH_2Cl_2 . Реакция гладко протекала при температуре от 0 до 20°C в течение 3 ч, приводя с выходом 57% к дитрифторацетату псевдодиосгенина 11 (схема 5). Окислительное расщепление енолэфирной двойной связи соеди-

Схема 2

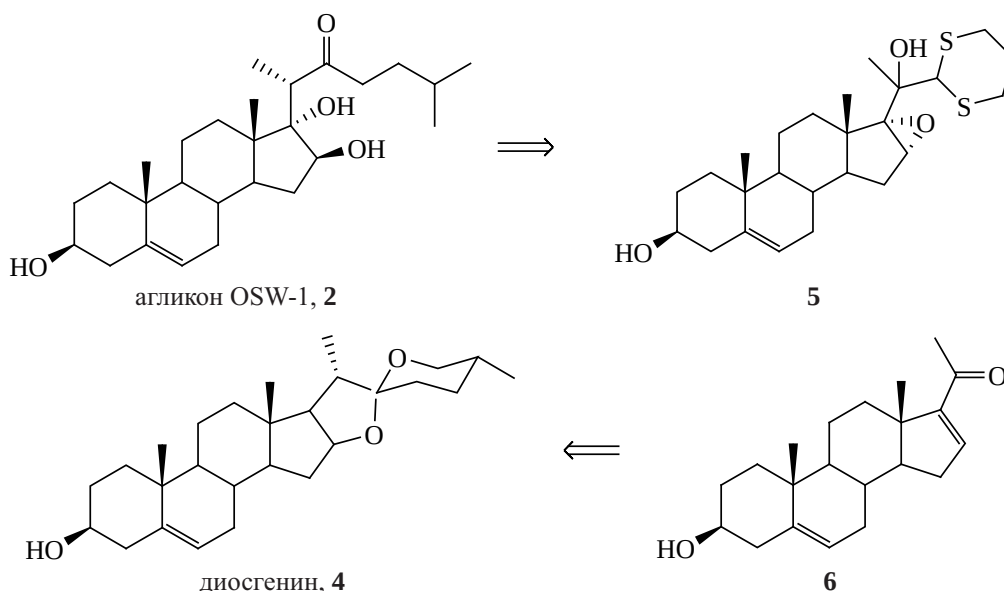
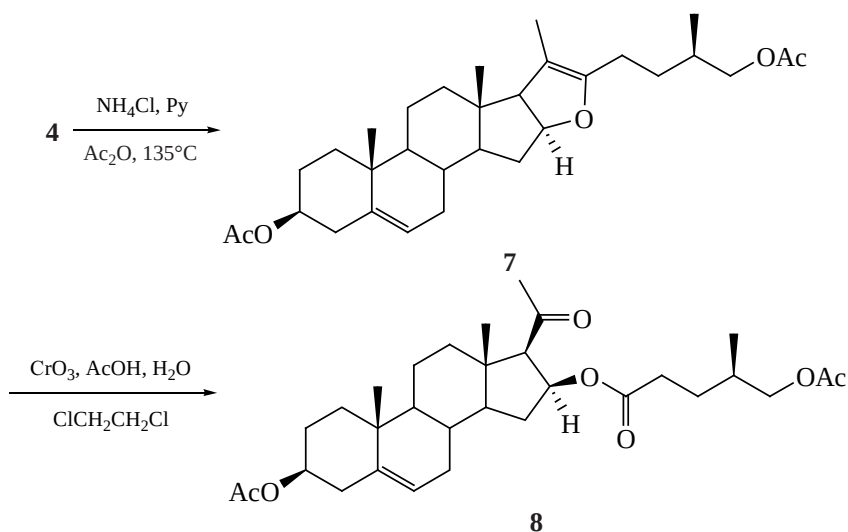


Схема 3



нения **11** под действием РСС (пиридиний хлорхромат) в CH_2Cl_2 и щелочной гидролиз промежуточного эфира **12** при нагревании в смеси KOH –ТГФ– H_2O привели к енону **6**.

Еноны **6** и **10** удобны как для оксигенирования в цикlopентеновой части, так и для формирования боковой цепи OSW-1. С этой целью обработкой 3-ацетоксиенона **10** щелочной перекисью водорода [21] получили эпоксид **13** (схема 6). Для увеличения цепи на один углеродный атом кетон **13** конденсировали с литийпроизводным 1,3-дителиана

в ТГФ при -30°C [22] и с хорошим выходом получили эпоксидитианпроизводное **5**. По спектральным данным полученное соединение **5** представляет один стереоизомер.

Корректное уточнение стереохимии третичного спиртового центра не имеет особого значения, поскольку в последующих трансформациях в направлении к агликону **2** этот центр будет «затрагиваться». В целом же структура блока **5** позволяет открыть новые оригинальные подходы к агликону **2**.

Схема 4

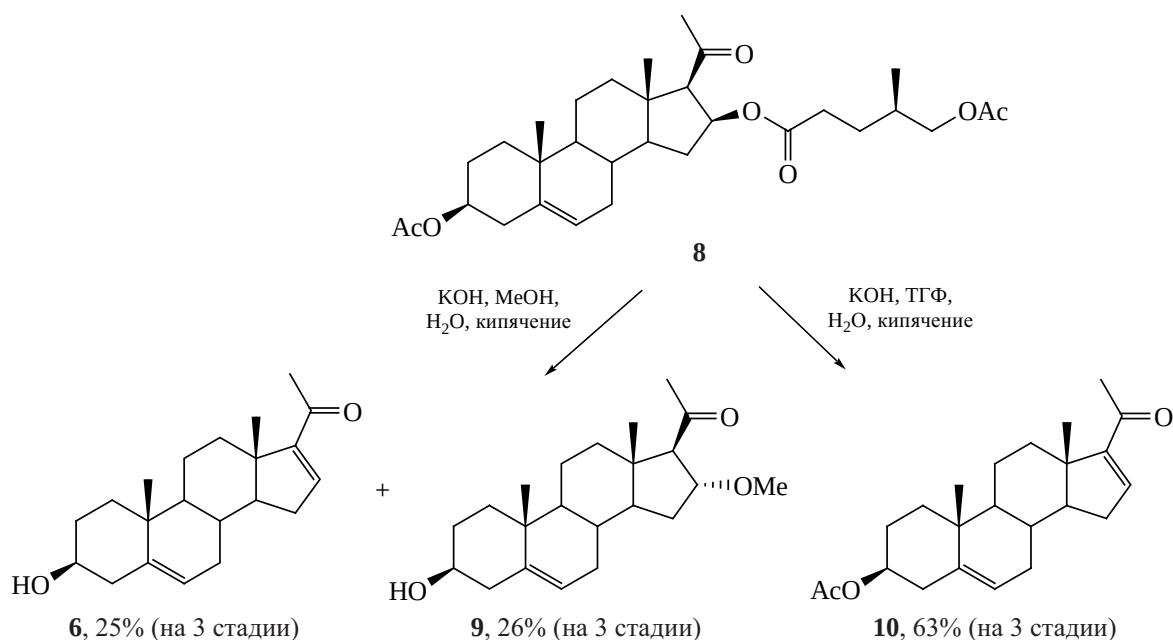
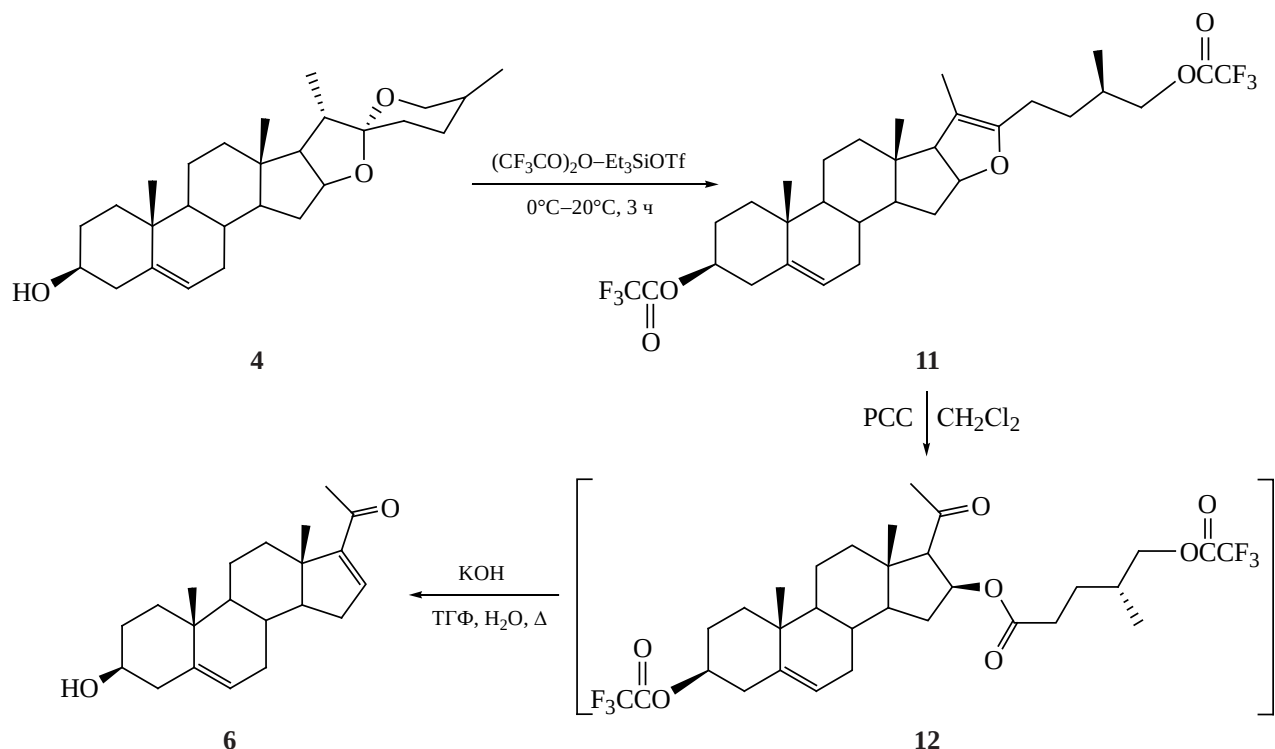


Схема 5



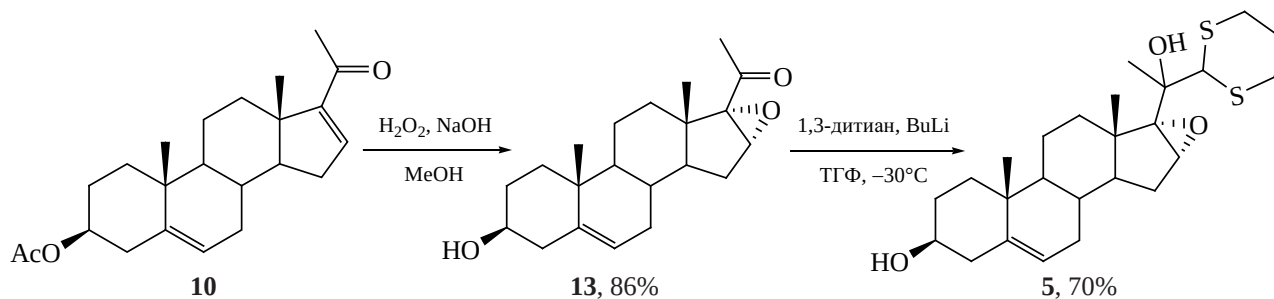
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 (Германия) [рабочие частоты 300.13 (^1H) и 75.47 (^{13}C) МГц] или Bruker Avance-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 (^{13}C) МГц]. В спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl_3 (δ_{C} 77.00 м.д.), в спектре ЯМР ^1H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl_3 (δ_{H} 7.27 м.д.). Углы вращения измерены на приборе «Perkin-Elmer 341 M» (США). Элементный анализ выполнен

на CHNS-анализаторе «Еуро-ЕА 3000» (Италия). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [23].

Окислительное расщепление Е- и F-колец диосгенина. К суспензии 0.30 г (0.36 ммоль) диосгенина **4** в 5 мл Ac_2O добавляли смесь 0.038 г

Схема 6



(0.72 ммоль) NH_4Cl и 0.058 мл (0.72 ммоль) Ru и кипятили до полного расходования исходного соединения (ТСХ, 10 ч). Затем к реакционной смеси добавляли 2 мл CH_3COOH , 2 мл дихлорэтана и 0.5 мл воды, затем при 0°C добавляли 0.11 г (1.12 ммоль) раствора CrO_3 в 2 мл смеси $\text{CH}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{O}$ (1:2). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли 5 мл насыщенного раствора NaCl и 3 мл MeOH , перемешивали еще 1 ч. Продукт реакции экстрагировали CHCl_3 , органический слой промывали H_2O , сушили Na_2SO_4 , упаривали и получили эфир **8**, который без очистки растворяли в 8 мл MeOH , добавляли 0.36 г (6.48 ммоль) KOH , растворенного в 2 мл H_2O , и перемешивали 1 ч при кипении. Реакционную массу охлаждали, MeOH упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали насыщенными растворами NH_4Cl и NaCl , сушили Na_2SO_4 . После концентрирования реакционной смеси в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2), получали 0.043 г (25%) енона **6** и 0.05 г (26%) соединения **9**.

3 β -Гидрокси-16,17-дегидро-5-прегнен-20-он (6). R_f 0.26 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3), т.пл. 195°C , $[\alpha]_D^{20} -35^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3210 (ОН), 1718 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.91 с (3H, CH_3), 1.04 с (3H, CH_3), 2.25 с (3H, CH_3CO), 3.40–3.60 м (1H, H^3), 5.36 д (1H, H^6 , J 5.2 Гц), 6.71 д.д (1H, H^{16} , J 1.8, 3.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.72 (C^{18}), 19.31 (C^{19}), 20.69 (C^{11}), 27.15 (C^{21}), 30.21 (C^8), 31.56 (C^7), 31.65 (C^2), 32.26 (C^{15}), 34.66 (C^{12}), 36.71 (C^{10}), 37.13 (C^1), 42.29 (C^4), 46.09 (C^{13}), 50.50 (C^9), 56.46 (C^{14}), 71.71 (C^3), 121.04 (C^6), 141.41 (C^5), 144.44 (C^{16}), 155.40 (C^{17}), 196.86 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 80.29; Н 9.54. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 80.21; Н 9.62.

3 β -Гидрокси-16-метокси-5-прегнен-20-он (9). R_f 0.18 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3), т.пл. $150-151^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3410 (ОН), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1170 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.62 с (3H, CH_3), 0.99 с (3H, CH_3), 2.17 с (3H, CH_3CO), 2.53 д (1H, H^{17} , J 6.1 Гц), 3.20 с (3H, OCH_3), 3.45–3.60 м (1H, H^3), 4.31–4.38 м (1H, H^{16}), 5.34 д (1H, H^6 , J 4.9 Гц). Спектр ЯМР

^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.85 (C^{18}), 20.76 (C^{19}), 22.12 (C^{11}), 32.81 (C^{21}), 32.92 (C^7), 32.95 (C^2), 33.13 (C^8), 33.36 (C^{15}), 37.89 (C^{12}), 38.49 (C^1), 40.18 (C^{10}), 43.58 (C^4), 45.82 (C^{13}), 51.20 (C^9), 55.82 (C^{14} , OCH_3), 58.56 (C^{17}), 72.97 (C^3), 82.83 (C^{16}), 122.63 (C^6), 142.13 (C^5), 209.56 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 76.32; Н 9.82. $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76.26; Н 9.89.

3 β -Ацетокси-16-дегидро-5-прегнен-20-он (10). Получен аналогично предыдущей методике [из суспензии 2.00 г (4.8 ммоль) диосгенина (**4**), 15 мл As_2O_3 , 0.25 г (4.8 ммоль) NH_4Cl и 0.38 мл (4.8 ммоль) Ru] сырой эфир **8** растворяли в 35 мл $\text{TGF}-\text{H}_2\text{O}$ (5:1), добавляли 2.15 г (38.4 ммоль) раствора KOH в 5 мл воды и кипятили 1 ч. TGF упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенными растворами NH_4Cl и NaCl , сушили Na_2SO_4 . После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1) выделяли енон **10**. Выход 1.08 г (63%). R_f 0.28 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1, 2 прогона), т.пл. 172°C , $[\alpha]_D^{20} -37.5^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.90 с (3H, CH_3), 1.04 с (3H, CH_3), 2.02 с (3H, CH_3CO), 2.25 с (3H, CH_3), 4.55–4.63 м (1H, H^3), 5.38 д (1H, H^6 , J 4.8 Гц), 6.70 д (1H, H^{16} , J 1.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.71 (C^{18}), 19.22 (C^{19}), 20.62 (C^{11}), 21.43 (CH_3CO), 27.15 (C^{21}), 27.72 (C^2), 30.15 (C^8), 31.53 (C^7), 32.24 (C^{15}), 34.58 (C^{12}), 36.77 (C^1), 36.86 (C^{10}), 38.12 (C^4), 46.05 (C^{13}), 50.37 (C^9), 56.33 (C^{14}), 73.85 (C^3), 121.99 (C^6), 140.26 (C^5), 144.42 (C^{16}), 155.33 (C^{17}), 170.51 (CH_3CO), 196.81 ($\text{C}^{20}=\text{O}$). Найдено, %: С 77.53; Н 9.10. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.49; Н 9.05.

3,26-Бис-трифторацетоксифурооста-5,20-диен (11). К перемешиваемому раствору 0.3 г (0.72 ммоль) соединения **4** в 10 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона при 0°C добавляли 0.96 мл (4.23 ммоль) Et_3SiOTf , затем 1.2 мл (7.14 ммоль) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ при -10°C . Реакционную смесь перемешивали 15 мин при 0°C , далее температуру довели до комнатной и перемешивали 3 ч. Затем добавляли 3 мл ледяной H_2O и 10 мл CH_2Cl_2 , из водного слоя продукт экстрагировали CH_2Cl_2 , органический слой промывали последовательно насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl , сушили

ли MgSO_4 . Полученный после концентрирования раствора остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). Выход 0.24 г (54%) соединения **11**. $[\alpha]_D^{20} -38.8^\circ$ (с 0.98, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.67 с (3H, CH_3), 0.98 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 1.07 с (3H, CH_3), 1.57 с (3H, CH_3), 2.50–2.54 м (3H, CH , CH_2), 4.15 д.д (1H, CH_2O , J 6.6, 10.5 Гц), 4.22 д.д (1H, CH_2O , J 5.7, 10.5 Гц), 4.73–4.79 м (1H, H^3), 4.81 д.д (1H, H^{16} , J 5.1, 6.1 Гц), 5.43 д (1H, H^6 , J 5.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 11.63 (CH_3), 13.91 (CH_3), 16.38 (CH_3), 19.28 (CH_3), 20.98 (C^{11}), 23.00 (C^{23}), 27.24 (C^2), 30.32 (C^{24}), 31.18 (C^8), 31.89 (C^{25}), 32.17 (C^7), 34.11 (C^{15}), 36.66 (C^{10}), 36.75 (C^1), 37.44 (C^4), 39.42 (C^{12}), 43.26 (C^{13}), 49.90 (C^9), 54.93 (C^{14}), 64.15 (C^{17}), 72.58 (C^{26}), 78.62 (C^3), 84.35 (C^{16}), 103.55 (CF_3), 104.25 (C^{20}), 123.53 (C^6), 138.54 (C^5), 150.97 (C^{22}), 157.14 ($\text{O}=\text{OCF}_3$).

Синтез енона 6 из эфира 11. К суспензии 0.17 г (0.79 ммоль) РСС в 7 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавляли 0.24 г (0.39 ммоль) диэфира **11** в 3 мл CH_2Cl_2 , через 4 ч (контроль по ТСХ) реакционную массу отфильтровывали от неорганического осадка, промывали CH_2Cl_2 , фильтрат концентрировали. Сырой диэфир **12** растворяли в 10 мл ТГФ– H_2O (5:1), добавляли 0.13 г (2.34 ммоль) раствора КОН в 1 мл воды и кипятили 1 ч. ТГФ упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенными растворами NH_4Cl и NaCl , сушили Na_2SO_4 . После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1) выделяли 0.075 г (60%) енона **6**.

3 β -Гидрокси-16,17-эпокси-5-прегнен-20-он (13). К суспензии 0.40 г (1.12 ммоль) енона **10** в 15 мл MeOH добавляли 0.84 мл (3.36 ммоль) 4 н раствора NaOH , затем при 0°C добавляли 1.72 мл (16.83 ммоль) 30%-ного раствора H_2O_2 и перемешивали при этой температуре 15 мин, затем выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор Na_2SO_3 , MeOH упаривали. Продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали последовательно насыщенными растворами NH_4Cl и NaCl , сушили Na_2SO_4 . После концентрирования реакционной смеси в вакууме

остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2). Выход 0.36 г (86%). R_f 0.26 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3), т.пл. 188°C , $[\alpha]_D^{20} +1.5^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415 (ОН), 1724 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.01 с (3H, CH_3), 1.03 с (3H, CH_3), 2.02 с (3H, CH_3CO), 3.45–3.55 м (1H, H^3), 3.67 с (1H, H^{16}), 5.32 д (1H, H^6 , J 4.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.08 (C^{18}), 19.22 (C^{19}), 20.33 (C^{11}), 25.06 (C^{21}), 25.89 (C^2), 29.61 (C^8), 31.26 (C^7), 31.33 (C^{15}), 31.43 (C^{12}), 36.57 (C^1), 37.03 (C^{10}), 41.41 (C^4), 42.09 (C^{13}), 45.43 (C^9), 50.19 (C^{14}), 60.43 (C^{16}), 70.92 (C^{17}), 71.43 (C^3), 141.41 (C^5), 120.83 (C^6), 204.92 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 76.19; Н 9.27. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76.33; Н 9.15.

2-(16,17-Эпокси-3 β ,20-дигидрокси-прегн-5-ен-20-ил)-1,3-дитиан (5). К раствору 0.15 г (1.25 ммоль) 1,3-дитиана в 7 мл ТГФ добавляли 1.41 мл (1.41 ммоль) 1.02 н раствора BuLi при -40°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при -30°C 2 ч, затем при той же температуре добавляли 0.13 г (0.39 ммоль) раствора эпоксида **13** в 2 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при -30°C , затем 20 мин при 0°C , массу разлагали добавлением насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали насыщенными растворами NH_4Cl и NaCl , сушили Na_2SO_4 . После упаривания растворителя в вакууме очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Выход 0.12 г (70%). R_f 0.20 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). $[\alpha]_D^{20} -14.8^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.98 с (3H, CH_3), 1.01 с (3H, CH_3), 1.52 с (3H, CH_3), 2.50–3.00 м (4H, CH_2S), 3.40 с (1H, H^{16}), 3.45–3.60 м (1H, H^3), 4.25 с (1H, H^{22}), 5.35 д (1H, H^6 , J 4.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 16.92 (C^{18}), 19.19 (C^{19}), 20.66 (C^{11}), 25.62 (CH_2), 26.64 (CH_2S), 26.76 (C^{21}), 29.97 (C^8), 30.16 (C^7), 30.24 (C^2), 31.35 (C^{12}), 31.44 (C^{15}), 33.33 (C^{10}), 36.50 (C^1), 37.01 (C^4), 42.49 (C^{13}), 46.59 (C^{14}), 49.95 (C^9), 57.77 (C^{16}), 58.37 (C^{22}), 60.32 (C^{17}), 71.44 (C^3), 75.17 (C^{20}), 121.09 (C^6), 140.87 (C^5). Найдено, %: С 66.67; Н 8.59; S 14.14. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 66.62; Н 8.50; S 14.23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из диосгенина **4**, осуществлен синтез 16,17-эпокси-20-дитиана **5**, перспективного синто-на для получения агликона OSW-1 и его аналогов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных цикло-пентаноидов, гетероциклов, эптоилонов и анало-гов», № 122031400261-4 госзадания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-4870>

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

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта ин-тересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Marciani D., Press J.B., Reynolds R.C., Pathak A.K., Pathak V., Gundy L.E., Farmer J.T., Koratich M.S., May R.D. *Vaccines*. **2000**, *18*, 3141–3151. doi 10.1016/S0264-410X(00)00118-3
- Marciani D., Reynolds R.C., Pathak A.K., Pathak V., Finley-Woodman K., May R.D. *Vaccines*. **2003**, *21*, 3961–3971. doi 10.1016/s0264-410x(03)00298-6
- Al-Habori M., Raman A. *Phytother. Res.* **1998**, *12*, 233–242. doi 10.1002/(SICI)1099-1573(199806)12:4<233::AID-PTR294>3.0.CO;2-V
- Jayatilake G.S., Freeberg D.R., Liu Z., Richheimer S.L., Blake M.E., Bailey D.T., Haridas V., Guterman J.U. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 779–783. doi 10.1021/np020400v
- Hostettmann K., Marston A. *Saponins*. New York: Cambridge University, **1995**, 76–96.
- Kubo S., Mimaki Y., Terao M., Sashida Y., Nikaida T., Ohmato T. *Phytochemistry*. **1992**, *31*, 3969–3973. doi 10.1016/S0031-9422(00)97565-4
- Mimaki Y., Kuroda M., Kameyama, A., Sashida Y., Hirano T., Maekawa R., Wada T., Sugita K., Beutler A.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 633–636. doi 10.1016/S0960-894X(97)00071-1
- Zhang Y., Fang F., Fan K., Zhang Y., Zhang J., Guo H., Yu P., Ma J. *Oncol. Rep.* **2017**, *37*, 3509–3519. doi 10.3892/or.2017.5582
- Kongkathip B., Kongkathip N., Rujirawanich J. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2248–2255. doi 10.1080/00397911.2014.891747
- Guo C.X., Fuchs P.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1099–1102. doi 10.1016/S0040-4039(97)10814-0
- Yu W.S., Jin Z.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3369–3370. doi 10.1021/ja004098t
- Fernandez-Herrera M.A., Sandoval-Ramires J., Meza-Reyes S., Montiel-Smith S. *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, *53*, 126–130. doi 10.29356/jmcs.v53i3.993
- Xue J., Liu P., Pan Y., Guo Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 157–161. doi 10.1021/jo7018812
- Tang Y., Li N., Duan J., Weiwei T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5480–5514. doi 10.1021/cr300072s
- Kaori S., Tomoya T., Masato H., Rika Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6318–6321. doi 10.1021/ol503044j
- Jiang B., Shi H., Tian W., Zhou W. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 469–476. doi 10.1016/j.tet.2007.11.028
- Rincon S., Rosa E.R., Sandoval-Ramirez S., Meza-Reyes S., Montiel-Smith S., Fernandez M.A., Farfan N., Santillan R. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 2594–2602. doi 10.1016/j.tet.2005.12.036
- Rosado-Abon A., de Dios-Bravo G., Rodriguez-Sotres R., Iglesias-Arteaga M.A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *134*, 45–50. doi 10.1016/j.jsbmb.2012.10.007
- Mićović I.V., Ivanović M.D., Piatak D.M. *Synthesis*. **1990**, *7*, 591–592. doi 10.1055/s-1990-26951
- Singh R.P., Kant R., Singh K., Sharma S., Sethi A. *J. Mol. Struct.* **2015**, *1095*, 125–134. doi 10.1016/j.molstruc.2015.04.018
- Xu F.F., Li H.P., Wang M.Ch., Ma H.Y., Zhao M.X., Ding K. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1710–1714.
- Shingate B.B., Hazra B.G., Pore V.S., Gonnade R.G., Bhadbhade M.M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *63*, 5622–5635. doi 10.1016/j.tet.2007.04.014
- Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**, 542.

Synthesis of 2-(16,17-Epoxy-3 β ,20-dihydroxypregn-5-en-20-yl)-1,3-dithiane

Z. R. Valiullina*, L. S. Khasanova, and M. S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, prosp. Oktyabrya 69, Ufa, 450054 Russia

**e-mail: valiullina.zulya@mail.ru*

Received March 10, 2022; revised March 26, 2022; accepted March 28, 2022

The synthesis of 3 β ,20-dihydroxy-5-pregnene-16,17-epoxy-20-dithian, a new promising synthon for obtaining of OSW-1 aglycone and its analogues, was carried out from diosgenin. In an alternative approach, a “low-temperature” version of the decyclization of the F-ring of diosgenin by the action of the Et₃SiOTf–(CF₃CO)₂O–CH₂Cl₂ system was implemented to form pseudodiosgenin bis-trifluoroacetate, followed by transformation into a key block.

Keywords: OSW-1, steroids, glycosides, diosgenin, 1,3-dithiane, epoxidation

Посвящается светлой памяти известного уролога Сохраба Гусейнгулу оглы Мамедова

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АМИНОМЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ 1-(БЕНЗИЛСУЛЬФАНИЛ)ОКТАН-2-ОЛА

© 2023 г. Э. Г. Мамедбейли^{a,*}, И. А. Джафаров^b, А. Д. Астанова^b,
А. Г. Шахмамедова^c, А. Г. Габибова^c

^a Институт нефтехимических процессов НАН Азербайджана, Азербайджан, 1025 Баку, просп. Ходжалы, 30

^b Азербайджанский государственный педагогический университет,
Азербайджан, 1000 Баку, ул. У. Гаджибекова, 68

^c Азербайджанский государственный университет нефти и промышленности,
Азербайджан, 1010 Баку, просп. Азадлыг, 20

*e-mail: elder_mamedbayli@mail.ru

Поступила в редакцию 02.03.2022 г.

После доработки 15.03.2022 г.

Принята к публикации 18.03.2022 г.

