

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 3
2023

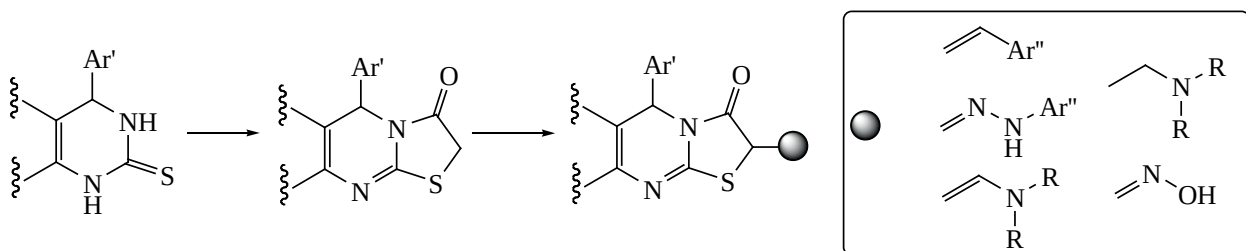


СОДЕРЖАНИЕ

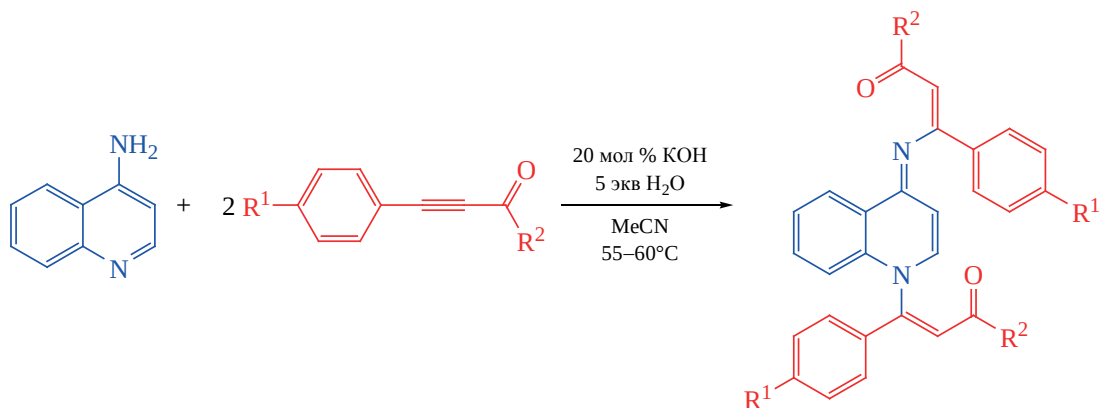
Том 59, номер 3, 2023

Главный редактор журнала «Журнал органической химии», академик РАН Белецкая Ирина Петровна 283

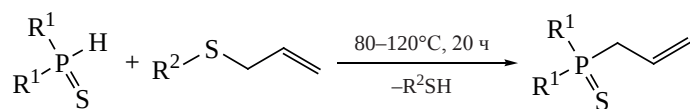
Синтез, химические свойства и применение 2-замещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина
Агарков А.С., Ширяев А.К., Соловьева С.Е., Антипин И.С. 285

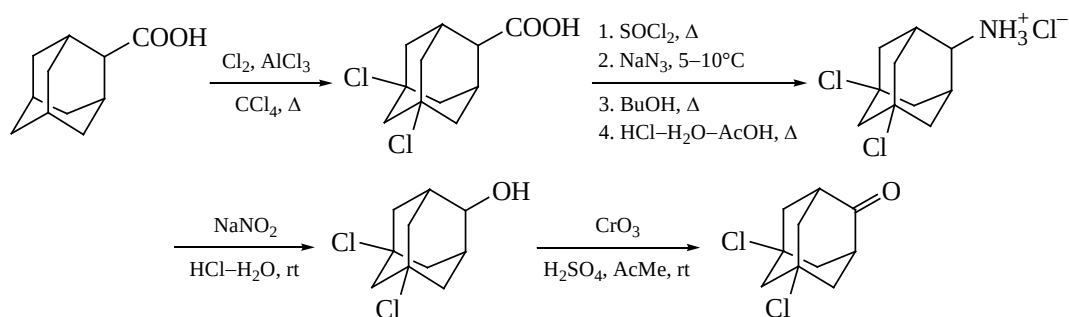
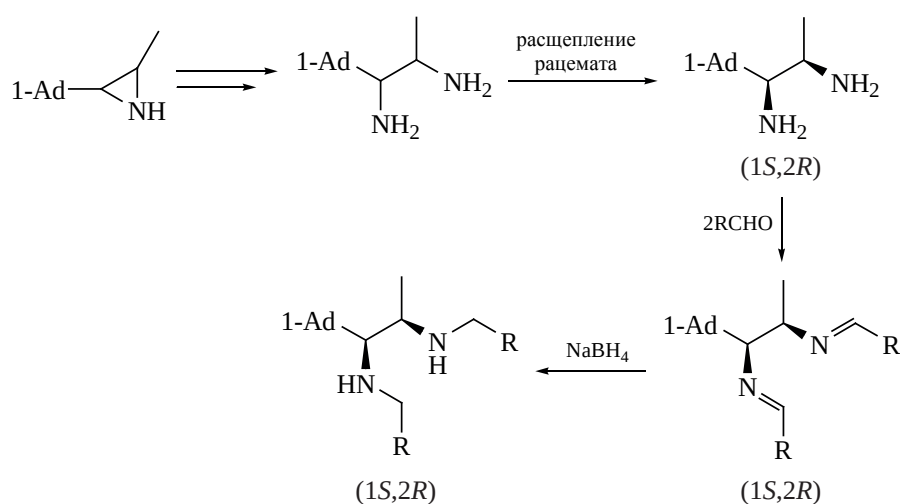
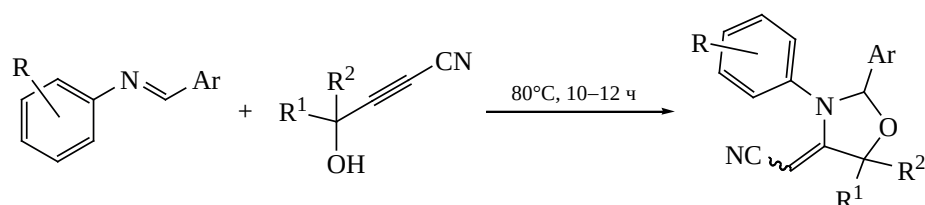


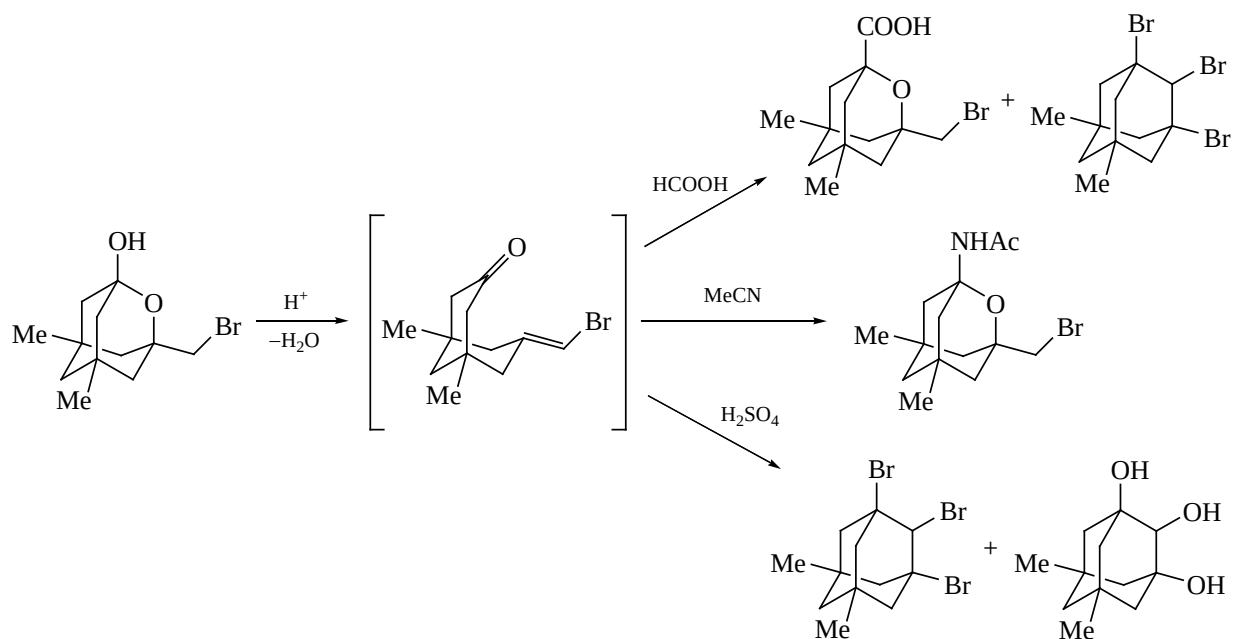
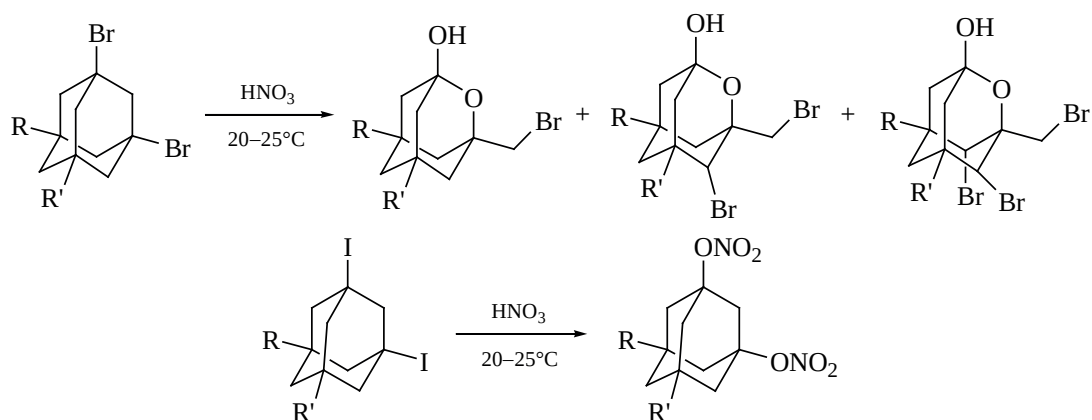
Однореакторный синтез *N*-ацилэтенил-4-ацилэтенилиминодигидрохинолинов из 4-аминохинолина и алкинонов
Никитина Л.П., Беляева К.В., Афонин А.В., Ушаков И.А., Трофимов Б.А. 316

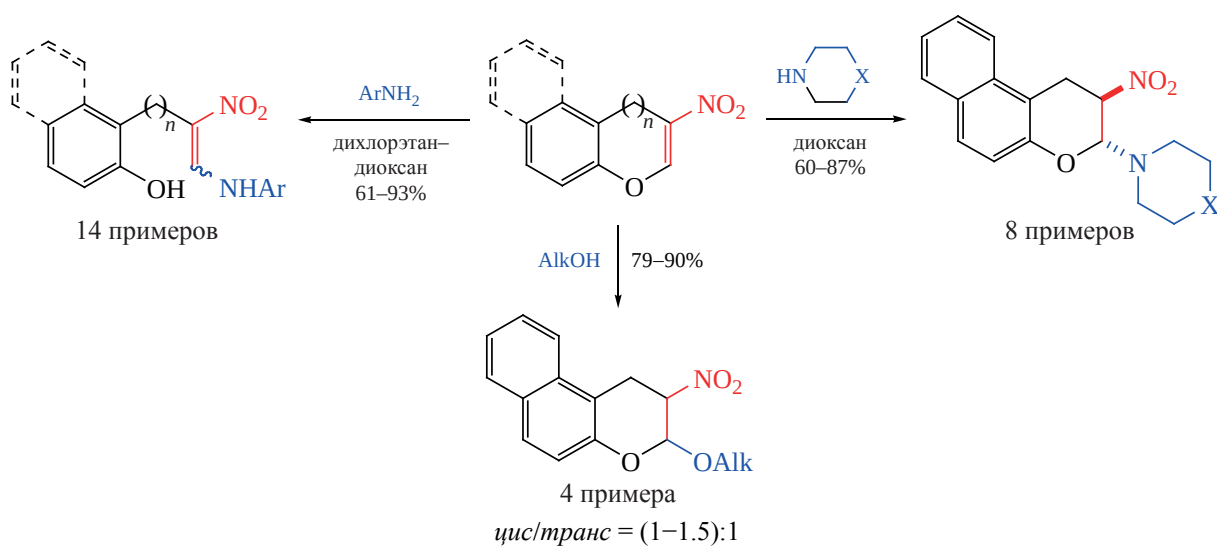
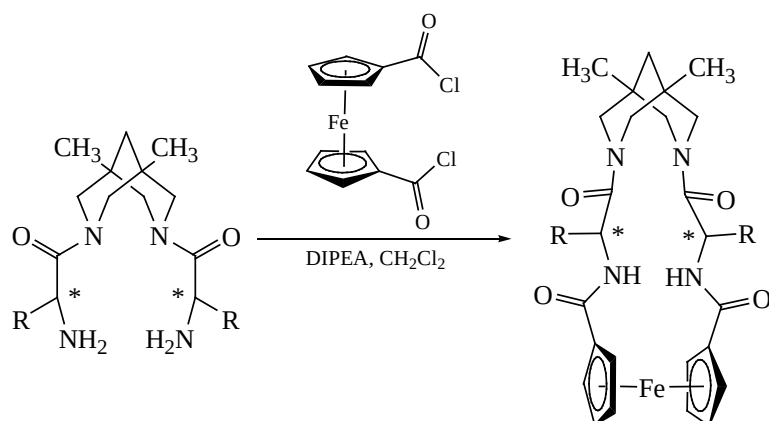


Неожиданно легкий некаталитический перенос аллильной группы от аллилсульфидов к вторичным фосфинсульфидам
Чернышева Н.А., Верхотурова С.И., Налибаева А.М., Бишимбаева Г.К., Арбузова С.Н., Зинченко С.В., Трофимов Б.А. 323

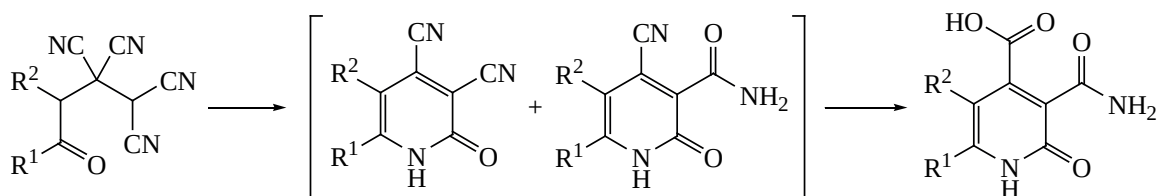


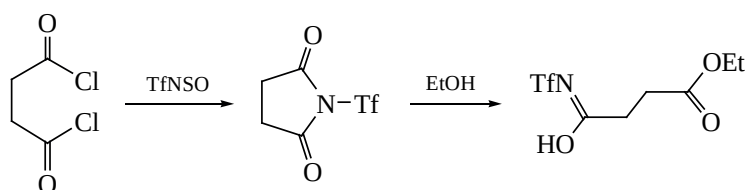
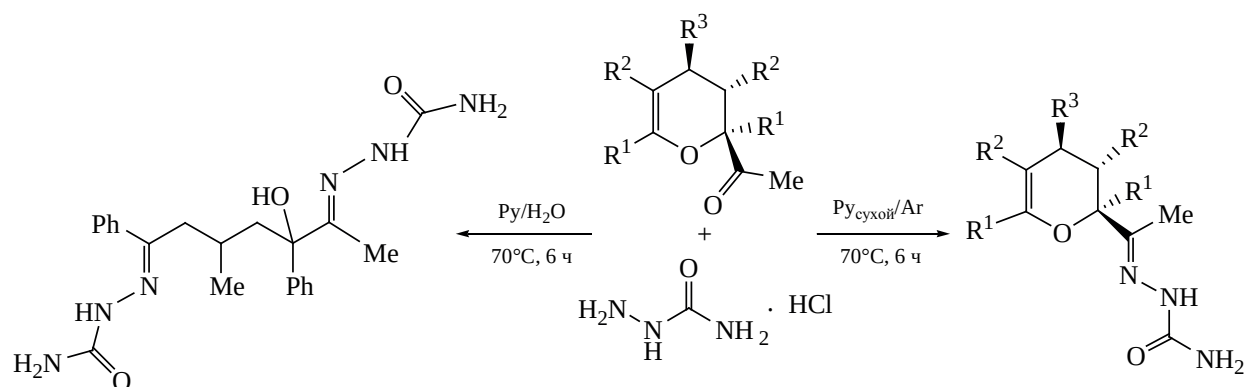






КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Агарков А.С.	285	Клепиков В.В.	358	Скоморохов М.Ю.	351
Антипин И.С.	285	Климочкин Ю.Н.	338	Соловьева С.Е.	285
Арбузова С.Н.	323	Климочкин Ю.Н.	351	Стерхова И.В.	411
Артеменко А.А.	382	Климочкин Ю.Н.	358	Татарина И.В.	405
Афонин А.В.	316	Климочкин Ю.Н.	365	Ткаченко И.М.	338
Белецкая И.П.	283	Колыванов Н.А.	329	Толстикова Л.Л.	411
Беляева К.В.	316	Корженко К.С.	382	Трофимов Б.А.	316
Бишимбаева Г.К.	323	Липин К.В.	400	Трофимов Б.А.	323
Вацадзе С.З.	376	Лобанова Н.А.	405	Трофимов Б.А.	329
Верхотурова С.И.	323	Манькова П.А.	338	Трофимов Б.А.	405
Гайсен С.В.	376	Медведько А.В.	376	Ушаков И.А.	316
Грищенко Л.А.	329	Налибаева А.М.	323	Ушаков И.А.	329
Демидов О.П.	382	Никитина Л.П.	316	Ушаков И.А.	405
Ершов О.В.	400	Опарина Л.А.	329	Федосеев С.В.	400
Заборская М.С.	351	Осипов Д.В.	382	Хатмуллина Ю.Э.	358
Заборская М.С.	366	Осянин В.А.	382	Чернышева Н.А.	323
Зинченко С.В.	323	Ращепкина Д.А.	382	Шаинян Б.А.	411
Ивлева Е.А.	351	Резников А.Н.	338	Ширяев А.К.	285
Ивлева Е.А.	358	Рыбаков В.Б.	366	Ширяев А.К.	351
Ивлева Е.А.	366	Симатова Е.В.	358	Ширяев В.А.	338
Казачкова М.С.	366	Симатова Е.В.	366	Шмидт Е.Ю.	405

**Главный редактор журнала «Журнал органической химии», академик РАН
Белецкая Ирина Петровна
(к 90-летию со дня рождения)**



EDN: SGKXTY

10 марта 2023 года исполнилось 90 лет со дня рождения российского химика-органика, академика РАН, главного редактора журнала «Журнал органической химии», члена редколлегий ряда российских и зарубежных журналов, автора более тысячи научных работ в области органической химии Белецкой Ирины Петровны.

Вся научная деятельность Ирины Петровны Белецкой связана с Московским государственным университетом им. М.В. Ломоносова. В 1955 году И.П. Белецкая окончила химический факультет МГУ, а в 1963 – получила степень доктора химических наук. С 1988 года Ирина Петровна – заведующая лабораторией элементоорганических соединений химического факультета. С 1992 года – академик Российской академии наук (отделение химии и наук о материалах).

Область научных интересов И.П. Белецкой – химия металлоорганических соединений и металлокомплексного катализа, его применение в органическом и металлоорганическом синтезе; механизмы реакций электрофильного и нуклеофильного замещения и присоединения; новые подходы к получению биологически активных аналогов лекарственных препаратов и природных веществ, а также создание новых каталитических систем.

В 60-е годы И.П. Белецкой были изучены кинетика и механизм реакций симметризации ртутьорганических соединений, установлены закономерности реакций электрофильного и радикального замещения у насыщенного атома углерода и осуществлены фундаментальные исследования в области химии карба-

нионов, амбидентных ионов и их ионных пар. Исследования в этой области позволили определить первостепенные детали механизмов нуклеофильного ароматического замещения и создать метод окисления алкилароматических соединений кислородом, содержащимся в воздухе (приводящим к получению кислородсодержащих соединений, в том числе ряда карбоновых кислот, имеющих промышленное значение). Ириной Петровной был открыт ряд новых реакций ртути- и оловоорганических соединений.