Осуществлен синтез ранее неизвестного серосодержащего спирта – 1-(бензилсульфанил)октан-2-ола с выходом 65%. Далее на основе полученного спирта, формальдегида и алифатических (диэтил-, дибутил-, дипропил-, дипентил-, дигексилламин) или гетероциклических (пиперидин, морфолин, гексаметиленмин) аминов по конденсации Манниха получены новые 2-аминометоксипроизводные 1-(бензилсульфанил)октан-2-ола. Выход целевых продуктов составил 68–75%. Определены физико-химические характеристики синтезированных соединений. Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. Полученные продукты представляют собой бесцветные жидкости с характерным запахом, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в органических растворителях. Синтезированные соединения были испытаны на противомикробную активность в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Противомикробную активность веществ изучали методом серийных разведений. Полученные результаты показали, что испытанные соединения проявляют более выраженную антипротивомикробную активность, чем применяемые в медицинской практике спирт, карболовая кислота (фенол), риванол, нитрофунгин, фурацилин и хлорамин. Синтезированные соединения также испытаны в качестве антимикробных присадок к маслам и установлено, что они эффективно подавляют жизнедеятельность микроорганизмов (*Aspergillus niger*, *Candida tropicalis*, *Mycobacterium lacticola*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Ключевые слова: алифатические амины, гетероциклические амины, основания Манниха, биологическая активность, антимикробные присадки

DOI: 10.31857/S051474922301007X, **EDN:** PFYINO

ВВЕДЕНИЕ

Основания Манниха, содержащие различные функциональные группы и гетероатомы, такие как сера, азот, в частности аминометильные производные алкил(арил)сульфанилалканов, играют важную роль в органической химии, включая для

исследования прикладного характера. Они широко используются в качестве биологически активных веществ и медицинских препаратов, а также в качестве добавок для улучшения качества масел и топлив [1–3]. Задача целенаправленного синтеза указанных соединений является весьма акту-

ола **12–19** по схеме 2. Выход полученных соединений составил 75–68%.

Полученные продукты представляют собой бесцветные жидкости с характерным запахом, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в органических растворителях (этанол, ацетон, толуол, CH_2Cl_2 , CCl_4 , CHCl_3 и др.).

Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии. Индивидуальность исходных и синтезированных соединений, а также состав реакционных смесей контролировали методом ГЖХ.

В ИК спектре соединения **3** наблюдается широкая полоса поглощения в области 3630 см^{-1} , характерная для валентных колебаний гидроксильной группы (ν_{OH}) вторичного (серосодержащего) спирта **3**, которая отсутствует в соответствующих спектрах соединений **12–19**. В ИК спектрах соединений **3**, **12–19** присутствуют полосы поглощения $2915\text{--}2895$ и $2850\text{--}2830\text{ см}^{-1}$, характерные для колебаний связи C–H групп CH_3 и CH_2 , соответственно. Валентные колебания связей C–C бензольного кольца соединений **12–19** дают полосы умеренной интенсивности при $1610\text{--}1590$ и $1500\text{--}1400\text{ см}^{-1}$. Колебания ν_{CH} бензольного ядра проявляются в виде полос средней интенсивности в области $3100\text{--}3050\text{ см}^{-1}$. В спектрах этих соединений имеются интенсивные полосы неплоских деформационных колебаний $\delta_{\text{C-H}}$ в области $700\text{--}650\text{ см}^{-1}$. Валентные колебания $\nu_{\text{C-O}}$ проявляются в области $1100\text{--}1050\text{ см}^{-1}$ в виде интенсивной полосы, а колебания связи C–N в области $1250\text{--}1200\text{ см}^{-1}$ в виде полосы средней интенсивности. В ИК спектрах соединений **12–19** обнаружены полосы поглощения в области $735\text{--}730\text{ см}^{-1}$, характерные для валентных колебаний связи C–S.

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **12–19** также подтверждают структуру и строение синтезированных соединений. Сигнал протонов гидроксильной группы (ОН) исходного серосодержащего вторичного спирта **3**, проявляющийся в виде уширенного синглета в области 2.7 м.д., в спектрах соединений **12–19** не обнаружен, вместо него наблюдается сигнал в виде дублетов в области δ 4.25 м.д.,

который относится к протонам OCH_2N фрагмента. Этим подтверждается, что в реакции аминотетирования участвует водород гидроксильной (ОН) группы. Протоны бензольного кольца (C_6H_5) дают мультиплетные сигналы в области δ 7.30–7.34 м.д. В масс-спектрах соединений **3** и **12–19** отмечены соответствующие молекулярные ионы, а также продукты их фрагментации.

Синтезированные аминотетоксипроизводные 1-(бензилсульфанил)октан-2-ола были испытаны в качестве противомикробных веществ в отношении патогенных микроорганизмов. Противомикробную активность изучали методом серийных разведений. В качестве тест-культур использовали грамположительные (кишечная и синегнойная палочки), грамположительные (золотистый стафилококк), спорообразующие бактерии (антракоид) и дрожжеподобные грибы (род *Candida*).

Результаты изучения противомикробной активности показывают, что испытуемые соединения проявляют более выраженную антимикробную активность, чем применяемые в медицинской практике этанол, карболовая кислота, риванол, нитрофунгин. Сравнительные исследования показали, что соединения, содержащие циклические аминокислоты, обладают более выраженными противомикробными свойствами, чем соединения, содержащие алифатические аминокислоты. Испытанные соединения рекомендованы в качестве противомикробных веществ.

Соединения **12–19** были также испытаны в качестве антимикробных присадок. Испытание проводилось в масле «М–11» (ГОСТ 9025-74 и 9052-75). В качестве тест-культур были использованы культуры грибов (*Aspergillus niger*, *Candida tropicalis*) и бактерий (*Mycobacterium lacticola*, *Pseudomonas aeruginosa*). Установлено, что испытуемые соединения **12–19** обладают бактерицидными и фунгицидными свойствами и эффективно подавляют рост микроорганизмов в масле «М–11» в концентрациях 0.25–0.5%. При этом соединения **16–19** проявляют более высокую активность, чем соединения **12–15** и промышленная присадка 8-оксихинолин, взятая в качестве эталона. Соединения **12–15** и препарат сравнения близки по активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений сняты на приборах «Spektrum BX» и «Bruker» фирмы «ALPHA IR FURYE» (Германия) в области 4000–400 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре «Bruker» AM-300 (Германия) при частоте 300 МГц в растворителе C₆D₆, внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре VG-7070E (ионизирующее напряжение – 70 эВ). Чистоту продуктов реакции определяли по температуре кипения, данным элементного анализа и ГЖХ. Элементный анализ осуществлен на приборе фирмы «CARLO ERBA» модель – ЕА 1108 (Италия). ГЖХ анализ проводили на хроматографе ЛХМ-8 МД (Россия), стальная колонка (300×3 мм) с 5%-ным полиэтиленгликоль-сукцинатом на динохроме П, газ-носитель – гелий (40 см³/мин), детектор катарометр, температура колонки 150°C, испарителя – 230°C. Показатель преломления (n_D^{20}) определен на рефрактометре марки «АВВЕМАТ» 350/500 (Германия), удельный вес (d_4^{20}) – пикнометрическим методом [12].

Для синтеза аминопроизводных использовали реактивный бензилмеркаптан (**1**), формальдегид и коммерчески доступные вторичные амины: диэтиламин (**4**), дипропиламин (**5**), дибутиламин (**6**), дипентиламин (**7**), дигексиламин (**8**), пиперидин (**9**), морфолин (**10**), гексаметиленимин (**11**). Перед использованием исходные компоненты перегоняли. В качестве растворителя брали бензол, который очищали и сушили по методу [13]. Параформ использовали в виде реактивного порошка, который деполимеризуется при нагревании.

Противомикробную активность изучали методом серийных разведений в отношении различных микроорганизмов. В качестве питательной среды использовали мясопептонный агар, рН 7.2–7.4, для бактерий и среду Сабуро для грибов. Степень разведения соединений составляла 1:100, 1:200, 1:400 и 1:800 соответственно. Высевы делали через 5, 15, 30, 45, 60 мин (время экспозиции). Для сравнения были исследованы в тех же разведениях контрольный препарат (этанол) и препараты сравнения (риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин).

Влияние соединений **12–19** в качестве антимикробных присадок к маслу «М-11» изучали с при-

менением их растворов в масле с концентрацией 0.25–0.5%. Антимикробные свойства определяли в термовлагокамере по ГОСТ 9025–74 и 9052–75, а также методом Лунки при температуре 28–30°C в течение 2–3 сут. В качестве тест-организмов использовали культуры грибов (*Aspergillus niger*, *Candida tropicalis*) и бактерий (*Mucobacterium lacticola*, *Pseudomonas aeruginosa*).

1-(Бензилсульфанил)октан-2-ол (3). К смеси 31 г (0.25 моль) бензилмеркаптана (**1**) и 10 г (0.25 моль) NaOH в 15 мл воды (40%-ный раствор) при 50°C и энергичном перемешивании по каплям добавляли 52.3 г (0.25 моль) 1-бромоктан-2-ола (**2**). Перемешивали при 50–60°C в течение 3–4 ч. После охлаждения к смеси прибавляли 30 мл бензола, водный слой отделяли, органический слой промывали водой до нейтральной реакции, сушили на MgSO₄. После отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме. Выход 41.02 г (65%), т.кип. 162–164°C (1 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5352, d_4^{20} 1.0156, MR_D 77.40 (выч. 77.62). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3630 (ОН), 2915 (CH₃), 2850 (CH₂), 3070 (СН бензольного кольца), 1590 (C=C_{аром}), 1050 (C–O), 700 (C–S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.90 т (3H, C⁸H₃, J 7.3 Гц), 1.35–1.45 м (10H, C^{3–7}H₂), 2.50 т (2H, SC¹H₂, J 2.4 Гц), 2.80 с (1H, ОН), 3.70 т (1H, ОС²H, J 3.6 Гц), 3.90 с (2H, PhCH₂), 7.30–7.36 м (5H, C₆H₅). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 253 (11) [M + H]⁺, 252 (15) [M]⁺, 235 (100) [M – ОН]⁺, 221 (3) [M – ОН – CH₂]⁺, 177 (72) [C₁₁H₁₃S]⁺, 129 (19) [M – C₈H₉ – H₂O]⁺, 122 (6) [C₇H₆S]⁺, 95 (50) [PhCH₂]⁺, 89 (15), 82 (51). Найдено, %: С 71.15; Н 9.51; S 12.61. C₁₅H₂₄OS. Вычислено, %: С 71.37; Н 9.58; S 12.70. M 252.42.

2-Аминометоксипроизводные 1-(бензилсульфанил)октан-2-ола 12–19 (общая методика). К раствору 0.02 моль спирта **3** и 0.02 моль формальдегида (получается из параформа в ходе реакции) в 30 мл сухого бензола прибавляли по каплям при 20–22°C и перемешивании 0.02 моль свежеперегнанного амина **4–11**. Перемешивали 1 ч при той же температуре, затем 3–4 ч при 45–50°C. После отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме.

1-(Бензилсульфанил)-2-(N,N-диэтиламинометокси)октан (12) получен из 5.05 г (0.02 моль) соединения **3**, 0.6 г (0.02 моль) параформа и 1.46 г (0.02 моль) диэтиламина (**4**). Выход 4.6 г (68%), т.кип. 178–180°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5112, d_4^{20}

0.9658. M_{RD} 104.74 (выч. 104.84). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3070 ($\text{C-H}_{\text{аром}}$), 2900 (CH_3), 2840 (CH_2), 1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1200 (C-N), 1100 (C-O), 735 (C-S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.94–1.05 м (9H, $\text{C}^{8,10,10'}\text{H}_3$), 1.34–1.45 м (10H, C^{3-7}H_2), 2.65–2.95 м (6H, SC^1H_2 , $\text{NC}^{9,9'}\text{H}_2$), 3.29–3.51 м (1H, OC^2H), 4.20 с (2H, OCH_2N), 3.80 с (2H, PhCH_2), 7.30–7.40 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 (15) $[M + \text{H}]^+$, 337 (7) $[M]^+$, 320 (9) $[M - \text{OH}]^+$, 319 (11) $[M - \text{H}_2\text{O}]^+$, 265 (12) $[M - \text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 248 (13) $[M - \text{C}_5\text{H}_{11} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 223 (72) $[M - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{S}]^+$, 199 (51) $[M - \text{C}_8\text{H}_{10}\text{S}]^+$, 123 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{S}]^+$, 91 (36) $[\text{PhCH}_2]^+$, (72) (6) $[\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$. Найдено, %: C 70.95; H 10.37; N 4.11; S 9.41. $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 71.16; H 10.45, N 4.11; S 9.41. M 337.57.

1-(Бензилсульфанил)-2-(*N,N*-дипропил-аминометокси)октан (13) получен из 5.05 г (0.02 моль) соединения **3**, 0.6 г (0.02 моль) параформа и 2.02 г (0.02 моль) дипропиламина (**5**). Выход 5.05 г (69%), т.кип. 182–184°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5098, d_4^{20} 0.9592. M_{RD} 113.96 (выч. 114.13). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3060 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2910 (CH_3), 2840 (CH_2), 1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1210 (C-N), 110 (C-O), 735 (C-S). Спектры ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.95–1.05 м (9H, $\text{C}^{8,11,11'}\text{H}_3$), 1.34–1.44 м (14H, $\text{C}^{3-7,10,10'}\text{H}_2$), 2.65–2.95 м (6H, $\text{NC}^{9,9'}\text{H}_2$, SC^1H_2), 3.40 т (OC^2H , J 3.5 Гц), 3.80 с (2H, PhCH_2), 4.20 д.д (2H, OCH_2N , J 1.1, 2.2 Гц), 7.30–7.35 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 366 (10) $[M + \text{H}]^+$, 365 (15) $[M]^+$, 348 (9) $[M - \text{OH}]^+$, 347 (11) $[M - \text{H}_2\text{O}]^+$, 334 (21) $[M - \text{OH} - \text{CH}_2]^+$, 292 (27) $[M - \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}]^+$, 251 (100) $[M - \text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}]^+$, 246 (50) $[M - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}]^+$, 205 (7) $[M - \text{C}_8\text{H}_{16}\text{OS}]^+$, 114 $[\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}]^+$, 107 (13) $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$, 91 (53) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]^+$, 75 (31) $[\text{C}_3\text{H}_7\text{S}]^+$. Найдено, %: C 72.08; H 10.68; N 3.80; S 8.72. $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 72.27; H 10.7; N 3.83; S 8.77. M 365.62.

1-(Бензилсульфанил)-2-(*N,N*-дибутиламино-метокси)октан (14) получен из 5.05 г (0.02 моль) соединения **3**, 0.6 г (0.02 моль) параформа и 2.58 г (0.02 моль) дибутиламина (**6**). Выход 5.9 г (75%), т.кип. 190–192°C (1 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4976, d_4^{20} 0.9374. M_{RD} 123.41 (выч. 123.39). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3060 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2910 (CH_3), 2850 (CH_2), 1585 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1200 (C-N), 1050 (C-O), 735 (C-S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.92 т (9H, $\text{C}^{8,12,12'}\text{H}_3$, J 7.1 Гц), 1.32–1.44 м (18H, $\text{C}^{10,10',11,11',3-7}\text{H}_2$), 2.65–2.95 м (6H, $\text{NC}^{9,9'}\text{H}_2$, SC^1H_2), 3.40 т (1H, OC^2H , J

3.6 Гц), 3.80 с (2H, PhCH_2), 4.20 д.д (2H, OCH_2N , J 1.2, 2.2 Гц), 7.30–7.35 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 (8) $[M + 1]^+$, 393 (10) $[M]^+$, 375 (27) $[M - \text{H}_2\text{O}]^+$, 361 (15) $[M - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_2]^+$, 272 (12) $[M - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}]^+$, 267 (100) $[M - \text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}]^+$, 97 (30), 96 (72), 80 (15). Найдено, %: C 73.01; H 10.93; N 3.51, S 8.05. $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 73.22; H 11.01; N 3.56; S 8.14. M 393.68.

1-(Бензилсульфанил)-2-(*N,N*-дипентиламинометокси)октан (15) получен из 5.05 г (0.02 моль) соединения **3**, 0.6 г (0.02 моль) параформа и 3.15 г (0.02 моль) дипентиламина (**7**). Выход 6.24 г (74%), т.кип. 192–193°C (1 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4972, d_4^{20} 0.9313. M_{RD} 132.55 (выч. 132.71). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3060 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2915 (CH_3), 2849 (CH_2), 1586 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1200 (C-N), 1050 (C-O), 730 (C-S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.91 т (9H, $\text{C}^{8,13,13'}\text{H}_3$, J 7.2 Гц), 1.30–1.44 м (22H, $\text{C}^{10,10',11,11',12,12',3-7}\text{H}_2$), 2.65–2.91 м (6H, $\text{NC}^{9,9'}\text{H}_2$, SC^1H_2), 3.40 т (1H, OC^2H , J 3.5 Гц), 3.81 с (2H, PhCH_2), 4.20 д.д (2H, OCH_2N , J 1.1, 2.2 Гц), 7.30–7.35 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 422 (14) $[M + 1]^+$, 421 (12) $[M]^+$, 404 (100) $[M - \text{OH}]^+$, 390 (4) $[M - \text{OH} - \text{CH}_2]^+$, 337 (18) $[M - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 296 (27) $[M - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}]^+$, 266 (14) $[M - \text{C}_8\text{H}_{16}\text{OS}]^+$, 170 (50) $[\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}]^+$, 114 (70) $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}]^+$, 58 (60) $[\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}]^+$, 44 (18) $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$. Найдено, %: C 73.84; H 11.17; N 3.29; S 7.54. $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 74.05; H 11.23; N 3.32; S 7.60. M 421.73.

1-(Бензилсульфанил)-2-(*N,N*-дигексиламинометокси)октан (16) получен из 5.05 г (0.02 моль) соединения **3**, 0.6 г (0.02 моль) параформа и 3.7 г (0.02 моль) дигексиламина (**8**). Выход 6.84 г (76%), т.кип. 194–196°C (1 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4968, d_4^{20} 0.9275. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3060 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2915 (CH_3), 2850 (CH_2), 1585 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1200 (C-N), 1050 (C-O), 735 (C-S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.91 т (9H, $\text{C}^{8,14,14'}\text{H}_3$, J 17.2 Гц), 1.30–1.46 м (26H, $\text{C}^{3-7,10-13,10'-13'}\text{H}_2$), 2.65–2.91 м (6H, $\text{NC}^{9,9'}\text{H}_2$, SC^1H_2), 3.40 т (1H, OC^2H , J 3.6 Гц), 3.70 с (2H, PhCH_2), 4.20 д.д (2H, OCH_2N , J 1.2, 2.2 Гц), 7.30–7.35 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 450 (14) $[M + \text{H}]^+$, 449 (18) $[M]^+$, 431 (9) $[M - \text{H}_2\text{O}]^+$, 418 (13) $[M - \text{OH} - \text{CH}_2]^+$, 351 (7) $[M - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}]^+$, 263 (8) $[M - \text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}]^+$, 326 (100) $[M - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}]^+$, 154 (30), 107 (13) $[\text{C}_8\text{H}_{11}]^+$, 58 (60) $[\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}]^+$, 44 (12) $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$. Найдено, %: C 74.56; H 11.36; N 3.08; S

7.06. $C_{28}H_{51}NOS$. Вычислено, %: С 74.77; Н 11.45; N 3.11; S 7.13. *M* 449.78.

1-[Бензилсульфанил]-2-пиперидинометоксиоктан (17) получен из 5.05 г (0.02 моль) соединения **3**, 0.6 г параформа и 1.7 г (0.02 моль) пиперидина (**9**). Выход 4.9 г (70%), т.кип. 184–186°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5244, d_4^{20} 0.9962, MR_D 107.44 (выч. 107.46). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3055 ($CH_{аром}$), 2900 (CH_3), 2895 (CH_2), 1585 ($CH_{аром}$), 1250 (C–N), 1050 (C–O), 650 (C–S). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.91 т (3H, C^8H_3 , J 7.2 Гц), 1.22–1.46 м (10H, $C^{3-7}H_2$), 1.14–1.62 м (6H, $3CH_{2цикл}$), 2.45–2.90 м (6H, SCH_2 , $2NCH_2$), 3.35 т (1H, OCH , J 3.6 Гц), 3.80 с (2H, $PhCH_2$), 4.20 д.д (2H, OCH_2N , J 1.2, 2.2 Гц), 7.30–7.36 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 350 (8) $[M + H]^+$, 349 (10) $[M]^+$, 331 (9) $[M - H_2O]^+$, 318 (27) $[M - HO - CH_2]^+$, 266 (6) $[M - C_5H_9N]^+$, 246 (70) $[M - C_5H_{11}N - H_2O]^+$, 226 (100) $[M - C_7H_7S]^+$, 223 (51) $[M - C_7H_{12}NO]^+$, 193 (5) $[C_{12}H_{17}S]^+$, 91 (78) $[PhCH_2]^+$, 75 (60) $[C_3H_7S]^+$. Найдено, %: С 71.94; Н 10.02; N 3.98; S 9.08. $C_{21}H_{35}NOS$. Вычислено, %: С 72.15; Н 10.09; N 4.01; S 9.17. *M* 349.58.

1-[Бензилсульфанил]-2-морфолинометоксиоктан (18) получен из 5.05 г (0.02 моль) соединения **3**, 0.6 г параформа и 1.74 г (0.02 моль) морфолина (**10**). Выход 5.52 г (74%), т.кип. 188–190°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5246, d_4^{20} 1.0282, MR_D 104.71 (выч. 104.68). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3060 ($CH_{аром}$), 2900 (CH_3), 2840 (CH_2), 1600, 1500 ($C=C_{аром}$), 1250 (C–N), 1100 (C–O), 750 (C–S). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.95 т (3H, C^8H_3 , J 7.2 Гц), 1.20–1.48 м (10H, $C^{3-7}H_2$), 2.35–2.60 м (2H, SCH_2), 2.90–3.10 м (8H, $2OCH_{2цикл}$, $2NCH_{2цикл}$), 3.35 т (1H, OCH , J 3.5 Гц), 3.80 с (2H, $PhCH_2$), 4.20 д.д (2H, OCH_2N , J 1.2, 2.2 Гц), 7.30–7.35 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 352 (10) $[M + H]^+$, 351 (18) $[M]^+$, 333 (13) $[M - H_2O]^+$, 319 (21) $[M - H_2O - CH_2]^+$, 265 (27) $[M - C_4H_8NO]^+$, 246 (53) $[M - C_4H_9NO - H_2O]^+$, 228 (18) $[M - C_7H_7S]^+$, 198 (71) $[M - C_8H_9OS]^+$, 193 (15) $[C_{12}H_{17}S]^+$, 100 (100) $[C_5H_{10}NO]^+$, 91 (40) $[C_6H_5N]^+$, 75 (46) $[C_3H_7S]^+$, 57 (35) $[C_2H_3NO]^+$. Найдено, %: С 68.12; Н 9.38; N 3.94; S 9.03. $C_{20}H_{33}NO_2S$. Вычислено, % С 68.33; Н 9.46; N 3.98; S 9.12. *M* 351.56.

1-[Бензилсульфанил]-2-гексаметилениминометоксиоктан (19) получен из 5.05 г (0.02 моль) соединения **3**, 0.6 г (0.02 моль) параформа и 1.98 г

(0.02 моль) гексаметиленимины (**11**). Выход 5.52 г (72%), т.кип. 186–188°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5242, d_4^{20} 0.9916, MR_D 111.98 (выч. 112.11). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3050 ($CH_{аром}$), 2895 (CH_3), 2830 (CH_2), 1600, 1500 ($C=C_{аром}$), 1200 (C–N), 1050 (C–O), 735 (C–S). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.95 т (3H, C^8H_3 , J 7.3 Гц), 1.19–1.60 м (10H, $C^{3-7}H_2$), 1.47–1.77 м (8H, $4CH_{2цикл}$), 2.45–2.85 м (6H, SC^1H_2 , $2NCH_{2цикл}$), 3.50 т (1H, OC^2H , J 3.6 Гц), 3.80 с (2H, $PhCH_2$), 4.20 д.д (2H, OCH_2N , J 1.2, 2.2 Гц), 7.30–7.35 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 364 (10) $[M + H]^+$, 363 (13) $[M]^+$, 345 (6) $[M - H_2O]^+$, 331 (14) $[M - H_2O - CH_2]^+$, 272 (13) $[M - C_6H_5N]^+$, 258 (7) $[M - C_4H_9NO - H_2O]^+$, 255 (17) $[M - C_6H_6NO]^+$, 235 (51) $[M - C_{17}H_{14}NO]^+$, 225 (8) $[M - C_8H_{10}S]^+$, 138 (72) $[C_5H_{10}S]^+$, 128 (56) $[C_7H_{14}NO]^+$, 122 (100) $[C_7H_6S]^+$, 91 (6) $[C_6H_5N]^+$. Найдено, %: С 72.46; Н 10.18; N 3.82; S 8.73. $C_{22}H_{37}NOS$. Вычислено, %: С 72.67; Н 10.26; N 3.85; S 8.82. *M* 363.61.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования синтезированы и охарактеризованы новые аминотоксипроизводные 1-(бензилсульфанил)октан-2-ола. Синтезированные соединения обладают бактерицидными, фунгицидными и потивомикробными свойствами и эффективно подавляют рост микроорганизмов в масле «М-11», а также проявляют более выраженную противомикробную активность в отношении патогенных микробов, чем этанол, карболовая кислота фурацилин, риванол и др.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность своим коллегам (за помощь в проведении экспериментов), сотрудникам аналитической лаборатории (за исследование физико-химических свойств синтезированных соединений), сотрудникам кафедры «Микробиология и иммунология» Азербайджанского медицинского университета и сотрудникам Института химии присадок НАНА (за изучение антимикробных свойств полученных соединений), а также отдельно благодарят рецензентов и редакцию (за помощь в редактировании и опубликовании статьи).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена на основании договора № 1/18 от 12 апреля 2018 г. о научно-техническом сотрудничестве.
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 1 2023

ском сотрудничестве между Институтом элементоорганических соединений имени академика А.Н. Несмеянова РАН и Институтом нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева НАН Азербайджана. Работа профинансирована из государственного бюджета Азербайджана.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мамедбейли Эльдар Гусейнгулу оглы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0642-6283>

Джафаров Иса Ага оглы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6727-0422>

Астанова Арзу Дагбеи кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4053-4846>

Шахмамедова Аида Гюляга кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8795-7758>

Габиева Алмаз Гудрат кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4166-8165>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кулиев А.М. *Химия и технология присадок к маслам и топливам*. Москва: Химия, **1972**.
- Мамедбейли Э.Г., Джафаров И.А., Рагимова С.К., Гаджиева Г.Э. *Процессы нефтехим. и нефтепереработки*. **2015**, 17, 139–144. [Mammadbayli E.H., Jafarov I.A., Rahimova S.K., Hajiyeva G.E. *Proc. Petrochem. Oil Refining*. **2015**, 17, 139–144.]
- Tramontini M., Angiobini L. *Tetrahedron*. **1990**, 46, 1791–1815. doi 10.1016.S0040-4020(01)89752-0
- Головач Н.М., Ткачук В.Н., Сукач В.А., Вовк М.Б. *ЖОрХ*. **2012**, 48, 1188–1195. [Golovach N.M., Tkachuk V.N., Sukach V.A., Vovk M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1187–1197.] doi 10.1134/S1070428012090060
- Климочкин Ю.Н., Юдашкин А.В., Жилкина Е.О., Ивлева Е.А., Моисеев И.К., Ошис Я.Ф. *ЖОрХ*. **2017**, 53, 959–964. [Klimochkin Yu.N., Yudashkin A.V., Zhilkina E.O., Ivleva E.A., Moiseev I.K., Oshis Ya.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 971–976.] doi 10.1134/S1070428017070028
- Мальцев О.В., Белецкая И.П., Злотин С.Г. *Усп. хим.* **2011**, 80, 1119–1165 [Maltsev O.V., Beletskaya I.P., Zlotin S.G. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, 80, 1067–1113.] doi 10.1070/RS2011v080n11ABEN004249
- Гулюкина Н.С., Макухин Н.Н., Белецкая И.П. *Усп. хим.* **2016**, 85, 667–695. [Gouliokina N.S., Makukhin N.N., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, 85, 667–695.] doi 10.1070/rcr4579
- Kasprzyk-Hordem B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4466–4503. doi 10.39/c000408c
- Мамедбейли Э.Г., Исмайлова С.В., Кочетков К.А., Гаджиева Г.Э., Ибрагимли С.И. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 1695–1702. [Mammadbayli E.H., Ismayilova S.V., Kochetkov K.A., Hajiyeva G.E., Ibrahimli S.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 53, 1695–1702.] doi 10.1134/S05-14749219110053
- Subramaniapillal S.G. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 467–482.
- Anu K., Saman B., Neha Sh., Sunil K., Vipin S. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, 2014, 1–27. doi 1155/2014/761030
- Храмкина М.Н. *Практикум по органическому синтезу*. Москва: Ленинградская типография, **1966**.
- Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. Москва: Мир, **1978**.

Dedicated to the blessed memory of the famous urologist Sohrab Huseingulu Oglu Mammedov

Synthesis and Properties of Aminomethoxy 1-(Benzylsulfanyl)octane-2-ol Derivatives

E. H. Mammadbayli^{a, *}, I. A. Jafarov^b, A. D. Astanova^b,
A. G. Shakhmammadova^c, and A. G. Habibova^c

^a Institute of Petrochemical Processes of the National Academy of Sciences of Azerbaijan,
prosp. Khojaly, 30, Baku, 1025 Azerbaijan

^b Azerbaijan State Pedagogical University, ul. U. Hajibekova, 68, Baku, 1000 Azerbaijan

^c Azerbaijan State University of Oil and Industry, prosp. Azadlyg, 20, Baku, 1010 Azerbaijan

*e-mail: elder_mamedbayli@mail.ru

Received March 2, 2022; revised March 15, 2022; accepted March 18, 2022

A previously unknown sulfur-containing alcohol, 1-(benzylsulfanyl)octane-2-ol, was synthesized in 65% yield. Further, on the basis of the obtained alcohol, formaldehyde, and aliphatic (diethyl-, dibutyl-, dipropyl-, dipentyl-, dihexylamine) or heterocyclic (piperidine, morpholine, hexamethyleneimine) amines, new representatives of 2-aminomethoxy derivatives of 1-(benzylsulfanyl)octane-2-ol were obtained by Mannich condensation. The yield of target products was 68–75%. The physicochemical data of the synthesized compounds were determined. The composition and structure of the obtained compounds were confirmed by elemental analysis, IR, ¹H NMR spectroscopy, and mass spectrometry. The resulting products are colorless liquids with a characteristic odor, insoluble in water, and readily soluble in organic solvents. The synthesized compounds were tested for antimicrobial activity against pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms. The antimicrobial activity of the substances was studied by the method of serial dilutions. The results obtained showed that the tested compounds exhibit more pronounced antimicrobial activity than alcohol, carbolic acid (phenol), rivanol, nitrofungin, furacillin and chloramine used in practice. The synthesized compounds have also been tested as antimicrobial additives to oils, and it has been found that they effectively suppress the vital activity of microorganisms.

Keywords: aliphatic amines, heterocyclic amines, Mannich bases, biological activity, antimicrobial additives

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ АЦЕТОФЕНОНОВ С КАРБАМАТНОЙ ФУНКЦИЕЙ

© 2023 г. А. В. Великородов^{a, b, *}, Э. Н. Кутлалиева^{a, b}, С. Б. Носачев^a, Е. А. Шустова^b

^a ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 1

^b ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2022 г.

После доработки 21.04.2022 г.

Принята к публикации 24.04.2022 г.

Ацилирование метил-*N*-фенил-, 2-(морфолин-4-ил)этилфенил-, 2-(пиридин-2-ил)этилфенилкарбаматов уксусным ангидридом в полифосфорной кислоте при 50–55°C в течение 3 ч протекает в *para*-положении к карбаматной группировке с образованием соответствующих ацетофенонов. Ацилирование в аналогичных условиях метил-2-(метоксифенил)карбамата происходит в *para*-положении к метоксильной группе с образованием метил-*N*-(5-ацетил-2-метоксифенил)карбамата. Взаимодействием *para*- и *орто*-ацетилзамещенных метил-*N*-фенилкарбамата с *N*-бромсукцинимидом, ацетатом меди(II) в присутствии ДМФА при 80°C и с хлоро- и бромоводородными кислотами в присутствии ДМСО в этилацетате при 30–33°C получены метил{4(2)-[(диметиламино)(оксо)ацетил]фенил}карбаматы и *N*-[4(2)-(2-бром-2-хлорацетил)-фенил]карбаматы. Конденсацией 2-морфолиноэтил[(пиридин-2-ил)этил]-*N*-(4-ацетилфенил)карбаматов с 4-метоксibenзальдегидом в присутствии метанольного раствора КОН синтезированы соответствующие халконы.

Ключевые слова: ароматические карбаматы, арил-1-этаноны, ацилирование, уксусный ангидрид, полифосфорная кислота, диметиламинооксоацетилфенилкарбаматы, 2-бром-2-хлорацетильные производные фенилкарбаматов, халконы

DOI: 10.31857/S0514749223010081, EDN: PFYQZU

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами изучены реакции аминирования, амидирования и ацетаминирования замещенных по бензольному кольцу ароматических карбаматов в полифосфорной кислоте (РРА) с использованием азидата натрия и нитроалканов [1]. В развитие этих исследований мы рассмотрели возможность использования РРА для получения арил-1-этанонов (ацетофенонов) с карбаматной функцией.

Ацетофеноны, благодаря присутствию в них ацильной группы, широко используют в синтезе различных классов органических соединений. Они могут подвергаться различным превращениям, приводящим к получению халконов [2, 3], функционализированных ацетофенонов [4–6] и разно-

образных гетероциклических соединений [2, 7–12]. Интерес к этим соединениям обусловлен тем, что в зависимости от природы применяемого реагента реакции могут протекать с участием карбонильной [13–15], метильной группы [2, 4, 5, 16] или обеих [17–19] функциональных групп. Полученные продукты первичного превращения ацильной группы могут подвергаться дальнейшим превращениям [20]. В этой связи разработка новых подходов к синтезу функционально замещенных ацетофенонов и изучение их последующих трансформаций представляется актуальной задачей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучены реакции ацилирования метил-*N*-фенил- (1), 2-(морфолин-4-ил)этилфенил- (2),

Схема 1

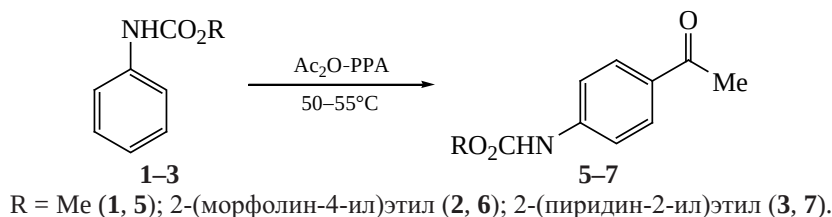
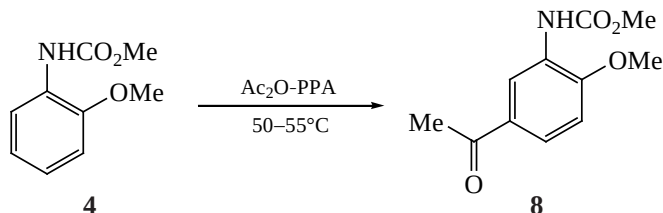


Схема 2



2-(пиридин-2-ил)этилфенил- (**3**) и метил 2-(метоксифенил)- (**4**) карбаматов уксусным ангидридом в PPA. Реакционную массу выдерживали при 50–55°C в течение 3 ч.

Установлено, что реакция ацилирования карбаматов **1–4** протекает регионаправленно. Карбаматы **1–3** ацилируются в *para*-положении к карбаматной группировке с образованием ацетофенонов **5–7** (схема 1), а в случае карбамата **4** реакция протекает в *para*-положении к метоксильной группе с образованием соединения **8** (схема 2).

Выделение продуктов ацилирования **6**, **7** осуществляли добавлением к реакционной массе ледяной воды, нейтрализацией кислоты аммиаком и последующей экстракцией диэтиловым эфиром.

Регионаправленность реакции подтверждена методом ЯМР ^1H спектроскопии. Так, в спектрах соединений **5–7** четыре протона бензольного кольца проявляются в виде 2 дублетных сигналов в области 7.76–7.79 и 7.92–7.94 м.д.

В спектре ЯМР ^1H ацетофенона **8** присутствуют синглетный сигнал (δ 8.54 м.д.) и 2 дублетных

сигнала (δ 7.06 и 7.56 м.д.) 3 протонов бензольного кольца. Регионаправленность ацилирования в *para*-положении к метоксигруппе подтверждается спектром HMQC, в котором наблюдаются корреляции дублетных сигналов ароматических протонов H^3 , H^4 (δ 7.06 и 7.56 м.д.) с атомами C^3 , C^4 (δ 115.21, 124.32 м.д.) и корреляция сигнала атома C^6 (δ 117.28 м.д.) с синглетным сигналом протона H^6 (δ 8.54 м.д.).

С целью синтеза новых функционально замещенных алкил-*N*-фенилкарбаматов нами изучено взаимодействие ацетофенонов **5**, **9** с *N*-бромсукцинимидом, ацетатом меди(II) в присутствии ДМФА при 80°C и интенсивном перемешивании в течение 12 ч. Установлено, что взаимодействие приводит к получению соответствующих метил-*N*-{2(3,4)-[(диметиламино)(оксо)ацетил]-фенил}карбаматов (**10**, **11**) (схема 3) с выходами 76–78%.

В спектре ЯМР ^1H соединений **10**, **11**, наряду с сигналами других протонов, присутствуют синглетные сигналы при 2.96 и 3.12 м.д. 6 протонов диметиламинооксоацетильной группы.

Схема 3

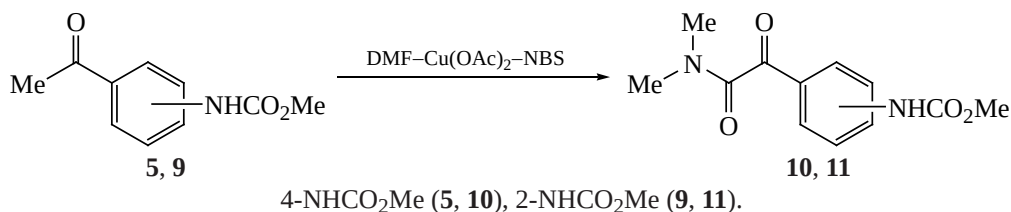
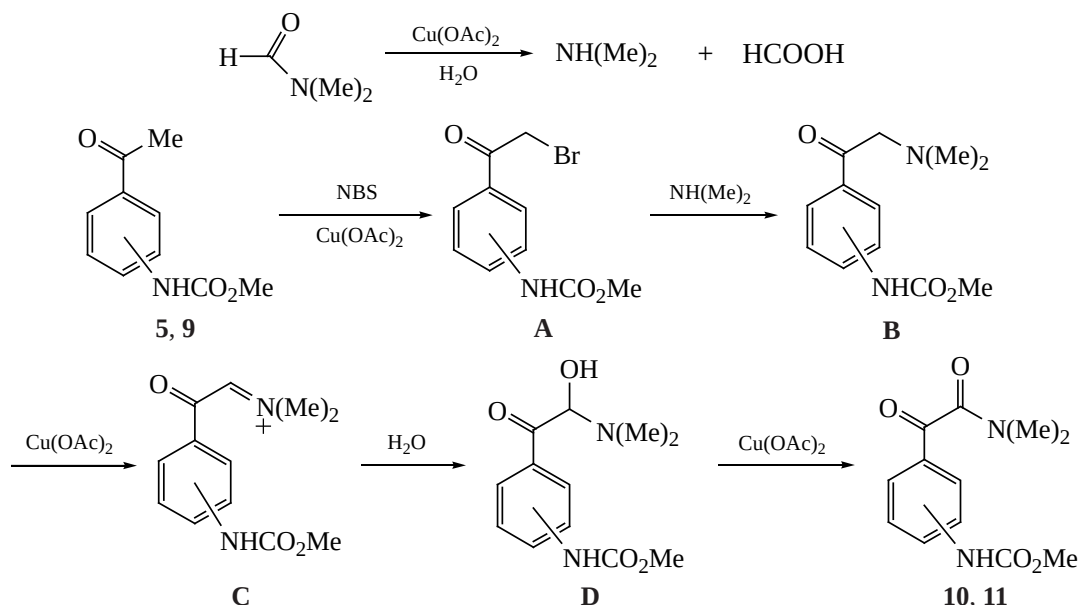


Схема 4



Вероятный постадийный механизм превращения представлен на схеме 4 [4].

На предварительной стадии из ДМФА при действии ацетата меди(II) образуются диметиламин и муравьиная кислота. Взаимодействие ацетофенонов **5**, **9** с *N*-бромсукцинимидом (NBS) приводит к образованию соответствующих 2-бром-1-фенилэтанонов **A**, которые подвергаются нуклеофильному замещению атома брома при действии диметиламина с образованием интермедиата **B**. Последующее окисление соединения **B** ацетатом меди(II) приводит к получению интермедиата **C**, при гидролизе которого образуется 2-(диметиламино)-2-гидрокси-1-фенилэтанон **D**. Наконец, окисление интермедиата **D** ацетатом меди(II) приводит к получению метил-*N*-{4(2)-[(диметиламино)(оксо)ацетил]фенил}карбаматов **10**, **11**.

Описано получение α,α-дихлорацетофенонов по реакции соответствующих ацетофенонов с

N-хлорсукцинимидом в присутствии *n*-толуолсульфо кислоты в ацетонитриле при 50°C, которые далее были использованы для получения рацемических дихлоргидринов при действии боргидрида натрия в метаноле [21].

Сообщалось [5], что при действии на ацетофеноны в этилацетате смеси HCl и HBr в присутствии ДМСО происходит замещение 2 атомов водорода в метильной группе на атом хлора и брома. Нами изучена возможность указанной функционализации метил-*N*-[4(2)-ацетилфенил]карбаматов **5**, **9**. Установлено, что при действии на карбаматы **5**, **9** в этилацетате HBr–HCl–ДМСО при 30°C в течение 15 ч образуются соответствующие 2-бром-2-хлор-ацетильные производные **12**, **13** с выходом 70–72% (схема 5).

Строение соединений **12**, **13** подтверждено методами ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H протон группы CHBrCl проявляется в

Схема 5

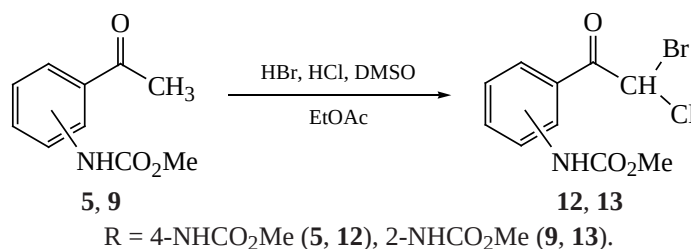
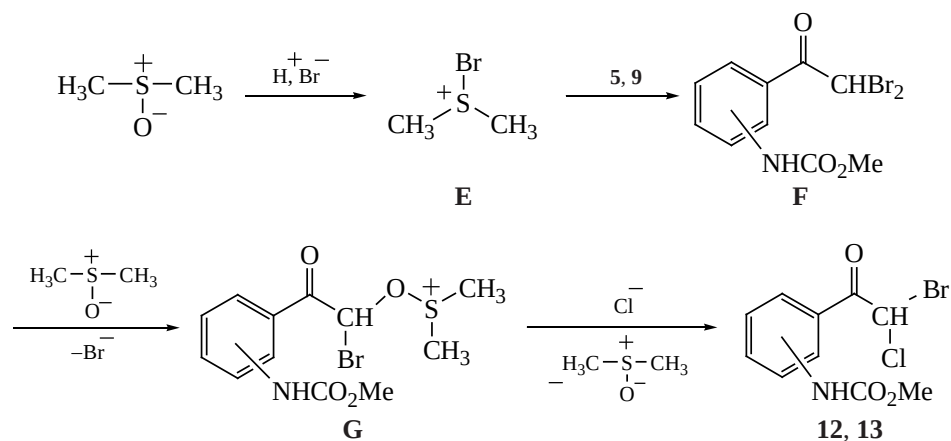


Схема 6



виде синглетного сигнала в области слабого поля (δ 6.73–6.74 м.д.). В спектре ЯМР ¹³C сигнал атома углерода этой группы имеет химический сдвиг в области 54.28–54.32 м.д., что подтверждает гетеродигалогенометиленовую структуру полученных соединений. В случае гемдибромидов сигнал атома углерода проявляется в области 40 м.д., а в случае гемдихлоридов – в более слабом поле (δ 68 м.д.) [5].

Реакция, вероятно, протекает по механизму [5], представленному на схеме 6.

На первой стадии из ДМСО и бромид-ионов при участии кислоты образуется интермедиат **E**, который при взаимодействии с ацетофенонами **5**, **9** дает дибромпроизводное **F**, подвергающееся нуклеофильной атаке атомом кислорода ДМСО [5,

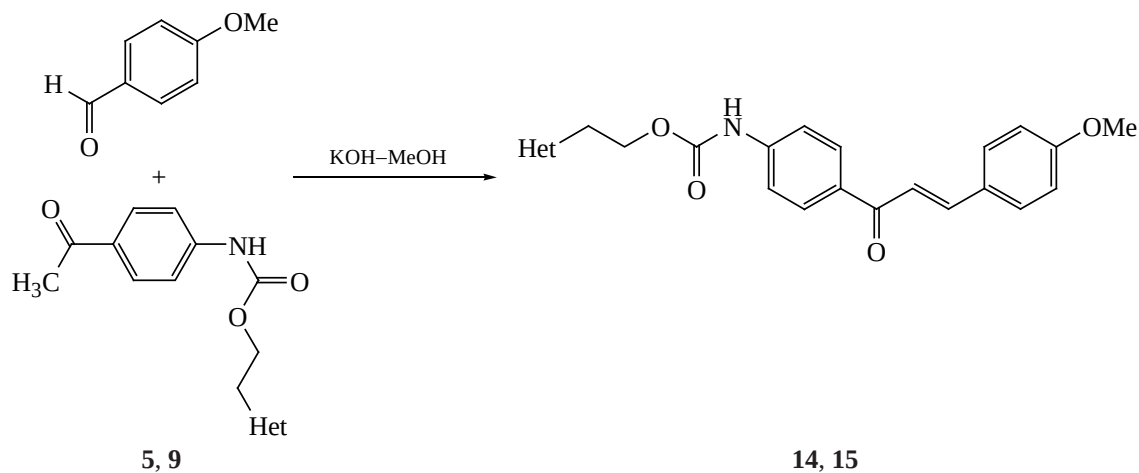
22] с отщеплением бромид-иона и образованием интермедиата **G**. На заключительной стадии происходит нуклеофильное замещение диметилсульфоксидного фрагмента при участии хлорид-ионов, концентрация которых в растворе является высокой.

С целью синтеза халконов, содержащих в своей структуре фрагменты гетероциклических аминов, нами изучена конденсация ацильных производных **6**, **7** с 4-метоксибензальдегидом в присутствии метанольного раствора гидроксида калия.

Установлено, что реакция приводит к получению соответствующих халконов **14–15** (схема 7) с хорошими выходами (74–76%).

Строение 2-морфолиноэтил-*N*-{4-[(*E*)-3-(4-метоксифенил)-2-пропеноил]фенил}карбамата (**14**)

Схема 7



и 2-(2-пиридинил)этил-*N*-{4-[(*E*)-3-(4-метоксифенил)-2-пропеноил]фенил}карбамата (**15**) подтверждено методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии.

E-Конфигурация халконов **14**, **15** подтверждается данными спектров ЯМР ^1H , в которых протоны сопряженной связи $\text{HC}=\text{CH}$ находятся в области 7.25–7.29 и 7.41–7.42 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия 15.4 и 15.3 Гц.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , НМРС получены на спектрометре Bruker DRX 500 (США) (500, 126 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$. Спектры ЯМР ^{13}C записаны при полном подавлении спин-спинового взаимодействия $\text{C}-\text{H}$. ИК спектры измерены на ИК Фурье-спектрофотометре InfraLUM FT-02 (Россия) в интервале 4000–400 cm^{-1} в КВг. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 («Chemapol», Чехия), проявление в парах иода. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). В работе использованы коммерческие реактивы фирм «Aldrich», «Alfa Aesar» (США).

Метил-*N*-(4-ацетилфенил)карбамат (5). К 15 г РРА прибавляли 1.51 г (0.01 моль) метил-*N*-фенилкарбамата (**1**) и 0.56 мл (0.0059 моль) уксусного ангидрида, смесь выдерживали при 50–55°C и перемешивании в течение 3 ч. Окрашенную в красный цвет реакционную массу после охлаждения до комнатной температуры переносили в 60 мл ледяной воды, продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром (3×15 мл). Органический экстракт промывали 5%-ным раствором гидрокарбоната натрия, водой, сушили безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли. Выход 0.97 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 167–168°C (167.5–168.0°C [23]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH), 1710, 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1575, 1565 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 62.09; H 5.46; N 7.08. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 62.18; H 5.70; N 7.25.

Аналогично взаимодействием 1.25 г (5 ммоль) карбамата **2** или 1.21 г (5 ммоль) карбамата **3** с 0.28 мл уксусного ангидрида и 7.5 г РРА получали ацетофеноны **6**, **7**. После разбавления водой реакционную массу обрабатывали 30%-ным водным аммиаком до pH 7.0–7.5, а затем экстрагировали диэтиловым эфиром.

2-Морфолиноэтил-*N*-(4-ацетилфенил)карбамат (6). Выход 0.72 г (84%), бесцветные кристаллы, т.пл. 109–111°C (Al_2O_3 , элюент – хлороформ). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3315 (NH), 1710, 1675 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1580, 1575 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.73 с (3H, COCH_3), 2.22–2.37 м (4H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$), 2.97 д.д (2H, CH_2 , J 5.8, 11.0 Гц), 3.52–3.66 м (4H, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$), 4.15 д.д [2H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$, J 5.8, 11.5 Гц], 7.12 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.98 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 9.54 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 61.39; H 6.73; N 9.27. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 61.64; H 6.85; N 9.59.

2-(Пиридин-2-ил)этил-*N*-(4-ацетилфенил)карбамат (7). Выход 0.70 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 83–85°C (Al_2O_3 , нейтральный, элюент – хлороформ). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH), 1708, 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1612, 1585, 1575 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.73 с (3H, COCH_3), 3.11 д.д (2H, CH_2 , J 6.7, 14.6 Гц), 4.35 д.д [2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$, J 5.8, 14.9 Гц], 7.05 т (1H_{аром}, J 4.8 Гц), 7.17 д (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.23 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.45 т (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.99 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 8.44 д (1H_{аром}, J 4.8 Гц), 9.58 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 67.33; H 5.62; N 9.75. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.61; H 5.63; N 9.86.

Метил-*N*-(5-ацетил-2-метоксифенил)карбамат (8) получали аналогично соединению **5** из 0.597 г (3.3 ммоль) карбамата **4**. Выход 0.65 г (88%), бесцветные кристаллы, т.пл. 68–70°C (из хлороформа). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3313 (NH), 1714, 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1580, 1565 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.72 с (3H, COCH_3), 3.71 с (3H, NHCO_2Me), 4.13 с (3H, OCH_3), 7.09 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.87 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 8.16 с (1H_{аром}), 9.60 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.78 (COMe), 52.60 (NHCO_2Me), 56.20 (OMe), 115.21 (C^3), 117.28 (C^6), 124.32 (C^4), 128.02 (C^1), 135.04 (C^5), 146.18 (C^2), 154.12 (NHCO_2Me), 200.54 (C=O). Найдено, %: C 58.94; H 5.54; N 6.09. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 59.19; H 5.83; N 6.28.

Метил-*N*-{4-[(диметиламино)(оксо)ацетил]фенил}карбамат (10). К раствору 0.193 г (1 ммоль) метил-*N*-(4-ацетилфенил)карбамата (**5**) и 0.218 г (1.2 ммоль) ацетата меди(II) в 2 мл ДМФА добавляли при встряхивании 0.213 г (1.2 ммоль) *N*-бромсукцинимид (NBS), реакци-

онную массу перемешивали 12 ч при 80°C, охлаждали до комнатной температуры, выливали в 50 мл воды и экстрагировали метиленхлоридом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, растворитель удаляли на ротонном испарителе. Продукт очищали методом колоночной жидкостной хроматографии (Silica gel 60, 0.040–0.063 мм, петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 0.19 г (76%), бесцветные кристаллы, т.пл. 143–145°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3310 (NH), 1710, 1660 (C=O), 1610, 1580, 1565 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.96 с (3H, NMe₂), 3.12 с (3H, NMe₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 7.26 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.78 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 9.65 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 57.39; H 5.43; N 11.08. C₁₂H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: C 57.60; H 5.60; N 11.20.

Метил-*N*-{2-[(диметиламино)(оксо)ацетил]фенил}карбамат (11) получали аналогично соединению **10** из 0.193 г (1 ммоль) метил-*N*-(2-ацетилфенил)карбамата (**9**). Выход 0.18 г (73%), бесцветные кристаллы, т.пл. 70–72°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3310 (NH), 1710, 1666 (C=O), 1610, 1587, 1575 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.96 с (3H, NMe₂), 3.12 с (3H, NMe₂), 3.71 с (3H, NHCO₂Me), 7.18 т (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.50 т (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.74 д (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 8.75 д (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 9.59 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 57.53; H 5.32; N 10.95. C₁₂H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: C 57.60; H 5.60; N 11.20.

Метил-*N*-[4-(2-бром-2-хлорацетил)фенил]карбамат (12). К смеси 0.193 г (1 ммоль) метил-*N*-(4-ацетилфенил)карбамата (**5**) в 0.2 мл (3 ммоль) ДМСО прибавляли 0.12 мл (4 ммоль) 38 %-ной хлороводородной кислоты, 0.15 мл (1 ммоль) 40%-ной бромоводородной кислоты в 3 мл этилацетата и полученную реакцию массу перемешивали 15 ч при 30–33°C, прибавляли безводный сульфат магния, фильтровали и фильтрат концентрировали при 10 мм рт.ст. на ротонном испарителе. Остаток очищали методом колоночной жидкостной хроматографии (Silica gel 60, 0.040–0.063 мм, петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.22 г (72%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 135–137°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3325 (NH), 1680, 1714 (C=O), 1610, 1584,

1570 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 6.73 с (1H, CHBrCl), 7.34 д (2H_{аром}, *J* 9.0 Гц), 7.99 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 9.58 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 52.65 (NHCO₂Me), 54.28 (CHBrCl), 120.18, 124.62, 129.11, 138.14 (C_{аром}), 154.82 (NHCO₂Me), 185.62 (C=O). Найдено, %: C 66.37; H 5.23; N 4.83. C₁₀H₉BrClNO₃. Вычислено, %: C 66.67; H 5.38; N 5.02.

Метил-*N*-[2-(2-бром-2-хлорацетил)фенил]карбамат (13) получали аналогично соединению **12** из 0.234 г (3 ммоль) метил-*N*-(2-ацетилфенил)карбамата (**9**). Выход 0.21 г (70%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 88–90°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3324 (NH), 1680, 1710 (C=O), 1612, 1580, 1575 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.71 с (3H, NHCO₂Me), 6.74 с (1H, CHBrCl), 7.30 т (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.58 т (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 8.20 д (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 8.90 д (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 9.54 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 52.64 (NHCO₂Me), 54.32 (CHBrCl), 121.61, 124.55, 126.31, 127.37, 134.29, 138.03 (C_{аром}), 154.48 (NHCO₂Me), 183.65 (C=O). Найдено, %: C 66.42; H 5.19; N 4.74. C₁₀H₉BrClNO₃. Вычислено, %: C 66.67; H 5.38; N 5.02.

2-Морфолиноэтил-*N*-{4-[(*E*)-3-(4-метоксифенил)-2-пропеноил]фенил}карбамат (14). К смеси 0.292 г (1 ммоль) 2-морфолиноэтил-*N*-(4-ацетилфенил)карбамата (**6**), 0.12 мл (1 ммоль) 4-метоксибензальдегида в 5 мл метанола после перемешивания в течение 0.5 ч добавляли в течение 0.5 ч 0.3 мл 10%-ного гидроксида калия в метаноле. Реакционную массу выдерживали при 35°C в течение 4 ч и оставляли при комнатной температуре на 24 ч, выливали в 100 мл воды и осторожно подкисляли разбавленной соляной кислотой (1:1, по объему), выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 20 мл воды, сушили и перекристаллизовывали из хлороформа. Выход 0.30 г (74%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 140–143°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3315 (NH), 1665, 1710 (C=O), 1610, 1584, 1565 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.22–2.36 м (4H, CH₂–N–CH₂), 2.95 д.д (2H, CH₂, *J* 5.8, 11.0 Гц), 3.52–3.65 м (4H, CH₂–O–CH₂), 3.93 с (3H, OCH₃), 4.15 д.д [2H, (CO)OCH₂, *J* 5.8, 11.0 Гц], 6.90 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.22 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.29 д [1H, (CO)CH=CH, *J*

15.4 Гц], 7.41 д [1H, (CO)CH=CH, J 15.4 Гц], 7.56 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.95 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 9.57 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 67.18; Н 5.99; N 6.53. C₂₃H₂₆N₂O₅. Вычислено, %: С 67.32; Н 6.34; N 6.83.