Уже в течение нескольких десятилетий исследования И.П. Белецкой сосредоточены вокруг использования металлокомплексного катализа для образования связей углерод-металл и углерод-элемент. Под ее руководством развиваются исследования по применению металлокомплексного катализа в органическом и металлоорганическом синтезе. Она по праву считается ведущим отечественным специалистом в данной области, ее огромный вклад в металлокомплексный катализ широко признан за рубежом.

В течение ряда лет И.П. Белецкая была президентом Органического отделения в ИЮПАК, в разные годы она занимала посты Председателя секции «Реакционная способность и механизмы реакций» Научного совета РАН по химической кинетике, строению и реакционной способности, была членом Президиума ВАС, членом Комиссии при Президенте РФ в области науки и техники.

И.П. Белецкая входила в состав оргкомитетов многих отечественных и международных научных конференций. Она является зарубежным членом Королевской академии точных, физических и естественных наук (Испания), профессором *Honoris Causa* Университета Аликанте (Испания). И.П. Белецкая награждена орденом Трудового Красного Знамени, является лауреатом Государственной премии РФ.

Ирина Петровна Белецкая удостоена множества отечественных и зарубежных научных наград, таких как премия Д.И. Менделеева, премия им. М.В. Ломоносова, премия имени А.А. Баландина, премия Демидова, премия им Б.А. Арбузова, премия им. П.Л. Капицы, премия им. А.Н. Несмеянова РАН, медаль в память В.В. Марковникова, премия Королевского научного общества Великобритании, премия «Женщины в науке» (Швеция), премия IUPAC «Выдающиеся женщины-химики».

Члены международного редакционного совета, редакционной коллегии и редакции журнала «Журнал органической химии» поздравляют Ирину Петровну Белецкую с юбилеем и желают здоровья, новых научных побед и достижений в области науки.

*Заведующий редакцией журнала «Журнал органической химии», редактор журнала
Н.И. Короленко*

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.789.1 + 547.859 + 547.789.6 + 543.632.569

СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА¹

© 2023 г. А. С. Агарков^{a,*}, А. К. Ширяев^b, С. Е. Соловьева^a, И. С. Антипин^c

^a Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук, Россия, 420088 Казань, ул. Академика Арбузова, 8

^b ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244

^c ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18
*e-mail: artem.agarkov.95.chem@mail.ru

Поступила в редакцию 04.12.2022 г.

После доработки 10.12.2022 г.

Принята к публикации 13.12.2022 г.

В обзоре подробно рассмотрены методы получения тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, синтез и химические свойства 2-замещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, анализ кристаллических структур 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и продемонстрирована их высокая противоопухолевая, антибактериальная и противовоспалительная активность.

Ключевые слова: тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, 2-арилметилидентиазоло[3,2-*a*]пиримидины, 2-замещенные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, химические свойства 2-арилметилидентиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, биологическая активность тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, гетероциклические соединения

DOI: 10.31857/S0514749223030011, **EDN:** SLWZHH

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ТИОНОВ С ОБРАЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА
2. СПОСОБЫ СИНТЕЗА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИН-3-ОНА
3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-АРИЛМЕТИЛИДЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА
4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

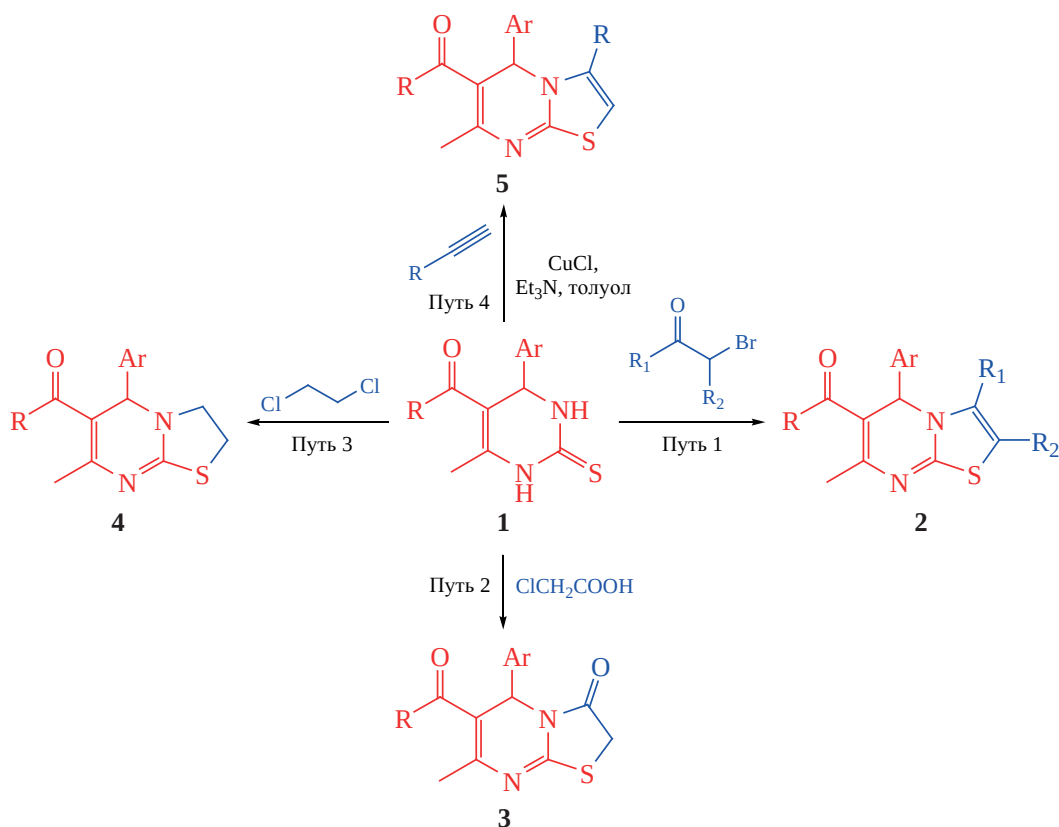
ВВЕДЕНИЕ

Производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, особенно 2-замещенные, помимо огромного синтетического потенциала являются перспективными

структурными фрагментами для разработки лекарственных веществ, в том числе и противораковых препаратов [1, 2]. Кроме того, структура тиазоло[3,2-*a*]пиримидина достаточно легко модифицируется введением новых центров связывания, что крайне необходимо для оптимизации взаимодей-

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1



ствия лиганда с активным центром биомитина [3]. Строение этих гетероциклов напоминает пурин, что может быть использовано в конструировании структур, активно связывающихся с биологическими мишенями. Производные 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-3(2*H*)-она содержат активную метиленовую группу, расположенную во втором положении тиазолидинового фрагмента, которую можно рассматривать как одну из наиболее привлекательных для функционализации из-за ее высокой активности в реакциях с электрофильными реагентами различной природы.

1. ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1*H*)-ТИОНОВ С ОБРАЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА

Существуют различные синтетические подходы для получения производных тиазоло[3,2-*a*]-пиримидина (схема 1). Самым распространенным является циклизация 3,4-дигидропиримидин-2-тионов **1** при помощи бисэлектрофильных строительных блоков, чаще всего галогенсодержащих:

α -бромкетоны (путь 1), хлоруксусная кислота (путь 2), 1,2-дихлорэтан (путь 3), а также терминальные алкины (путь 4) [4–12].

Немецкими учеными [13] разработан эффективный способ получения тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **2**, заключающийся в реакции производных 5-этоксикарбонил-6-метил-4-арил-3,4-дигидро-2(1*H*)-пиримидин-2-тионов **1** с образующимися *in situ* α -бромкетонами (схема 2).

Аналогичная конденсация с предварительно полученными α -бромкетонами была осуществлена для ряда 4,6-диарил-3,4-дигидропиримидин-2-тионов **1a** в присутствии *n*-ТСК в кипящем ацетонитриле (схема 3) [14].

Подход, включающий использование в качестве бисэлектрофильного агента хлоруксусной кислоты (схема 1, путь 2), имеет много недостатков: образование большого количества побочных продуктов, низкие выходы целевых продуктов и сложность в выделении продукта. В связи с этим был предложен препаративно более простой способ получения производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

Схема 2

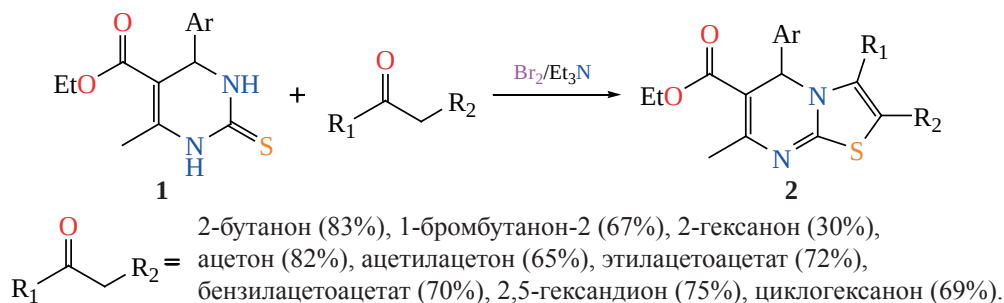
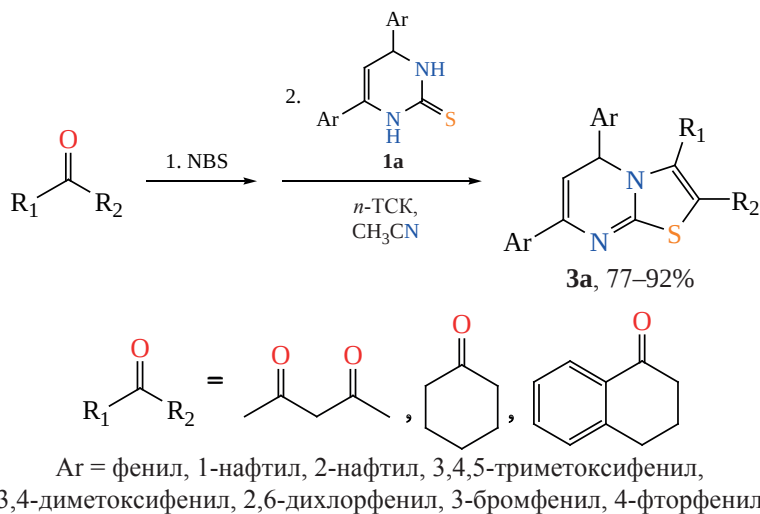


Схема 3



мидина **3**, заключающийся в кипячении производных 3,4-дигидропиримидин-2-тиона **1** в толуоле с небольшим избытком метилхлорацетата в присутствии триэтиламина (схема 4). Авторами [15] было предположено, что вначале происходит S-алкилирование с последующим элиминированием молекулы метанола, хотя сам промежуточный продукт **6** выделить не удалось.

Оптимальным условием алкилирования тетрагидропиримидин-2-тионов **1**, исключающим дальнейшую циклизацию, оказалось проведе-

ние реакции при 60°C в отсутствие растворителя (схема 5). Образование производных тиазоло- [3,2-*a*]пиримидина **3** наблюдалось при действии на S-алкилированные производные **6** спиртового раствора аммиака [16].

Реакция пиримидин-2-тионов **1** с этилхлорацетатом (схема 6, путь 1), броммалонатом (схема 6, путь 2) и 3-бромпентан-2,4-дионом (схема 6, путь 3), с образованием циклических производных тиазопиримидина **5**, **7**, **8** проводилась без растворителя и основания при относительно умеренных

Схема 4

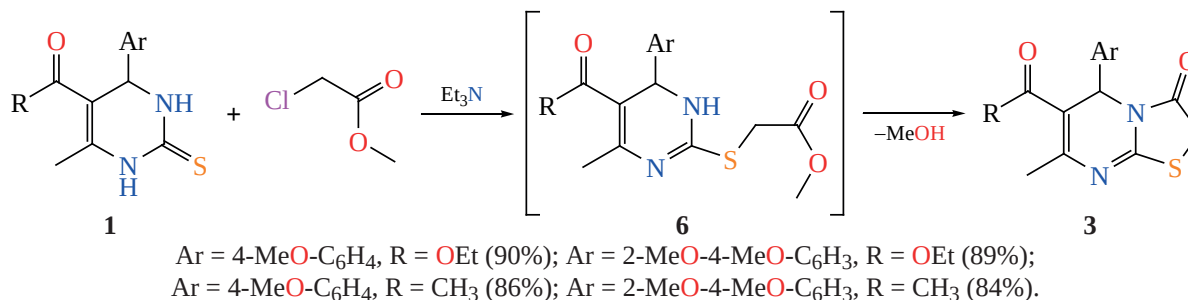
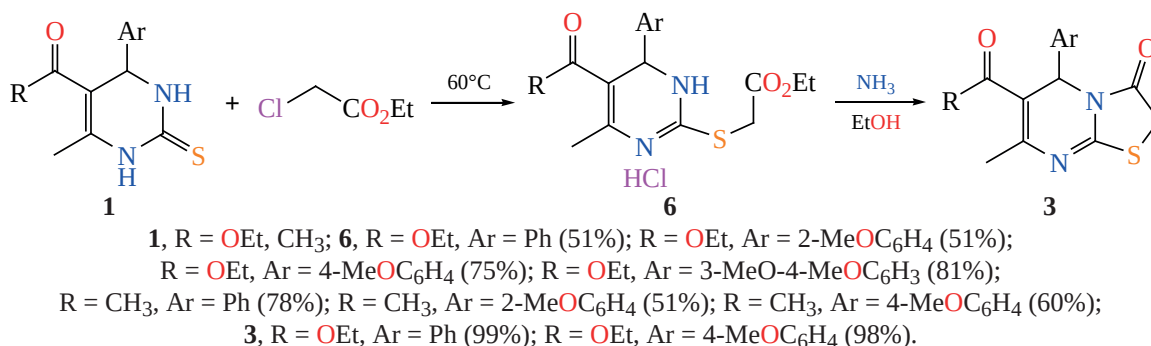


Схема 5



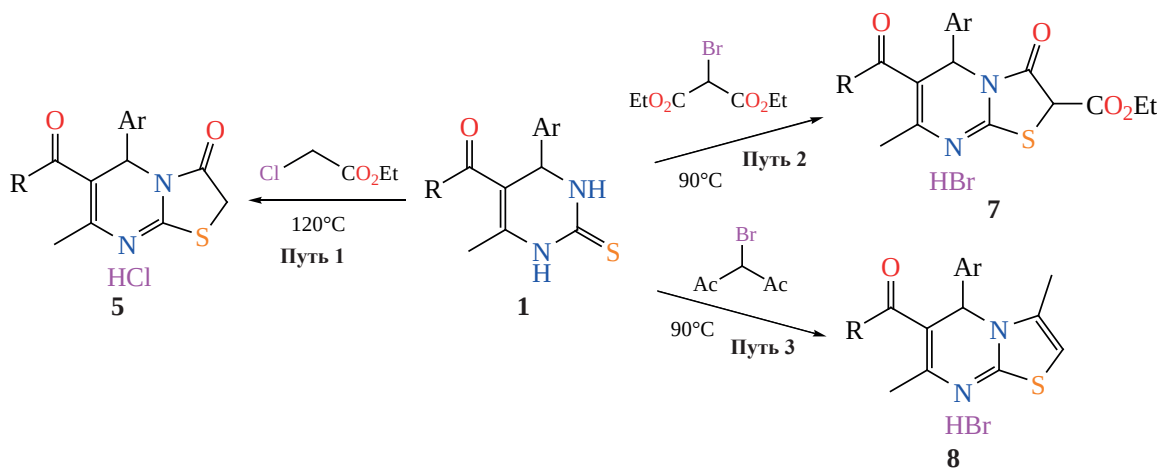
температурах (90–120°C). Продуктами реакции в случае проведения реакции по пути 1 и 2 оказались ожидаемые этил-5-арил-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 5 и диэтил-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2,6-дикарбоксилат 7, соответственно. В случае 3-бромпентан-2,4-диона (путь 3) был получен неожиданный результат: реакция сопровождается элиминированием ацетильной группы, катализируемым выделившимся в ходе реакции бромоводородом (схема 6) [17].

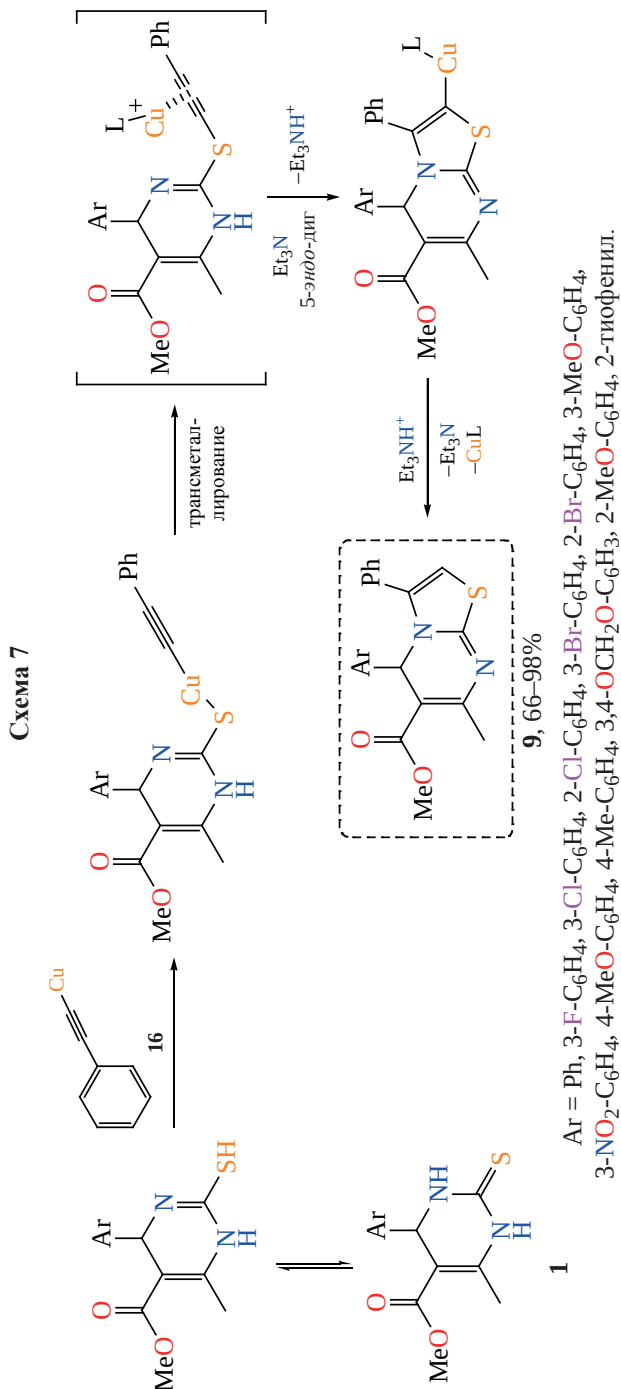
Альтернативным подходом к синтезу тиазо[3,2-а]пиримидинов является взаимодействие производных 1 с ароматическими или алифатическими терминальными алкинами в присутствии хлорида меди (I) и триэтиламина в роли основа-

ния (схема 1, путь 4). Предполагаемый механизм заключается в первоначальном окислительном сочетании дигидропиримидин-2-тиона 1 с фенилацетиленидом меди с последующим трансметаллированием и 5-эндо-диг внутримолекулярной циклизацией с образованием соответствующего конденсированного гетероцикла 9 (схема 7) [18].

Соли алкинилийодония представляют собой один из практически полезных классов соединений с гипервалентным йодом, который представляет большой интерес в качестве источника электрофильных эквивалентов ацетилена. В литературе [19] описан способ получения тиазо[3,2-а]пиримидинов 9, циклоконденсацией пиримидин-2-тионов 1 с прекурсором алкинильного катиона – алкинил(арил)иодонием (схема 8), не включающий использование переходных металлов.

Схема 6





Механизм образования производных **9** включает первоначальную нуклеофильную атаку атома серы по электрофильному центру с образованием соединения **10a**, которое подвергается [3,3]-перегруппировке Кляйзена, приводящей к илиду винилиодония **10b**. Возможное восстановительное элиминирование иодбензола ведет к промежуточному продукту – алкилиденкарбену **10c**, циклизация которого дает целевое соединение **9** (схема 9) [19].