2-(2-Пиридинил)этил-*N*-{4-[(*E*)-3-(4-метоксифенил)-2-пропеноил]фенил}карбамат (15) получали аналогично соединению **14** из 0.284 г (1 ммоль) 2-(пиридин-2-ил)этил-*N*-(4-ацетилфенил)карбамата (**7**). Выход 0.31 г (76%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 109–111°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3315 (NH), 1711, 1665 (C=O), 1608, 1585, 1570, 1565 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.10 д.д (2H, CH₂, J 6.9, 14.8 Гц), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.34 д.д [2H, (CO)OCH₂, J 6.9, 10.4 Гц], 6.92 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.06 т (1H_{аром}, J 4.8 Гц), 7.17 д (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.25 д [1H, (CO)CH=CH, J 15.3 Гц], 7.30 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.42 д [1H, (CO)CH=CH, J 15.3 Гц], 7.47 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.54 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.98 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 8.44 д (1H_{аром}, J 4.8 Гц), 9.56 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 71.58; Н 5.21; N 6.65. C₂₄H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: С 71.64; Н 5.47; N 6.97.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ацилирование метил-*N*-фенил-, 2-(морфолин-4-ил)этилфенил-, 2-(пиридин-2-ил)этилфенил- и метил-2-(метоксифенил)карбаматов уксусным ангидридом в полифосфорной кислоте протекает регионаправленно в *пара*-положении к карбаматной группе или метоксигруппе. Синтезированы новые функциональные производные ацетофенонов – метил-*N*-{2-(4)[(диметиламино)(оксо)ацетил]фенил}карбаматы, 2-бром-2-хлорацетилфенилкарбаматы и халконы с фрагментами гетероциклических аминов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Великородов Анатолий Валериевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9802-8252>

Кутлалиева Эльвина Нуриддиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9712-4223>

Носачев Святослав Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-5425>

Шустова Екатерина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6621-7793>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Великородов А.В., Кутлалиева Э.Н., Степкина Н.Н., Шустова Е.А., Поддубный О.Ю. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 1402–1409. [Velikorodov A.V., Kutlaliyeva E.N., Stepkina N.N., Shustova E.A., Poddubnyi O.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1570–1575.] doi 10.1134/S1070428020090110
2. Chebanov V.A., Desenko S.M., Gurley T.W. *Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls*. Berlin: Springer, **2008**. doi 10.1007/978-3-540-68367-4_1
3. Великородов А.В., ИONOва В.А., Темирбулатова С.И., Титова О.Л., Степкина Н.Н. *ЖОрХ*. **2013**, 49, 1631–1637. [Velikorodov A.V., Ionova V.A., Temirbulatova S.I., Titova O.L., Stepkina N.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1610–1616]. doi 10.1134/S1070428017010146
4. Wei Y., Yan Y., Li X. *Synlett*. **2020**, 31, 393–397. doi 10.1055/s-0039-1691568
5. Zhou Jin-Feng, Tang Dong-Min, Bian M. *Synlett*. **2020**, 31, 1430–1434. doi 10.1055/s-0040-1707169
6. Magen S., Oren J., Fuchs B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3369–3372. doi 10.1016/S0040-4039(01)81387-3
7. Erian A.W., Sherif S.M., Gaber H.M. *Molecules*. **2003**, 8, 793–865. doi 10.3390/81100793
8. Turan-Zitouni G., Chevalle, P., Kilic F.S., Erol K. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 635–641. doi 10.1016/S0223-5234(00)00152-5
9. Joachim R. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 3161–3165. doi 10.1016/S0040-4020(00)00190-3
10. Великородов А.В., Зухайраева А.С., Чабакoва А.К., Ковалев В.Б. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 1497–1502. [Velikorodov A.V., Zukhairaeva A.S., Chabakova A.K., Kovalev V.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1509–1514.] doi 10.1134/S1070428018100123
11. Великородов А.В., Шустова Е.А., Носачев С.Б. *ЖОрХ*. **2017**, 53, 1821–1823. [Velikorodov A.V., Shustova E.A., Nosachev S.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1857–1859]. doi 10.1134/S1070428017120120
12. Великородов А.В., Шустова Е.А. *ЖОрХ*. **2017**, 53, 86–89. [Velikorodov A.V., Shustova E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 82–85.] doi 10.1134/S1070428017010146
13. Kawabata T., Mizugaki T., Ebitani K., Kaneda K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8329–8332. doi 10.1016/S0040-4039(01)01788-9

14. Paul S., Gupta V., Gupta R., Loupy A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 439–442. doi 10.1016/S0040-4039(02)02601-1
15. John R.P., Sreekanth A., Kurup M.R.P., Usman A., Ibrahim A.R., Fun H.K. *Spect. Chim. Acta: A.* **2003**, 59, 1349–1358. doi 10.1016/S1386-1425(02)00332-3
16. Woodard C.L., Li Z., Kathcart A.K., Terrell J., Gerena L., Lopez-Sanchez M., Kyle D.E., Bhatta-charjee A.K., Nichols D.A., Ellis W., Prigge S.T., Geyer J.A., Waters N.C. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3877–3882. doi 10.1021/jm0300983
17. Chang H.T., Sharpless K.B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3219–3222. doi 10.1016/0040-4039(96)00534-5
18. Huang J., Corey E.J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3455–3458. doi 10.1021/ol035192s
19. Ma Y., Liu H., Chen L., Cui X., Zhu J., Deng J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2103–2106. doi 10.1021/ol0345125
20. Geronikaki A., Babaev E., Dearden J., Dehaen W., Filimonov D., Galaeva I., Krajneva V., Lagunin A., Macaev F., Molodavkin G., Poroikov V., Pogrebnoi S., Saloutin V., Stepanchikova A., Stingaci E., Voronina T., Vlad L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 6559–6568. doi 10.1016/j.bmc.2004.09.016
21. Kędziora K., Bisogno F.R., Lavandera I., Gotor-Fernández V., Montejo-Bernardo J., García-Granda S., Kroutil W., Gotor V. *ChemCatChem.* **2014**, 6, 1066–1072. doi 10.1002/cctc.201300834
22. Ashikari Y., Nokami T., Yoshida J.-I. *Org. Lett.* **2012**, 14, 938–941. doi 10.1021/ol203467v
23. Witek S., Bielawski J., Bielawska A. *J. Prakt. Chem.* **1979**, 321, 804–812. doi 10.1002/prac.19793210512

Synthesis and Some Transformations of New Acetophenones with Carbamate Function

A. V. Velikorodov^{a, b, *}, E. N. Kutlalieva^{a, b}, S. B. Nosachev^a, and E. A. Shustova^a

^a Astrakhan State University, pl. Shahumyana 1, Astrakhan, 414000 Russia

^b Astrakhan State Medical University, ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, 414000 Russia

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Received April 10, 2022; revised April 21, 2022; accepted April 24, 2022

Acylation of methyl-*N*-phenyl-, 2-(morpholin-4-yl)ethylphenyl-, 2-(pyridin-2-yl)ethylphenyl-carbamates with acetic anhydride in polyphosphoric acid at 50–55°C for 3 h proceeds in the *para*-position to the carbamate group- ing to form the corresponding acetophenones. Acylation under similar conditions of methyl 2-(methoxyphenyl)- carbamate occurs in the *para*-position to the methoxy group with the formation of methyl *N*-(5-acetyl-2-me- thoxyphenyl)carbamate. The interaction of *para*- and *ortho*-acetyl-substituted methyl-*N*-phenylcarbamate with *N*-bromosuccinimide, copper(II) acetate in the presence of dimethylformamide at 80°C and with chloro- and hydrobromic acids in the presence of DMSO in ethyl acetate at 30–33°C yielded methyl {4(2)-[(dimethylamino)- (oxo)-acetyl]phenyl}- and *N*-[4(2)-(2-bromo-2-chloroacetyl)phenyl]-carbamates. Condensation of 2-morphol- inoethyl [(pyridin-2-yl)ethyl] *N*-(4-acetylphenyl)carbamates with 4-methoxybenzaldehyde in the presence of a methanolic KOH solution gave the corresponding chalcones.

Keywords: aromatic carbamates, aryl-1-ethanones, acylation, acetic anhydride, polyphosphoric acid, dime- thylaminooxoacetylphenylcarbamates, 2-bromo-2-chloroacetyl derivatives of phenyl carbamates, chalcones

СИНТЕЗ СУЛЬФОАМИДОВ ДЕГИДРОАБИЕТАНОВОГО ТИПА С ФРАГМЕНТАМИ ЭФИРОВ И ГИДРАЗИДОВ L-АМИНОКИСЛОТ

© 2023 г. Е. С. Измestьев^a*, Д. В. Петухов^b, С. В. Пестова^a, С. А. Рубцова^a

^a Институт химии Коми НЦ УрО РАН (Коми НЦ УрО РАН),
Россия, 167000 Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

^b ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Россия, 610000 Киров, ул. Московская, 36
*e-mail: evgeniyizmestev@rambler.ru

Поступила в редакцию 18.03.2022 г.

После доработки 22.03.2022 г.

Принята к публикации 24.03.2022 г.

Взаимодействием этилового эфира 12-хлорсульфогидроабиетинового кислоты с метиловыми эфирами глицина, метионина, лейцина, глутаминовой кислоты, тирозина, пролина, гистидина впервые получены соответствующие сульфонамиды, сложноэфирную COOMe группу которых селективно перевели в гидразидную COONHNH₂, не затрагивая этильную группу, связанную с фрагментом дегидроабиетинового кислоты. В случае с глутаминовой кислотой впервые получены соответствующие дигидразиды. Реакция этилового эфира 12-хлорсульфогидроабиетинового кислоты с диметилловым эфиром цистина привела к образованию биссульфонамида в качестве единственного продукта, а проведение подобной реакции в среде, содержащей ацетон, сопровождалось разрывом дисульфидной связи фрагмента цистина и образованием тиокетала. Проведены реакции полученных биссульфонамида и тиокетала с диоксидом хлора, в результате которых в обоих случаях селективно получен сульфохлорид.

Ключевые слова: сульфонамиды, аминокислоты, гидразиды, сложные эфиры, сульфохлориды

DOI: 10.31857/S0514749223010093, **EDN:** PGADBV

ВВЕДЕНИЕ

Дегидроабиетиновая кислота – дитерпеновая смоляная кислота природного происхождения, которая, наряду с ее производными, проявляет широкий спектр биологической активности [1–4]. Особое место уделяют изучению противораковой активности ее кислород- и азотсодержащих производных, так как известно, что многие из них способны ингибировать рост опухолевых клеток на разных этапах развития, вызывать их апоптоз [5–7]. Некоторые сульфонамидные производные дегидроабиетанового типа, содержащие фрагменты природных аминокислот, способны взаимодействовать с рецепторами мембран раковых клеток, подавляя их миграцию и пролиферацию [8]. Классическим методом введения сульфонамидной группы является реакция сульфохлоридов

с аминами, однако участие свободных аминокислот в качестве аминной компоненты ограничено их чрезвычайно низкой растворимостью в большинстве органических растворителей. Поэтому в целом сульфонамиды дегидроабиетанового типа, содержащие фрагменты аминокислот, несмотря на проявляемый к ним интерес, остаются малоизученными. Кроме того, является актуальным получение сульфонамидов с фрагментами модифицированных аминокислот, главным образом гидразидов, производные которых, например 1,3,4-оксадиазолы, используются для получения веществ, обладающих противогрибковой, анти-ВИЧ [9] и противомаларийной [10] активностью.

Целью настоящей работы является получение новых сульфонамидных производных дегидроабиетинового типа, содержащих фрагменты эфиров и

гидразидов аминокислот в ароматическом кольце в положении C¹².

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами был описан способ получения сульфонамидов по реакции дегидроабиеган-18-сульфохлорида с различными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами. При этом сульфонамиды вследствие низкой устойчивости сульфохлорида были получены с умеренными выходами [11]. Нами показан [12] синтез более устойчивого этилового эфира 12-хлорсульфодегидроабиегановой кислоты **1**, в котором сульфохлоридная группа соединена с бензольным кольцом по атому C¹². Данный сульфохлорид **1** впервые использован для получения сульфонамидных производных, содержащих фрагмент лизина.

В настоящей работе изучено взаимодействие описанного нами ранее сульфохлорида **1** с метиловыми эфирами глицина (**2**), метионина (**3**), лейцина (**4**), глутаминовой кислоты (**5**), тирозина (**6**), пролина (**7**) и гистидина (**8**), которые предварительно синтезированы из L-аминокислот по их реакции с метанолом в присутствии SOCl₂. Так как реакция протекает в кислой среде, то эфиры образуются в виде гидрохлоридов.

Проведение реакции между сульфохлоридом **1** и аминокэфирами **2–8** осложняется их различной растворимостью. Так, сульфохлорид, содержащий объемный алкильный фрагмент, растворим преимущественно в неполярных или слабополярных растворителях, тогда как аминокэфиры **2–8** в них практически нерастворимы. Аминокэфиры, содержащие фрагменты таких аминокислот, как глутаминовая кислота, гистидин, глицин, тирозин, растворимы только в воде, тогда как аминокислоты с неполярными радикалами, например лейцин, метионин, пролин, умеренно растворимы в ацетоне.

Наши эксперименты показали, что проведение реакции сульфохлорида **1** с аминокэфирами **2–8** в хлороформе в присутствии Et₃N после кипячения (16 ч) гетерогенной смеси не привело к образованию целевых сульфонамидов **9–16**. Замена хлороформа на ацетон в аналогичных условиях позволила синтезировать с количественными выходами только сульфонамиды **13** и **14**, в то время как выход остальных сульфонамидов не превы-

шал 20%. Оптимальным растворителем для синтеза сульфонамидов **9–12** является смесь CHCl₃–(CH₃)₂CO–H₂O (20:10:1), позволяющая проводить реакцию в гомогенной среде. Реакционные смеси в обозначенных условиях кипятили в течение 4–12 ч. Сульфонамиды **9–12** при этом были выделены с выходами 64–95% (схема 1).

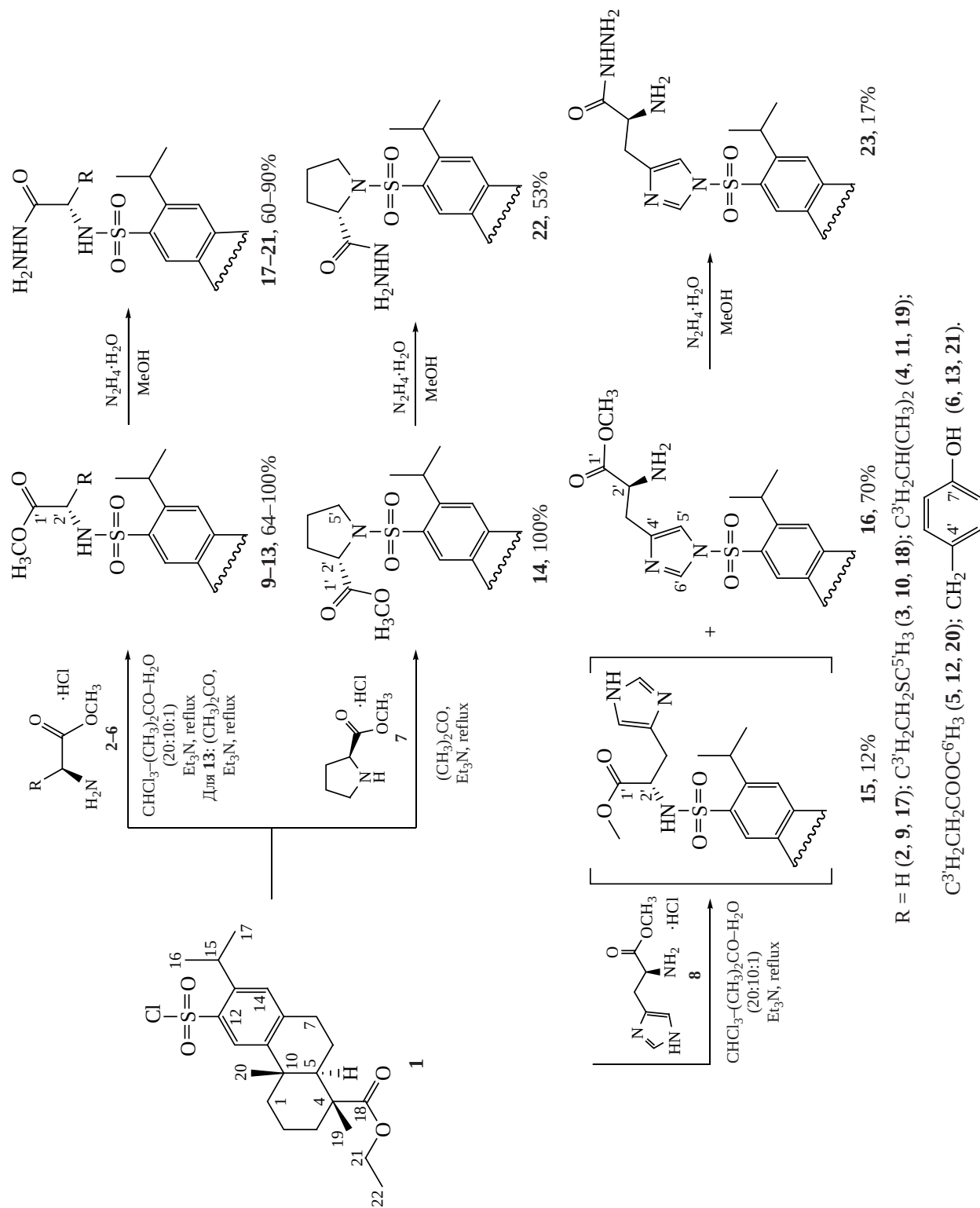
Высокорекреакционные сульфохлориды легко гидролизуются, однако даже длительное кипячение сульфохлорида **1** с метиловыми эфирами аминокислот в присутствии воды в большинстве случаев не приводило к образованию соответствующей сульфокислоты в качестве побочного продукта. Исключением являлся аминокэфир **2**, который медленно взаимодействовал с сульфохлоридом в смеси растворителей CHCl₃–(CH₃)₂CO–H₂O (20:10:1) и требовал более длительного кипячения (12 ч). Выход сульфонамида в данных условиях составил 64%, сульфокислоты – 25% (конверсия сульфохлорида 95%). Низкую скорость образования сульфонамида **9** можно объяснить малой растворимостью эфира **2**, которая повышалась при добавлении двукратного объема воды, однако это вызывало осаждение сульфохлорида и значительное снижение выхода сульфонамида до 39%. В этих условиях выход сульфокислоты уменьшался до 13% (конверсия сульфохлорида 53%).

Образование сульфонамидов **10–12** в системе растворителей CHCl₃–(CH₃)₂CO–H₂O (20:10:1) протекало с высокими выходами (85–95%) в течение 4–5 ч с полной конверсией сульфохлорида. Сульфонамиды **13** и **14** в данной системе не получали.

Реакцию сульфохлорида **1** с метиловым эфиром гистидина (**8**) также проводили в смеси растворителей CHCl₃–(CH₃)₂CO–H₂O (20:10:1), однако в данных условиях сульфонамид **15** образовывался с низким выходом (12%). Реакция протекала преимущественно по NH-протону имидазольного фрагмента с образованием сульфонамида **16** (70%).

Структура сульфонамидов **9–16** подтверждена методами ЯМР спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ¹H структур **3–13** и **15** присутствует характерный дублет протона NH-группы в области 4.98–5.29 м.д. (*J* 8.0–9.5 Гц). В случае сульфонамида **9**, в котором группа NH находится по соседству

Схема 1



с протонами метиленовой группы, сигнал NH-протона наблюдается в виде триплета при 5.03 м.д. (J 4.8 Гц). В спектрах структур **14** и **16**, в которых сульфонильная группа связана с третичным атомом азота, отсутствуют какие-либо сигналы протонов аминогрупп в обозначенных выше областях. В спектрах ЯМР ^{13}C сульфоамидов **9–16** присутствуют сигналы атомов углерода, принадлежащие аминокислотному и дегидроабиетановому фрагментам. Кроме этого, в спектре каждого сульфоамида наблюдается сигнал атома CH_3 сложноэфирной группы в области 51.70–52.67 м.д.; в случае сульфоамида **12** в спектре ЯМР ^{13}C присутствует 2 сигнала метильных групп в том же интервале химических сдвигов (51.70, 52.64 м.д.).

Структура сульфоамидов **14** и **16** также доказана с применением метода двумерной спектроскопии ЯМР NOESY. В спектре NOESY сульфоамида **14**, содержащего фрагмент пролина, присутствуют кросс-пики между протонами $\text{H}^{2'}\text{--H}^{15}$, $\text{H}^{5'}\text{--H}^{15}$, $\text{H}^{2'}\text{--H}^{11}$, $\text{H}^{5'}\text{--H}^{11}$, при этом атомы $\text{H}^{2'}$ и $\text{H}^{5'}$ располагаются в α -положениях по разные стороны от атома азота, а протоны H^{15} и H^{11} – по разные стороны от сульфогруппы, что указывает на способность беспрепятственного вращения пролинового фрагмента вокруг $\sigma(\text{S--N})$ -связи и перпендикулярное расположение изопропильной группы относительно плоскости бензольного кольца (схема 1). Аналогичные кросс-пики α -протонов наблюдаются в NOESY-спектре сульфоамида **16** для имидазольного фрагмента, однако ввиду близкого расположения сигналов протонов H^6 (7.00 м.д.) и H^{11} (7.80 м.д.) в спектре ЯМР ^1H , кросс-пики, образованные ими, находятся в области главной диагонали и неразличимы (схема 1). В спектрах NOESY сульфоамидов **9–13** наблюдается единственный кросс-пик, образованный протонами аминокислотного ($\text{C}^{2'}\text{H}$) и дегидроабиетанового (C^{11}H) фрагментов. Дополнительных пиков между протонами аминокислотного радикала R и протонами дитерпенового фрагмента в спектрах NOESY не наблюдалось, что указывает на их значительное удаление друг от друга.

На основе полученных сульфоамидов **9–14**, **16** по их реакции с $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ осуществлен синтез гидразидов **17–23** с выходами 17–93%. В случае сульфоамида **12**, содержащего фрагмент глута-

миновой кислоты, синтезирован дигидразид **20**. Минимальный выход гидразида **23** (17%) с фрагментом гистидина при полной конверсии исходного эфира **16** связан с его низкой устойчивостью и разрушением при хроматографировании на SiO_2 . Гидразиды **17**, **22** также частично разлагаются на SiO_2 , их выходы составили 68 и 53%. Более устойчивыми оказались гидразиды **18** и **19**, содержащие фрагменты неполярных аминокислот, их выход с учетом частичного разложения составил 89 и 93% соответственно.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C гидразидов **17–21**, полученных в CDCl_3 , исчезают сигналы протонов и атомов углерода группы OCH_3 , присутствовавших у исходных эфиров. Кроме того, исчезают сигналы SO_2NH -протонов в спектрах ЯМР ^1H , по-видимому, из-за образования межмолекулярных ассоциатов невыясненной структуры, в которых данные протоны связаны водородной связью. Сигналы протонов гидразидной группы NHNH_2 также в большинстве случаев в хлороформе обнаружены не были. Подобное явление, известное из литературы [13], часто не наблюдается при регистрации спектров в $\text{DMSO-}d_6$. Действительно, в спектре гидразида **21** в $\text{DMSO-}d_6$ удалось дополнительно зафиксировать 3 сигнала в виде синглетов при 9.05, 8.33 и 4.08 м.д., принадлежащие протонам NHNH_2 , NHSO_2 и NHNH_2 , соответственно. Спектры других гидразидов в $\text{DMSO-}d_6$ не регистрировали. Образование ассоциатов подтверждается и данными ИК спектроскопии: в ИК спектрах гидразидов присутствуют уширенные полосы поглощения при 3211–3296 cm^{-1} , характерные для аминогрупп, участвующих в образовании водородных связей.

В данной работе также проведен синтез сульфоамидов на основе диметилового эфира цистина (**24**), который практически нерастворим в органических растворителях и воде. Кипячение эквивалентных количеств эфира **24** с сульфохлоридом **1** в хлороформе (гетерогенная смесь) в присутствии Et_3N привело к образованию симметричного бис-сульфоамида **25**, при этом продукт монозамещения обнаружен не был. Это можно объяснить тем, что взаимодействие неполярного сульфохлорида с одной аминогруппой приводит к существенному увеличению растворимости образующегося сульфоамида, который становится более доступным в

растворе для дальнейшего взаимодействия со второй молекулой сульфохлорида, чем эфир **24**. Выход биссульфонамида **25** при двукратном повышении количества сульфохлорида **1** в реакционной смеси также увеличивался в 2 раза и достигал 89%. При замене растворителя на $\text{CHCl}_3-(\text{CH}_3)_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$ (4:4:1) в присутствии Et_3N происходил разрыв дисульфидной связи цистинового фрагмента и образовывался тиокеталь **26** с выходом 57%. В этих условиях дисульфид **25** обнаружен не был (схема 2).

Молекулы соединений **25** и **26** симметричны, поэтому в их спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C присутствует один набор сигналов как терпенового, так и аминокислотного фрагментов. В спектре ЯМР ^1H дисульфида **25** присутствует сигнал NH-протона в виде дублета при 5.49 м.д. (J 8.0 Гц) и сохраняется сигнал сложноэфирной метильной группы при 3.63 м.д. В спектре тиокетала **26** также наблюдается сигнал метильной группы при 3.79 м.д. и неразрешенный мультиплет (псевдосинглет) NH-протона при 4.92 м.д. Кроме того, наблюдаются 2 сигнала метильных групп изопропилиденового фрагмента в сильном поле при 1.53 и 1.71 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C тиокетала **26**, в отличие от дисульфида **25**, дополнительно присутствуют 2 сигнала атомов углерода метильных групп при 30.43 и 32.57 м.д.

Склонность дисульфидных производных к окислению позволяет получать из них продукты с различной степенью окисления атома серы. Так, при действии диоксидом хлора (ClO_2) на дисульфид **25** получен сульфохлорид **27** (выход 80%). В спектре ЯМР ^{13}C полученного сульфохлорида по сравнению с исходным дисульфидом **25** происходит смещение сигнала атома углерода метиленовой группы, связанной с атомом серы, в слабое поле с 42.49 м.д. (регистрация в CDCl_3) до 67.18 м.д. (регистрация в CD_3OD). В спектре ИК сульфохлорида **27** присутствуют 2 полосы поглощения сульфохлоридной группы при 1169 и 1381 см^{-1} . Окисление тиокетала **26** диоксидом хлора в аналогичных условиях приводит к тем же результатам, при этом выход сульфохлорида снижается незначительно (73%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

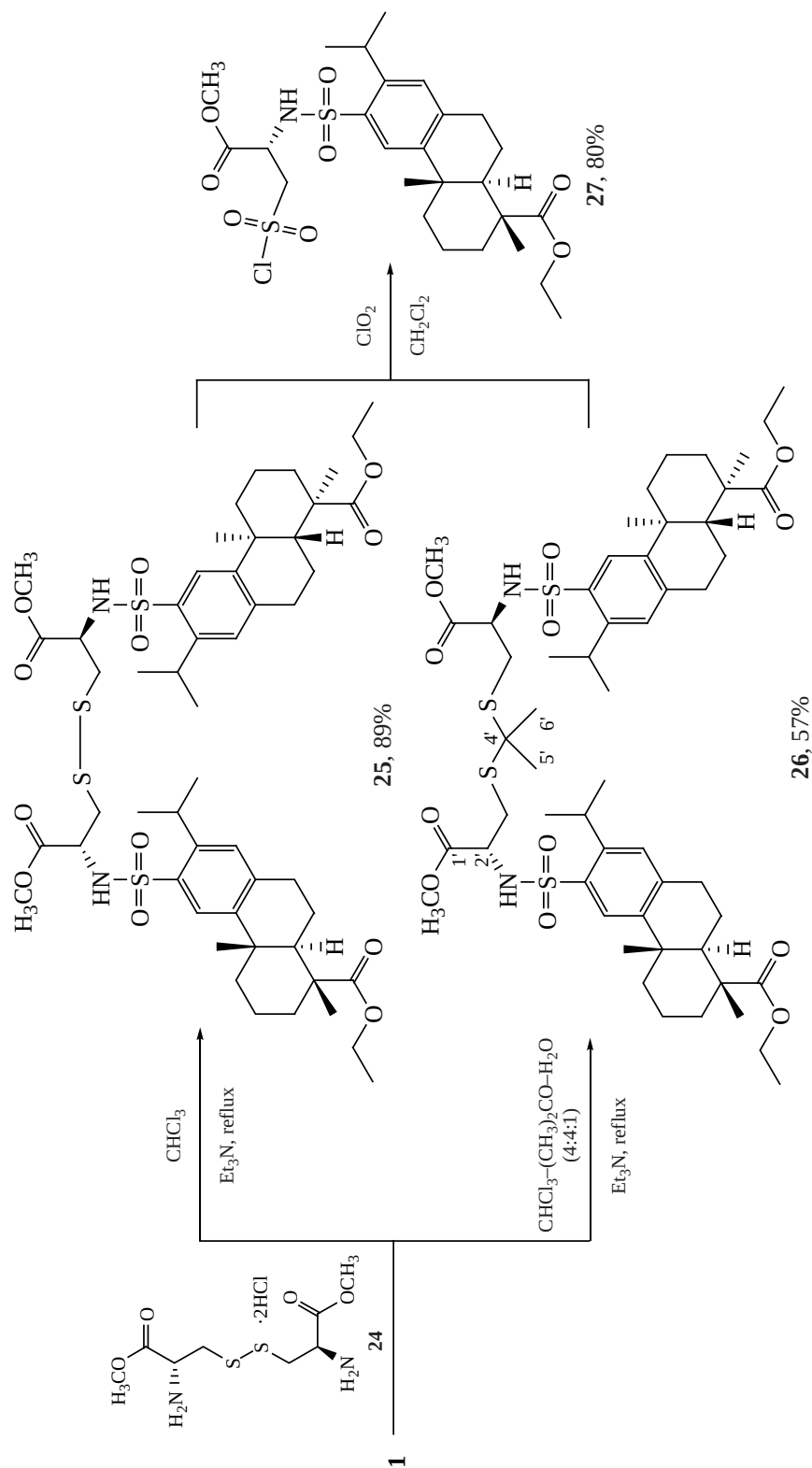
ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 (Япония)

в тонком слое или в таблетках KBr. Температуру плавления определяли на приборе Gallenkamp MPD350BM3.5 фирмы Sanyo (Великобритания). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance-300 (Германия) (300.17 МГц для ^1H и 75.48 МГц для ^{13}C) в растворе CDCl_3 или CD_3OD , внутренний стандарт – сигналы хлороформа или метанола. Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполняли с помощью двумерных гомо- ($^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^1\text{H}$ NOESY) и гетероядерных экспериментов ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC). Масс-спектры регистрировали на приборе TermoFinnigan LCQ Fleet (США), оснащенным МС детектором, диапазон сканируемых масс m/z 50–2000 (ESI, 40 эВ). Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре Optical activity PolAAR 3001 (Великобритания). ТСХ осуществляли на пластинах Sorbfil, используя в качестве растворителя CHCl_3 или $\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$ в различных градиентных соотношениях; в качестве проявителя – раствор фосфорномолибденовой кислоты. Элементный анализ проводили с использованием автоматического анализатора марки EA 1110 CHNS-O (Италия). Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06–0.2 мм), используя те же системы растворителей, что и для ТСХ.

Исходный сульфохлорид – этил(12-хлорсульфоабита-8,11,13-триен-18-оат) (**1**) получен по методике, описанной ранее [12]. Спектральные характеристики и физико-химические свойства приведены в той же работе.

Гидрохлориды метиловых эфиров аминокислот 2–8 (общая методика). В 10 мл MeOH растворяли 5 ммоль L-аминокислоты, охлаждали суспензию на ледяной бане до 5–10°C, затем медленно прикапывали 1 мл SOCl_2 . Доводили смесь до комнатной температуры, наблюдали растворение осадка. Продолжали перемешивание в течение 8 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Образовавшиеся эфиры **2–7** использовали без дополнительной очистки. Гистидин практически нерастворим в метаноле и плохо образует с ним эфир **8**, поэтому полученную суспензию после добавления SOCl_2 кипятили в течение 12 ч, после чего фильтровали. Фильтрат выпаривали при

Схема 2



пониженном давлении, остаток использовали без дополнительной очистки. Выход эфира **8** составил 23%. Спектральные характеристики различных эфиров приведены в литературе [14].

Сульфонамиды 9–12, 15, 16 (общая методика). В 4 мл хлороформа растворяли 0.427 г (1 ммоль) сульфохлорида **1**, затем прибавляли 1.2 ммоль метилового эфира соответствующей аминокислоты **2–5, 8** в виде солянокислой соли. Прибавляли 2 мл ацетона, 0.2 мл воды и 3 капли Et_3N . Смесь кипятили в течение 4–12 ч до завершения реакции по данным ТСХ. Удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток разделяли колоночной хроматографией, используя элюенты, указанные в характеристике соответствующих соединений.

Синтез сульфонамидов **13** и **14** проводили аналогичным образом, используя в качестве растворителя хлороформ (7 мл на 1 ммоль сульфохлорида **1**) без добавления воды или ацетона.

Метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]глицинат (9). Элюент – CHCl_3 . Выход 0.307 г (64%). Белый порошок, т.пл. 175–177°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +72.1$ (с 0.20, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3368 (NH), 2932, 1734 и 1715 (C=O), 1454, 1341 и 1175 (SO_2), 1219, 569. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.17–1.38 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.40–1.57 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.61–1.91 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.19 д (1H, H^5 , J 12.5 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b} , J 12.5 Гц), 2.88–2.98 м (2H, H^7), 3.68 с (3H, OMe), 3.64–3.81 м (3H, $\text{H}^{2'}$, H^{15}), 4.04–4.24 м (2H, H^{21}), 5.03 т (1H, NH, J 4.8 Гц), 7.12 с (1H, H^{14}), 7.80 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.23 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.34 (C^2), 21.19 (C^6), 24.10 (C^{16} , C^{19}), 24.94 (C^{17}), 29.05 (C^{15}), 29.93 (C^7), 36.52 (C^3), 37.11 (C^{10}), 37.78 (C^1), 43.97 ($\text{C}^{2'}$), 44.54 (C^5), 47.26 (C^4), 52.58 (OMe), 60.53 (C^{21}), 125.75 (C^{11}), 128.65 (C^{14}), 133.34 (C^{12}), 141.22 (C^8), 145.09 (C^9), 147.45 (C^{13}), 169.38 ($\text{C}^{1'}$), 178.20 (C^{18}). Найдено, %: C 62.58; H 7.72; N 2.97; S 6.61. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 62.61; H 7.78; N 2.92; S 6.68.

Метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-*L*-метионинат (10). Элюент – CHCl_3 . Выход 0.487 г (88%). Желтое масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +60.4$ (с 0.73, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3282 (NH), 2932, 1745 и 1721 (C=O), 1437, 1338 и 1176 (SO_2), 1043. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.16–

1.32 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.37–1.53 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.62–1.86 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 1.87–2.02 м (2H, $\text{H}^{3'}$), 2.03 с (3H, $\text{Me}^{5'}$), 2.16 д (1H, H^5 , J 12.5 Гц), 2.37 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.51 т (2H, $\text{H}^{4'}$, J 7.3 Гц), 2.86–2.96 м (2H, H^7), 3.60 с (3H, OMe), 3.66 септет (1H, H^{15} , J 6.6 Гц), 3.98–4.07 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 4.08–4.21 м (2H, H^{21}), 5.29 д (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.10 с (1H, H^{14}), 7.78 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 15.27 ($\text{C}^{5'}$), 16.41 (C^{20}), 18.33 (C^2), 21.17 (C^6), 23.68 (C^{19}), 24.55 (C^{16}), 24.85 (C^{17}), 29.24 (C^{15}), 29.54 ($\text{C}^{4'}$), 29.87 (C^7), 32.64 ($\text{C}^{3'}$), 36.60 (C^3), 37.08 (C^{10}), 37.74 (C^1), 44.65 ($\text{C}^{5'}$), 47.25 (C^4), 52.67 (OMe), 54.64 ($\text{C}^{2'}$), 60.53 (C^{21}), 125.77 (C^{11}), 128.51 (C^{14}), 133.75 (C^{12}), 141.12 (C^8), 145.03 (C^9), 147.41 (C^{13}), 171.99 ($\text{C}^{1'}$), 178.24 (C^{18}). Найдено, %: C 60.69; H 7.79; N 2.57; S 11.52. $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 60.73; H 7.83; N 2.53; S 11.58.

Метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-*L*-лейцинат (11). Элюент – CHCl_3 . Выход 0.508 г (95%). Желтое масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +28.4$ (с 0.98, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3281 (NH), 2935, 1746 и 1722 (C=O), 1452, 1336 и 1177 (SO_2), 1246, 901. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.81 д (3H, Me^6 , J 6.6 Гц), 0.87 д (3H, $\text{Me}^{5'}$, J 6.6 Гц), 1.17–1.32 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.54 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.60–1.90 м (6H, H^2 , H^3 , $\text{H}^{4'}$, H^{6b}), 2.15 д.д (1H, H^5 , J 12.5, 1.5 Гц), 2.38 д (1H, H^{1b} , J 12.5 Гц), 2.86–2.95 м (2H, H^7), 3.51 с (3H, OMe), 3.66 д.т (1H, H^{15}), 3.91 т.д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 9.6, 7.3 Гц), 4.04–4.23 м (2H, H^{21}), 4.98 д (1H, NH, J 9.5 Гц), 7.10 с (1H, H^{14}), 7.79 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.33 (C^2), 21.19 (C^6), 21.58 ($\text{C}^{6'}$), 22.56 ($\text{C}^{5'}$), 23.66 (C^{19}), 24.28 ($\text{C}^{4'}$), 24.48 (C^{16}), 24.85 (C^{17}), 29.27 (C^{15}), 29.87 (C^7), 36.63 (C^3), 37.08 (C^{10}), 37.71 (C^1), 42.50 ($\text{C}^{3'}$), 44.74 ($\text{C}^{5'}$), 47.28 (C^4), 52.32 (OMe), 54.34 ($\text{C}^{2'}$), 60.53 (C^{21}), 125.77 (C^{11}), 128.39 (C^{14}), 134.03 (C^{12}), 140.93 (C^8), 145.13 (C^9), 147.30 (C^{13}), 170.95 ($\text{C}^{1'}$), 178.26 (C^{18}). Найдено, %: C 64.98; H 8.44; N 2.70; S 6.03. $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 65.02; H 8.47; N 2.61; S 5.98.

Диметил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-*L*-глутамат (12). Элюент – CHCl_3 –MeOH, 10:1. Выход 0.480 г (85%). Желтое масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +42.0$ (с 0.84, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3283 (NH), 2949, 1780 (C=O), 1441, 1337 и

1175 (SO₂), 1248. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.14–1.35 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.36–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.59–1.88 м (5H, H², H³, H^{6b}), 1.88–2.00 м (1H, H^{3a}), 2.01–2.13 м (1H, H^{3b}), 2.14 д (1H, H⁵, J 12.4 Гц), 2.29–2.57 м (3H, H^{1b}, H⁴), 2.84–2.96 м (2H, H⁷), 3.56 с (3H, Me⁶), 3.66 с (3H, C¹ООСН₃), 3.61–3.72 м (1H, H¹⁵), 3.95 д.д (1H, H², J 13.2, 8.2 Гц), 4.05–4.24 м (2H, H²¹), 5.28 д (1H, NH, J 9.2 Гц), 7.09 с (1H, H¹⁴), 7.74 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.20 (C²²), 16.38 (C²⁰), 18.30 (C²), 21.16 (C⁶), 23.51 (C¹⁹), 24.61 (C¹⁶), 24.79 (C¹⁷), 28.33 (C³), 29.24 (C¹⁵), 29.37 (C⁴), 29.84 (C⁷), 36.60 (C³), 37.04 (C¹⁰), 37.71 (C¹), 44.65 (C⁵), 47.23 (C⁴), 51.70 (C¹ООСН₃), 52.64 (C⁶), 54.89 (C²), 60.53 (C²¹), 125.62 (C¹¹), 128.48 (C¹⁴), 133.77 (C¹²), 141.03 (C⁸), 145.03 (C⁹), 147.39 (C¹³), 171.84 (C⁵), 172.90 (C¹), 178.26 (C¹⁸). Найдено, %: С 61.48; Н 7.73; N 2.44; S 5.73. C₂₉H₄₃NO₈S. Вычислено, %: С 61.57; Н 7.66; N 2.48; S 5.67.

Метил-N-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-тирозинат (13). Элюент – CHCl₃–MeOH, 20:1. Выход 0.556 г (100%). Желтое масло, [α]_D²⁶ +35.3 (с 0.36, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3431 (ОН), 3294 (NH), 2935, 1740 и 1715 (C=O), 1516, 1445, 1337 и 1176 (SO₂), 1217, 758. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.16–1.32 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.36–1.53 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.63–1.94 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.14–2.23 м (1H, H⁵), 2.34 д (1H, H^{1b}, J 11.7 Гц), 2.88–2.98 м (2H, H⁷), 3.00 д (2H, H³, J 5.9 Гц), 3.53 с (3H, OMe), 3.56–3.79 м (1H, H¹⁵), 4.05–4.24 м (3H, H², H²¹), 5.11 д (1H, NH, J 8.1 Гц), 6.71 д (2H, H⁶, H⁸, J 8.8 Гц), 6.94 д (2H, H⁵, H⁹, J 8.1 Гц), 7.09 с (1H, H¹⁴), 7.76 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.18 (C²²), 16.40 (C²⁰), 18.30 (C²), 21.17 (C⁶), 23.59 (C¹⁹), 24.53 (C¹⁶), 24.83 (C¹⁷), 29.14 (C¹⁵), 29.80 (C⁷), 33.61 (C³), 37.05 (C¹⁰), 37.68 (C¹), 38.69 (C³), 44.61 (C⁵), 47.31 (C⁴), 52.36 (OMe), 56.71 (C²), 60.68 (C²¹), 115.48 (C⁶, C⁸), 125.46 (C¹¹), 126.57 (C⁴), 128.49 (C¹⁴), 130.53 (C⁵, C⁹), 134.00 (C¹²), 141.03 (C⁸), 145.03 (C⁹), 147.38 (C¹³), 155.21 (C⁷), 171.50 (C¹), 178.56 (C¹⁸). Найдено, %: С 65.69; Н 7.34; N 2.47; S 5.43. C₃₂H₄₃NO₇S. Вычислено, %: С 65.62; Н 7.40; N 2.39; S 5.47.

Метил-N-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-пролинат (14). Элюент – CHCl₃. Выход 0.519 г (100%). Желтоватое масло,

[α]_D²⁶ +11.9 (с 0.79, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2949, 1734 (C=O), 1721 (C=O), 1452, 1323 и 1175 (SO₂), 1246, 757. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.17–1.31 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.56 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.88 м (5H, H², H³, H^{6b}), 1.89–2.13 м (3H, H^{3a}, H⁴), 2.14–2.31 м (2H, H^{3b}, H⁵), 2.37 д (1H, H^{1b}, J 11.7 Гц), 2.86–2.96 м (2H, H⁷), 3.38–3.50 м (2H, H⁵), 3.61 с (3H, OMe), 3.80 септет (1H, H¹⁵, J 6.7 Гц), 4.04–4.23 м (2H, H²¹), 4.46 д.д (1H, H², J 8.4, 3.3 Гц), 7.11 с (1H, H¹⁴), 7.85 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.21 (C²²), 16.41 (C²⁰), 18.40 (C²), 21.23 (C⁶), 23.93 (C¹⁹), 24.36 (C¹⁶), 24.85 (C⁴), 24.88 (C¹⁷), 28.57 (C¹⁵), 29.92 (C⁷), 31.16 (C³), 36.55 (C³), 37.09 (C¹⁰), 37.78 (C¹), 44.67 (C⁵), 47.26 (C⁴), 48.39 (C⁵), 52.13 (OMe), 59.64 (C²), 60.50 (C²¹), 125.91 (C¹¹), 128.43 (C¹⁴), 133.97 (C¹²), 140.75 (C⁸), 145.63 (C⁹), 147.23 (C¹³), 172.57 (C¹), 178.24 (C¹⁸). Найдено, %: С 64.63; Н 8.04; N 2.76; S 6.10. C₂₈H₄₁NO₆S. Вычислено, %: С 64.71; Н 7.95; N 2.70; S 6.17.

Метил-N-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-гистидинат (15). Элюент – CHCl₃–MeOH, 40:1. Выделено в виде смеси с соединением **16** (соотношение **16**:**15** = 5.8:1). В чистом виде выделить не удалось, сигналы атомов в спектрах ЯМР вычленены из сигналов компонентов смеси. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.06 д (3H, Me¹⁶, J 6.6 Гц), 1.10 д (3H, Me¹⁷, J 4.4 Гц), 1.17–1.33 м (9H, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.41–1.56 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.60–1.93 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.16 д (1H, H⁵, J 11.7 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b}, J 11.4 Гц), 2.88–3.06 м (4H, H³, H⁷), 3.51 с (3H, OMe), 3.56–3.69 м (2H, H², H¹⁵), 4.04–4.26 м (2H, H²¹), 5.80 д (1H, NH, J 8.1 Гц), 6.92 с (1H, H⁵), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.78 с (1H, H¹¹), 7.85 с (1H, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.44 (C²⁰), 18.31 (C²), 21.00 (C⁶), 23.81 (C¹⁹), 23.84 (C¹⁶), 25.13 (C¹⁷), 28.57 (C¹⁵), 29.67 (C⁷), 30.05 (C³), 36.46 (C³), 37.27 (C¹⁰), 37.75 (C¹), 44.29 (C⁵), 47.19 (C⁴), 52.45 (OMe), 55.00 (C²), 60.59 (C²¹), 115.25 (C⁵), 125.71 (C¹¹), 129.27 (C¹⁴), 132.48 (C¹²), 139.44 (C⁶), 140.87 (C⁸), 143.98 (C⁹), 145.81 (C⁴), 148.68 (C¹³), 171.03 (C¹), 178.01 (C¹⁸).

Метил-N^T-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-гистидинат (16). Элюент – CHCl₃–MeOH, 40:1. Выход 0.391 г (70%). Желтый порошок, т.пл. 102–104°C, [α]_D²⁶ +28.6 (с

0.83, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3381 и 3136 (NH), 2933, 1737 и 1721 (C=O), 1477, 1361 и 1180 (SO_2), 1247, 1076. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.06 д (3H, Me^{16} , J 7.3 Гц), 1.11 д (3H, Me^{17} , J 6.6 Гц), 1.18–1.31 м (9H, Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.57 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.62–1.90 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.17 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.31 д (1H, H^{1b} , J 12.5 Гц), 2.77–3.04 м (4H, H^3 , H^7), 3.56–3.70 м (1H, H^{15}), 3.68 с (3H, OMe), 3.80 д.д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 7.3, 5.1 Гц), 4.03–4.23 м (2H, H^{21}), 7.00 с (1H, H^5), 7.11 с (1H, H^{14}), 7.80 с (1H, H^{11}), 7.92 с (1H, $\text{H}^{6'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.28 (C^2), 20.98 (C^6), 23.78 (C^{19}), 23.82 (C^{16}), 25.07 (C^{17}), 28.54 (C^{15}), 30.00 (C^7), 33.11 (C^3), 36.44 (C^3), 37.23 (C^{10}), 37.72 (C^1), 44.27 (C^5), 47.16 (C^4), 51.98 (OMe), 53.93 ($\text{C}^{2'}$), 60.58 (C^{21}), 114.87 ($\text{C}^{5'}$), 125.56 (C^{11}), 129.20 (C^{14}), 130.53 ($\text{C}^{6'}$), 132.45 (C^{12}), 140.53 (C^8), 143.82 (C^9), 145.75 (C^4), 148.62 (C^{13}), 175.08 ($\text{C}^{1'}$), 177.99 (C^{18}). Найдено, %: С 62.17; Н 7.33; N 7.59; S 5.70. $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 62.23; Н 7.38; N 7.51; S 5.73.

Гидразиды 17–23 (общая методика). Растворяли 1 ммоль эфира **9–14**, **16** в 10 мл MeOH. Затем прибавляли 0.35 мл (7 ммоль) гидразингидрата. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре 72 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток разделяли колоночной хроматографией на SiO_2 .

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]глицингидразид (17). Элюент – CHCl_3 –MeOH, 10:1. Выход 0.326 г (68%). Белый порошок, т.пл. 86–88°C, $[\alpha]_D^{24} +51.2$ (c 0.40, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3279 (NH, NH_2), 2932, 1720 (C=O), 1686 (C=O), 1454, 1323 и 1150 (SO_2), 1246. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.13–1.35 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.53 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.60–1.91 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.17 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.32 д (1H, H^{1b} , J 11.7 Гц), 2.85–2.99 м (2H, H^7), 3.55–3.77 м (3H, $\text{H}^{2'}$, H^{15}), 4.03–4.22 м (2H, H^{21}), 7.12 с (1H, H^{14}), 7.74 с (1H, H^{11}), 8.20 уш.с (1H, NHNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.20 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.31 (C^2), 21.13 (C^6), 24.13 (C^{19}), 24.17 (C^{16}), 24.97 (C^{17}), 28.94 (C^{15}), 29.90 (C^7), 36.45 (C^3), 37.09 (C^{10}), 37.77 (C^1), 44.46 (C^5), 44.74 ($\text{C}^{2'}$), 47.23 (C^4), 60.55 (C^{21}), 125.61 (C^{11}), 128.76 (C^{14}), 133.02 (C^{12}), 141.41 (C^8), 144.83 (C^9), 147.61 (C^{13}), 168.85 ($\text{C}^{1'}$), 178.20

(C^{18}). Найдено, %: С 60.16; Н 7.80; N 8.69; S 6.71. $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 60.10; Н 7.78; N 8.76; S 6.68.

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-метионингидразид (18). Элюент – CHCl_3 –MeOH, 25:2. Выход 0.492 г (89%). Белый порошок, т.пл. 80–82°C, $[\alpha]_D^{24} +30.6$ (c 0.90, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3278 (NH, NH_2), 2934, 1720 (C=O), 1674 (C=O), 1443, 1319 и 1177 (SO_2), 1246, 1149. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.16–1.33 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.39–1.55 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.62–1.86 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 1.87–2.00 м (2H, H^3), 1.97 с (3H, $\text{Me}^{5'}$), 2.18 д (1H, H^5 , J 11.0 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b} , J 13.0 Гц), 2.41 т (2H, H^4 , J 7.0 Гц), 2.86–2.97 м (2H, H^7), 3.64 септет (1H, H^{15} , J 6.7 Гц), 3.81–3.96 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 4.04–4.24 м (2H, H^{21}), 7.12 с (1H, H^{14}), 7.61 с (1H, NHNH_2), 7.79 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 15.03 ($\text{C}^{5'}$), 16.42 (C^{20}), 18.34 (C^2), 21.16 (C^6), 24.03 (C^{19}), 24.32 (C^{16}), 24.99 (C^{17}), 29.20 (C^{15}), 29.80 (C^4), 29.93 (C^7), 31.82 (C^3), 36.49 (C^3), 37.15 (C^{10}), 37.77 (C^1), 44.57 (C^5), 47.25 (C^4), 54.26 ($\text{C}^{2'}$), 60.56 (C^{21}), 125.69 (C^{11}), 128.62 (C^{14}), 133.90 (C^{12}), 141.40 (C^8), 144.90 (C^9), 147.57 (C^{13}), 171.23 ($\text{C}^{1'}$), 178.20 (C^{18}). Найдено, %: С 58.48; Н 7.90; N 7.65; S 11.51. $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58.56; Н 7.83; N 7.59; S 11.58.

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-лейцингидразид (19). Элюент – CHCl_3 –MeOH, 17:1. Выход 0.497 г (93%). Желтоватый порошок, т.пл. 96–98°C, $[\alpha]_D^{26} +59.7$ (c 0.59, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3275 (NH, NH_2), 2953, 1722 и 1676 (C=O), 1462, 1390, 1365 и 1175 (SO_2), 1246. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.58 д (3H, $\text{Me}^{5'}$, J 5.1 Гц), 0.76 д (3H, $\text{Me}^{6'}$, J 5.1 Гц), 1.13–1.30 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.35–1.59 м (5H, H^{1a} , H^3 , H^4 , H^{6a}), 1.60–1.86 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.17 д (1H, H^5 , J 11.0 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b} , J 11.7 Гц), 2.85–2.95 м (2H, H^7), 3.57–3.73 м (2H, $\text{H}^{2'}$, H^{15}), 4.01–4.22 м (2H, H^{21}), 5.89 уш.с (1H, NH), 7.10 с (1H, H^{14}), 7.78 с (1H, H^{11}), 8.03 уш.с (1H, NHNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.15 (C^{22}), 16.38 (C^{20}), 18.28 (C^2), 21.13 (C^6), 21.29 ($\text{C}^{5'}$), 22.56 ($\text{C}^{6'}$), 23.51 (C^{19}), 24.13 (C^{16}), 24.61 (C^4), 24.95 (C^{17}), 29.11 (C^{15}), 29.86 (C^7), 36.42 (C^3), 37.05 (C^{10}), 37.62 (C^1), 41.97 (C^3), 44.51 (C^5), 47.20 (C^4), 54.13 ($\text{C}^{2'}$), 60.50 (C^{21}), 125.52 (C^{11}), 128.45 (C^{14}), 134.21 (C^{12}), 141.06 (C^8), 144.86 (C^9), 147.33 (C^{13}),

172.40 (C¹), 178.18 (C¹⁸). Найдено, %: С 62.69; Н 8.42; N 8.01; S 5.95. C₂₈H₄₅N₃O₅S. Вычислено, %: С 62.77; Н 8.47; N 7.84; S 5.98.

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]дигидразид L-глутаминовой кислоты (20). Элюент – CHCl₃–MeOH, 4:1. Выход 0.339 г (60%). Белый порошок, т.пл. 135–137°C, [α]_D²³ +115.3 (с 0.10, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3262 (NH, NH₂), 2940, 1721 и 1682 (C=O), 1443, 1369 и 1174 (SO₂), 1246. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.10–1.31 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.35–1.52 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.57–1.85 м (5H, H², H³, H^{6b}), 1.97 септет (1H, H³, J 7.0 Гц), 2.16 д (1H, H⁵, J 12.5 Гц), 2.21–2.38 м (3H, H^{1b}, H⁴), 2.84–2.95 м (2H, H⁷), 3.54–3.78 м (1H, H¹⁵), 3.66 септет (1H, H¹⁵, J 6.5 Гц), 3.81 т (1H, H², J 5.9 Гц), 4.01–4.24 м (2H, H²¹), 7.09 с (1H, H¹⁴), 7.72 с (1H, H¹¹), 8.05, 8.60 оба с (2H, 2NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.36 (C²), 21.17 (C⁶), 24.14 (C¹⁹), 24.23 (C¹⁶), 24.97 (C¹⁷), 28.61 (C³), 29.08 (C¹⁵), 29.74 (C⁴), 29.98 (C⁷), 36.49 (C³), 37.12 (C¹⁰), 37.70 (C¹), 44.58 (C⁵), 47.25 (C⁴), 54.97 (C²), 60.56 (C²¹), 125.34 (C¹¹), 128.61 (C¹⁴), 134.06 (C¹²), 141.14 (C⁸), 144.91 (C⁹), 147.51 (C¹³), 171.09 (C¹), 173.19 (C⁵), 178.21 (C¹⁸). Найдено, %: С 57.27; Н 7.68; N 12.40; S 5.60. C₂₇H₄₃N₅O₆S. Вычислено, %: С 57.32; Н 7.66; N 12.38; S 5.67.

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-тирозингидразид (21). Элюент – CHCl₃–MeOH, 10:1. Выход 0.527 г (90%). Белый порошок, т.пл. 134–136°C, [α]_D²⁵ +40.5 (с 0.22, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3296 (NH, NH₂), 2930, 1720 (C=O), 1672 (C=O), 1516, 1449, 1319 и 1150 (SO₂), 1250. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.13–1.34 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.35–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.58–1.90 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.16 д (1H, H⁵, J 12.5 Гц), 2.29 д (1H, H^{1b}, J 12.5 Гц), 2.81–2.98 м (4H, H³, H⁷), 3.67 септет (1H, H¹⁵, J 6.6 Гц), 3.91 т (1H, H², J 5.5 Гц), 4.05–4.24 м (2H, H²¹), 5.64 уш.с (1H, NH), 6.64 д (2H, H⁶, H⁸, J 7.3 Гц), 6.81 д (2H, H⁵, H⁹, J 8.1 Гц), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.75 с (1H, H¹¹), 7.82 с (1H, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.20 (C²²), 16.40 (C²⁰), 18.27 (C²), 21.17 (C⁶), 24.16 (C¹⁹), 24.25 (C¹⁶), 24.92 (C¹⁷), 29.05 (C¹⁵), 29.76 (C⁷), 36.65 (C³), 37.04 (C¹⁰), 37.59 (C¹), 38.13 (C³), 44.42 (C⁵), 47.29 (C⁴), 56.94 (C²), 60.77 (C²¹), 115.81 (C⁶, C⁸), 125.33 (C¹¹), 126.53 (C⁴), 128.58 (C¹⁴), 130.24 (C⁵, C⁹), 133.80 (C¹²),

141.41 (C⁸), 144.97 (C⁹), 147.65 (C¹³), 155.45 (C⁷), 171.05 (C¹), 178.71 (C¹⁸). Найдено, %: С 63.69; Н 7.45; N 7.10; S 5.50. C₃₁H₄₃N₃O₆S. Вычислено, %: С 63.57; Н 7.40; N 7.17; S 5.47.

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-пролингидразид (22). Элюент – CHCl₃–MeOH, 25:1. Выход 0.275 г (53%). Желтоватое масло, [α]_D²³ –22.5 (с 0.50, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3212 (NH, NH₂), 2934, 1721 (C=O), 1681 (C=O), 1553, 1452, 1317 и 1141 (SO₂), 1244, 731. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.16–1.30 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.37–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.96 м (8H, H², H³, H^{3a}, H⁴, H^{6b}), 2.17 д (1H, H⁵, J 12.5 Гц), 2.22–2.29 м (1H, H^{3b}), 2.33 д (1H, H^{1b}, J 13.2 Гц), 2.86–2.95 м (2H, H⁷), 3.16–3.30 м (1H, H^{5a}), 3.34–3.45 м (1H, H^{5b}), 3.81 септет (1H, H¹⁵, J 6.8 Гц), 4.02–4.22 м (2H, H²¹), 4.27 д (1H, H², J 7.3 Гц), 7.13 с (1H, H¹⁴), 7.73 с (1H, H¹¹), 7.92 уш.с (1H, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.18 (C²²), 16.38 (C²⁰), 18.30 (C²), 21.10 (C⁶), 24.20 (C¹⁹), 24.39 (C¹⁶), 24.66 (C⁴), 25.01 (C¹⁷), 28.85 (C¹⁵), 29.92 (C⁷), 30.21 (C³), 36.42 (C³), 37.07 (C¹⁰), 37.72 (C¹), 44.46 (C⁵), 47.19 (C⁴), 49.05 (C⁵), 60.52 (C²¹), 60.77 (C²), 126.25 (C¹¹), 128.74 (C¹⁴), 131.73 (C¹²), 141.60 (C⁸), 145.53 (C⁹), 147.84 (C¹³), 171.59 (C¹), 178.11 (C¹⁸). Найдено, %: С 62.46; Н 7.93; N 8.15; S 6.11. C₂₇H₄₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 62.40; Н 7.95; N 8.09; S 6.17.