В работе [20] был разработан метод синтеза 5H-тиазолопиримидинов **11** домино-реакцией, заключающейся в алкилировании пропаргилбромидом с последующей циклизацией (схема 10). Данная реакция эффективно активировалась микроволновым облучением, что значительно увеличивало выходы продуктов реакции и снижало время ее проведения.

Одним из способов получения 2,3-дигидро-2,3-дизамещенных производных тиазоло[3,2-a]пиримидина **12** является взаимодействие 1,2,3,4-тетрагидропиримидиновых производных **1** с этиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в присутствии токсичного *трет*-бутилизонитрила, являющегося сильнодействующим респираторным и кожным сенсibilизатором (схема 11) [21].

Авторами предложен механизм, который заключается в первоначальном депротонировании дигидропиримидин-2-тиона **1** под действием цвиттер-ионного интермедиата **13a**, образованного присоединением *трет*-бутилизонитрида к диалкилацетилендикарбоксилату. Тиоенольное производное **1a** атакует по Михаэлю катион **13b** с образованием внутренней соли **13c**. Далее происходит 1,2-гидридный сдвиг, приводящий к интермедиату **13d**, с последующим элиминированием изоцианида. Финальная внутримолекулярная циклизация, сопровождающаяся миграцией протона, приводит к целевому продукту с тремя сложноэфирными заместителями **12** (схема 12) [21].

Возможным объяснением высокой селективности внутримолекулярного ацилирования S-замещенных 3,4-дигидропиримидинов **1** по третьему атому азота является стабилизация продукта за счет сопряжения двух двойных связей гетероцикла, что было подтверждено расчетами методом B3LYP/6-31G(d) двух изомерных 5H- и

Схема 8

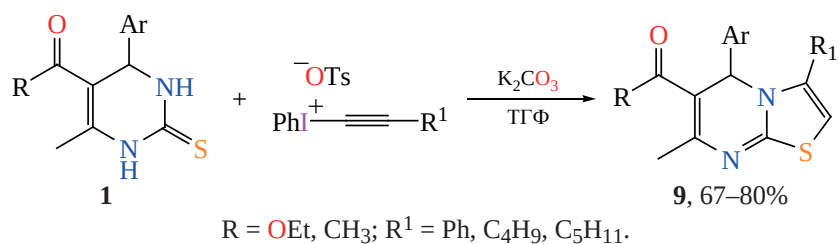


Схема 9

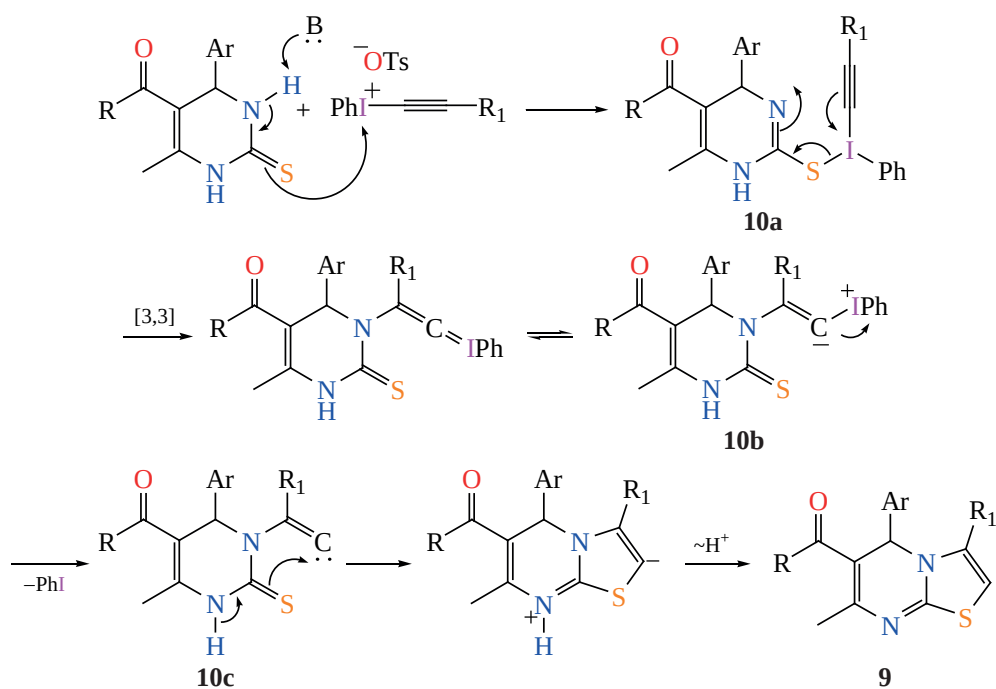


Схема 10

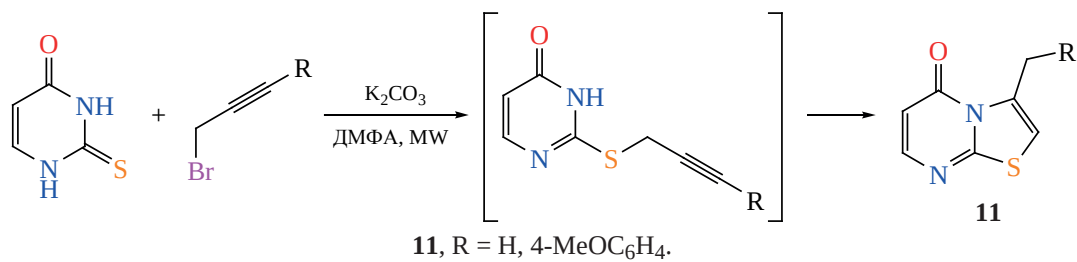


Схема 11

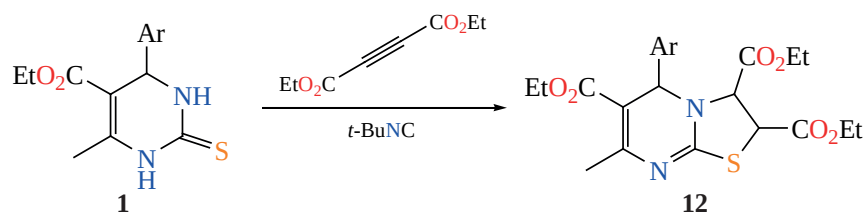


Схема 12

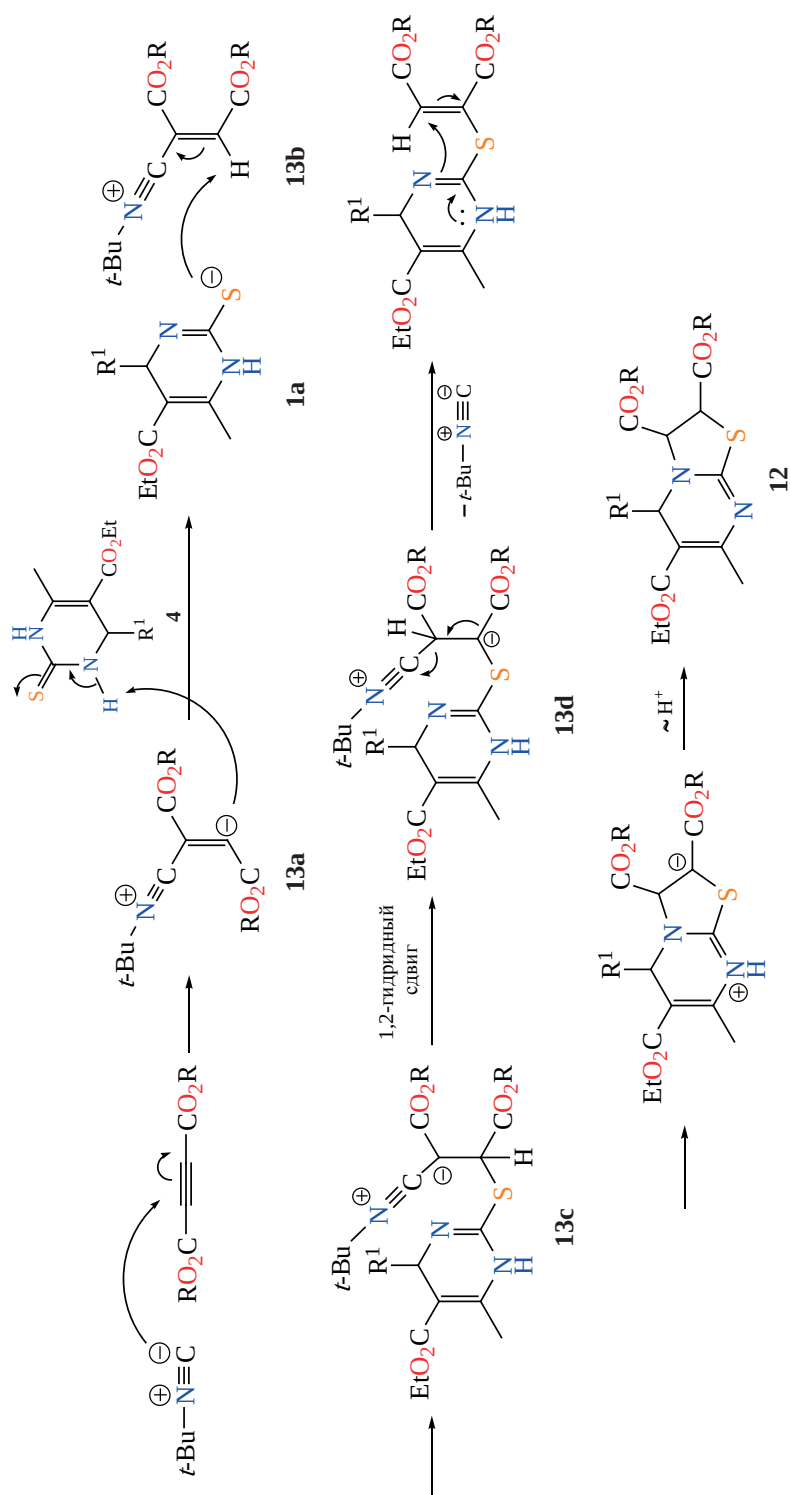
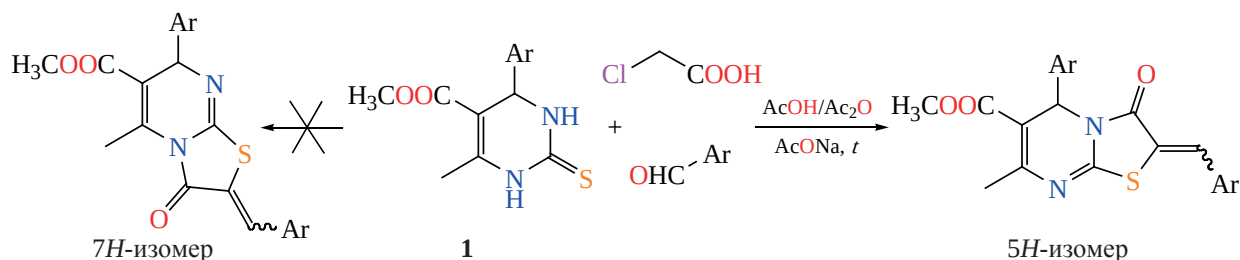


Схема 13



7H-тиазоло[3,2-а]пиримидинов. Теоретически могут образовываться два изомера, но большой массив экспериментальных данных показывает, что изомер 7H-тиазолопиримидина не образуется (схема 13) [22].

Синтетически привлекательными производными, содержащими тиазоло[3,2-а]пиримидиновый каркас, являются тиазолопиримидин-3-оны **5** (схема 6). Данные производные проявляют СН-кислотные свойства, что открывает новые возможности для их дальнейшей модификации электрофильными реагентами.

2. СПОСОБЫ СИНТЕЗА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-а]-ПИРИМИДИН-3-ОНА

Основным реакционным центром в молекуле тиазоло[3,2-а]пиримидина является активная ме-

тиленовая группа тиазолидинового фрагмента, которая при депротонировании образует стабилизированный карбанион (схема 14).

В связи с этим для данных производных характерны реакции с окислителями и электрофильными реагентами. Известен один пример реакции окислительной сшивки тиазоло[3,2-а]пиримидинового каркаса, заключающийся во взаимодействии 5,6-дизамещенных 7-метил-5H-[1,3]-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-онов **3** с ДМСО и реагентом Лоуссона при комнатной температуре (схема 15). Образующиеся 2,2'-димеры **13** представляют собой аналоги производных тиюиндиго, используемые в качестве сенсibilizаторов в солнечных элементах, для получения изображений, хранения данных и в качестве молекулярных переключателей [23].

Схема 14

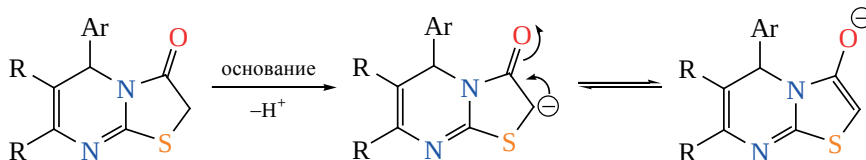
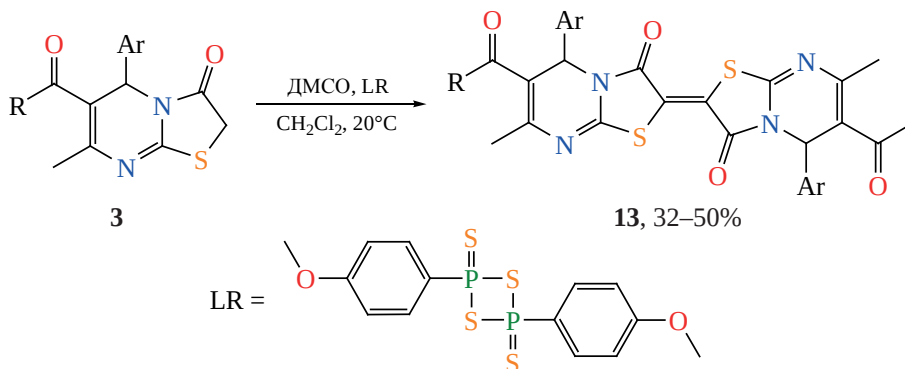
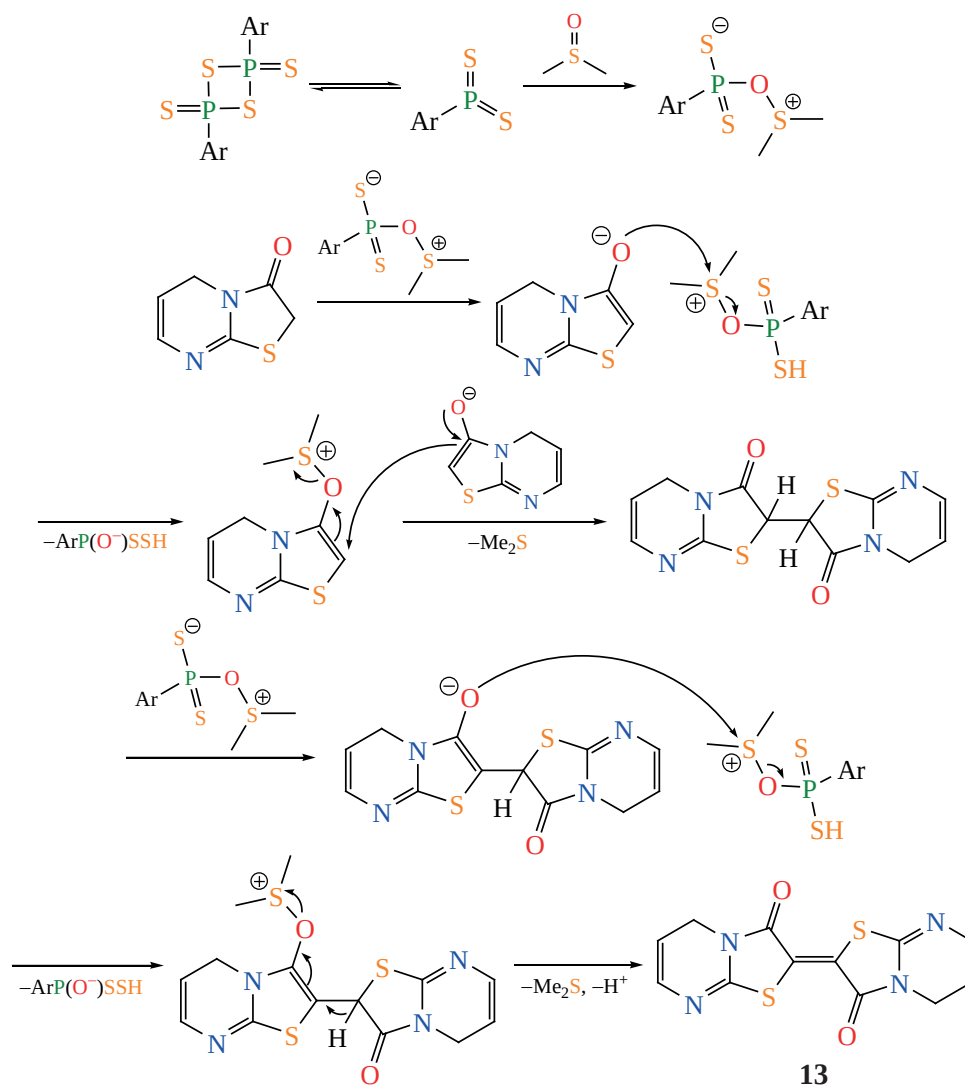


Схема 15



R = OEt, Me, Ph, Ad; Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 4-(HO)-3-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄.

Схема 16



В исследуемой реакции ДМСО является окислителем. Предполагаемый механизм образования димерных структур **13** заключается в нуклеофильном замещении при атоме серы в качестве ключевого этапа (схема 16). Методом РСА показано, что в кристаллической фазе продукты окисления образуются в виде рацемической (*R,R/S,S*-изомеры) и мезоформы (*R,S*-изомер) [33].

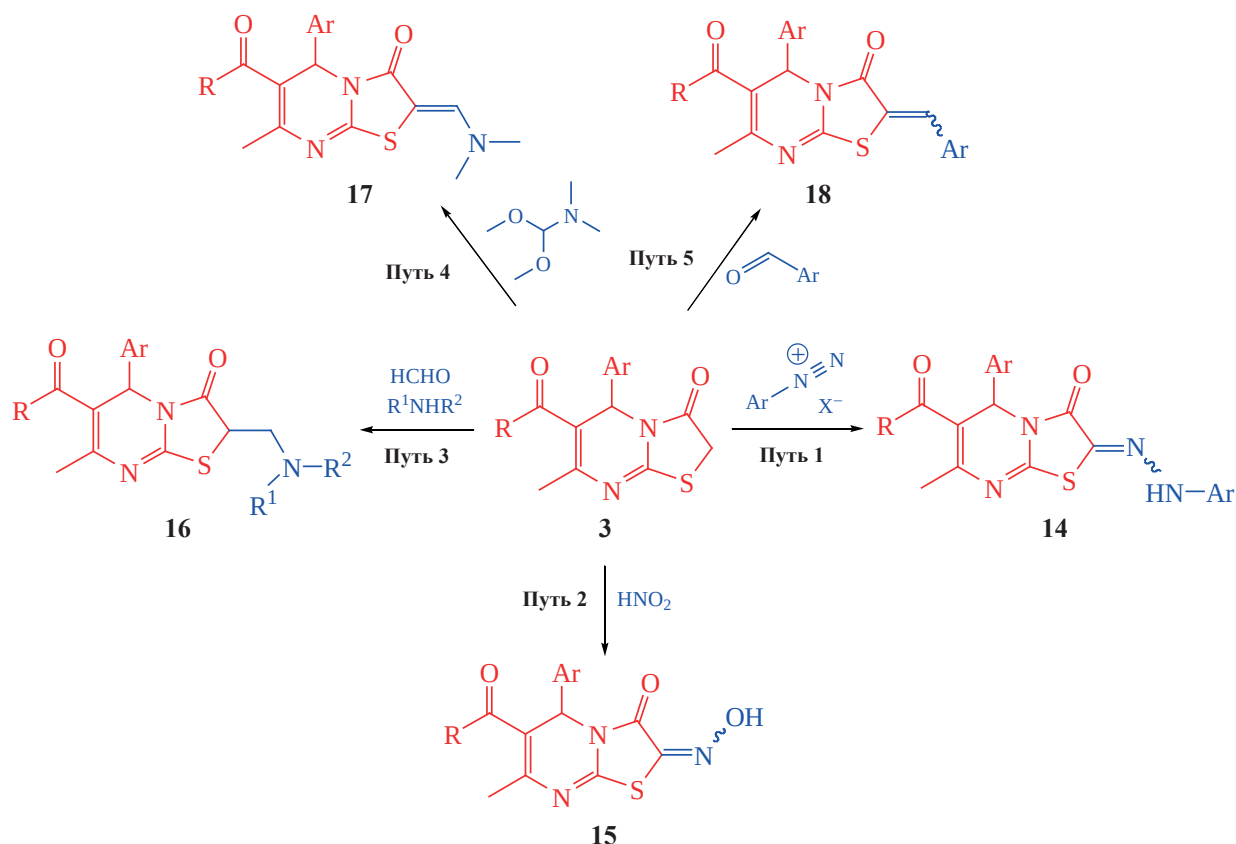
Более подробно изучены реакции с участием электрофильных реагентов (схема 17): *N*-соли арилдiazония (путь 1), азотистой кислоты (путь 2) и *C*-электрофилов, таких как диметилацеталь ДМФА (путь 3), формальдегид/вторичный амин (путь 4), ароматические и гетероароматические альдегиды (путь 5).