N[†]-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-гистидингидразид (23). Элюент – CHCl₃–MeOH, 5:1. Выход 0.095 г (17%). Желтое масло, [α]_D²⁷ +6.4 (с 0.16, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3296 (NH, NH₂), 2928, 1721 и 1695 (C=O), 1468, 1366 и 1180 (SO₂), 1246, 1074. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.04 д (3H, Me¹⁶, J 6.6 Гц), 1.10 д (3H, Me¹⁷, J 6.6 Гц), 1.19–1.32 м (9H, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.42–1.58 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.64–1.92 (5H, H², H³, H^{6b}), 2.19 д (1H, H⁵, J 11.7 Гц), 2.33 д (1H, H^{1b}, J 13.2 Гц), 2.78 д.д (1H, H^{3a}, J 14.7, 8.1 Гц), 2.88–3.00 м (2H, H⁷), 3.05 д.д (1H, H^{3b}, J 14.7, 3.7 Гц), 3.56–3.76 м (2H, H², H¹⁵), 4.05–4.23 м (2H, H²¹), 6.98 с (1H, H⁵), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.87 с (1H, H¹¹), 7.94 с (1H, H⁶), 8.38 уш.с (1H, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.28 (C²), 20.98 (C⁶), 23.76 (C¹⁹, C¹⁶), 25.10 (C¹⁷), 28.51 (C¹⁵), 30.03 (C⁷), 32.73 (C³), 36.44 (C³), 37.26 (C¹⁰), 37.75 (C¹), 44.26 (C⁵), 47.17 (C⁴), 54.41 (C²), 60.61 (C²¹), 114.93 (C⁵), 125.74 (C¹¹), 129.24

(C¹⁴), 132.21 (C¹²), 134.00 (C⁶), 140.96 (C⁸), 144.01 (C⁹), 145.74 (C⁴), 148.69 (C¹³), 174.01 (C¹), 178.01 (C¹⁸). Найдено, %: С 59.91; Н 7.34; N 12.61; S 5.69. C₂₈H₄₁N₅O₅S. Вычислено, %: С 60.08; Н 7.38; N 12.51; S 5.73.

Дисульфид 25 и бисульфид 26 (общая методика). Растворяли 1 ммоль (0.427 г) сульфохлорида **1** и 0.5 ммоль (0.341 г) солянокислого диметилового эфира цистина **24** в 15 мл CHCl₃, затем прибавляли 0.5 мл Et₃N. Полученную смесь кипятили в течение 16 ч, после чего отгоняли растворитель, а остаток разделяли колоночной хроматографией (элюент – CHCl₃–MeOH, 100:1). Выход дисульфида **25** в этих условиях составил 89%. Бисульфид **26** получали аналогичным образом, используя смесь растворителей CHCl₃–(CH₃)₂CO–H₂O (4:4:1). Выход бисульфида 57%.

Диметил-N,N'-бис[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-цистинат (25). Элюент – CHCl₃–MeOH, 100:1. Выход 0.468 г (89%). Желтый порошок, т.пл. 97–99°C, [α]_D²⁹ +106.5 (с 0.22, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3376 (NH), 2947, 1746 и 1721 (C=O), 1443, 1339 и 1174 (SO₂), 1247. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (указаны сигналы одной половины симметричной молекулы): 1.17–1.36 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.93 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.17 д (1H, H⁵, J 11.5 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b}, J 12.1 Гц), 2.92 уш.с (2H, H⁷), 3.09 д.д (1H, H^{3a}, J 13.9, 5.4 Гц), 3.24 д.д (1H, H^{3b}, J 14.4, 4.3 Гц), 3.63 с (3H, OMe), 3.57–3.73 м (1H, H¹⁵), 4.04–4.29 м (3H, H², H²¹), 5.49 д (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.11 с (1H, H¹⁴), 7.78 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.33 (C²), 21.19 (C⁶), 23.69 (C¹⁹), 24.55 (C¹⁶), 24.91 (C¹⁷), 29.24 (C¹⁵), 29.90 (C⁷), 36.60 (C³), 37.11 (C¹⁰), 37.80 (C¹), 42.49 (C³), 44.64 (C⁵), 47.26 (C⁴), 52.92 (OMe), 54.73 (C²), 60.56 (C²¹), 125.56 (C¹¹), 128.64 (C¹⁴), 133.85 (C¹²), 141.24 (C⁸), 145.11 (C⁹), 147.45 (C¹³), 170.21 (C¹), 178.26 (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 1083.07 (100) [M – 2H⁺ + 2H₂O], 1047.16 (84) [M – 2H]⁺, 690.41 (70), 654.61 (55), 556.21 (64), 490.42 (96), 423.51 (57). Найдено, %: С 59.61; Н 7.26; N 2.62; S 12.28. C₅₂H₇₆N₂O₁₂S₄. Вычислено, %: С 59.52; Н 7.30; N 2.67; S 12.22.

N,N'-Бис[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-S,S'-изопропилиденди(О-метил)цистеин (26). Элюент – CHCl₃–MeOH,

100:1. Выход 0.311 г (57%). Желтое масло, [α]_D²⁹ +6.4 (с 0.20, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3366 (NH), 2949, 1741 и 1724 (C=O), 1441, 1333 и 1177 (SO₂), 1248. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (указаны сигналы одной половины симметричной молекулы): 1.14–1.35 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.41–1.56 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.53 с (3H, H⁵), 1.71 с (3H, H⁶), 1.60–1.90 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.19 д (1H, H⁵, J 12.1 Гц), 2.35 д (1H, H^{1b}, J 12.9 Гц), 2.86–2.96 м (2H, H⁷), 3.03 т (1H, H^{3a}, J 9.9 Гц), 3.44 д.д (1H, H^{3b}, J 10.4, 4.7 Гц), 3.65–3.84 м (1H, H¹⁵), 3.79 с (3H, OMe), 4.05–4.20 м (3H, H², H²¹), 4.92 с (1H, NH), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.87 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.21 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.34 (C²), 21.19 (C⁶), 24.03 (C¹⁹), 24.09 (C¹⁶), 24.94 (C¹⁷), 29.08 (C¹⁵), 29.92 (C⁷), 30.43 (C⁶), 32.57 (C⁵), 36.48 (C³), 37.14 (C¹⁰), 37.78 (C¹), 39.09 (C⁴), 40.19 (C³), 44.52 (C⁵), 47.26 (C⁴), 52.48 (OMe), 60.52 (C²¹), 64.39 (C²), 124.45 (C¹¹), 128.42 (C¹⁴), 136.32 (C¹²), 140.90 (C⁸), 144.37 (C⁹), 147.45 (C¹³), 170.21 (C¹), 178.21 (C¹⁸). Найдено, %: С 60.47; Н 7.51; N 2.61; S 11.81. C₅₅H₈₂N₂O₁₂S₄. Вычислено, %: С 60.52; Н 7.57; N 2.57; S 11.75.

Метил-3-хлорсульфо-N-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-аланинат (27). К 0.5 ммоль соединения **25** (0.524 г) или **26** (0.545 г) при перемешивании приливали 2 ммоль (20 мл) раствора ClO₂ в дихлорметане (концентрация 0.1 моль/л). Перемешивали образующийся раствор в течение 2 ч, после удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток содержал 80% сульфохлорида (по данным ЯМР ¹H спектроскопии).

Диоксид хлора – промышленный продукт, используемый для отбелки целлюлозы, производства Монди СЛПК. Поставляется в виде водного раствора с концентрацией 7–10 г/л. Раствор ClO₂ в дихлорметане получен простой экстракцией с последующим осушением над Na₂SO₄.

ИК спектр, ν, см⁻¹: 3295 (NH), 2937, 1719 (C=O), 1458, 1381 и 1169 (SO₂), 1248. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: 1.11–1.30 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.32–1.50 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.55–1.93 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.12 д (1H, H⁵, J 12.1 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b}, J 12.4 Гц), 2.79–2.94 м (2H, H⁷), 3.63–3.94 м (5H, H^{3a}, Me⁴, H¹⁵), 4.01–4.17 м (2H, H²¹), 4.25 д.д (1H, H², J 14.5, 5.8 Гц), 4.44 д.д (1H, H^{3b}, J 20.4, 7.5 Гц), 5.76 д (1H, NH, J

7.9 Гц), 7.18 с (1H, H¹⁴), 7.77 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ, м.д.: 14.64 (C²²), 17.04 (C²⁰), 19.48 (C²), 22.43 (C⁶), 24.26 (C¹⁹), 24.91 (C¹⁶), 25.42 (C¹⁷), 30.18 (C¹⁵), 30.88 (C⁷), 37.91 (C³), 38.40 (C¹⁰), 39.22 (C¹), 46.37 (C⁵), 50.34 (C⁴), 51.45 (C^{4'}), 53.62 (C^{2'}), 61.98 (C²¹), 67.18 (C^{3'}), 126.67 (C¹¹), 129.88 (C¹⁴), 136.05 (C¹²), 142.45 (C⁸), 146.70 (C⁹), 148.69 (C¹³), 169.64 (C^{1'}), 179.98 (C¹⁸).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлен синтез сульфоамидов по реакции этилового эфира 12-сульфохлордегидроабиединовой кислоты с метиловыми эфирами аминокислот: глицина, метионина, лейцина, аспарагиновой кислоты, тирозина, цистина, пролина и гистидина. Показано, что во всех случаях, кроме гистидина, реакция протекала по α-аминогруппе. В случае применения метилового эфира гистидина реакция протекала преимущественно по NH-группе имидазольного фрагмента. При наличии нескольких аминогрупп в структуре диметилового эфира цистина образовывался соответствующий биссульфоамид. Окислением дитерпеновых производных цистина диоксидом хлора впервые синтезирован сульфохлорид, являющийся перспективным в химическом синтезе реагентом.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600073-3) и при поддержке научно-образовательного центра мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования». Анализ синтезированных соединений выполнен с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Изместьев Евгений Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5698-6292>

Петухов Дмитрий Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7733-5250>

Пестова Светлана Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-5996>

Рубцова Светлана Альбертовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-8751>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gu W., Miao T.-T., Hua D.-W., Jin X.-Y., Tao X.-B., Huang Ch.-B., Wang Sh.-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 1296–1300. doi 10.1016/j.bmcl.2017.01.028
- Gonzalez M.A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 684–704. doi 10.1039/C4NP00110A
- Gonzalez M.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 87, 834–842. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.023
- Pertino M.W., Verdugo V., Theoduloz C., Schmeda-Hirschmann G. *Molecules.* **2014**, 19, 2523–2535. doi 10.3390/molecules19022523
- Huang X.-Ch., Wang M., Pan Y.-M., Yao G.-Y., Wang H.-Sh., Tian X.-Y., Qin J.-K., Zhang Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 508–520. doi 10.1016/j.ejmech.2013.08.055
- Huang X.-Ch., Jin L., Wang M., Liang D., Chen Zh.-F., Zhang Y., Pan Y.-M., Wang H.-Sh. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 89, 370–385. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.060
- Huang X., Huang R., Liao Zh., Pan Y., Gou Sh., Wang H. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 108, 381–391. doi 10.1016/j.ejmech.2015.12.008
- Huang R.-Zh., Liang G.-B., Huang X.-Ch., Zhang B., Zhou M.-M., Liao Zh.-X., Wang H.-Sh. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 138, 979–992. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.020
- Zareef M., Iqbal R., Al-Masoudi N.A., Zaidi J.H., Arfan M., Shahzad S.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, 182, 281–298. doi 10.1080/10426500600919074
- Zareef M., Iqbal R., De Dominguez N.G., Rodrigues J., Zaidi J.H., Arfan M., Supuran C.T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, 22, 301–308. doi 10.1080/14756360601114569
- Izmest'ev Ye.S., Pestova S.V., Lezina O.M., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *ChemistrySelect.* **2019**, 4, 11034–11037. doi 10.1002/slct.201902600
- Пестова С.В., Петухов Д.В., Изместьев Е.С., Рубцова С.А. *ЖОрХ.* **2022**, 58, 897–905. doi 10.31857/S0514749222080134
- Райхардт К. *Растворители и эффекты среды в органической химии.* М.: Мир, **1991**.
- Li J., Sha Y. *Molecules.* **2008**, 13, 1111–1119. doi 10.3390/molecules13051111

Synthesis of Dehydroabietane-Derived Sulfonamides with Fragments of L-Amino Acid Esters and Hydrazides

E. S. Izmet'sev^{a,*}, D. V. Petukhov^b, S. V. Pestova^a, and S. A. Rubtsova^a

^a Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
ul. Pervomaiskaya, 48, Syktyvkar, 167000 Russia

^b Vyatka State University, ul. Moskovskaya, 36, Kirov, 610000 Russia
*e-mail: evgeniyizmetsev@rambler.ru

Received March 18, 2022; revised March 22, 2022; accepted March 24, 2022

Ethyl ester of 12-chlorosulfodehydroabietic acid, when reacted with the methyl esters of glycine, methionine, leucine, glutamic acid, tyrosine, proline, histidine, for the first time yielded the corresponding sulfonamides, the ester group (–COOMe) of which was selectively transferred to the hydrazide (–COONHNH₂) without affecting the ethyl group bounded with the dehydroabietic acid fragment. In the case of glutamic acid, the corresponding dihydrazides were obtained. The reaction of 12-chlorosulfodehydroabietic acid ethyl ester with cystine dimethyl ester led to the selective formation of bis-sulfonamide, while carrying out the same reaction in an acetone-contained solution was accompanied by the cleavage of the disulfide bond of the cystine fragment to give thioketal. The obtained bis-sulfonamide and thioketal were oxidized with chlorine dioxide to afford in both cases sulfochloride.

Keywords: diterpenoids, sulfonamides, amino acids, hydrazides, ethers, sulfochlorides

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРАНО[4,3-*b*]ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО ЭТИЛ-3-АМИНОПИРАНО[4,3-*b*]-ТИЕНО[3,2-*e*]ПИРИДИН-2-КАРБОКСИЛАТА

© 2023 г. В. В. Дабаяева*, М. Р. Багдасарян, Е. Г. Пароникян, И. М. Бархударянц, Г. А. Паносян, Г. М. Степанян, Ш. Ш. Дашян

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

*e-mail: valya.dabayeva@mail.ru

Поступила в редакцию 21.03.2022 г.

После доработки 14.09.2022 г.

Принята к публикации 15.09.2022 г.

Разработаны методы синтеза новых конденсированных производных пирано[4,3-*b*]пиридина на основе производного этил-3-аминопирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилата. Исследованы реакции взаимодействия конденсированного 3-(феноксикарбонил)аминопроизводного с первичными и вторичными аминами. Установлено, что в случае первичных аминов реакция сопровождается циклизацией с образованием конденсированных пиримидинов. При использовании же вторичных аминов структура конечного продукта зависит от условий проведения реакции. Исследованы антибактериальные свойства синтезированных соединений. Показано, что они проявляют слабую антибактериальную активность.

Ключевые слова: пирано[4,3-*b*]пиридин, пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин, пирано[3',4'':5',6']пиримидо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S051474922301010X, EDN: PGDQBW

ВВЕДЕНИЕ

Производные пиридина, являясь структурными единицами для конструирования новых конденсированных гетероциклических систем, представляют несомненный интерес в плане поиска новых биологически активных соединений.

Литературные данные свидетельствуют о том, что пиранопиридины обладают широким спектром биологического действия. Известно, что среди природных алкалоидов обнаружены производные пиранопиридинов – фусарисид [1], зантосимулин и *N*-метилфлиндерсин [2] с высокой биологической активностью (рис. 1).



Рис. 1. Природные биологически активные производные пиранопиридинов

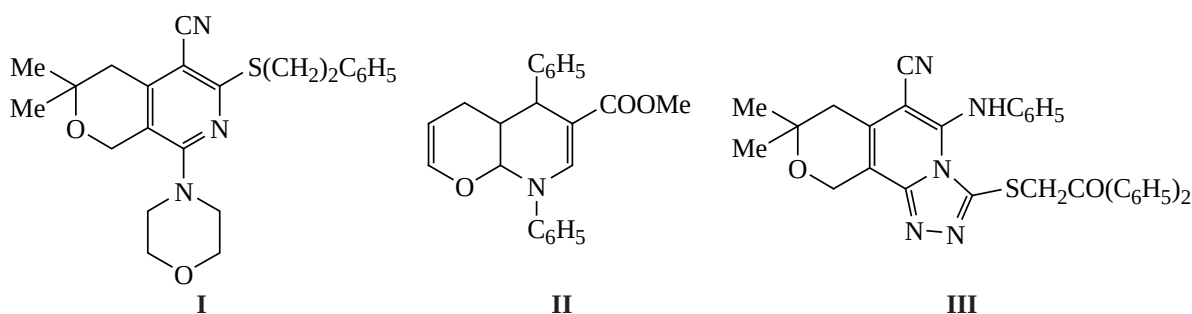


Рис. 2. Синтетические биологически активные производные пиранопиридинов

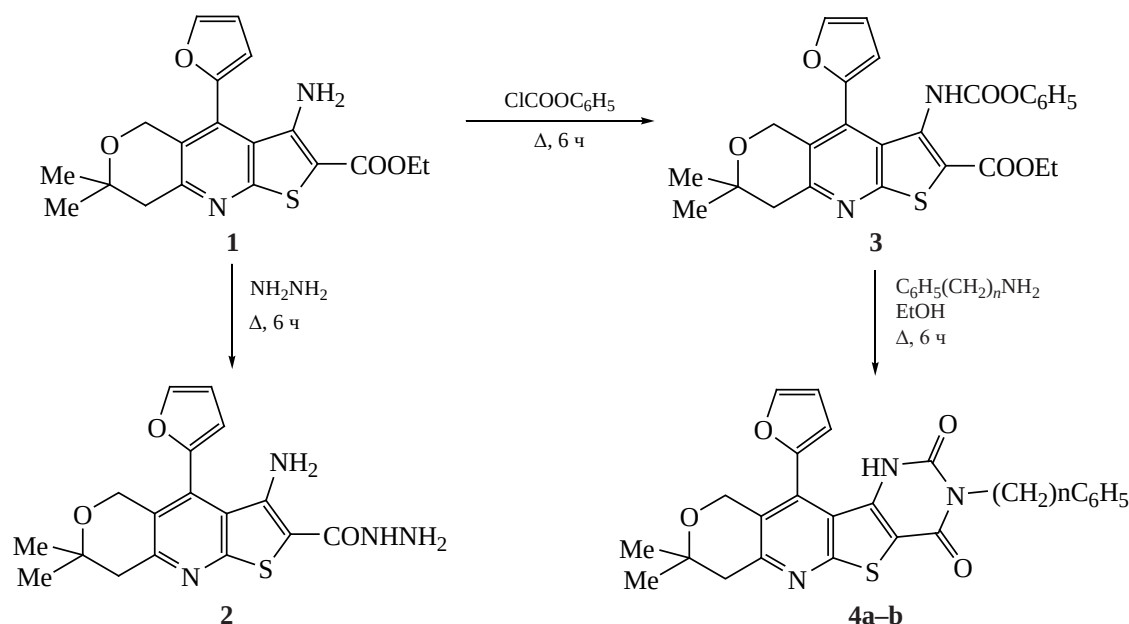
Исследования также позволили выявить в ряду пиранопиридинов соединения, проявляющие противовоспалительную [3], антибактериальную (**I**) [4], противоопухолевую (**II**) [5], нейротропную (**III**) [6] активность (рис. 2).

Интерес к химии пирано[4,3-*b*]пиридинов, которые в настоящее время недостаточно изучены, обусловлен наличием у них ценных биологических свойств. Синтезированные нами конденсированные производные пиранопиридинов также проявили биологическую активность [7–9]. Последним объясняется целесообразность дальнейшего систематического изучения данного класса соединений и конструирования новых конденсированных гетероциклических систем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

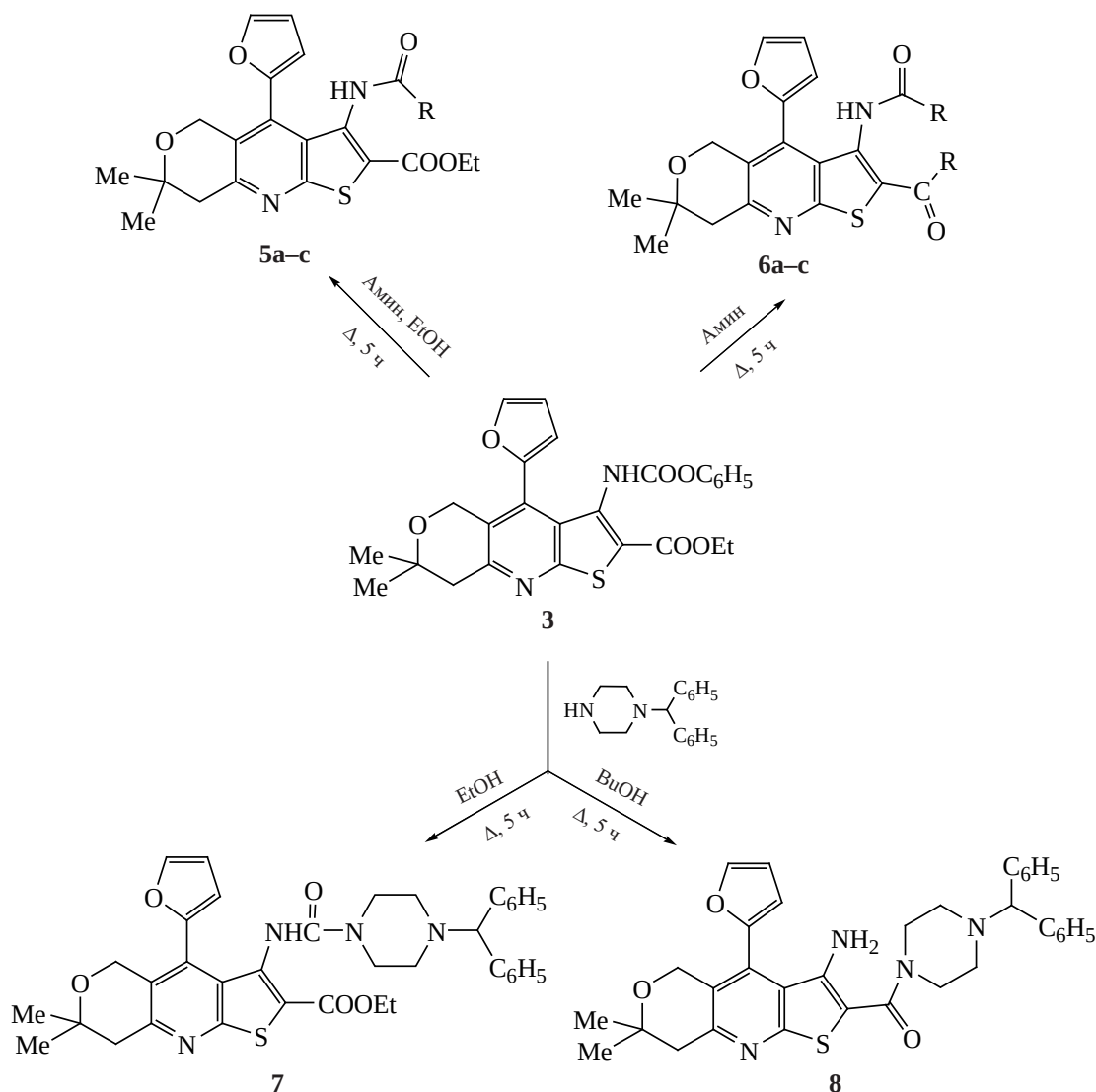
Синтез осуществляли на основе ранее полученного этил-3-амино-7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]-2-карбоксилата (**1**) [10]. Взаимодействие последнего с концентрированным гидратом гидразина привело с выходом 80% к аминогидразиду **2**. В ИК спектре последнего присутствуют полосы поглощения NHNH_2 группы при 3105, 3303 и 3455 cm^{-1} , а CO группы – при 1602 cm^{-1} . В спектре ЯМР ^1H сигналы протонов карбогидразидной группы наблюдаются при 4.40 (NH_2) и 8.88 (NH) м.д. Реакцией аминозфира **1** с фенилхлорформиатом синтезировано феноксикарбонилпроизводное **3**, которое оказалось интересным с точки зрения дальнейших превращений. Соединение **3** с легкостью вступа-

Схема 1



4, $n = 1$ (a), 2 (b).

Схема 2



5, 6, R = пирролидин-1-ил (a); пиперидин-1-ил (b); морфолин-4-ил (c).

ет в реакции с аминами, причем взаимодействие с первичными аминами сопровождается циклизацией с образованием тиенопиримидинов **4a, b** (схема 1). В ИК спектрах соединений **4a, b** имеются полосы поглощения в области 3388, 3390 и 1708, 1712 см⁻¹, характерные для NH и CO групп, соответственно. В спектрах ЯМР ¹H сигналы протонов NH групп находятся в области 8.87 м.д., в то время как сигнал протона NH группы соединения **3** находится в области 9.02 м.д.

Иная картина наблюдается при использовании вторичных аминов. Оказалось, что в зависимости от условий проведения опыта в реакцию может вступать функциональная группа в третьем или

одновременно во втором и третьем положениях тиофенового кольца. Проведение реакций в этаноле приводит к образованию соединений **5a-c**, а без этанола – к соединениям **6a-c** (схема 2). Об этом в спектрах ЯМР ¹H соединений **5a-c** свидетельствуют сигналы протонов этоксильных групп в области 1.42 и 4.37 м.д., в то время как в спектрах ЯМР ¹H соединений **6a-c** они отсутствуют.

Особый интерес представило взаимодействие соединения **3** с *N*-(дифенилметил)пиперазином. Оказалось, что при проведении реакции в этаноле в реакцию вступает функциональная группа в положении 3 тиофенового кольца (соединение **7**). В том же случае, если реакция осуществляется в

незначительном количестве бутанола (так как оба реагента находятся в кристаллическом состоянии), происходит отщепление феноксикарбонильной группы с образованием аминокетона, и в реакцию вступает сложноэфирная группа (соединение **8**). В ИК спектре соединения **8** имеются полосы поглощения в области 3450, 3411 см^{-1} , характерные для NH_2 группы, а также сигналы протонов последней в спектре ЯМР ^1H в области 7.54 м.д., в то время как сигналы феноксикарбонильной группы отсутствуют.

Так как литературные данные свидетельствуют о выраженной антибактериальной активности производных пиранопиридинов [4], все новые синтезированные соединения были протестированы на антибактериальную активность.

Антибактериальную активность изучали по методу «диффузия в агаре» [11]. В опытах использовали грамположительные (*Staphylococcus aureus* 209p) и грамотрицательные (*Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55) бактерии. Исследования антибактериальных свойств показали, что синтезированные соединения проявляют слабую активность в отношении всех использованных штаммов ($d = 10\text{--}18$ мм).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx (США) с частотой 300 и 75.462 МГц, соответственно, внутренний стандарт – ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C использован метод DEPT. Элементный анализ выполнен на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000 (Германия). Температуры плавления определены на микронагревательном столике Boetius (Германия). В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США). Растворители очищали по стандартным методикам.

3-Амино-7,7-диметил-4-(2-фурил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбогидразид (2). Смесь 3.7 г (10 ммоль) соединения **1** и 15 мл концентрированного гидрата гидразина кипятили в течение 6 ч. После охлаждения к

смеси прибавляли холодную воду, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.9 г (80%), желтые кристаллы, т.пл. 260–261°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270, 3400, 3420 (NHNH_2), 1670 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{--CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.30 с (6H, 2CH_3), 2.93 с (2H, CH_2), 4.40 уш.с (2H, NHNH_2), 4.58 с (2H, OCH_2), 5.91 уш.с (2H, NH_2), 6.68 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^4$, J 3.3, 1.8 Гц), 6.71 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^3$, J 3.3, 0.8 Гц), 7.81 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^5$, J 1.8, 0.8 Гц), 8.88 уш.с (1H, NHNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6\text{--CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 26.1 (2CH_3), 42.9 (CH_2), 60.0 (OCH_2), 70.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 97.6, 111.2 ($4\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 112.1 ($3\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 121.1, 124.9, 129.8, 144.0 ($5\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 144.5, 144.6, 145.4, 153.8, 165.0. Найдено, %: С 56.84; Н 4.99; N 15.68; S 8.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 56.97; Н 5.06; N 15.63; S 8.95.

Этил-7,7-диметил-4-(2-фурил)-3[(феноксикарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбоксилат (3). Смесь 3.7 г (10 ммоль) соединения **7** и 1.6 г (10 ммоль) фенолхлорформиата в 20 мл диоксана кипятили при перемешивании в течение 6 ч. После отгонки диоксана к остатку прибавляли при охлаждении 20 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.9 г (60%), кремовые кристаллы, т.пл. 171–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3343 (NH), 1760, 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1590, 1564, 1548 (Ar). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{--CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.32 с (6H, 2CH_3), 1.43 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.99 с (2H, CH_2), 4.40 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 4.69 с (2H, OCH_2), 6.64 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^4$, J 3.3, 1.8 Гц), 6.69 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^3$, J 3.3, 0.8 Гц), 6.94–7.00 м (2H, 2CH_{Ph}), 7.12–7.18 м (1H, CH_{Ph}) и 7.28–7.35 м (2H, 2CH_{Ph}), 7.75 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^5$, J 1.8, 0.8 Гц), 9.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6\text{--CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 13.8 (CH_3), 26.2 (2CH_3), 43.1 (CH_2), 60.3 (OCH_2), 60.8 (OCH_2), 70.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 110.7 ($4\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 112.4 ($3\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 121.0 (2CH_{Ph}), 124.0 (CH, C_6H_5), 126.1, 128.4 (2CH , C_6H_5), 131.3 (2C), 133.1 (2C), 143.2 ($5\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 145.1, 150.5, 151.3, 154.8, 157.5, 160.8. Найдено, %: С 63.35; Н 5.03; N 5.54; S 6.61. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 63.40; Н 4.91; N 5.69; S 6.50.