В литературе описан только один метод синтеза 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]-пиримидина с использованием солей diaзония (схема 18). Реакцию проводят в этаноле в присутствии каталитических количеств ацетата натрия (pH 8) при комнатной температуре [24–26].

Однако ряд важных вопросов структуры данных соединений, обусловленных возможностью существования как двух таутомеров (схема 19), так и двух геометрических изомеров (*Z* и *E*) относительно C=N или N=N связей, оставались открытыми.

В работе [27] впервые было установлено, что производные **14** находятся в гидразонной форме с *Z*-конфигурацией относительно C=N-связи как в

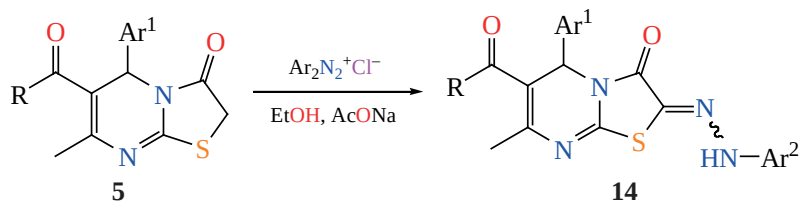
Схема 17



растворе, так и в кристаллической фазе. Во всех спектрах ЯМР ^1H синтезированных соединений наблюдается один набор сигналов, что свидетельствует о существовании в растворе одного таутомера. Однако в слабополярной части спектра присутствует синглет, который можно приписать как к CH, так и к NH протону. Наблюдаемая величина химического сдвига указывает на наличие в данных соединениях скорее гидразонной, чем азо-группы.

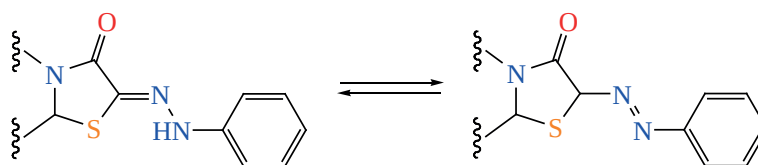
Стоит отметить, что химический сдвиг данного протона сильно зависит от протоноакцепторности используемого растворителя: 7–9 м.д. в CDCl_3 и 11–12 м.д. в $\text{DMSO}-d_6$, что также свидетельствует об образовании гидразона. Дополнительным аргументом в пользу гидразонного фрагмента являются спектры ЯМР ^{13}C DEPT, в которых не наблюдалось положительного сигнала метинового атома углерода.

Схема 18



R = OEt, Ar¹ = Ph, Ar² = Ph (70%); R = OEt, Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, Ar² = 4-ClC₆H₄ (68%);
 R = OEt, Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, Ar² = 4-MeC₆H₄ (72%); R = OEt, Ar¹ = 2-MeOC₆H₄, Ar² = Ph (65%);
 R = OEt, Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, Ar² = Ph (58%); R = OEt, Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = Ph (58%);
 R = OEt, Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = 4-BrC₆H₄ (73%); R = OEt, Ar¹ = 4-BrC₆H₄, Ar² = Ph (65%);
 R = OEt, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-NO₂C₆H₄ (48%); R = OEt, Ar¹ = 3-NO₂C₆H₄, Ar² = Ph (67%);
 R = Ph, Ar¹ = 2-MeOC₆H₄, Ar² = Ph (65%);

Схема 19



Кристаллографические данные позволили объяснить предпочтительное образование *Z*-изомера участием N–H-связи во внутримолекулярном водородном связывании не с более жестким атомом кислорода, а с мягким атомом серы. Это достаточно редкий супрамолекулярный мотив формирования внутримолекулярных водородных связей в кристаллической фазе. Дополнительным стабилизирующим фактором является мостиковая водородная связь N–H с сольватной молекулой этанола (рис. 1).

Интересно отметить, что 2-арилгидразоновые производные тиазола[3,2-*a*]пиримидина являются прекурсорами для получения 1,5-дигидротриазоло[4,3-*a*]пиримидинов (схема 20). Реакция проводится при использовании новой восстановительной системы – оксида ванадия(V) и четырехкратного избытка боргидрида натрия – в этиловом спирте при комнатной температуре [25, 26]. Данный подход является перспективным и уникальным методом синтеза тиазолопиримидиновых производных, содержащих гидроксиметильный заместитель.

Судя по всему, при взаимодействии V_2O_5 и $NaBH_4$ образуются соли ванадия(III), которые являются хорошими восстанавливающими реагентами. Предположительный механизм реакции заключается в последовательном гидрировании, обессеривании и внутримолекулярной циклизации (схема 21) [25].

Взаимодействие серии соединений **5** с нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте протекает селективно по метиленовой группе и приводит к 2-гидроксииминным производным **15** (схема 22). Авторами, используя расчетный метод DFT с базисным набором B3LYP/6-311++G(d,p), было показано, что *E*-изомер является энергетически более выгодным, видимо, вследствие образования водородной связи с карбонильной группой тиазolidинового фрагмента [28].

Возможности использования тиазолопиримидинов **3** в реакции Манниха были продемонстрированы лишь на одном примере, где в качестве вторичного амина использовали морфолин (схема 23) [29].

При использовании в качестве электрофильного реагента диметилацеталь ДМФА образуются *N,N*-дизамещенные amino-метиленовые производные тиазола[3,2-*a*]пиримидина **17** с лабильной диметиламино-группой. Данный факт предоставляет возможность удобного подхода к синтезу новых енаминовых производных (схема 24) [29].

Наиболее интересным с точки зрения дальнейшей функционализации являются 2-арилметиленовые производные тиазола[3,2-*a*]пиримидина **18**. Классическим методом их получения является взаимодействие тиазолопиримидина **3** с ароматическим альдегидом в кипящей уксусной кислоте в присутствии уксусного ангидрида и ацетата аммония или натрия (схема 25). Те же продукты конденсации образуются и при каскадной реакции 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов **1** с хлоруксусной кислотой и альдегидом [29–34].

Присутствие ассиметрического атома углерода в пятом положении 2-арилметиленовых производных тиазола[3,2-*a*]пиримидина обуславливает наличие рацемической смеси этих производных как в растворе, так и в кристаллической фазе (рис. 2).

Сообщалось только об одной успешной попытке разделения энантиомеров данного класса

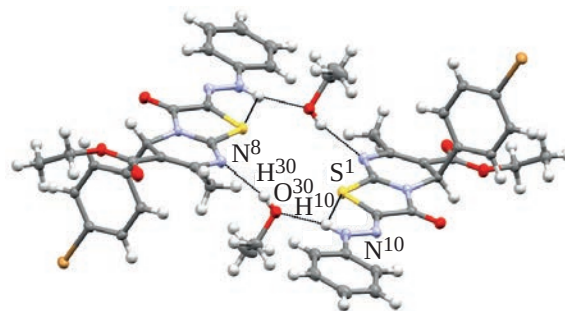
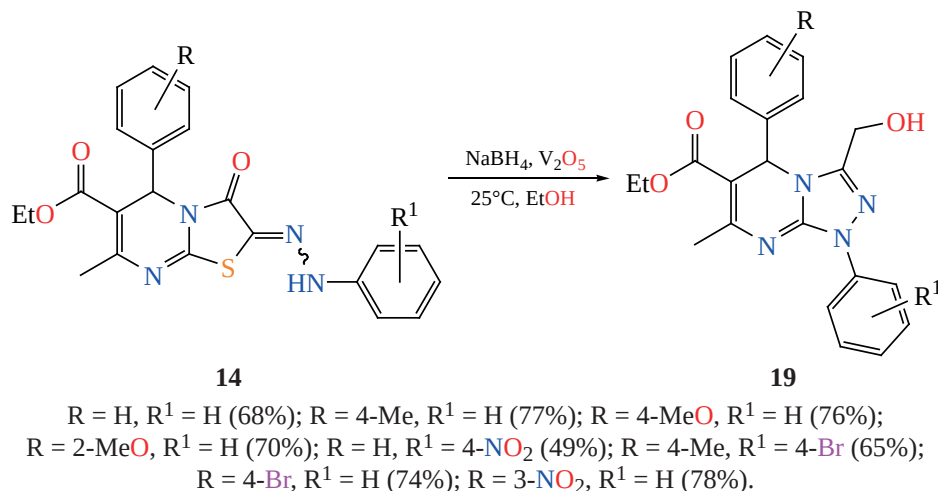


Рис. 1. Система водородных связей в кристалле

Схема 20



соединений [35]. Энантиомерно чистые изомеры этил (Z)-2-(4-метоксибензилиден)-7-метил-3-оксо-5-(тиофен-2-ил)-2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]-пиримидин-6-карбоксилата **18a** (рис. 3) были выделены методом хиральной ВЭЖХ с использованием WHELK-O колонки. Было установлено, что полученные оптически чистые соединения были стабильны и не подвергались рацемизации в течение более одной недели при комнатной температуре.

Рентгеноструктурный анализ соединений, известных в литературе [35, 36] и содержащих сложноэфирную группировку при шестом атоме углерода тиазолопиримидинового каркаса, показал, что все полученные структуры представляют собой рацемические смеси (центросимметричные кристаллы), которым свойственна триклинная (пространственная группа P-1) или моноклинная (пространственные группы P₂₁/n и P₂₁/c), реже кубическая (Pca₂₁) сингонии.

Анализ закономерностей влияния растворителя на кристаллическую упаковку 2-гидроксibenзилиденовых производных тиазоло[3,2-a]пиримидина **18b** и **c** (рис. 3) был проведен в [56]. Установлено, что при кристаллизации подобных производных из протонно-акцепторного ДМСО образуются центросимметричные кристаллы с пространственной группой P-1. В то же время кристаллизация из протонодонорных растворителей (этанола и метанола) приводит к образованию хиральных супрамолекулярных ансамблей, в частности, гомохираль-

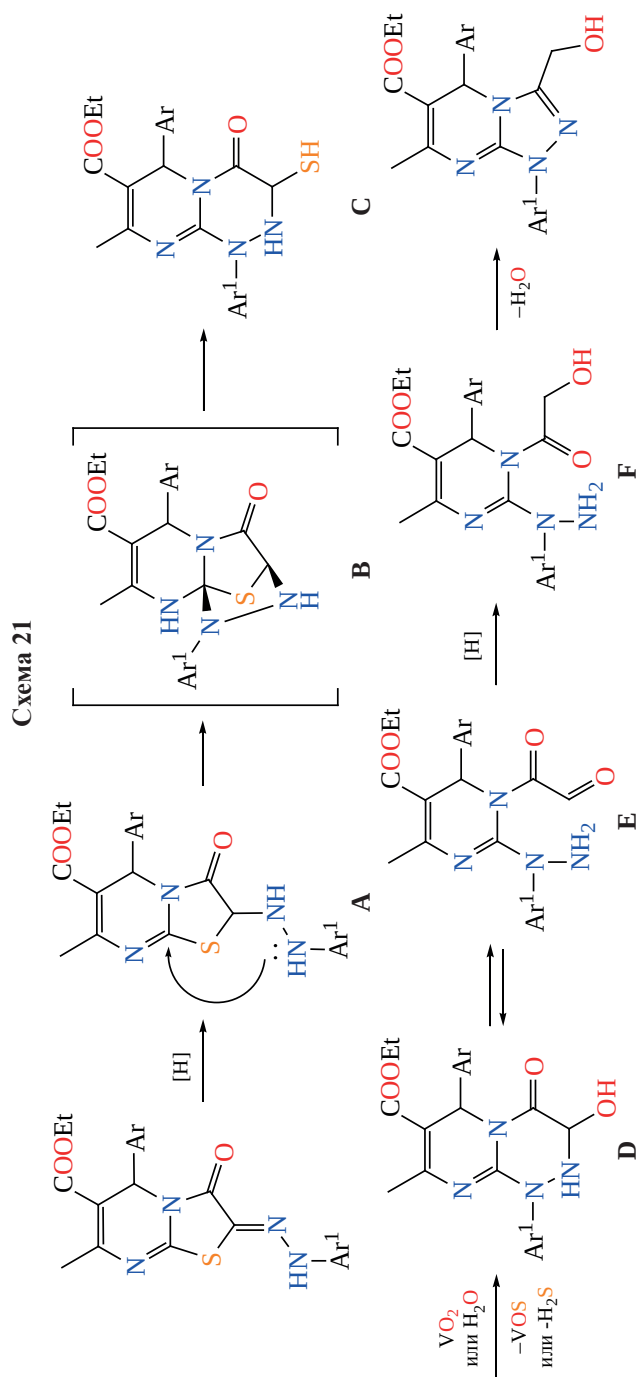
ных цепей, состоящих из молекул только одного изомера (соединение **18b**, рис. 4, а), или кристаллов с пространственной группой Зонке (соединения **18c**, рис. 4, b).

Как в случае образования гомохиральных цепей, так и при образовании конгломератного кристалла, движущей силой хирального распознавания стало межмолекулярное водородное связывание: в случае производного **18b** – мостиковая водородная связь между молекулами сольвата и гидроксильной группой бензилиденового фрагмента, приводящее к образованию двух параллельных гомохиральных цепей, а для производного **18c** – водородная связь O–H...N типа, обуславливающая образование одномерной зигзагообразной цепочки, состоящей из конкретного энантиомера.

3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-АРИЛМЕТИЛИДЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-a]ПИРИМИДИНА

Химические свойства 2-арилметиленовых производных **18** многообразны и в литературе приведены примеры взаимодействия с реагентами различной природы по α,β-ненасыщенному карбонильному фрагменту тиазолидинового фрагмента. Данные реакции можно разделить на три типа формирования новых гетероциклических структур, а именно: реакции с СН-кислотами, содержащими нитрильные группы (пути 1 и 2) и тиомочевинной (путь 3), приводящие к образованию конденсированных шестичленных гетероциклов; бинуклеофилами (гидразин, фенилгидразин, гидрокси-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 3 2023



ламин), ведущими к пятичленным гетероциклам (пути 4–6); и, наконец, реакцию с циклическими дисульфидами (1,4-дитиан-2,5-дитиолом), приводящую к спирогетероциклическим соединениям (схема 26).

Первым примером нуклеофильного присоединения по Михаэлю для 2-арилметиленовых производных была реакция с малонитрилом в кипящем этаноле в присутствии пиперидина с образованием пиранотиазолопиримидина **19** (схема 27) [12].

Было установлено влияние растворителя и основания на протекание такого рода конденсации. Так при взаимодействии тиазолохиназолинов **26** с малонитрилом в присутствии пиперидина получены пиранотиазолохиналины **26a**, при замене основания на метилат натрия ($CH_3OH/NaOH$) продуктами реакции оказались пиридо-тиаолохиналины **26b** с метоксильной группой во втором положении. В случае использования ацетата аммония в качестве основания были выделены продукты **26c** с амино-группой при втором атоме углерода (схема 28) [12].

Участие α,β -ненасыщенного кетонного фрагмента гетероцикла **26** для создания конденсированных тиазолохиназолинов продемонстрировано в реакциях 2-арилметиленовых производных **26** с цианотиоацетамидом, тиомочевинной и фенилгидразином в присутствии основания, приводящих к 2-тиоксопиридо-тиаолохиназолинам **26d**, 2-иминотиазинотиаолохиназолинам **26e** и пиазолотиаолохиназолинам **26f**, соответственно (схема 29) [57].

Одним из перспективных направлений модификации 2-арилметиленовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина является образование спирогетероциклов. Так, при взаимодействии производных **18** с 1,4-дитиано-2,5-дитиолом образуются этил 2',5'-диарил-4'-гидрокси-7-метил-3-оксо-4',5'-дигидро-2'*H*,3*H*,5*H*-спиро-(тиаоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3'-тиофен)-6-карбоксилаты **25** (схема 30), проявляющие высокую ингибирующую активность в отношении опухолевых клеток [58].

При попытке синтеза спиропроизводного **27** взаимодействием с нитрилоксидом, оказалось, что продуктами реакциями оказались 1,2,3,4-тетрагидропимидиноны-2 **28** (схема 31).

Схема 22

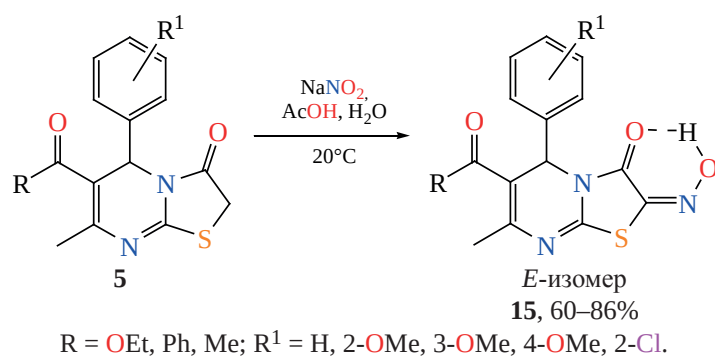


Схема 23

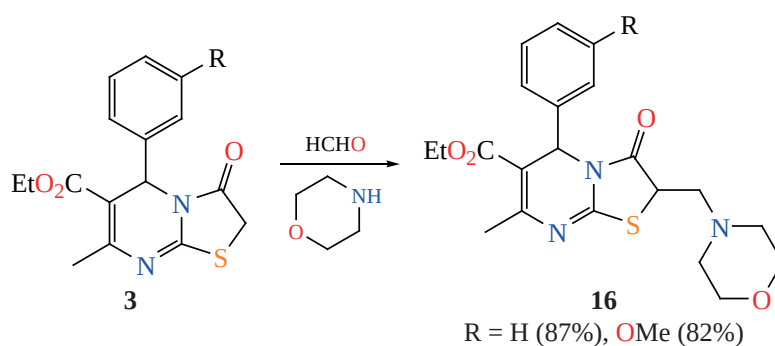


Схема 24

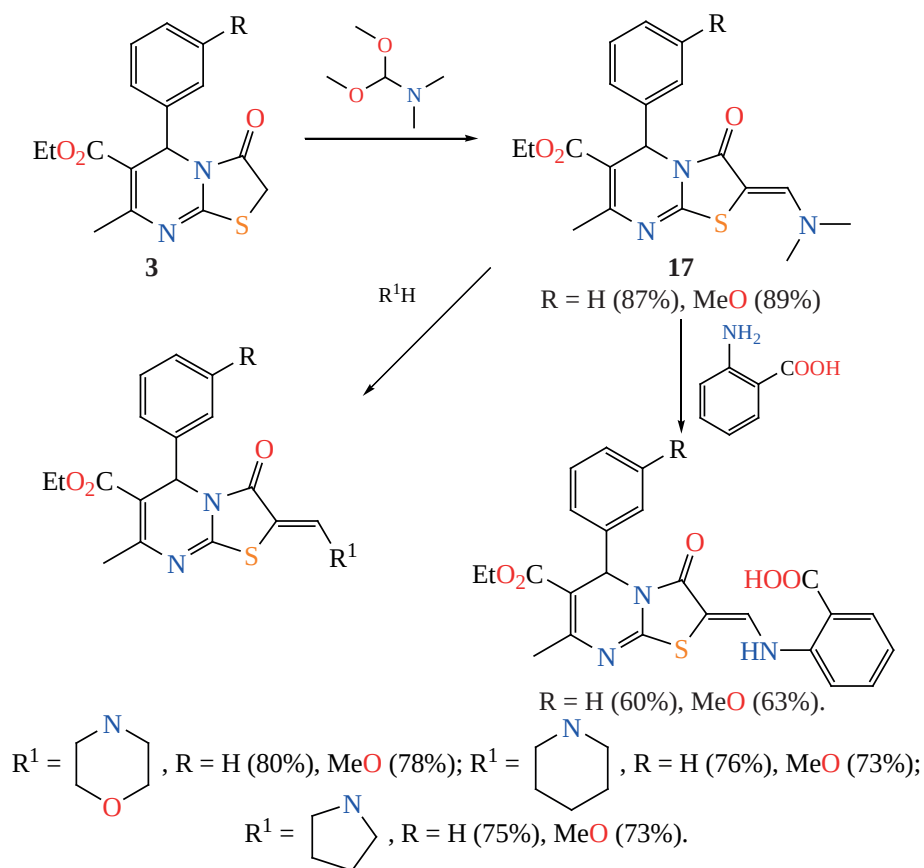
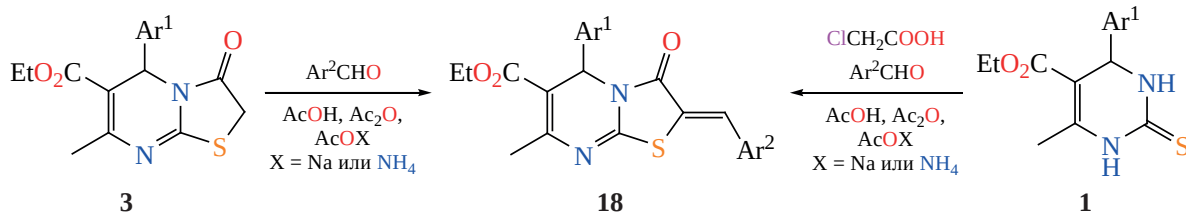


Схема 25



Авторы предполагают, что после раскрытия тиазолидинового фрагмента первоначально образующегося продукта 1,3-диполярного циклоприсоединения, происходит обессеривание промежуточного ацилированного по третьему атому углерода производного тетрагидропиримидин-2-тиона **28** под действием нитрилоксида (схема 32) [59].

При длительном кипячении в водной уксусной кислоте 2-арилметиленовые производные **18** подвергаются гидролизу, приводящему к 5-арилдентиазолидин-2,4-дионам **29** (схема 33) [30].

Единственным примером реакции, включающей атаку по амидному фрагменту тиазолидинового фрагмента, является взаимодействие 2-арилметиленовых производных **18** с метанолом в присутствии основания в условиях микроволнового синтеза, приводящая к 3,5-диарил-2,3-дигидротиазола[3,2-а]пиримидин-2,6-дикарбоксилатам **30** (схема 34) [60].

В качестве основания авторами был выбран пиридин. Учитывая тот факт, что данная реакция идет только в присутствии основания (пиридина) в условиях микроволнового синтеза, предложен механизм, представленный на схеме 35. Роль пи-

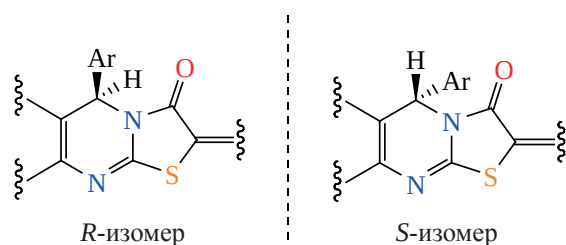


Рис. 2. R- и S-энантиомерные формы производных тиазола[3,2-а]пиримидина

ридина (Py) может заключаться в увеличении нуклеофильности атома кислорода за счет образования водородно-связанного комплекса с пиридином ($\text{MeOH} \cdots \text{Py}$). Атом кислорода комплекса атакует карбонильный атом углерода (C^3) 2-арилметиленового производного тиазола[3,2-а]пиримидина с образованием S-алкилированного производного А. Далее происходит 1,4-нуклеофильная внутримолекулярная атака по Михаэлю неподеленной пары электронов атома азота с образованием енола В, миграция протона в котором приводит к целевым бициклическим производным [60].

Таким образом, данный способ получения 2,3-дизамещенных-2,3-дигидротиазола[3,2-а]пиримидинов является более простым, универсаль-

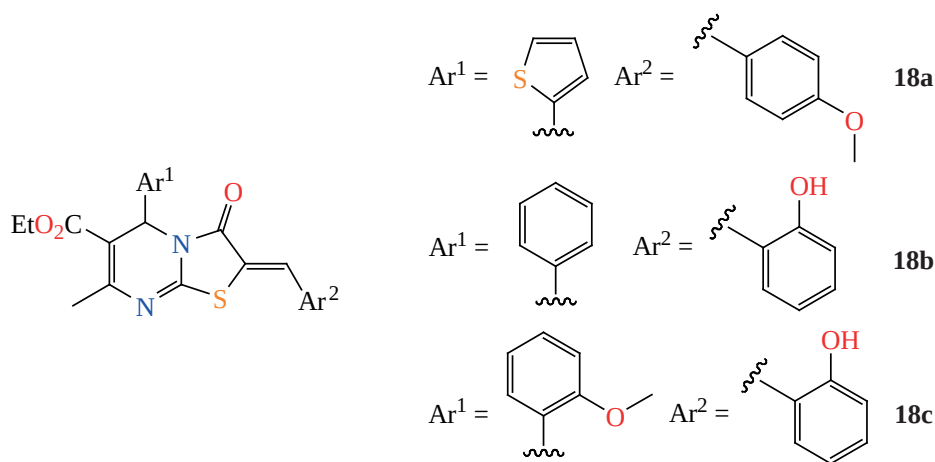


Рис. 3. Соединения **18a–c**

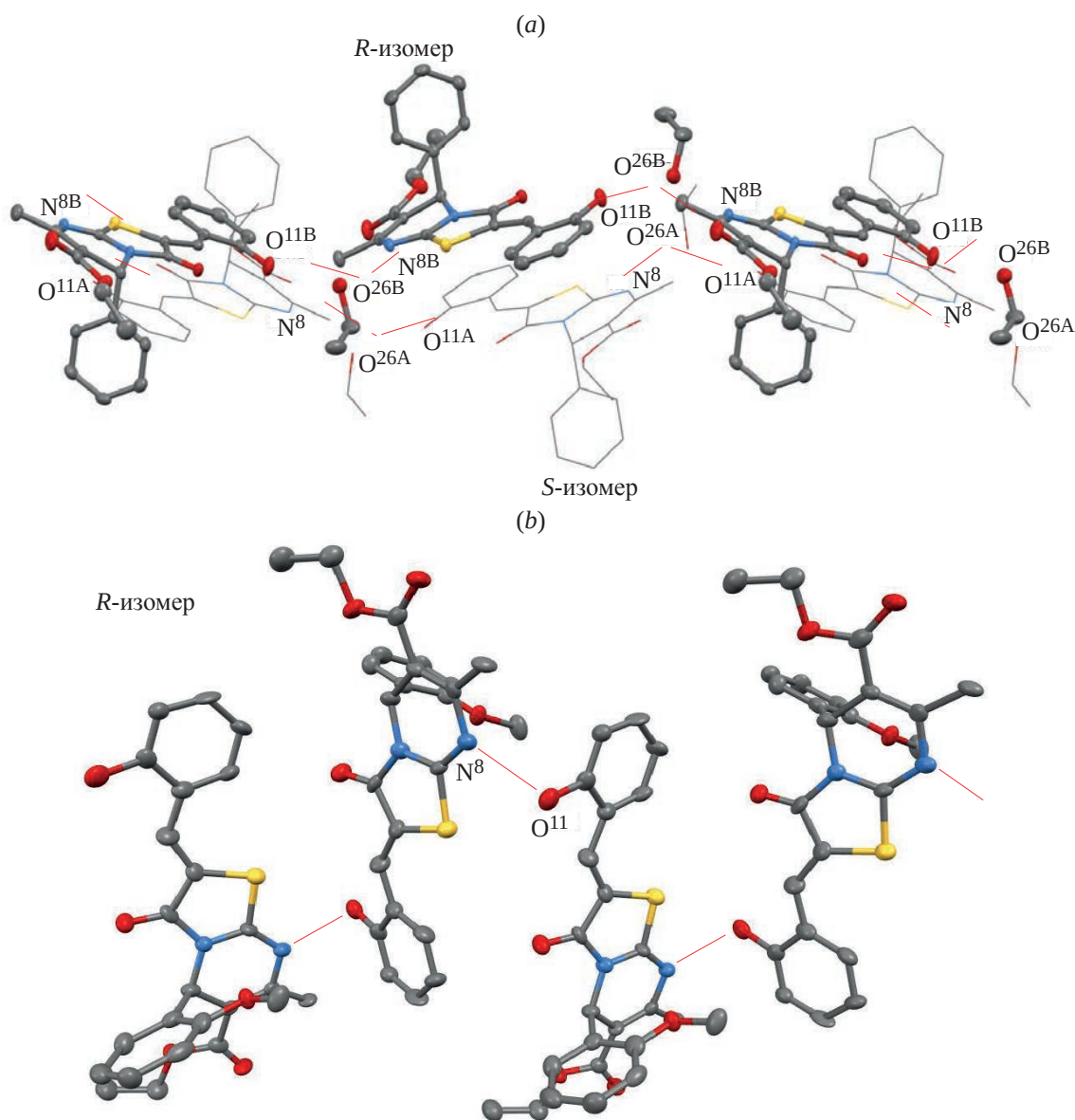


Рис. 4. Часть кристаллической структуры водородно-связанных зигзагообразных гомохиральной цепи, упаковывающихся благодаря π -стэкингу, соединения **18b** (a); часть гомохиральной кристаллической структуры **18c**, показывающая образование водородно-связанной зигзагообразной цепи, состоящей только из *R*-изомера (b)

ным и безопасным в связи с легкостью варьирования заместителей в тиазолопиримидиновом каркасе, безопасностью реагентов и высокой скоростью протекания реакции.

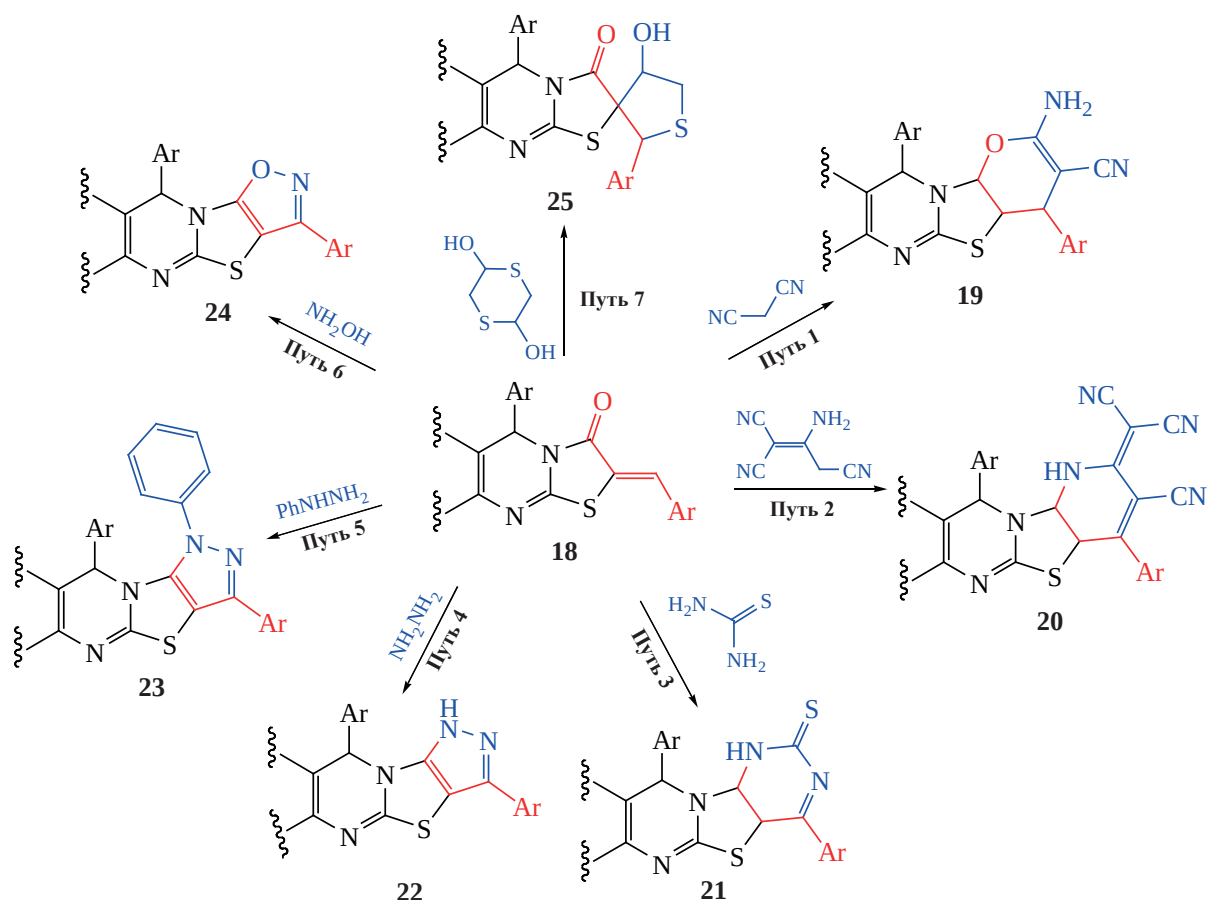
4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]- ПИРИМИДИНА

Тиазоло[3,2-*a*]пиримидины являются перспективными структурными блоками для разработки лекарственных веществ, в том числе и противора-

ковых препаратов [61]. Строение этих гетероциклов напоминает пурин, что может быть использовано в конструировании структур, активно связывающихся с биологическими мишенями.

Например, индолильное производное тиазолопиримидина **31** (рис. 5, a) превосходит активность препарата Доксорубицин в отношении линии клеток рака молочной железы MCF-7. Кроме того, данное соединение обладает оптимальным соотношением гидрофильности-липофильности для эффективного всасывания через желудочно-ки-

Схема 26



шечный тракт [74, 75]. Родственное производное **32** (рис. 5, *b*) является ингибитором роста белков Bcl-2, контролирующих апоптоз опухолевых клеток многих типов [70].

Производное **33** (рис. 6, *a*) так же является эффективным ингибитором антиапоптотического белка Bcl со значением IC_{50} равным 3.4 мкМ, что сравнимо со значением для препарата Обатоклакс. Показано, что связывание происходит гидрофобной канавкой Bcl-xL с *R*-изомером соединения **33** (рис. 6, *b*) [71].

Три близкие по строению соединения **34–36** являются перспективными ингибиторами ферментов. Производное **34** – ингибитор фосфатазы CDC25, которая играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла и чрезмерно экспрессируется при многих видах рака, производное **35** – селективный ингибитор казеинкиназы. Повышение уровня и активности казеинкиназы характерно для опухолевых клеток. А производное **36** является перспективным кандидатом в качестве ингибитора протеинкиназы CK2 (PKCK2) и демонстрирует

Схема 27

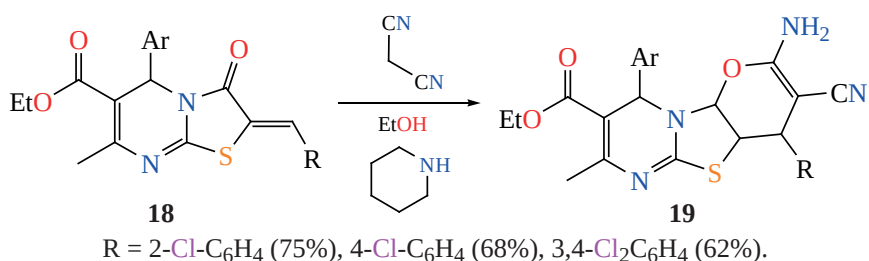


Схема 27

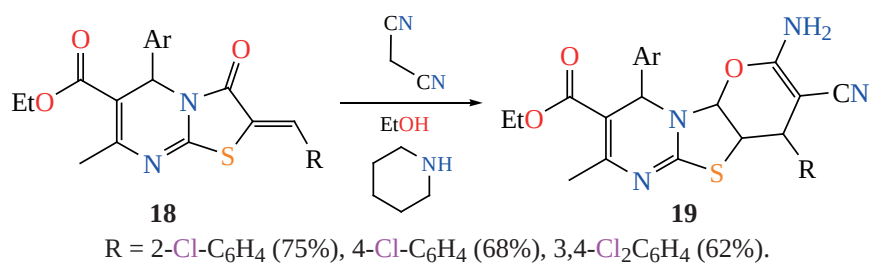
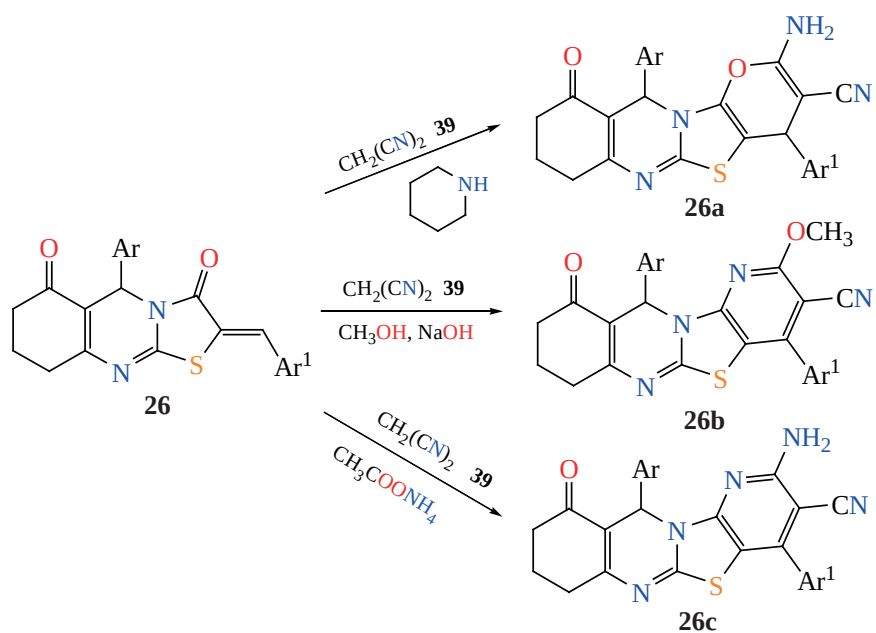


Схема 28



26a, Ar = Ar¹ = 4-F-C₆H₄ (60%); Ar = 4-F-C₆H₄, Ar¹ = 4-Cl-C₆H₄ (64%);
26b, Ar = Ar¹ = 4-F-C₆H₄ (53%); **26c**, Ar = Ar¹ = 4-F-C₆H₄ (80%).