3-Бензил(фенилэтил)замещенные тиено[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дионы 4a, b (общая

методика). Смесь 4.9 г (10 ммоль) соединения **3**, 1.1 г (10 ммоль) бензиламина или 1.2 г (10 ммоль) фенилэтиламина в 20 мл этанола кипятили в течение 6 ч. После отгонки растворителя к остатку после охлаждения прибавляли воду, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из этанола.

3-Бензил-8,8-диметил-11-(2-фурил)-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (4a). Выход 3.0 г (65%), кремовые кристаллы, т.пл. 183–184°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3380, 3120 (NH), 1700, 1600 (C=O), 1620, 1570 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.33 с (6H, 2CH_3), 3.00 с (2H, CH_2), 4.76 с (2H, OCH_2), 5.10 с (2H, NCH_2), 6.81 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^4$, J 3.4, 1.8 Гц), 6.93 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^3$, J 3.4, 0.8 Гц), 7.18–7.30 м (3H, CH_{Ph}), 7.39–7.44 м (2H, CH_{Ph}), 7.95 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^5$, J 1.8, 0.8 Гц), 8.87 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 26.1 (2CH_3), 43.17 (CH_2), 43.24 (NCH_2), 60.3 (OCH_2), 70.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 109.7, 112.1 (4- $\text{CH}_{\text{фурил}}$), 114.5 (3- $\text{CH}_{\text{фурил}}$), 117.2, 125.3, 126.0 (CH_{Ph}), 129.7 (2CH_{Ph}), 128.2 (2CH_{Ph}), 130.1, 136.1, 136.4, 144.4, 144.5 (5- $\text{CH}_{\text{фурил}}$), 149.7, 156.0, 158.0, 160.2. Найдено, %: C 65.22; H 4.58; N 9.10; S 6.92. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 65.34; H 4.61; N 9.14; S 6.98.

8,8-Диметил-3-(2-фенилэтил)-11-(2-фурил)-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (4b). Выход 3.0 г (63%), кремовые кристаллы, т.пл. 214–215°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390, 3050 (NH), 1710, 1670 (C=O), 1620, 1570 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.34 с (6H, 2CH_3), 2.88–2.94 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.00 с (2H, CH_2), 4.09–4.16 м (2H, NCH_2), 4.77 с (2H, OCH_2), 6.83 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^4$, J 3.4, 1.8 Гц), 6.92 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^3$, J 3.4, 0.7 Гц), 7.14–7.30 м (5H, 5CH_{Ph}), 7.96 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^5$, J 1.8, 0.7 Гц), 8.87 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 26.1 (2CH_3), 33.2 (CH_2), 41.5 (NCH_2), 43.2 (CH_2), 60.3 (OCH_2), 70.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 109.8, 112.1 (4- $\text{CH}_{\text{фурил}}$), 114.4 (3- $\text{CH}_{\text{фурил}}$), 117.2, 125.2, 125.8 (CH_{Ph}), 127.8 (2CH_{Ph}), 128.3 (2CH_{Ph}), 130.1, 136.0, 137.8, 144.5 (5- $\text{CH}_{\text{фурил}}$), 144.48, 149.6, 155.9, 157.9, 160.2. Найдено, %: C 65.89; H 4.84; N 8.97; S 6.85. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 65.94; H 4.90; N 8.87; S 6.77.

3-Пирролидин(пиперидин, морфолин)-1-ил-карбонилзамещенные пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилатов 5a–с (общая методика). Смесь 4.9 г (10 ммоль) соединения **3** и 12 ммоль соответствующего амина (0.85 г пирролидин, 1.0 г пиперидин, 1.0 г морфолин) в 20 мл абсолютного этанола кипятили при перемешивании в течение 5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из этанола.

Этил-4-(2-фурил)-7,7-диметил-3-[(пирролидин-1-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (5a). Выход 3.0 г (65%), желтые кристаллы, т.пл. 213–214°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3299 (NH), 1686, 1668 (C=O), 1593, 1565, 1544 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.33 с (6H, 2CH_3), 1.42 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.80–1.93 м (4H, 2CH_2 пирролидин), 2.98 с (2H, CH_2), 3.12–3.20 м [(4H, N(CH_2)₂пирролидин)], 4.37 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.70 с (2H, OCH_2), 6.43–6.55 м (2H, $\text{H}_{\text{фурил}}^{3,4}$), 7.66 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^5$, J 1.7, 0.8 Гц), 8.39 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 13.8 (CH_3), 24.8 (2CH_2), 26.2 (2CH_3), 43.1 (CH_2), 45.1 [N(CH_2)₂], 60.5 (OCH_2), 60.7 (OCH_2), 70.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 109.8 (4- $\text{CH}_{\text{фурил}}$), 111.9 (3- $\text{CH}_{\text{фурил}}$), 113.4, 123.3, 125.5, 132.3, 139.2, 142.2 (OCH), 146.4 (5- $\text{CH}_{\text{фурил}}$), 151.9, 154.7, 157.7, 163.1. Найдено, %: C 61.45; H 5.85; N 8.99; S 6.79. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 61.39; H 5.80; N 8.95; S 6.83.

Этил-4-(2-фурил)-7,7-диметил-3-[(пиперидин-1-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (5b). Выход 3.3 г (69%), желтые кристаллы, т.пл. 229–230°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3297 (NH), 1685, 1667 (C=O), 1591, 1567, 1542 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.32 с (6H, 2CH_3), 1.42 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.46–1.63 м [6H, (CH_2)₃пиперидин], 2.97 с (2H, CH_2), 3.16–3.23 м [4H, N(CH_2)₂пиперидин], 4.37 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.67 с (2H, OCH_2), 6.47 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^4$, J 3.3, 0.8 Гц), 6.51 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^3$, J 3.3, 1.8 Гц), 7.65 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^5$, J 1.8, 0.8 Гц), 8.57 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 13.8 (CH_3), 23.8 (CH_2), 24.8 (2CH_2), 26.2 (2CH_3), 43.1 (CH_2), 43.9 [N(CH_2)₂], 60.4 (OCH_2),

60.7 (OCH₂), 70.3 [C(CH₃)₂], 110.2 (4-CH_{фурил}), 112.2 (3-CH_{фурил}), 113.7, 123.3, 125.5, 132.2, 139.6, 142.3 (5-CH_{фурил}), 146.3, 152.7, 154.7, 157.7, 163.1. Найдено, %: С 62.13; Н 5.98; N 8.61; S 6.60. C₂₅H₂₉N₃O₅S. Вычислено, %: С 62.09; Н 6.04; N 8.69; S 6.63.

Этил-4-(2-фурил)-7,7-диметил-3-[(морфолин-4-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (5с). Выход 3.2 г (67%), кремновые кристаллы, т.пл. 185–186°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3298 (NH), 1687, 1668 (C=O), 1592, 1564, 1543 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.42 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.98 с (2H, CH₂), 3.16–3.23 м [(4H, N(CH₂)₂), 3.52–3.58 м [(4H, O(CH₂)₂), 4.37 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 4.67 с (2H, OCH₂), 6.49 д.д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.3, 0.7 Гц), 6.58 д.д (1H, H³_{фурил}, J 3.3, 1.8 Гц), 7.68 д.д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.7 Гц), 8.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 26.2 (2CH₃), 43.1 (CH₂), 43.3 [N(CH₂)₂], 60.4 (OCH₂), 60.7 (OCH₂), 65.4 [O(CH₂)₂], 70.3 [C(CH₃)₂], 110.3 (4-CH_{фурил}), 112.0 (3-CH_{фурил}), 116.1, 123.9, 125.7, 132.0, 138.3, 142.5 (5-CH_{фурил}), 146.1, 153.2, 154.7, 157.6, 162.7. Найдено, %: С 59.35; Н 5.65; N 8.64; S 6.68. C₂₄H₂₇N₃O₆S. Вычислено, %: С 59.37; Н 5.60; N 8.65; S 6.60.

Пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-3-илкарбоксамида 6а-с (общая методика). Смесь 4.9 г (10 ммоль) соединения 3 и 10 мл соответствующего амина (8.7 г пирролидин, 8.6 г пиперидин, 10 г морфолин) кипятили при перемешивании в течение 5 ч. После охлаждения смесь обрабатывали 20 мл ледяной воды, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, сушили, перекристаллизовывали из этанола.

N-{4-(2-Фурил)-7,7-диметил-2-[(пирролин-1-илкарбонил)]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-3-ил}пирролидин-1-карбоксамид (6а). Выход 3.1 г (63%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 219–220°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3275 (NH), 1659, 1607 (C=O), 1565, 1543 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.31 с (6H, 2CH₃), 1.79–1.85 м (4H, 2CH₂_{пирролидин}), 1.90–1.96 м (4H, 2CH₂_{пирролидин}), 2.95 с (2H, CH₂), 3.06–3.12 м [4H, N(CH₂)₂_{пирролидин}], 3.49–3.65 уш.с [4H,

N(CH₂)₂_{пирролидин}], 4.62 с (2H, OCH₂), 6.48 д.д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.3, 1.8 Гц), 6.55 д.д (1H, H³_{пирролидин}, J 3.3, 0.7 Гц), 7.65 д.д (1H, H⁵_{пирролидин}, J 1.8, 0.7 Гц), 7.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 24.8 (2CH₂), 26.1 (2CH₃ и 2CH₂), 42.9 (CH₂), 45.0 [2N(CH₂)₂], 60.4 (OCH₂), 70.3 [C(CH₃)₂], 109.8 (4-CH_{фурил}), 111.7 (3-CH_{фурил}), 124.4, 124.6, 125.6, 130.7, 130.8, 142.3 (5-CH_{фурил}), 145.9, 152.3, 152.9, 156.8, 161.7. Найдено, %: С 63.21; Н 6.02; N 11.29; S 6.47. C₂₆H₃₀N₄O₄S. Вычислено, %: С 63.14; Н 6.11; N 11.33; S 6.48.

N-{4-(2-Фурил)-7,7-диметил-2-[(пиперидин-1-илкарбонил)]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-3-ил}пирролидин-1-карбоксамид (6б). Выход 3.5 г (66%), белые кристаллы, т.пл. 265–266°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3279 (NH), 1660, 1608 (C=O), 1564, 1542, 1500 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.30 с (6H, 2CH₃), 1.37–1.65 м (12H, 6CH₂_{пиперидин}), 2.94 с (2H, CH₂), 3.07–3.13 м [4H, N(CH₂)₂_{пиперидин}], 3.38–3.50 уш.с [4H, N(CH₂)₂_{пиперидин}], 4.58 с (2H, OCH₂), 6.53 д.д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.3, 1.8 Гц), 6.56 д.д (1H, H³_{фурил}, J 3.3, 0.8 Гц), 7.67 д.д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.8 Гц), 7.80 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 23.8 (CH₂), 23.9 (CH₂), 25.1 (2CH₂), 25.5 (2CH₂), 26.1 (2CH₃), 42.8 (CH₂), 43.8 [2N(CH₂)₂], 60.4 (OCH₂), 70.7 [C(CH₃)₂], 110.7 (4-CH_{фурил}), 112.4 (3-CH_{фурил}), 125.2, 125.7, 127.7, 128.9, 130.8, 143.4 (5-CH_{фурил}), 145.2, 152.1, 154.0, 156.8, 161.3. Найдено, %: С 64.39; Н 6.51; N 10.69; S 6.25. C₂₈H₃₄N₄O₄S. Вычислено, %: С 64.34; Н 6.56; N 10.72; S 6.14.

N-{4-(2-Фурил)-7,7-диметил-2-[(морфолин-4-илкарбонил)]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-3-ил}пирролидин-1-карбоксамид (6с). Выход 3.2 г (62%), кремновые кристаллы, т.пл. 268–269°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3275 (NH), 1663, 1612 (C=O), 1564, 1543, 1504 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.30 с (6H, 2CH₃), 2.94 с (2H, CH₂), 3.11–3.16 м (4H, 2CH₂_{морфолин}), 3.44–3.59 м (12H, 8CH₂_{морфолин}), 4.58 с (2H, OCH₂), 6.55 д.д (1H, H³_{фурил}, J 3.3, 0.8 Гц), 6.60 д.д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.3, 1.8 Гц), 7.71 д.д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.8 Гц), 8.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 26.1 (2CH₃), 42.9 (CH₂), 43.2 [2N(CH₂)₂],

60.2 (OCH₂), 65.7 [O(CH₂)₂], 66.0 [O(CH₂)₂], 70.4 [C(CH₃)₂], 110.4 (4-CH_{фурил}), 111.9 (3-CH_{фурил}), 125.0, 125.8, 127.4, 128.2, 130.4, 142.9, 145.3 (5-CH_{фурил}), 152.1, 154.2, 156.9, 161.5. Найдено, %: С 59.32; Н 5.69; N 10.61; S 6.20. C₂₆H₃₀N₄O₆S. Вычислено, %: С 59.30; Н 5.74; N 10.64; S 6.09.

Этил-3-([4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]карбонил)амино)-[4-(2-фурил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (7). Смесь 4.9 г (10 ммоль) соединения **3** и 3.0 г (12 ммоль) *N*-(дифенилметил)-пиперазина в 20 мл абсолютного этанола кипятили в течение 5 ч. После охлаждения смеси выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из спирта. Выход 3.9 г (69%), кремовые кристаллы, т.пл. 193–194°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3282 (NH), 1673, (C=O), 1594, 1568, 1545 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.41 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.29–2.35 м (4H, 2CH₂пиперазин), 2.97 уш.с (2H, CH₂), 3.20–3.27 м (4H, 2CH₂пиперазин), 4.29 с (1H, NCH), 4.35 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.66 уш.с (2H, OCH₂), 6.45 д.д (1H, H³_{фурил}, *J* 3.3, 0.7 Гц), 6.51 д.д (1H, H⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 7.14–7.20 м (2H, 2CH_{Ph}), 7.23–7.31 м (4H, 4CH_{Ph}), 7.37–7.42 м (4H, 4CH_{Ph}), 7.63 д.д (1H, H⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 8.53 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.8 (CH₃), 26.2 (2CH₃), 43.0 (CH₂), 43.1 [N(CH₂)₂], 50.6 [N(CH₂)₂], 60.4 (OCH₂), 60.7 (OCH₂), 70.3 [C(CH₃)₂], 75.0 (CH), 78.4, 110.4 (4-CH_{фурил}), 112.0 (3-CH_{фурил}), 114.7, 123.5, 125.6, 126.4 (2CH_{Ph}), 127.3 (4CH_{Ph}), 127.9 (4CH_{Ph}), 132.1, 139.0, 141.7, 142.4 (2C_{Ph}), 146.2 (5-CH_{фурил}), 152.7, 154.7, 157.7, 163.0. Найдено, %: С 68.23; Н 5.93; N 8.84; S 4.85. C₃₇H₃₈N₄O₅S. Вычислено, %: С 68.29; Н 5.89; N 8.61; S 4.93.

2-([4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]карбонил)-4-(2-фурил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-3-амин (8). Смесь 4.9 г (10 ммоль) соединения **3** и 3.0 г (12 ммоль) *N*-(дифенилметил)пиперазина в 5 мл абсолютного бутанола кипятили в течение 5 ч. После охлаждения смеси выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из спирта. Выход 2.6 г (64%), желтые кристаллы, т.пл. 245–246°C. ИК спектр,

ν, см⁻¹: 3450, 3411 (NH₂), 1665 (C=O), 1620, 1596, 1549, 1545 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.25 с (6H, 2CH₃), 2.18–2.28 м [4H, N(CH₂)₂пиперазин], 2.95 с (2H, CH₂), 3.10–3.17 м [4H, N(CH₂)₂пиперазин], 4.33 с (1H, NCH), 4.56 с (2H, OCH₂), 6.63 д (2H, H^{3,4}_{фурил}, *J* 1.3 Гц), 7.17–7.23 м (2H, 2CH_{Ph}), 7.28–7.34 м (4H, 4CH_{Ph}), 7.41–7.45 м (4H, 4CH_{Ph}), 7.54 уш.с (1H, NH₂), 7.67 уш.с (1H, NH₂), 7.87 т (1H, H⁵_{фурил}, *J* 1.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 26.2 (2CH₃), 42.8 (CH₂), 43.1 [N(CH₂)₂], 50.9 [N(CH₂)₂], 60.3 (OCH₂), 70.9 [C(CH₃)₂], 74.6 (CH), 111.0 (4-CH_{фурил}), 112.3 (3-CH_{фурил}), 118.1, 124.7, 125.2, 126.9 (2CH_{Ph}), 127.6 (4CH_{Ph}), 128.5 (4CH_{Ph}), 129.5, 129.9, 142.4 (2C_{Ph}), 143.9 (5-CH_{фурил}), 145.3, 151.2, 154.6, 158.2. Найдено, %: С 70.48; Н 6.02; N 9.55; S 5.62. C₃₄H₃₄N₄O₃S. Вычислено, %: С 70.56; Н 5.92; N 9.68; S 5.54.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследований на основе этил-3-амино-7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]-2-карбоксилата (**1**) и соответствующего 3-феноксикабониламинопроизводного **3** разработаны методы синтеза новых конденсированных производных. Изучение реакции феноксикарбонилпроизводного **3** с первичными и вторичными аминами показало, что соединение **3** представляет несомненный интерес с точки зрения дальнейших химических превращений, в результате которых в зависимости от условий реакции происходит либо циклизация с образованием тиенопиримидинов **4a**, **b**, либо замещение во положениях **2** и **3** тиофенового кольца, либо отщепление феноксикарбонильной группы с образованием соединения **8**. Исследование биологических свойств показало, что синтезированные соединения проявляют слабую антибактериальную активность.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дабеева Валя Вардановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2980-2552>

Багдасарян Мери Рафаеловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7092-0556>

Пароникян Ерванд Гарникович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6048-3599>

Бархударянц Ирен Михаеловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4620-6034>

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

Степанян Грачя Мовсесович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7236-5947>

Дашян Шушаник Шамировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6365-3725>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McBrien K.D., Gao Q., Huang S., Klohr S.E., Wang R.R., Pirnik D.M., Neddermann K.M., Bursu-ker I., Kadow K.F., Leet J.E. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 1151–1153. doi 10.1021/np960521t
2. Di Liberto M.G., Caldo A.J., Quiroga A.D., Rivei-ra M.J., Derita M.G. *ACS Omega*. **2020**, 5, 7481–7487. doi 10.1021/acsomega.0c00225
3. Upadhyay K.D., Dodia N.M., Khunt R.C., Chania-ra R.S., Shah A.K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 283–288. doi 10.1021/acsmmedchemlett.7b00545
4. Nguyen S.T., Kwasny S.M., Ding X., Cardinale S.C., McCarthy C.T., Kim H.-S., Nikaido H., Peet N.P., Williams J.D., Bowlin T.L., Opperman T.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 2024–2034. doi 10.1016/j.bmc.2015.03.016
5. Pham H.-T., Martin J.P., Le T.-G. *Synth. Comm.* **2020**, 50, 1845–1853. doi 10.1080/00397911.2020.175771
6. Paronikyan E.G., Petrou A., Fesatidou M., Geronika-ki A., Dashyan Sh.Sh., Mamyan S.S., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Nakopyan H.H. *Med. Chem. Commun.* **2019**, 1399–1411. doi 10.1039/c9md00187e
7. Дабеева В.В., Пилосян С.Г., Норавян А.С., Багдасарян М.Р., Григорян Г.Х., Алексанян Р.А. *Хим.-фарм. жс.* **2012**, 42, 11–12. [Dabaeva V.V., Pilosyan S.G., Noravyan A.S., Bagdasaryan M.R., Grigoryan G.Kh., Aleksanyan R.A. *Pharm. Chem. J.* **2008**, 42, 668–669.] doi 10.1007/s11094-009-0218-y
8. Дабеева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Каза-рян Ж.В., Джагацпнян И.А., Назарян И.М., Ако-пян А.Г. *Хим.-фарм. жс.* **2015**, 49, 34–37. [Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Noravyan A.S., Kazaryan Zh.V., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G. *Pharm. Chem. J.* **2016**, 42, 830–8339.] doi 10.1007/s11094-016-1381-6
9. Дабеева В.В., Багдасарян М.Р., Дашян Ш.Ш., На-зарян И.М., Акопян А.Г., Пароникян Р.Г. *Хим.-фарм. жс.* **2018**, 52, 28–33. [Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Dashyan Sh.Sh., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Paronikyan R.G. *Pharm. Chem. J.* **2018**, 52, 844–849.] doi 10.1007/s11094-019-1912-z
10. Дабеева В.В., Багдасарян М.Р., Пароникян Е.Г., Та-мазян Р.А., Айвазян А.Г., Дашян Ш.Ш. *ЖОХ.* **2019**, 89, 1811–1816. [Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Paronikyan E.G., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Dashyan Sh.Sh. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 2364–2368.] doi 10.1134/S1070363219060124
11. *Руководство по проведению доклинических иссле-дований лекарственных средств.* Ред. Миронов А.Н. М.: Медицина, **2012**, 1.

Synthesis of New Condensed Pyrano[4,3-*b*]pyridines Based on Ethyl-3-aminopyrano[4,3-*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine-2-carboxylate Derivative

V. V. Dabaeva*, M. R. Bagdasaryan, E. G. Paronikyan, I. M. Barkhudaryants,
G. A. Panosyan, G. M. Stepanyan, and Sh. Sh. Dashyan

*Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry,
National Academy of Science of the Republic of Armenia, prosp. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: valya.dabayeva@mail.ru

Received March 21, 2022; revised September 14, 2022; accepted September 15, 2022

Methods for the synthesis of new fused pyrano[4,3-*b*]pyridine derivatives based on the ethyl-3-amino-pyrano[4,3-*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine-2-carboxylate derivative have been developed. The interaction reactions of the condensed 3-(phenoxy-carbonyl)-amino derivative with primary and secondary amines have been studied. It has been established that in the case of primary amines, the reaction is accompanied by cyclization with the formation of fused pyrimidines. However, when secondary amines are used, the structure of the final product depends on the reaction conditions. The antibacterial properties of the synthesized compounds were studied.

Keywords: pyrano[4,3-*b*]pyridine, pyrano[4,3-*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine, pyrano[3'',4'':5',6']pyrido[3',2':4,5]-thieno[3,2-*d*]pyrimidine, antibacterial activity

УДК 547-318 + 547-327 + 547-311

СИНТЕЗ (3S,4S)-4-АЦЕТИЛ-3-(1R)-1-ГИДРОКСИЭТИЛ-1-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)АЗЕТИДИН-2-ОНА

© 2023 г. Н. К. Селезнева, А. М. Галеева*, З. Р. Валиуллина, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69
*e-mail: galeeva_adeliya@mail.ru

Поступила в редакцию 27.02.2022 г.
После доработки 15.06.2022 г.
Принята к публикации 17.07.2022 г.

Описан синтез (3S,4S)-4-ацетил-3-(1R)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она из L-треонина с участием на стадии N-алкилирования амида β-металлилхлорида.

Ключевые слова: 2-бром-3-гидроксипутанамиды, β-металлилхлорид, N-алкилирование, озонлиз, внутримолекулярная «эпоксид-енолятная» циклизация, азетидин-2-оны

DOI: 10.31857/S0514749223010111, **EDN:** PGHVIK

В синтезе карбапенемовых антибиотиков **1**, тиенамицина, пенемов и монобактамов одним из наиболее используемых синтонов является 4-ацетоксиазетидинон (**2**) [1, 2]. Субъединица β-лактама в структурах антибиотиков отвечает за их противомикробную активность [3]. Химия β-лактамов хорошо изучена, предложен ряд оригинальных и эффективных методов синтеза этих соединений, в частности, образование β-лактамов в результате [2+2]-циклоприсоединения кетенов к иминам (реакция Штаудингера), конденсация енолятов эфиров с имидами, внутримолекулярные реакции

β-аминокислот, сочетание терминальных алкинов с нитронами (реакция Кинугаса) и др. [2–9].

В синтезе хиральных β-лактамов представляет интерес подход, основанный на L-треонине (**3**), поскольку стереохимия гидроксинесущего центра соответствует таковой у боковой цепи соединения **2** (схема 1). Эпоксиамид **4a** предназначен для использования на ключевой стадии внутримолекулярной «эпоксид-енолятной» циклизации [10]. В связи с этим отметим, что ранее мы синтезировали эпоксиамид **4b** и далее соответствующий соединению **2** азетидиноновый блок, содержащий при

Схема 1

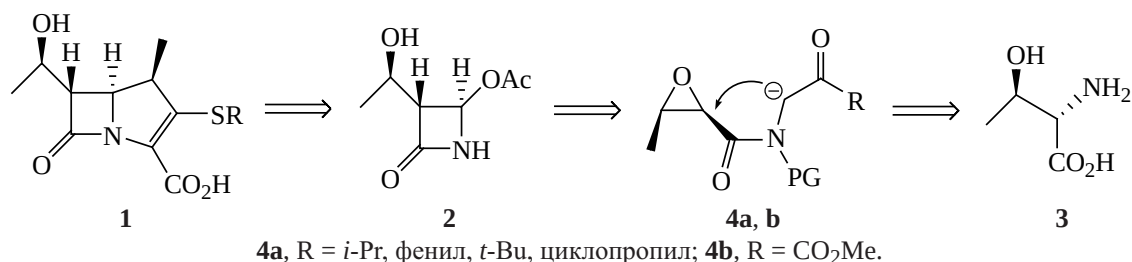
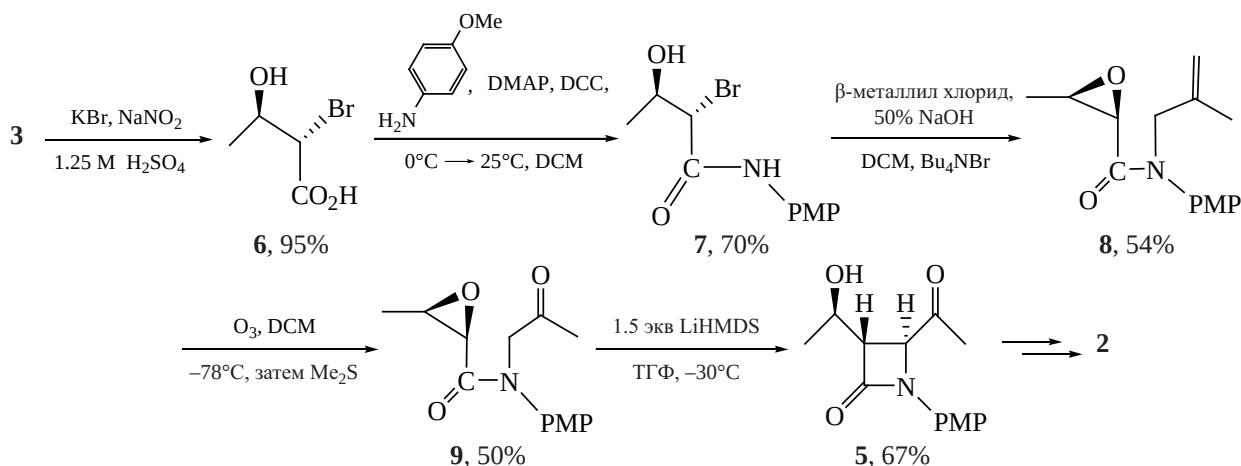


Схема 2



DCM – дихлорметан, DMAP – диметиламинопиридин,
DCC – 1,3-дициклогексилкарбодиимид, LiHMDS – гексаметилдисилазид лития.

атоме C⁴ вместо ацетатной метоксиоксалатную [OC(O)CO₂Me] группу [11].

В настоящей работе описан синтез азетидинона 5 с ацетильной группой при атоме C⁴, представляющей интерес как «близкий» предшественник соединения 2 и как перспективный блок в последующем формировании бициклической структуры 1 (схема 2). «Источником» ацетильной функции в 5 послужил β-металлилхлорид, вовлекаемый в реакцию сочетания с легкодоступным из соединения 6 [12] амидом 7 в условиях межфазного катализа, образующийся при этом блок 8 при обработке диизопропиламином лития LDA (ТГФ, –30°C) привел к смеси продуктов. В случае полученного из соединения 8 озонолитическим расщеплением кетона 9, внутримолекулярная циклизация которого гладко протекала при действии гексаметилдисилазида лития LiHMDS при –30°C и приводила с хорошим выходом к кетону 5. Переход последнего к соединению 2 может быть выполнен известными методами в 2 стадии окислением кетона по Байеру–Виллигеру и снятием PMP-защиты. Спектр ЯМР ¹H соединения 5 демонстрирует характерные константы взаимодействия протонов H³ и H⁴ азетидинонового кольца, небольшие значения которых (2.4 Гц) указывают на *транс*-конфигурацию заместителей [10].

(2S,3R)-2-Бром-3-гидрокси-N-(4-метоксифенил)бутанамид (7). К перемешиваемому раствору 0.5 г (2.73 ммоль) бромкислоты 6 в 8 мл

DCM в атмосфере аргона добавляли 0.33 г (2.68 ммоль) *n*-анизидина и 0.08 г (0.66 ммоль) DMAP. Реакционную массу охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 0.61 г (2.96 ммоль) DCC в 3 мл DCM, температуру смеси поднимали до комнатной и перемешивали смесь в течение 8 ч. Затем реакционную массу фильтровали на фильтре Шотта, осадок промывали 3–4 раза небольшими порциями DCM. Объединенные фильтраты промывали 5%-ным раствором HCl, затем насыщенным раствором NaHCO₃, водой, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир–этил-ацетат). Выход 0.55 г (70%). Кристаллы белого цвета, т.пл. 106–108°C, [α]_D²⁰ –17.9° (с 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.33 д (3H, CH₃, J 6.2 Гц), 3.45 уш.с (1H, OH), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.17–4.20 м (1H, H²), 4.40 д (1H, H³, J 2.6 Гц), 6.84 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.40 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 8.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.92 (CH₃), 55.44 (OCH₃), 56.62 (C²), 67.40 (C³), 114.13 (C_{аром}), 122.21 (C_{аром}), 129.93 (C_{аром}), 156.93 (C_{аром}), 166.82 (CONH).