Схема 29

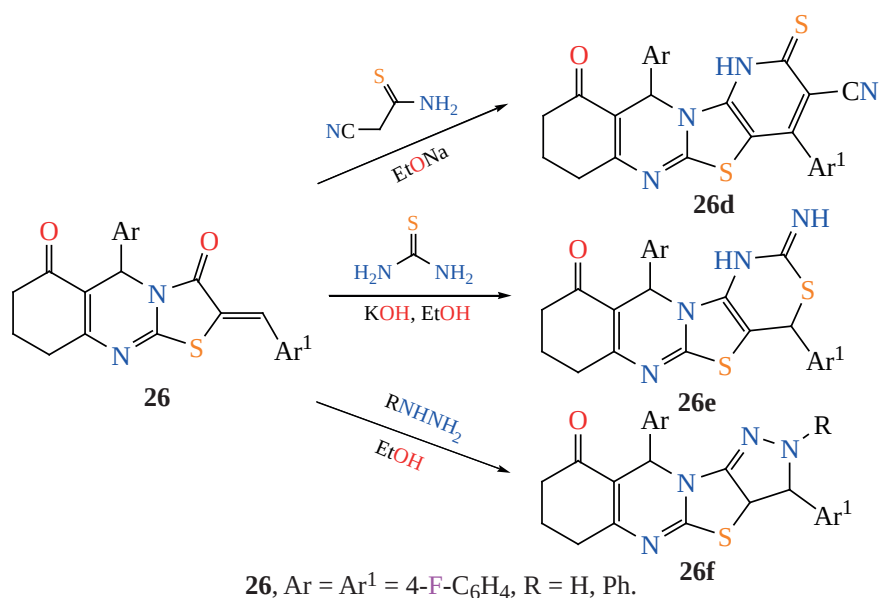


Схема 30

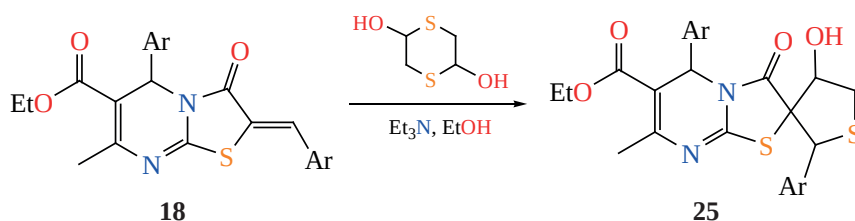
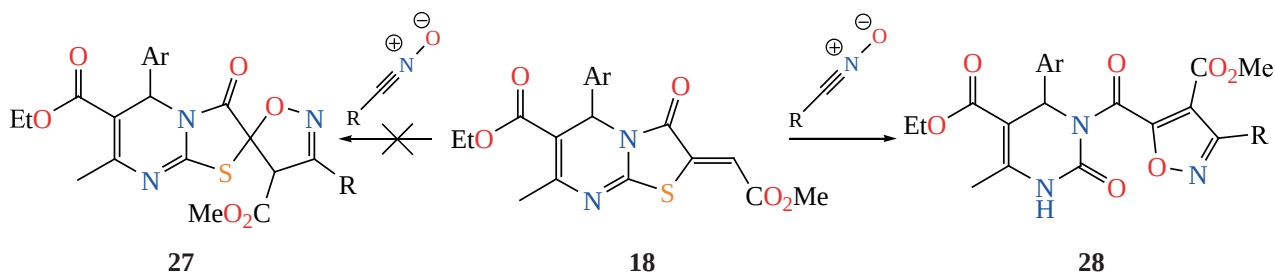
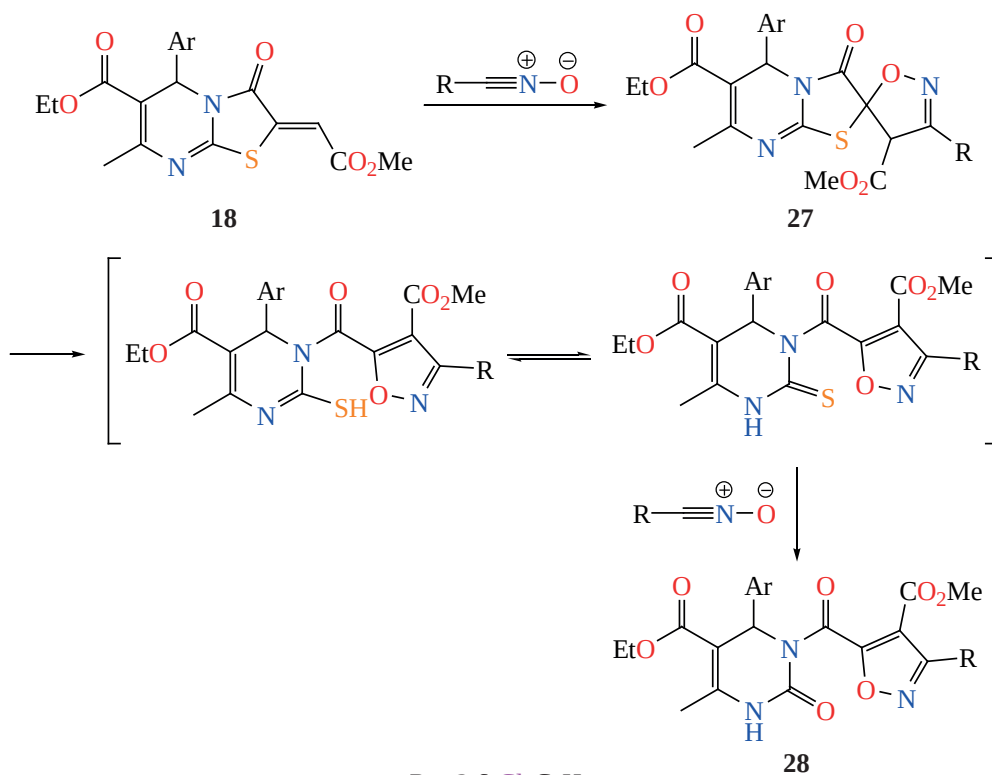


Схема 31



28, R = 2,6-Cl₂C₆H₃.

Схема 32



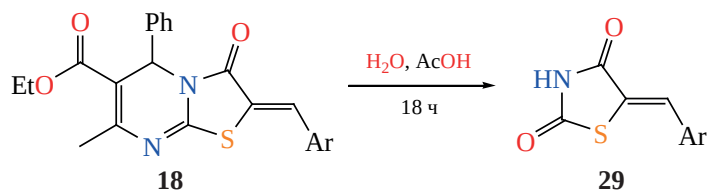
R = 2,6-Cl₂C₆H₃

проапоптотическую активность, что делает возможным его применение в качестве противоракового препарата [11, 72].

Методами молекулярного моделирования были рассмотрены возможные способы связывания ингибитора **34** (рис. 8, а) с каталитическим центром

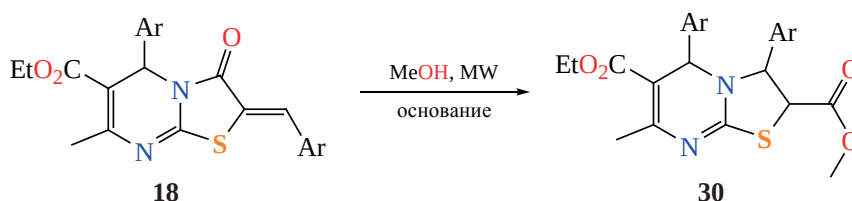
CDC25 [11]. Одним из вариантов координации стало связывание фенилдиксалановой части с каталитическим центром (рис. 6, а) за счет образования четырех водородных связей с молекулой белка и значительных гидрофобных взаимодействий. Альтернативно, 3,5-дибром-4-гидроксибензиловый

Схема 33



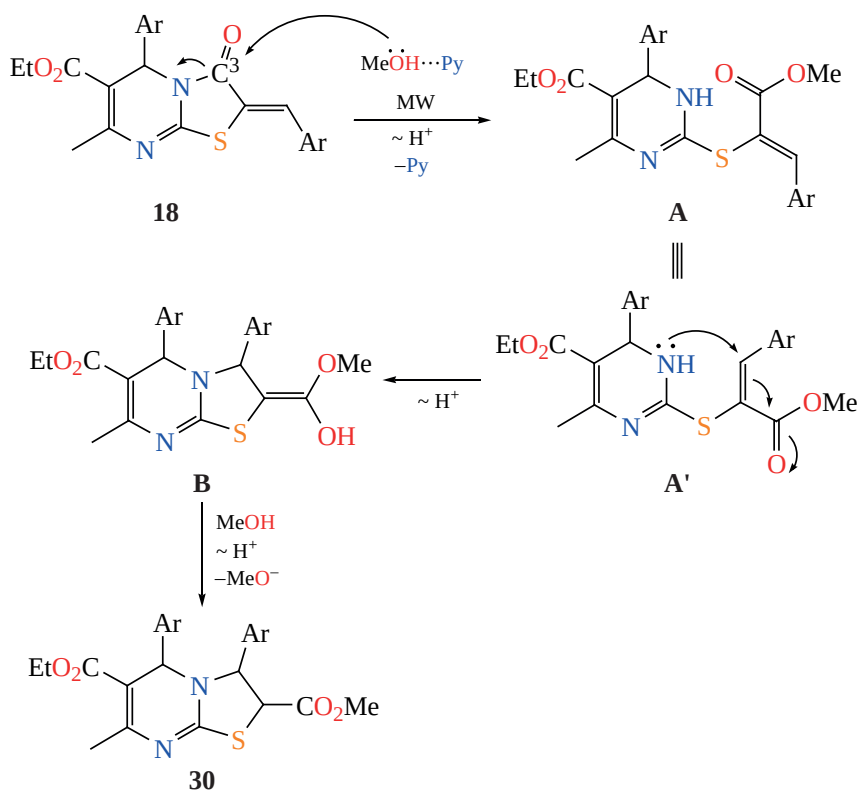
Ar = Ph (76%), 4-CH₃-C₆H₄ (21%), 4-CH₃O-C₆H₄ (12%),
4-HO-C₆H₄ (49%), 4-Br-C₆H₄ (24%), 3-NO₂-C₆H₄ (53%), 2-фурфурил (23%).

Схема 34



30, Ar = Ph (97%); Ar = 4-Br-C₆H₄ (96%); Ar = 3-NO₂-C₆H₄ (98%).

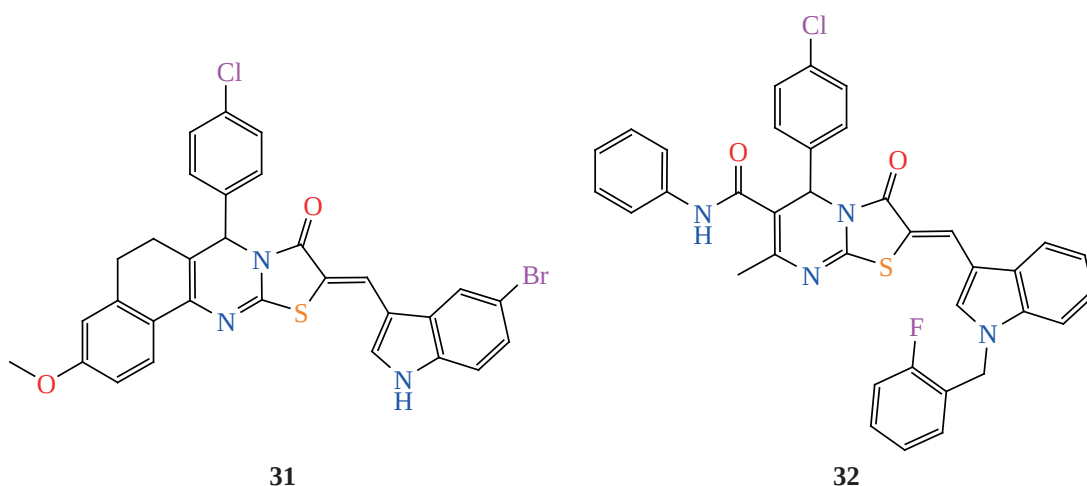
Схема 35



Ar = Ph; Ar = 4-Br-C₆H₄; Ar = 3-NO₂-C₆H₄.

часть может ориентироваться в противоположном направлении, то есть не способна координироваться с полостью связывания (рис. 6, b). А в этом случае может образоваться пять водородных связей, а также слабые гидрофобные и стэкинг-взаимодействия.

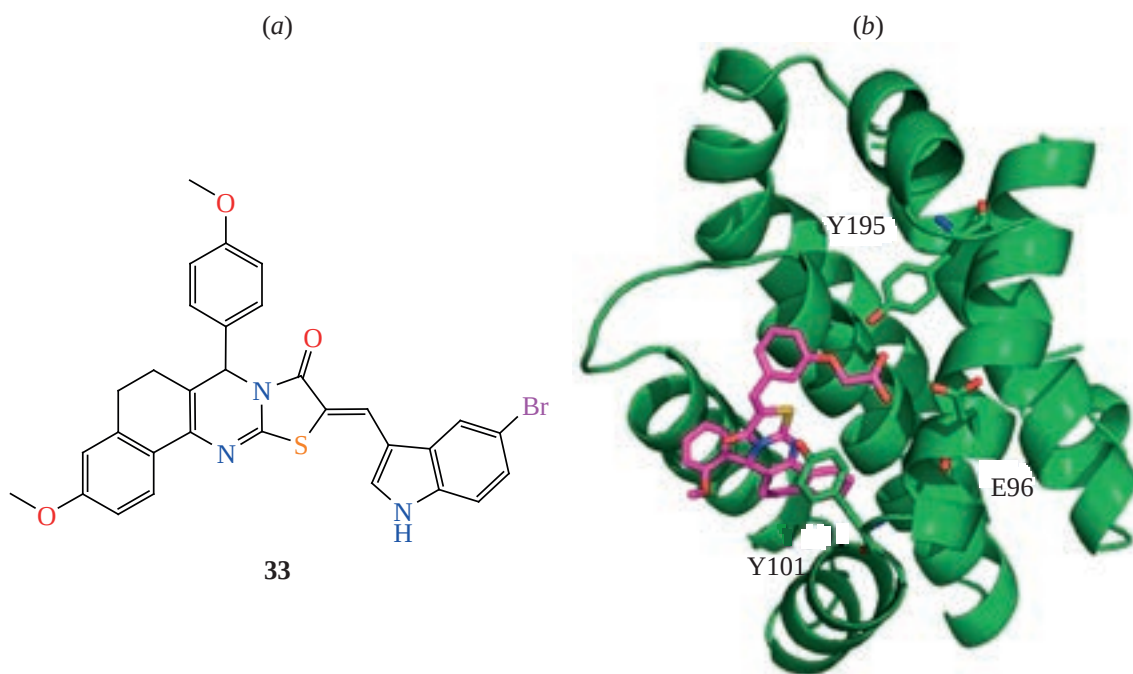
Производное **35** (рис. 9, b) является кандидатом для разработки противоракового препарата, нацеленного на РКСК2 (протеинкиназа казеинкиназа 2). Комплексы данного производного с сайтом связывания АТФ принципиально отличаются от ранее известных, поскольку ориентация хлорфенильно-


 Рис. 5. Формулы соединений **31** и **32**

го кольца, которое почти перпендикулярно тиазопиримидиновому фрагменту, приводит к иному мотиву связывания по отношению к адениновому кольцу АТФ (рис. 9), то есть геометрия молекулы **35** оказалась комплементарной к активному сайту связывания СК2а [72].

Рецептор *N*-метил-D-аспартата (NMDAR) представляет собой натриевый и кальциевый проницаемый ионотропный глутаматный рецептор, который активируется коагонистами глицином и глутаматом. NMDAR имеет решающее значе-

ние для синаптической передачи сигналов, и их дисфункция обуславливает ряд неврологических расстройств, включая шизофрению, депрессию и болезнь Альцгеймера. Производное **37** (рис. 10, а) является эффективным и селективным NMDAR-положительным аллостерическим модулятором в отношении к GluN2A (субъединицы, отвечающей за расположение и функционирование рецептора в мозге). Уникальная конформация *транс*-циклопропильного заместителя позволяет нитрилу **37** проникать в дистальный, заполненный водой, карман дочернего узла (рис. 10, b) [73].


 Рис. 6. Формула соединения **33** (a); модель связывания соединения **33** в комплексе с Bcl-xL (b)

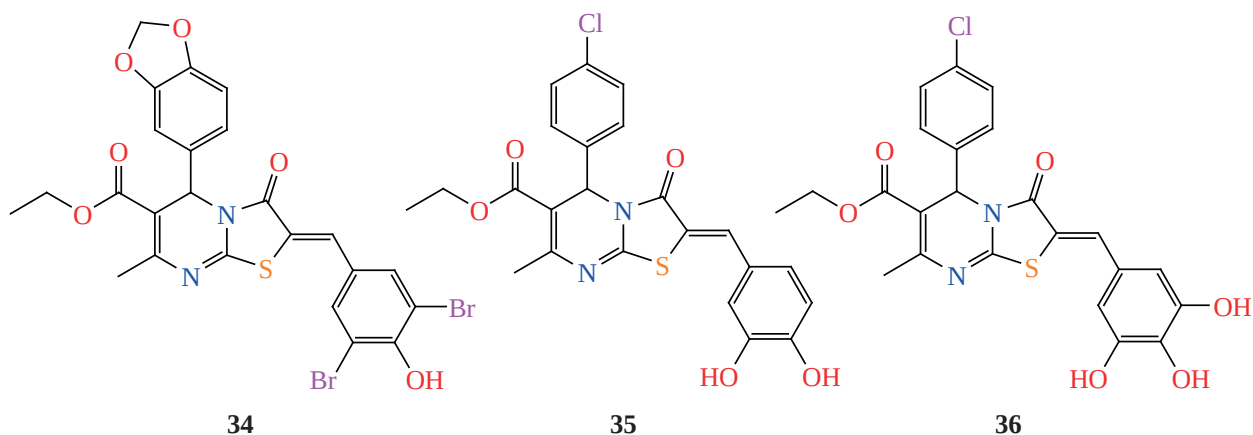


Рис. 7. Соединения 34, 35 и 36

Одно из перспективных направлений использования тиазолопиримидинов – объединение различных фармакофорных каркасов в новую гибридную структуру для создания высокоэффективных лекарств. Ряд таких соединений включает тиазолопиримидиновую систему, арильную часть и ациклический моносахарид, которые представляют собой модифицированные ациклические аналоги *C*-нуклеозидов. Так, например, соединение **38** (рис. 11) обладает высокой цитотоксичностью в отношении раковых клеток MCF7 (инвазивная аденокарцинома протоков молочной железы человека) и клеточной линии Сасо-2 (иммortalизованная клеточная линия колоректальной аденокарциномы человека) [74].

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративной патологией, развивающейся преимущественно у людей пожилого и старческого возраста. В современном мире эта патология занимает 6-е место по причине смертности. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, статистика частоты встречаемости БА в ближайшем будущем неутешительна. По разным данным, БА диагностирована у 14–26 миллионов человек, ежегодно выявляется 4,6 миллиона новых случаев деменции. Распространенная стратегия улучшения самочувствия пациентов с БА заключается в ингибировании ацетилхолинэстеразы (AChE) с сопутствующим повышением уровня нейромедиатора ацетилхолина в холинергических синапсах.

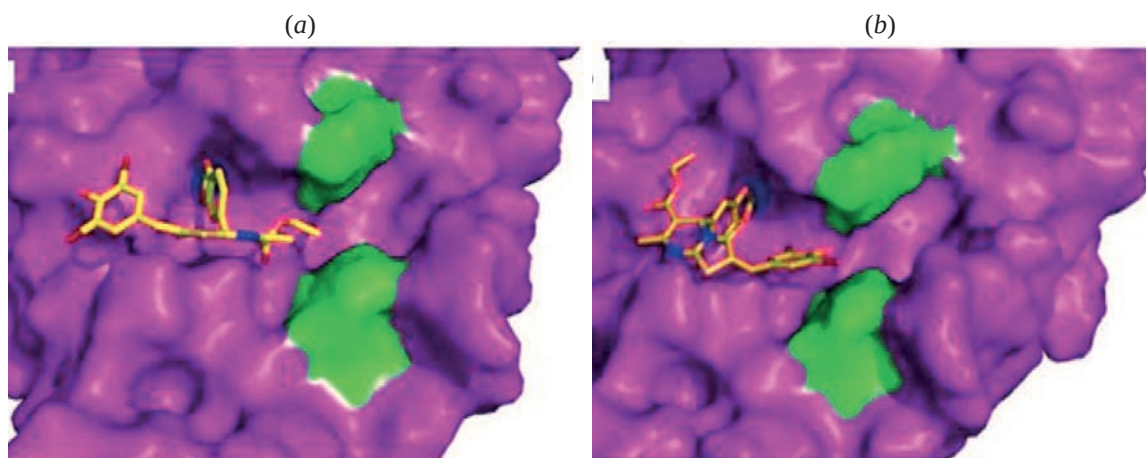


Рис. 8. Предполагаемые способы связывания соединения **34** и каталитического центра CDC25. Каталитический центр CDC25 и остатки R482 и R544 изображены сплошными поверхностями фиолетового и зеленого цвета, соответственно. Дибромгидроксифенильный фрагмент укладывается против F475 с фенилдиоксолановым фрагментом, расположенным в каталитическом центре (a); альтернативный вариант, в котором фенилдиоксолановый фрагмент расположен в каталитическом центре (b)

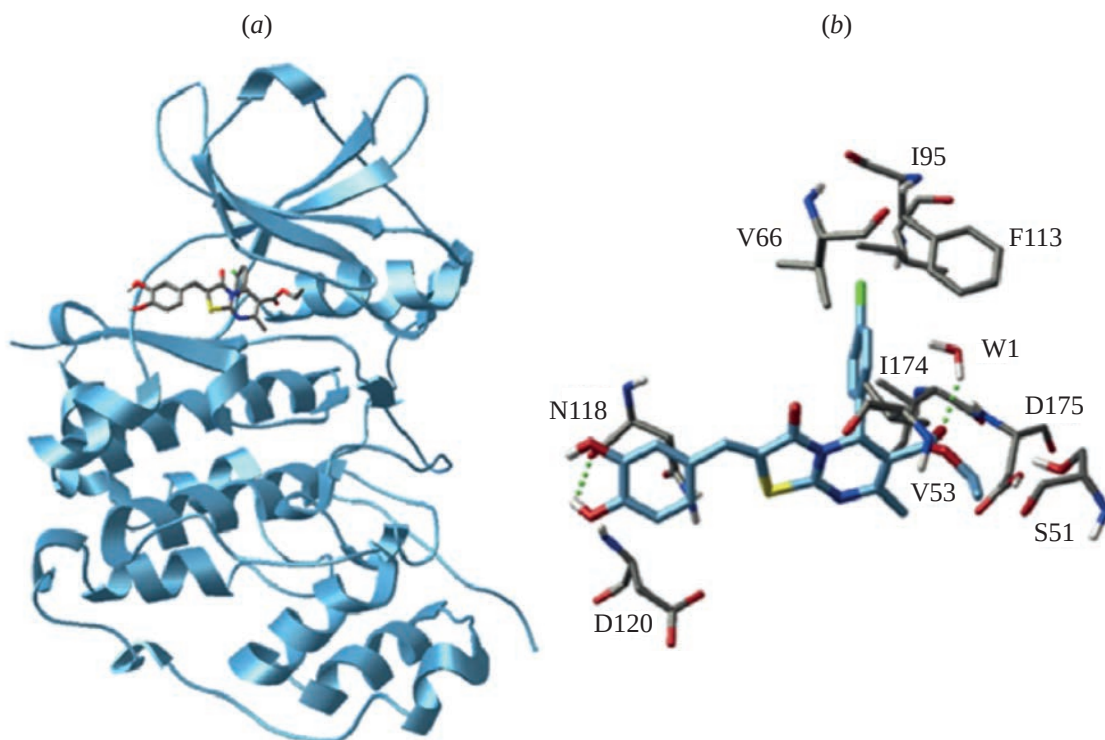


Рис. 9. Молекулярный докинг соединения **35**. Графическое представление соединения **35**, пришитого к активному сайту СК2а (a); вид комплекса крупным планом. Пунктирные зеленые линии – водородные связи (b)

Показано, что производное тиазолопиримидина с объемными ароматическими заместителями **39** (рис. 12, a) проявил более высокую ингибирующую активность в отношении фермента ацетилхолинэстеразы (IC_{50} 0.73 μ M), чем стандартный препарат *Галантамин*. Молекулярное моделирование показало решающую роль π, π -стекинга в связывающем взаимодействии с активным сайтом фермента AChE (рис. 12, b) [75].

Ряд имидазолильных производных тиазоло-[3,2-*a*]пиримидина **40a–d** (рис. 13) ингибировали *ee*AChE (ацетилхолинэстеразу) в диапазоне от микромолярной до субмикромолярной, в то время как производные **41a–d** проявили ингибирующий потенциал при наномолярной концентрации. Присутствие бензилоксибензилиденовых фрагментов (соединения **41a–d**) усиливает ингибирование холинэстераз по сравнению с производными **40a–d**, не имеющих линкерного спейсера [76].

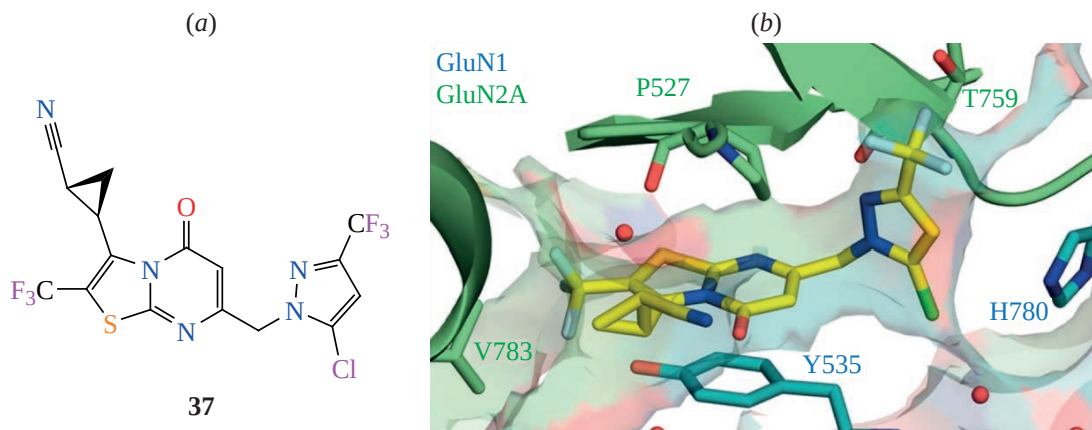


Рис. 10. Формула соединения **37**(a), кристаллическая структура соединения **37**, скоординированная с лигандсвязывающим доменом GluN1/GluN2A (b)

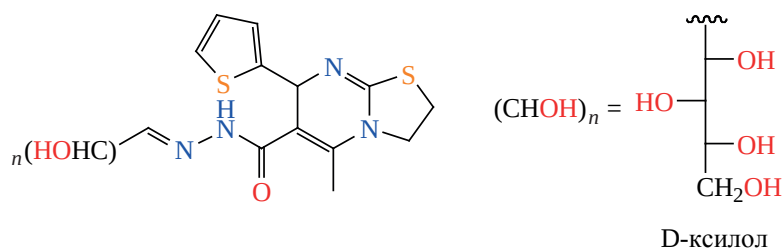


Рис. 11. Схематическое изображение соединения 38

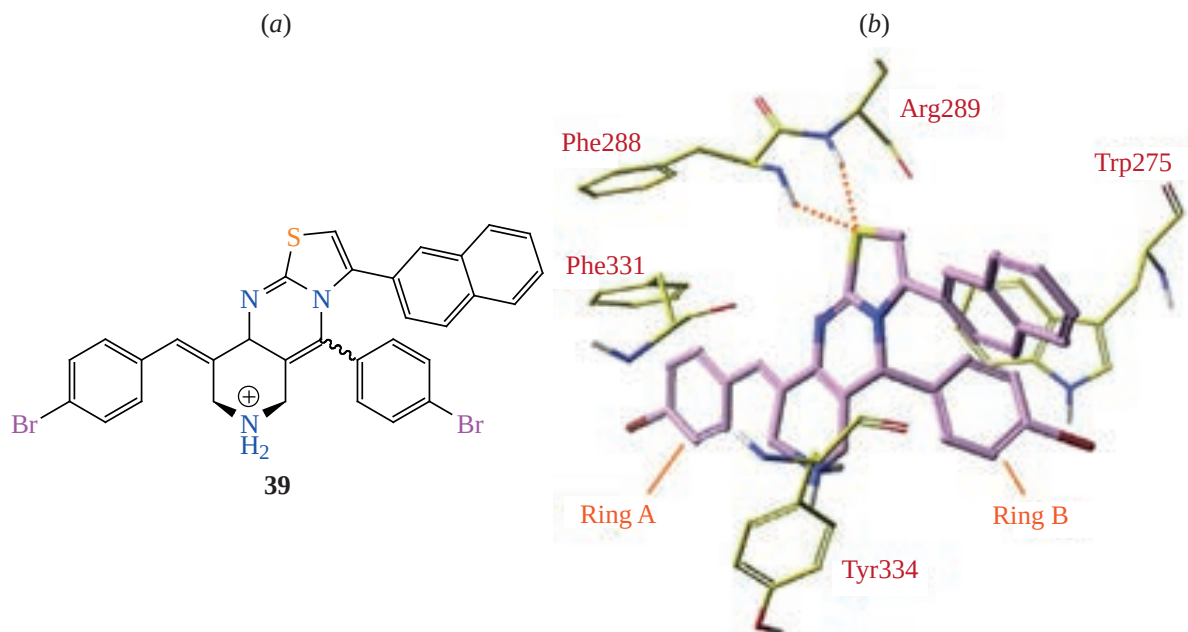


Рис. 12. Соединение 39(a); связывающее взаимодействие соединения 39 с основными остатками активного центра фермента AChE (b)

Также был проведен молекулярный докинг для интерпретации полученных экспериментальных результатов. Моделирование связывания в активном центре AChE показало возможность взаимо-

действия с аминокислотными остатками, присутствующими в периферических и каталитических активных центрах за счет π, π -стекинга и водородного связывания (рис. 14) [76].

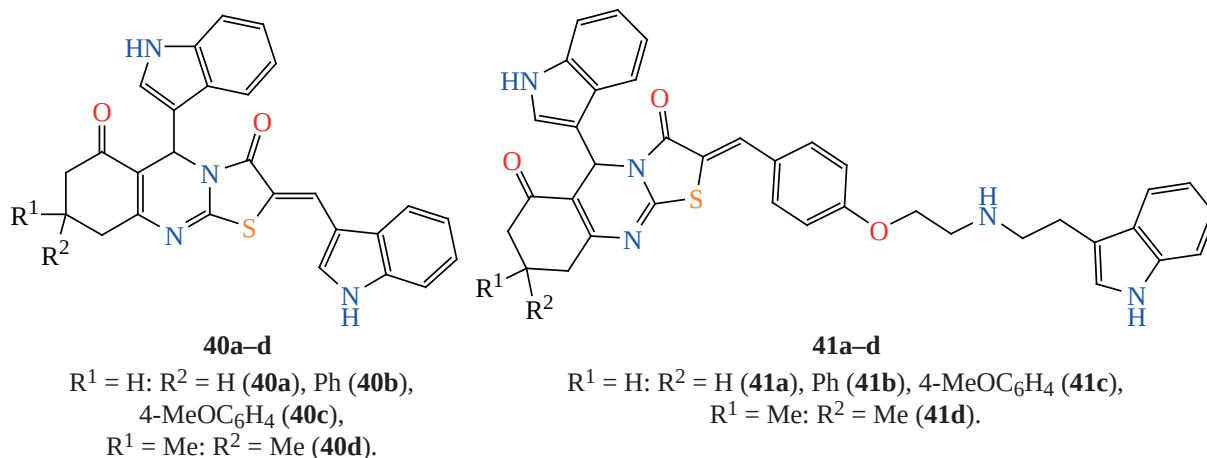


Рис. 13. Соединения 40a-d и 41a-d

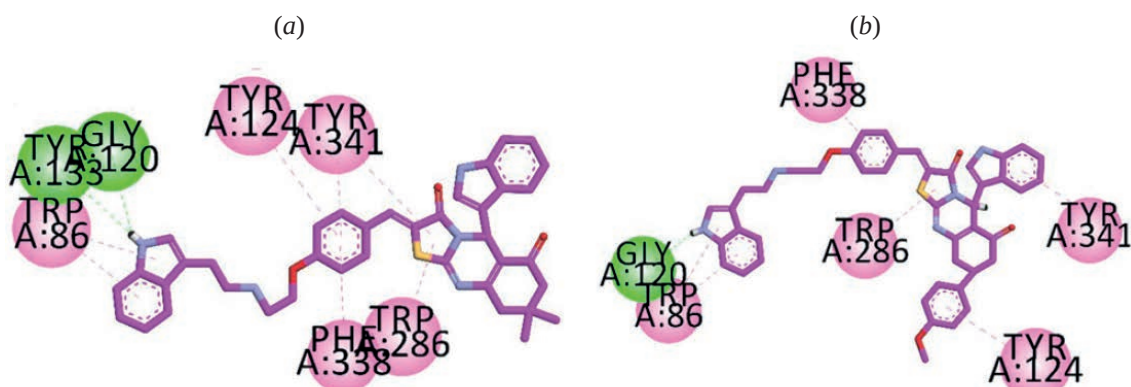
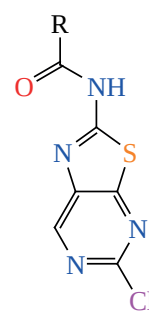


Рис. 14. 2-D график взаимодействия соединений **41c** (a) и **41d** (b) с сайтом связывания AChE человека

Серия производных тиазолопиримидина **42a–d** (рис. 15) была синтезирована в качестве ингибитора основного фермента птеридинредуктазы, вызывающего лейшманиоз (LmPTR1) (табл. 1). Было показано, все соединения проявляли не только мощное антилейшманиальное действие (*in vitro*) в отношении форм промастигота, но также низкую цитотоксичность в отношении мышиной клеточной линии макрофагов RAW 264.7 [77].

Цитотоксичность производных **43a–g** (рис. 16, a) оценивали *in vitro* в отношении клеточной линии MCF-7 (рак молочной железы). Результаты показали, что тестируемые соединения обладают очень хорошей селективностью в отношении клеточной линии MCF-7 по сравнению со стандартом (Паклитакселом) (рис. 16, b–d). Предполагается, что присутствие электроноакцепторных заместителей является основной причиной увеличения активности соединений **43f** и **g** [63].

Быстро растущая резистентность к противомикробным препаратам представляет серьезную проблему во всем мире. Поэтому разработка новых, различных по своему строению и свойствам,



42a–d

Рис. 15. Соединения **42a–d**

антибактериальных препаратов является важной задачей. Одним из синтетических каркасов для такого синтеза являются тиазоло[3,2-*a*]пиримидины [78–81].

4-Хлорфенильное производное тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбонитрила **44** (рис. 17) показало мощный ингибирующий эффект в отношении клеточных линий HePG-2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) и MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы человека). Показано, что данное производное **44** образует три водород-

Таблица 1. Ингибирующая активность в отношении фермента LmPTR1 и антилейшманиальная активность *in vitro* в отношении промастигот *Leishmania tropica* **42a–d**

R	LmPTR1 IC ₅₀ (μM±SD)	<i>L. tropica</i> IC ₅₀ (μM±SD)
4-Cl-C ₆ H ₄ 42a	74.8±1.2	7.5±1.2
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ 42b	77.2±2.8	10.1±6.2
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄ 42c	H/A ^a	0.5±0.4
стирил 42d	H/A	8.4±2.8

^a H/A – активность не была обнаружена из-за проблем с растворимостью соединения

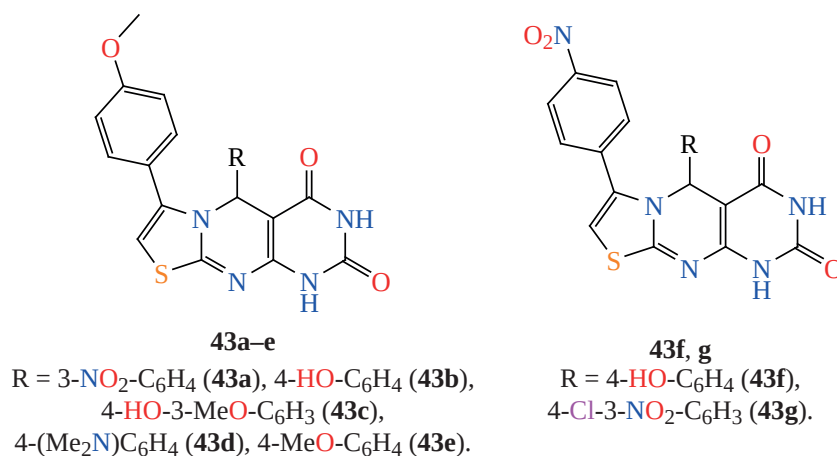


Рис. 16. Соединения 43a–g

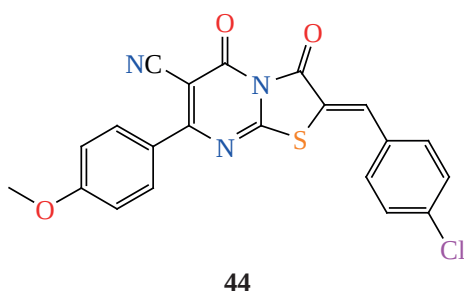


Рис. 17. Соединение 44

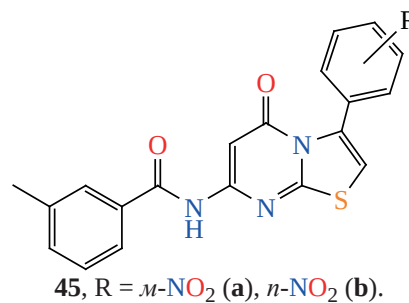


Рис. 18. Соединения 45a, b

ные связи в активном центре тимидилатсинтазы TS: между атомом серы и аминокислотой Ser216, карбонильным атомом кислорода тиазолидинового фрагмента с аминокислотой Apr50 и метоксильным кислородом и Ans226 [82].

Помимо противоопухолевой активности производные тиазолопиримидина, модифицированные акцепторными группировками, проявляют высокую антибактериальную. Установлена значительная эффективность в отношении грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*) соединений **45a, b** (рис. 18), содержащих нитрофенильный и замещенный ацетанилидный фрагменты (табл. 2) [83].

Потенциальную химиотерапевтическую ценность соединений, содержащих тиазолопиримидиновый фрагмент как основного биоактивного гетероциклического каркаса, продемонстрировали производные **46a** и **b** (рис. 19) в качестве противодиабетических и антибактериальных препаратов. Анализ данных активностей, подтвержденных методами молекулярного моделирования (рис. 19), показал, что **46a** и **b** могут действовать как потенциальные ингибиторы диабетической и бактериальной трансляции за счет большого числа водородных связей и π - π -взаимодействий [84].