(2R,3R)-N-(4-Метоксифенил)-3-метил-N-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)оксиран-2-карбоксамид (8). К перемешиваемому раствору 0.20 г (0.70 ммоль) амида 7 и 0.12 мг (1.32 ммоль) β-металлилхлорида в 7 мл DCM при 0°C добавляли 7 мл 50%-ного раствора NaOH и 5 мг Bu₄NBr. Температуру повышали до комнатной и перемешивали реакционную массу в течение 8 ч. Затем

добавляли 2 мл насыщенного раствора NaCl, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали DCM (3×5 мл), объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO_4 , упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход 0.11 г (65%). Светло-желтое маслообразное вещество, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +261^\circ$ (c 1.32, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1674, 1511, 1441, 1299, 1249, 1033. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.39 д (3H, CH_3 , J 5.4 Гц), 1.75 с (3H, CH_3), 3.02–3.04 м (1H, H^3), 3.24 д (1H, H^2 , J 4.4 Гц), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.14 д (1H, $\text{H}^{1\text{A}'}$, J 14.6 Гц), 4.45 д (1H, $\text{H}^{1\text{B}'}$, J 14.6 Гц), 4.68 с (1H, $\text{H}^{3\text{A}'}$), 4.82 с (1H, $\text{H}^{3\text{B}'}$), 6.89 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.07 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.28 (CH_3), 20.26 (CH_3), 53.58 (C^3), 54.46 (OCH_3), 55.46 (C^2), 55.48 ($\text{C}^{1'}$), 114.05 ($\text{C}^{3'}$), 114.82 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.96 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.18 ($\text{C}^{2'}$), 140.28 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{N}$), 159.25 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 166.51 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 68.79; H 7.48; N 5.51. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 68.94; H 7.33; N 5.36.

(2R,3R)-N-(4-Метоксифенил)-3-метил-N-(2-оксопропил)оксиран-2-карбоксамид (9). Через раствор 0.10 г (0.38 ммоль) соединения **8** в 10 мл безводного DCM при -78°C и перемешивании пропускали озонкислородную смесь до появления голубой окраски. Избыток O_3 из реакционной массы выдували аргоном, добавляли 1 мл Me_2S , перемешивали 30 мин при -60°C , затем 6 ч при комнатной температуре. Реакционную массу промывали насыщенным раствором NaCl, органический слой отделяли, сушили MgSO_4 и упаривали. Остаток очищали на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход 0.05 г (50%). Бесцветное маслообразное вещество, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1751, 1632, 1450, 1341, 1221, 1129. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 д (3H, CH_3 , J 5.4 Гц), 2.15 с (3H, CH_3), 3.02–3.04 м (1H, H^3), 3.29 д (1H, H^2 , J 4.4 Гц), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.22 д (1H, $\text{H}^{1\text{A}'}$, J 17.7 Гц), 4.71 д (1H, $\text{H}^{1\text{B}'}$, J 17.7 Гц), 6.90 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.25 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.14 (CH_3), 27.16 (CH_3), 53.76 (C^3), 54.18 (OCH_3), 55.52 (C^2), 59.58 ($\text{C}^{1'}$), 114.94 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.21 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.72 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{N}$), 159.53 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 167.07 (CON), 201.68 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено,

%: C 63.99; H 6.32; N 5.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 63.87; H 6.51; N 5.32.

(3S,4S)-4-Ацетил-3-(1R)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-он (5). В атмосфере аргона к перемешиваемому раствору 0.10 г (0.38 ммоль) амида **9** в 5 мл ТГФ при -40°C добавляли по каплям 0.57 мл (0.57 ммоль) 1 М раствора LiHMDS. Реакционную массу перемешивали 1 ч (TCX). Затем температуру смеси повышали до -10°C , добавляли 1 мл насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали DCM (3×5 мл), объединенные органические экстракты сушили MgSO_4 , упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход 0.067 г (67%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -110^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.37 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 2.23 с (3H, CH_3), 3.15 д.д (1H, H^3 , J 2.4, 5.1 Гц), 3.77 с (3H, OCH_3), 4.32 пентет (1H, $\text{CH}-\text{OH}$, J 5.9 Гц), 4.55 д (1H, H^4 , J 2.4 Гц), 6.84 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.19 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.74 (CH_3), 25.86 (CH_3), 55.52 (OCH_3), 59.95 (C^3), 61.53 (C^4), 64.89 ($\text{CH}-\text{OH}$), 114.56 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 117.95 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.83 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 156.58 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OMe}$), 163.34 (CONH), 205.58 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 305 (100) $[\text{M} + \text{H} + \text{MeCN}]^+$. Найдено, %: C 63.97; H 6.38; N 5.48. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 63.87; H 6.51; N 5.32.

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре «Bruker Avance-500» (Германия) [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. В спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (δ_{C} 77.00, 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ^1H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (δ_{H} 7.27, 2.07 м.д.). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония), шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе–ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил–вода, 95:5, в режиме регистрации положительных ионов при потенциа-

ле игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA 3000» (Италия). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе L-треонина и β-металлилхлорида разработан новый хиральный блок для получения азетидинонов – (3S,4S)-4-ацетил-3-(1R)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-он. Отличительной особенностью подхода стало совмещение стадий образования эпоксида и N-алкилирования амида в *one pot* процедуре в условиях межфазного катализа.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261-4 госзадания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Селезнева Наталья Казимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9917-1912>

Галеева Аделия Маратовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4334-3989>

Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-4870>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grzeszczyk B., Stecko S., Mucha Ł., Staszewska-Krajewska O., Chmielewski M., Furman B. *J. Antibiot.* **2013**, 66, 161–163. doi 10.1038/ja.2013.8
2. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, 52, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
3. Worthington R.J., Melander C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4207–4213. doi 10.1021/jo400236f
4. Xu J. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 10696–10747. doi 10.1016/j.tet.2012.04.007
5. Fu N., Tidwell T.T. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 10465–10496. doi 10.1016/S0040-4020(01)96429-4
6. Stecko S., Furman B., Chmielewski M. *Tetrahedron.* **2014**, 70, 7817–7844. doi 10.1016/j.tet.2014.06.024
7. Wannemacher N., Pfeffer C., Frey W., Peters R. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 670–682. doi 10.1021/acs.joc.1c02640
8. Yamamoto Y., Kodama Sh., Nishimura R., Nomoto A., Ueshima M., Ogawa A. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 11571–11582. doi 10.1021/acs.joc.1c01128
9. Hosseini A., Schreiner P.R. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3746–3749. doi 10.1021/acs.orglett.9b01192
10. Laurent M., Cérésiat M., Marchand-Brynaert J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 16, 3755–3766. doi 10.1002/ejoc.200600235
11. Selezneva N.K., Valiullina Z.R., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Biglova R.Z., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2018**, 28, 131–132. doi 10.1016/j.mencom.2018.03.005
12. Shimohigashi Y., Waki M., Nobuo I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 949–950. doi 10.1246/bcsj.52.949

Synthesis of (3*S*,4*S*)-4-Acetyl-3-(1*R*)-1-hydroxyethyl-1-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one

N. K. Selezneva, A. M. Galeeva*, Z. R. Valiullina, and M. S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia

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

Received February 27, 2022; revised June 15, 2022; accepted July 17, 2022

The synthesis of the title compound from L-threonine with the participation of β -metallyl chloride amide in the *N*-alkylation step is described.

Keywords: 2-bromo-3-hydroxybutanamides, β -metallyl chloride, *N*-alkylation, ozonolysis, intramolecular “epoxide-enolate” cyclization, azetidin-2-ones

УДК 547.92:547.891.2:547.314:547.861.3

СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ А-АЗЕПАНОПРОИЗВОДНЫХ УВАОЛА И БЕТУЛИНА

© 2023 г. А. В. Петрова*

*Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
e-mail: pnastya08@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2022 г.
После доработки 20.04.2022 г.
Принята к публикации 22.04.2022 г.

Поэтапным конъюгированием биологически активных А-азепанобетулина или А-азепановуаола с янтарным ангидридом и пропаргиламином и последующей Cu-катализируемой реакцией Манниха синтезированы новые гибридные производные с фрагментом *N*-метилпиперазина со средним выходом 73%. Структура соединений установлена с использованием ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: тритерпеноиды, азепанобетулин, азепановуаол, алкилирование, реакция Манниха

DOI: 10.31857/S0514749223010123, **EDN:** PGVBAZ

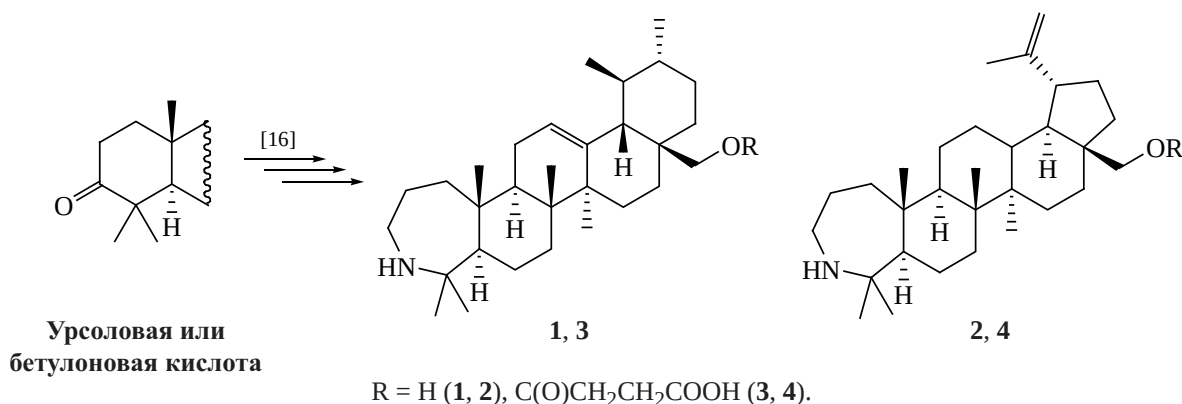
Универсальная многокомпонентная реакция Манниха занимает видное место в органической химии. Основания Манниха применяются для производства материалов, полимеров, красителей, косметики и в разработках новых лекарственных средств с высокой активностью. [1]. Также аминометилированные соединения могут служить сложными пролекарствами (например, доксалиформ – пролекарство доксорубина), которые активируются дезаминированием или деаминаметилированием для высвобождения активного лекарственного вещества [2].

Природные тритерпеноиды, широко представленные в растительном мире, активно используются с целью создания новых фармакологических препаратов. Интерес к ним усиливается наличием базовой активности, низкой токсичности, доступности из растительного сырья, а также вариативностью функциональных групп, что позволяет расширять типы модификаций. Активно развивается направление химии алкинилпроизводных,

модификацией которых получают биологически активные 1,2,3-триазолы [3, 4]. Производные тритерпеноидов с концевой тройной связью, являясь СН-кислотами, могут служить ключевыми продуктами в синтезе оснований Манниха с потенциальной биологической активностью [5]. Так, пропаргиламиноалкильное производное бетулиновой кислоты с фрагментом *N*-метилпиперазина оказалось цитотоксичным в отношении клеточной линии 518A2 со значением IC_{50} 2.5 μ M [6]. Аминометилирование пропаргиламида 2,3-индололеанолевой кислоты привело к появлению противоопухолевой активности в отношении клеточных линий лейкемии и немелкоклеточного рака легких [7]. Получило развитие введение экстраполярных функциональных групп через спейсер, например, основание Манниха на основе олеанолевой кислоты с фрагментом глицина снижало рост раковых клеток лейкемии на 92% [8].

Показано, что азепанотритерпеноиды, модифицированные по C^{28} и C^{19} положениям [9], про-

Схема 1



явили себя как эффективные противораковые [10], противомикробные [11–13], противовирусные [14] соединения и ингибиторы холинэстеразы [15], поэтому поиск новых направлений их модификации представляется актуальным.

В данной работе представлен синтез оснований Манниха азепанотритерпеноидов ряда лупана и урсана, в которых фрагмент алкина и вторичного амина конъюгирован через карбоксильную группу янтарной кислоты.

Стартовые азепанотритерпеноиды **1–4** получали из урсоловой или бетулоновой кислот в несколько стадий согласно методике [16]. Последовательными реакциями оксимирования, перегруппировкой Бекмана I рода, восстановлением LiAlH₄ были получены спирты **1** и **2**. Их взаимодействием с янтарным ангидридом в присутствии NaOAc в пиридине были получены соединения **3** и **4** (схема 1).

Синтез амидов **5** и **6** проводили пропаргилированием кислот **3** и **4** гидрохлоридом пропаргиламина хлорангидридным методом с выходом 65 и 68%, соответственно (схема 2). Взаимодействие алкинилпроизводных **5** и **6** с *N*-метилпиперазином и параформальдегидом в присутствии NaOAc и CuI (реакция Манниха) приводило к продуктам аминометилирования **7** и **8** с выходами 70 и 75%, соответственно.

Строение соединений **5–8** было подтверждено методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. В спектре ЯМР ¹³C для соединений **5** и **6** наблюдались характерные сигналы амидной при 172.9 м.д. (для соединения **5**), 173.3 м.д. (для соединения **6**) и

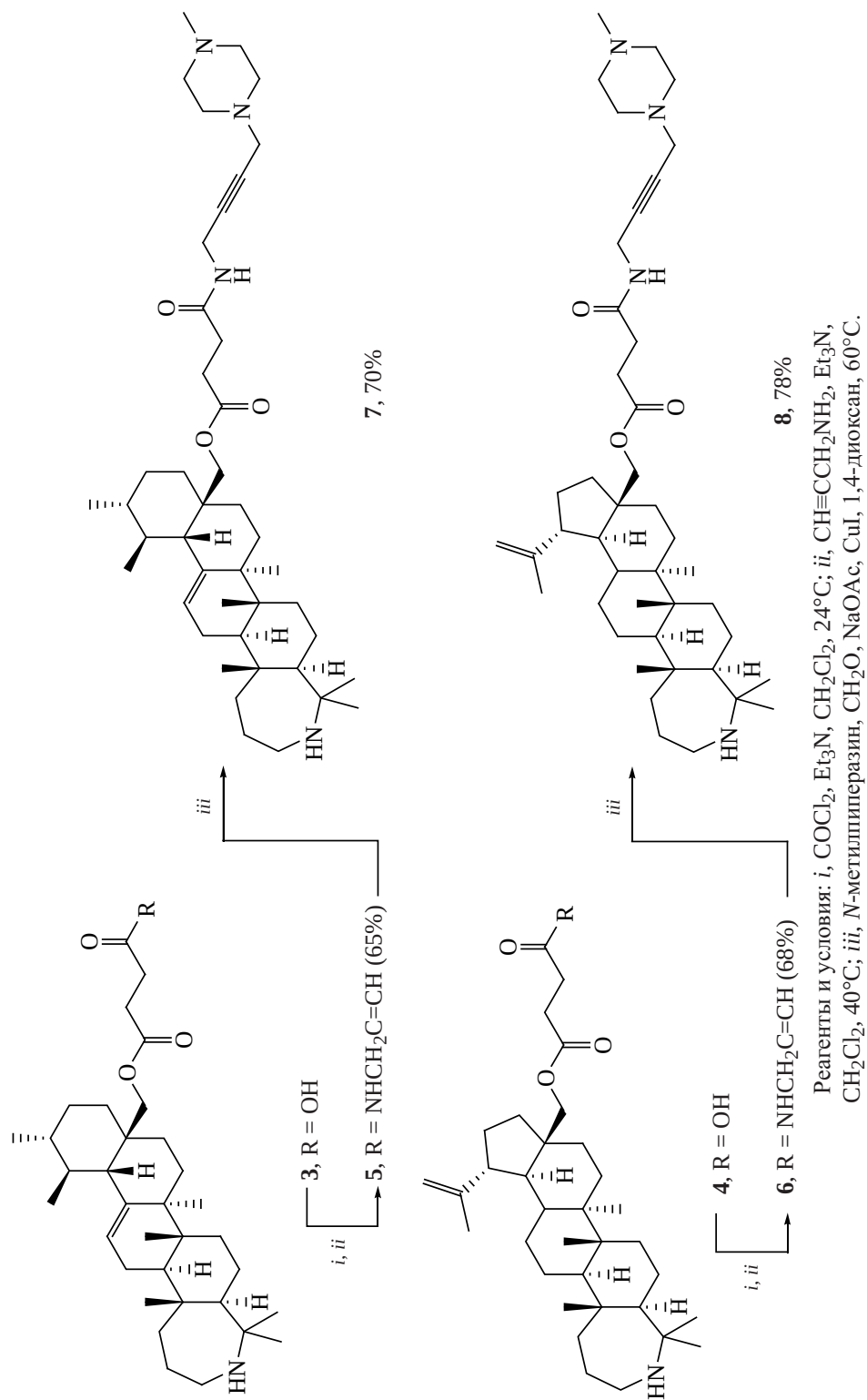
карбонильной связей при 171 м.д. Сигналы концевой тройной связи обнаруживались в области δ ~ 79 (C) и ~ 72 (CH) м.д. Спектр ЯМР ¹H содержал характерный синглет метинового протона при δ ~ 2.20 м.д.

Спектры оснований Манниха **7** и **8** содержали набор сигналов, характерный для полученных соединений: метильных групп *N*-метилпиперазина в виде синглета в области 2.21–2.27 м.д. и метиленовых групп в виде мультиплета в области 2.32–2.75 м.д. Введение фрагмента параформальдегида и вторичного амина сдвигал сигнал метиновой группы в область 79–80 м.д.

Соединения **1–4** получали согласно методике, описанной ранее [16].

Соединения 5 и 6 (общая методика). К раствору 0.54 г (1 ммоль) соединения **3** или 0.54 г (1 ммоль) соединения **4** в 15 мл сухого хлористого метилена прибавляли по каплям 0.2 мл (2 ммоль) SOCl₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч (раствор становился насыщенно-желтым). Далее растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток растворяли в 15 мл сухого хлористого метилена, прибавляли 0.06 мл (1 ммоль) пропаргиламина, 0.14 мл (1 ммоль) триэтиламина, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический слой разбавляли холодной водой (20 мл) и отделяли. Водный слой экстрагировали хлороформом (2×15 мл), объединенные экстракты промывали 5%-ной HCl (3×15 мл), водой (2×15 мл), сушили над CaCl₂, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Очистку экстрактов проводили с использо-

Схема 2



ванием колоночной хроматографии на Al_2O_3 , элюируя хлороформом.

3-Дезоксо-3-гомо-3-азаурс-12(13)-ен-28-О-{сукцинилокси-4'-[(проп-2-ин-1-ил)амид]} (5). Выход 0.38 г (65%), порошкообразное вещество белого цвета, т.пл. 112–114°C. $[\alpha]_D^{20} +14.0^\circ$ (с 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87, 0.90, 1.00, 1.06, 1.21, 1.48, 1.57 с (21H, 7 CH_3), 1.60–2.10 м (26H, CH, CH_2), 2.20 с (1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.41–2.70 м (4H, 2 CH_2), 3.60 и 4.18 оба д (2H, H^{28} , J 10.8, 11.3 Гц), 4.00–4.05 м (2H, CH_2NH), 5.15 с (1H, H^{12}), 6.15 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.8, 17.2, 17.3, 17.3, 21.2, 22.5, 22.8, 23.3, 24.4, 25.8, 29.4, 29.5, 30.4, 30.9, 32.5, 35.1, 35.6, 37.1, 39.2, 39.3, 39.4, 40.2, 41.1, 41.8, 42.6, 44.5, 54.2, 54.4, 54.9, 63.2, 71.5 (C^{28}), 72.5 (CH), 79.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 126.2 (C^{12}), 137.8 (C^{13}), 171.1 ($\text{OC}=\text{O}$), 172.9 (CONH). Масс-спектр, m/z : 578 $[M]^+$. Вычислено, %: C 76.77; H 10.10; N 4.84. $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C 76.85; H 10.21; N 4.71.

3-Дезоксо-3-гомо-3-азалуп-20(29)-ен-28-О-{сукцинилокси-4'-[(проп-2-ин-1-ил)амид]} (6). Выход 0.40 г (68%), порошкообразное вещество белого цвета, т.пл. 121–122°C. $[\alpha]_D^{20} +22.7^\circ$ (с 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.94, 1.03, 1.07, 1.12, 1.23, 1.67 с (18H, 6 CH_3), 1.30–2.00 м (27H, CH, CH_2), 2.22 с (1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.47–2.73 м (4H, 2 CH_2), 3.89 и 4.26 оба д (2H, H^{28} , J 11.0, 11.0 Гц), 4.00–4.13 м (2H, CH_2NH), 4.90 и 5.02 оба с (2H, H^{29}), 5.93 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.4, 16.5, 16.7, 19.2, 23.0, 26.0, 26.9, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 30.8, 33.4, 33.8, 34.5, 37.6, 38.1, 41.1, 41.4, 42.1, 42.9, 46.4, 47.5, 47.6, 48.6, 54.4, 54.9, 63.2, 71.6 (C^{28}), 72.4 (CH), 79.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 109.8 (C^{29}), 150.0 (C^{20}), 171.0 ($\text{OC}=\text{O}$), 173.3 (CONH). Масс-спектр, m/z : 578 $[M]^+$. Вычислено, %: C 76.77; H 10.10; N 4.84. $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C 76.81; H 10.19; N 4.75.

Соединения 7 и 8 (общая методика). К раствору 0.58 г (1 ммоль) соединения 5 или 0.58 г (1 ммоль) соединения 6 в 12 мл сухого 1,4-диоксана прибавляли 0.3 г параформа, 0.168 мл (1.6 ммоль) *N*-метилпиперазина, 0.41 г (5 ммоль) NaOAc и 9.5 мг (0.05 ммоль) CuI . Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 10 ч. Далее органический слой разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2

(3×15 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3×50 мл) и сушили над CaCl_2 , растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, продукт реакции хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент CHCl_3 – MeOH , 100:0→90:10).

3-Дезоксо-3-гомо-3-азаурс-12(13)-ен-28-О-{сукцинилокси-4'-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-бут-2-ин-1-ил]амид]} (7). Выход 0.48 г (70%), порошкообразное вещество желтого цвета, т.пл. 160–162°C. $[\alpha]_D^{20} +9.3^\circ$ (с 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.92, 1.05, 1.06, 1.23, 1.51, 1.59 с (18H, 6 CH_3), 1.30–2.00 м (28H, CH, CH_2), 2.21 с (3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 2.46–2.75 м (12H, 6 CH_2), 3.88 и 4.28 оба д (2H, H^{28} , J 11.0, 11.0 Гц), 3.65 с (2H, CH_2), 3.92–4.00 м (2H, CH_2NH), 5.15 с (1H, H^{12}), 5.93 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.5, 17.1, 17.6, 17.7, 21.6, 22.4, 22.3, 23.2, 24.8, 25.9, 29.5, 29.4, 30.4, 30.5, 32.2, 35.5, 35.7, 37.3, 39.5, 39.6, 39.9, 40.3, 41.4, 41.9, 42.3, 44.4, 44.6, 46.5, 50.5, 51.3, 54.2, 54.4, 54.7, 54.9, 55.48, 63.2, 71.6 (C^{28}), 78.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 79.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 126.5 (C^{12}), 137.6 (C^{13}), 171.5 ($\text{OC}=\text{O}$), 173.1 (CONH). Масс-спектр, m/z : 691 $[M]^+$. Вычислено, %: C 74.74; H 10.21; N 8.11. $\text{C}_{43}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, %: C 74.69; H 10.30; N 8.05.

3-Дезоксо-3-гомо-3-азалуп-20(29)-ен-28-О-{сукцинилокси-4'-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-бут-2-ин-1-ил]амид]} (8). Выход 0.52 г (75%), порошкообразное вещество желтого цвета, т.пл. 167–169°C. $[\alpha]_D^{20} +15.8^\circ$ (с 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.96, 1.00, 1.05, 1.15, 1.27, 1.65 все с (18H, 6 CH_3), 1.21–2.48 м (27H, CH, CH_2), 2.27 с (3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 2.32–2.61 м (12H, 6 CH_2), 3.42 с (2H, CH_2), 3.81 и 4.16 оба д (2H, H^{28} , J 11.0, 11.0 Гц), 4.14–4.16 м (2H, CH_2NH), 4.92 и 5.10 оба с (2H, H^{29}), 5.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.4, 14.7, 15.9, 16.0, 16.3, 16.9, 18.4, 19.1, 20.5, 23.4, 25.2, 26.3, 27.0, 27.6, 28.2, 28.6, 29.2, 29.7, 31.7, 33.9, 35.4, 36.8, 37.3, 38.0, 38.8, 40.9, 41.3, 42.7, 42.9, 46.1, 46.4, 46.7, 47.5, 47.8, 54.5, 63.3, 71.8 (C^{28}), 78.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 80.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 109.5 (C^{29}), 150.2 (C^{20}), 171.2 ($\text{OC}=\text{O}$), 173.1 (CONH). Масс-спектр, m/z : 691 $[M]^+$. Вычислено, %: C 74.74; H 10.21; N 8.11. $\text{C}_{43}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, %: C 74.82; H 10.31; N 8.04.

Все реагенты были производства Sigma-Aldrich (США) с чистотой $\geq 98\%$. Температуру плавления

определяли на микростолике «Rapido PHMK05» (Nagema, Германия). Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (PerkinElmer, США) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе Euro EA-3000 (Eurovector, Италия), основной стандарт ацетанилид. Масс-спектры соединений снимали на приборе LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III (Bruker, США) с рабочей частотой 500.13 (^1H) и 125.47 (^{13}C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта – тетраметилсилана (ТМС).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность вовлечения в реакцию аминометилирования азепанобетулина и азепаноуваола, спейсированных янтарной кислотой в положении C^{28} . Полученные основания Манниха с фрагментом *N*-метилпиперазина являются потенциальными противоопухолевыми соединениями.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры (ЯМР, ИК) записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания № 1021062311390-1-1.4.1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрова Анастасия Валерьевна ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2910-6805>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tramonini M. *Mannich Bases: Chemistry and Uses*. Boca Raton: CRC Press, **1994**.
2. Bala S., Sharma N., Kajal A., Kamboj S., Saini V. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, 191072. doi 10.1155/2014/191072
3. Csuk R., Deigner H.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 949–958. doi 10.1016/j.bmcl.2019.02.020
4. Pokorny J., Borkova L., Urban M. *Curr. Med. Chem.* **2018**, 25, 636–658. doi 10.2174/092986732466617109122612
5. Csuk R., Szepek R., Siewert B., Nitsche C. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 425–435. doi 10.1016/j.bmc.2012.11.016
6. Csuk R., Nitsche C., Szepek R., Schwarz S., Siewert B. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2013**, 346, 232–246. doi 10.1002/ardp.201200428
7. Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Kukovinets O.S., Kazakova, O.B. *Nat. Prod. Commun.* **2018**, 13, 665–668. doi 10.1177/1934578X1801300603
8. Khusnutdinova E.F., Apryshko G.N., Petrova A.V., Kukovinets O.S., Kazakova, O.B. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2018**, 44, 123–127. doi 10.1134/S1068162018010090
9. Petrova A.V., Lopatina T.V., Mustafin A.G., Kazakova O.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1582–1587.
10. Kazakova O., Smirnova I., Tret'yakova E., Csuk R., Hoenke S., Fischer L. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 1714. doi 10.3390/ijms22041714
11. Kazakova O., Racoviceanu R., Petrova A., Mioc M., Militaru A., Udrescu L., Udrescu M., Voicu A., Cummings J., Robertson G., Ordway D.J., Slayden R.A., Şoica C. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 12542. doi 10.3390/ijms222212542
12. Kazakova O., Rubanik L., Lobov A., Poleshchuk N., Baikova I., Kapustina Y., Petrova A., Korzun T., Lopatina T., Fedorova A., Rybalova T., Polovianenko D., Mioc M., Şoica C. *Steroids*. **2021**, 175, 108912. doi 10.1016/j.steroids.2021.108912
13. Kazakova O., Lopatina T., Giniyatullina G., Mioc M., Şoica C. *Bioorg. Chem.* **2020**, 104, 104209. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104209
14. Kazakova O., Tret'yakova E., Baev D. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2021**, 74, 559–573. doi 10.1038/s41429-021-00448-9
15. Kazakova O., Smirnova I., Lopatina T., Giniyatullina G., Petrova A., Khusnutdinova E., Csuk R., Serbian I., Loesche A. *Bioorg. Chem.* **2020**, 101, 104001. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104001
16. Medvedeva N.I., Kazakova O.B., Lopatina T.V., Smirnova I.E., Giniyatullina G.V., Baikova I.P., Kataev V.E. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 464–472. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.035

Synthesis and Aminomethylation of A-Azepanederivatives of Uvaol and Betulin

A. V. Petrova*

*Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: pnastya08@mail.ru

Received April 10, 2022; revised April 20, 2022; accepted April 22, 2022

By stepwise conjugation of biologically active A-azepanobetulin or A-azepanouvaol with succinic anhydride and propargylamine, followed by a Cu-catalyzed Mannich reaction, new hybrid derivatives with an *N*-methylpiperazine fragment were synthesized with an average yield of 73%. The structure of the obtained compounds was established using NMR spectroscopy.

Keywords: triterpenoids, azepanobetulin, azepanouvaol, alkylation, Mannich reaction