Конденсированные производные бензо[7,8]-хромено[2,3-*d*]тиазолопиримидина проявили по-

Таблица 2. Антибактериальная активность *in vitro* (МИК, мкг/мл) **45a, b**

Соединение	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии	
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
45a	200	200	50	50
45b	200	200	50	100
ципрофлоксацин	25	100	25	50

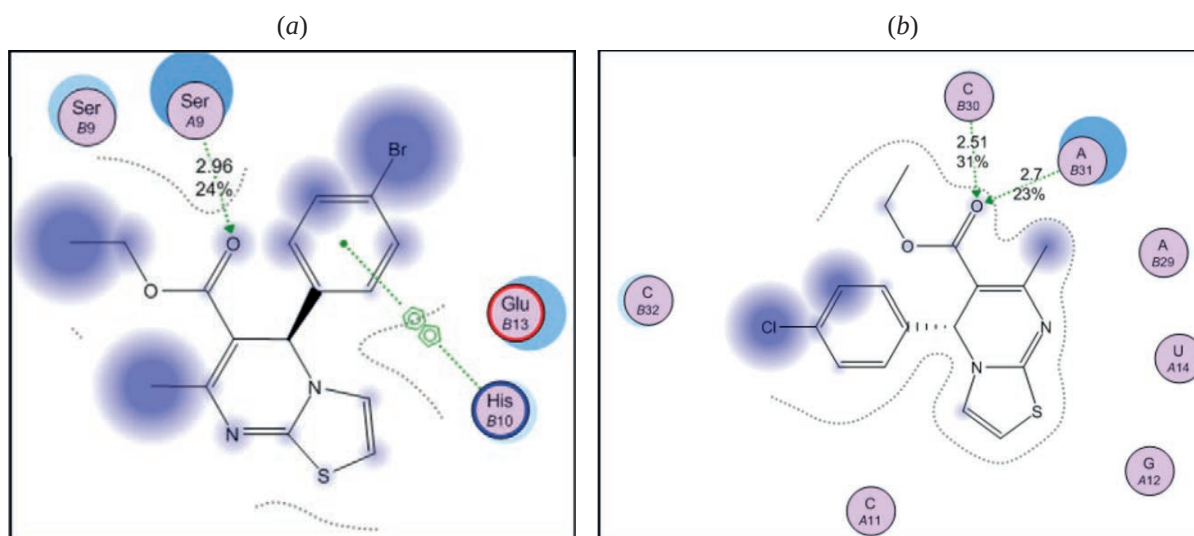


Рис. 19. Геометрические особенности лиганд-ферментных комплексов для соединения **46a** – (a) и **46b** – (b) в активном центре 3Q6E. Водородное связывание выделено фиолетовым цветом

мимо высокой антибактериальной и хорошую противогрибковую активность. Интересно отметить, что результаты исследований методом молекулярного докинга показали, что для соединений **47a–c** *S*-изомер демонстрирует более сильное связывание с активным центром ДНК-гиразы (топоизомеразы II) – бактериальным ферментом, способным вносить отрицательные супервитки в замкнутые кольцевые ДНК, используя энергию АТФ – благодаря их особому контакту с мишенью (рис. 20) [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре продемонстрирован широкий синтетический потенциал тиазолопиримидиновых

структур, а благодаря присутствию серы и азота в скелете данного гетероциклического соединения они проявляют разнообразную биологическую активность. Пиримидин и конденсированный тиазолопиримидин являются важными гетероциклическими соединениями, которые проявляют многообещающую фармакологическую активность, то есть противоопухолевую, антиоксидантную, противомикробную, противотуберкулезную и т.д. Комбинация тиазольного и пиримидинового ядра может быть потенциальной терапией для лечения большого числа заболеваний, поскольку данные производные проявляли различную биологическую активность, такую как гипотензивное, про-

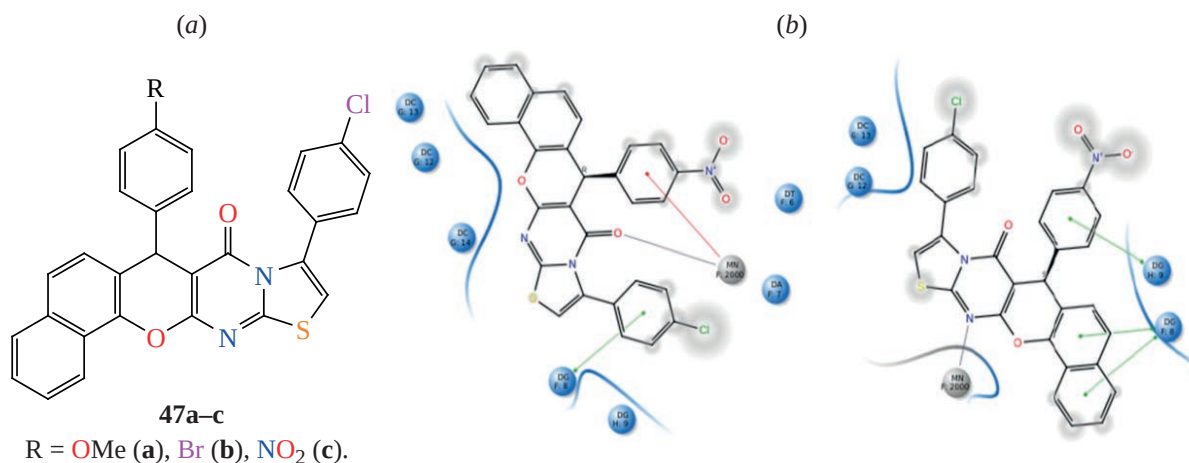


Рис. 20. Соединения **47a–c** (a); диаграмма взаимодействия *R*-изомеров (b) и *S*-изомеров (c) соединения **47c** в активном центре топоизомеразы II

тивовоспалительное, антибактериальное, снотворное и т.д.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФИЦ КазНЦ РАН для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агарков Артем Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5844-6193>

Ширияев Андрей Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-869X>

Соловьева Светлана Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7106-6777>

Антипин Игорь Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-7035>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Keshari A.K., Singh A.K., Saha S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2017**, 17, 1488–1499. doi 10.2174/1389557517666170216142113
- Kashyap S.J., Sharma P.K., Garg V.K., Dudhe R., Kumar N. *J. Adv. Sci. Res.* **2011**, 2, 18–24. doi 10.1002/chin.201209270
- Chen L., Jin Y., Fu W., Xiao S., Feng C., Fang B., Gu Y., Li C., Zhao Y., Liu Z., Liang G. *ChemMedChem.* **2017**, 12, 1022–1032 doi 10.1002/cmdc.201700175
- Zhi H., Chen L.M., Zhang L.L., Liu S.J., Wan D.C.C., Lin H.Q., Hu C. *Arkivoc.* **2008**, 13, 266. doi 10.3998/ark.5550190.0009.d29
- Quan Z.J., Zhang Z., Wang J.K., Wang X.C., Liu Y.J., Ji P.Y. *Heteroat. Chem.* **2008**, 2, 149. doi 10.1002/hc.20386
- Wichmann J., Adam G., Kolczewski S., Mutel V., Woltering T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1573. doi 10.1016/S0960-894X(99)00227-9
- Danel K., Pedersen E.B., Nielsen C. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 191. doi 10.1021/jm970443m
- Pan B., Huang R., Zheng L., Chen C., Han S., Qub D., Zhu M., Wei P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 819–824. doi 10.1016/j.ejmech.2010.12.014
- Mohamed S.F., Flefel E.M., Amra A.E., Abd El-Shafy D.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 45, 1494–1501. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.057
- Rashad A.E., Sayed H.H., Shamroukh A.H., Awad H.M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, 180, 2767. doi 10.1080/104265090968118
- Kolb S., Mondesert O., Goddard M.-L., Jullien D., Villoutreix B.O., Ducommun B., Garbay C., Braud E. *Chem. Med. Chem.* **2009**, 4, 633. doi 10.1002/cmdc.200800415
- Ghorab M.M., Mohamad Y.A., Mohamed S.A., Ammar Y.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, 108, 249–256. doi 10.1080/10426509608029657
- Singh S., Schober A., Gebinoga M., Groß G.A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3814. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.067
- Sekhar T., Thriveni P., Venkateswarlu A., Daveedu T., Peddanna K., Sainath S.B. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2020**, 231, 118056. doi 10.1016/j.saa.2020.118056
- Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Issabaeva G.M., Mahmutova A.S., Turdybekov K.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 856–859. doi 10.1007/s10593-009-0346-z
- Ширияев А.К., Колесникова Н.Г., Кузнецова Н.М., Лашманова Е.А. *ХГС.* **2013**, 49, 1812–1817. doi 10.1007/s10593-014-1420-8
- Shiryaev A.K., Baranovskaya N.S., Eremin M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1550–1554. doi 10.1007/s10593-013-1172-x
- Xiao D., Han L., Sun Q., Chen Q., Gong N., Lv Y., Suzenet F., Guillaumet G., Cheng T., Li R. *RSC Adv.* **2012**, 2, 5054–5057. doi 10.1039/C2RA20254A
- Shelke A.V., Bhong B.Y., Karade N.N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 600–603. doi 10.1016/j.tetlet.2012.11.098
- Castagnolo D., Pagano M., Bernardini M., Botta M. *Synlett.* **2009**, 2009, 2093–2096. doi 10.1055/s-0029-1217700
- Khalilpour A., Asghari S., Pourshab M. *Chem. Biodivers.* **2019**, 16, e1800563. doi 10.1002/cbdv.201800563
- Tozkoparan B., Ertan M., Krebs B., Läge M., Kelicen P., Demirdamar R. *Arch. Pharm.* **1998**, 331, 201–206. doi 10.1002/(SICI)1521-4184(199806)331:6<201::AID-ARDP201>3.0.CO;2-T
- Lashmanova E.A., Kirdyashkina A.I., Slepukhin P.A., Shiryaev A.K. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1099–1103. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.014
- Sherif S.M., Youssef M.M., Mobarak K.M., Abdel-Fattah A.S.M. *Tetrahedron.* **1993**, 49, 9561–9572. doi 10.1016/S0040-4020(01)80225-8

25. Lashmanova E.A., Agarkov A.S., Rybakov V.B., Shiryayev A.K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1217–1221. doi 10.1007/s10593-019-02604-4
26. Агарков А.С., Коноров Г.В., Нефедова А.А., Габитова Э.Р., Исламов Д.Р., Овсянников А.С., Ширяев А.К., Соловьева С.Е., Антипин И.С. *Бутлеров. Сообщ.* **2021**, *68*, 122–128. doi 10.37952/ROI-jbc-01/21-68-10-122
27. Agarkov A.S., Gabitova E.R., Galieva F.B., Ovsyannikov A.S., Voloshina A.D., Shiryayev A.K., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Dokl. Chem.* **2022**, *503*, 45–50. doi 10.1134/S0012500822030016
28. Лашманова Е.А., Ширяев А.К. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 377–380. doi 10.1007/s10593-015-1710-9
29. Nagarajaiah H., Khazi I.A.M., Begum N.S. *J. Chem. Sci.* **2015**, *127*, 467–479. doi 10.1007/s12039-015-0797-y
30. Lebedyeva I.O., Povstyanoy M.V., Ryabitskii A.B., Povstyanova V.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 368–372. doi 10.1002/jhet.323
31. Alam O., Khan S.A., Siddiqui N., Ahsan W. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 1245–1258. doi 10.1007/s00044-009-9267-8
32. Hu J., Wang Y., Wei X., Wu X., Chen G., Cao G., Li X. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 292–301. doi 10.1016/j.ejmech.2013.04.010
33. Kotaiah Y., Krishna N.H., Raju K.N., Rao C.V., Jonnalagadda S.B., Maddila S. *J. Korean Chem. Soc.* **2012**, *56*, 68–73. doi 10.5012/jkcs.2012.56.1.068
34. Alzahrani H.E., Fouda A.M., Youssef A.M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2020**, *67*, 838–855. doi 10.1002/jccs.201900199
35. Liu X.G., Feng Y.Q., Li X.F., Liang Z.P. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2004**, *60*, 344–345. doi 10.1107/S1600536804002740
36. Jotani M.M., Baldaniya B.B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2006**, *62*, 5871–5873. doi 10.1107/S1600536806050379
37. Jotani M.M., Baldaniya B.B., Jasinski J.P. *J. Chem. Crystallogr.* **2009**, *39*, 898–901. doi 10.1007/s10870-009-9587-z
38. Jotani M.M., Baldaniya B.B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2008**, *64*, 739. doi 10.1107/S1600536808007356
39. Liu X.G., Feng Y.Q., Li X.F., Gao B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2004**, *60*, 464–465. doi 10.1107/S1600536804004143
40. Banu N.A., Raju V.B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2012**, *68*, 441. doi 10.1107/S1600536812000050
41. Hou Z.H., Zhou N.B., He B.H., Li X.F. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2009**, *65*, 375. doi 10.1107/S1600536809002451
42. Jotani M.M., Baldaniya B.B., Tiekink E.R. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2010**, *66*, 762–763. doi 10.1107/S1600536810007853
43. Baldaniya B.B., Jotani M.M. *Anal. Sci. X-ray Struct. Anal. Online.* **2008**, *24*, 217–218. doi 10.2116/analscix.24.x217
44. Hou Z.H. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2009**, *65*, 235. doi 10.1107/S1600536808041019
45. Krishnamurthy M.S., Nagarajaiah H., Begum N.S. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2014**, *70*, 1187–1188. doi 10.1107/S1600536814023010
46. Jotani M.M., Baldaniya B.B., Jasinski J.P. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2010**, *66*, 599–600. doi 10.1107/S1600536810004812
47. Nagarajaiah H., Begum N.S. *J. Chem. Sci.* **2014**, *126*, 1347–1356. doi 10.1007/s12039-014-0694-9
48. Chen X.Y., Wang H.C., Zhang Q., Song Z.J., Zheng F.Y. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2012**, *68*, 127. doi 10.1107/S1600536811052925
49. Hu J., Wu X.X., Shen X.Q., Tang L.G., Li X.K. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2012**, *68*, 3099. doi 10.1107/S1600536812041748
50. Fischer A., Yathirajan H.S., Mithun A., Bindya S., Narayana B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2007**, *63*, 1224–1225. doi 10.2174/1389557517666170216142113
51. Jotani M.M., Baldaniya B.B. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2007**, *63*, 1937–1939. doi 10.1107/S1600536807012731
52. Zhao C.G., Hu J., Zhang Y.L., Zhang J., Yang S.L. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2011**, *67*, 3009. doi 10.1107/S1600536811042899
53. Banu N.A., Bheema Raju V. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2012**, *68*, 1213. doi 10.1107/S1600536812012354
54. Krishnamurthy M.S., Begum N.S. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2014**, *70*, 1270–1271. doi 10.1107/S1600536814025008
55. Geist J.G., Lauw S., Illarionova V., Illarionov B., Fischer M., Gräwert T., Diederich F. *ChemMedChem.* **2010**, *5*, 1092–1101. doi 10.1002/cmdc.201000083
56. Agarkov A.S., Litvinov I.A., Gabitova E.R., Ovsyannikov A.S., Dorovatovskii P.V., Shiryayev A.K., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Crystals.* **2022**, *12*, 494. doi 10.3390/cryst12040494
57. Abdel-Gawad S.M., El-Gaby M.S., Ghorab M.M. *Farmaco.* **2000**, *55*, 287–292. doi 10.1016/S0014-827X(00)00042-2

58. Wenlin X., Liangkun J., Yiqiang W., Yanfang. Y. Пат. CN110041349A (**2019**). Китай.
59. Li X., Yi P., Yu X. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 97–101. doi 10.1002/CHIN.201020136
60. Agarkov A.S., Kozhikhov A.A., Nefedova A.A., Ovsyannikov A.S., Islamov D.R., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Dokl. Chem.* **2022**, 505, 177–183. doi 10.1134/S0012500822700070
61. Nagaraju P., Reddy P.N., Padmaja P., Ugale V.G. *Lett. Org. Chem.* **2021**, 18, 49–57. doi 10.2174/1570178617999200517130138
62. El-Shahat M., Salama M., El-Farargy A.F., Ali M.M., Ahmed D.M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2021**, 21, 118–131. doi 10.2174/1389557520666200619182519
63. Sukanya S.H., Venkatesh T., Rao S.A., Joy M.N. *J Mol. Struct.* **2022**, 1247, 131324. doi 10.1016/j.molstruc.2021.131324
64. Nagaraju P., Reddy P.N., Padmaja P., Ugale V.G. *Lett. Org. Chem.* **2020**, 17, 951–958. doi 10.2174/1570178617666200319114611
65. Mohamed S.F., Abbas E.M., Khalaf H.S., Farghaly T.A., Abd El-Shafy D.N. *Mini Rev. Med. Chem.* **2018**, 18, 794–802. doi 10.2174/1389557518666171207161542
66. Abdel-Hafez N.A., Mohamed S.F., El-Hag F.A., Hawas U.W., Awad H.M. *Der Pharma Chem.* **2016**, 8, 1–10. doi 10.1134/S1070363217100218
67. Kajal A., Bala S., Sharma N., Kamboj S., Saini V. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, 2014, 69–75. doi 10.1155/2014/191072
68. Studzińska R., Kołodziejska R., Redka M., Modzelewska-Banachiewicz B., Augustyńska B. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 1587–1593. doi 10.5935/0103-5053.20160038
69. Gali R., Banothu J., Porika M., Velpula R., Hnamte S., Bavantula R., Busi S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 4239–4242. doi 10.1016/j.bmcl.2014.07.030
70. Zhou B., Li X., Li Y., Xu Y., Zhang Z., Zhou M., Wang R. *ChemMedChem.* **2011**, 6, 904–921. doi 10.1002/cmdc.201000484
71. Feng Y., Ding X., Chen T., Chen L., Liu F., Jia X., Wang H. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3465–3479. doi 10.1021/jm901004c
72. Jin C.H., Jun K.Y., Lee E., Kim S., Kwon Y., Kim K., Na Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 4553–4565. doi 10.1016/j.bmc.2014.07.037
73. Volgraf M., Sellers B.D., Jiang Y., Wu G., Ly C.Q., Villemure E., Schwarz J.B. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 2760–2779. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b02010
74. Basiony E.A., Hassan A.A. *Molecules.* **2020**, 25, 399. doi 10.3390/molecules25020399
75. Basiri A., Xiao M., McCarthy A., Dutta D., Byraredy S.N., Conda-Sheridan M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 228–231. doi 10.1016/j.bmcl.2016.11.065
76. Shahid Nadeem M., Azam Khan J., Kazmi I., Rashid U. *ACS Omega.* **2022**, 7, 9369–9379. doi 10.1021/acsomega.1c06344
77. Istanbulu H., Bayraktar G., Akbaba H., Cavus I., Coban G., Debelec Butuner B., Erciyas E. *Arch. Pharm.* **2020**, 353, 1900325. doi 10.1002/ardp.201900325
78. Afradi M., Foroughifar N., Pasdar H., Moghanian H., Foroughifar N. *Appl Organomet Chem.* **2017**, 31, e3683. doi 10.1002/aoc.3683
79. Moty S.G.A., Hussein M.A., Aziz S.A.A., Abou-Salim M.A. *Saudi Pharm. J.* **2016**, 24, 119–132. doi 10.1016/j.jsps.2013.12.016
80. Abdelghani E., Said S.A., Assy M.G., Abdel Hamid A.M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2015**, 12, 1809–1817. doi 10.1007/s13738-015-0656-2
81. Hamouda A.M. *Der Pharma Chem.* **2014**, 6, 346–357.
82. Mohamed M.M., Khalil A.K., Abbass E.M., El-Naggar A.M. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 1441–1457. doi 10.1080/00397911.2017.1332223
83. Cai D., Zhang Z.H., Chen Y., Yan X.J., Zhang S.T., Zou L.J., Fu B. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 292–302. doi 10.1007/s00044-015-1481-y
84. Batool I., Saeed A., Qureshi I.Z., Kalsoom S., Razzaq A. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 1139–1163. doi 10.1007/s11164-015-2078-2
85. Banoth S., Boda S., Perugu S., Balabadra S., Manga V. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, 44, 1833–1846. doi 10.1007/s11164-015-2078-2

Synthesis, Chemical Properties and Application of 2-Substituted Derivatives of Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine

A. S. Agarkov^{a, *}, A. K. Shiryayev^b, S. E. Solovieva^a, and I. S. Antipin^c

^a *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Centre, Russian Academy of Sciences,*

ul. Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia

^b *Samara State Technical University, ul. Molodogvardeyskaya, 244, Samara, 443100 Russia*

^c *Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia*

**e-mail: artem.agarkov.95.chem@mail.ru*

Received December 4, 2022; revised December 10, 2022; accepted December 13, 2022

The review describes in detail the methods of obtaining thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, synthesis and chemical properties of 2-substituted derivatives of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, analysis of crystal structures of 2-aryl-methylidene derivatives of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines and demonstrates their high antitumor, antibacterial and anti-inflammatory activity.

Keywords: thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, 2-arylmethylidentiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, 2-substituted derivatives of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, chemical properties of 2-arylmethylidentiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, biological activity of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, heterocyclic compounds

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ *N*-АЦИЛЭТЕНИЛ-4-АЦИЛЭТЕНИЛИМИНОДИГИДРОХИНОЛИНОВ ИЗ 4-АМИНОХИНОЛИНА И АЛКИНОНОВ¹

© 2023 г. Л. П. Никитина, К. В. Беляева, А. В. Афонин, И. А. Ушаков, Б. А. Трофимов*

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

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

Поступила в редакцию 20.12.2022 г.

После доработки 27.12.2022 г.

Принята к публикации 29.12.2022 г.

Разработан однореакторный хемо-, регио- и стереоселективный синтез (*Z*)-*N*-ацилэтенил-4-(*E*)-[(*Z*)-ацилэтенил]иминодигидрохинолинов с высокими выходами (66–98%) взаимодействием 4-аминохинолина с алкинонами в системе КОН/Н₂О/MeCN.

Ключевые слова: аминокхинолин, алкиноны, нуклеофильное присоединение, стереоселективность

DOI: 10.31857/S0514749223030023, **EDN:** SQPJRN

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время функционализированные хинолины широко используются в качестве лекарств [1] и их прекурсоров [2–4], а так же как привилегированные строительные блоки в гетероциклической химии [5]. Введение в структуру хинолина биологически активного аминокхинолинового фрагмента должно усилить синтетический потенциал его производных. Прямой доступ к таким соединениям может открыть нуклеофильное присоединение аминокхинолинов к электронодефицитным ацетиленам. Эта реакция на примере 2-, 5- и 8-аминокхинолинов и ацетиленкарбоновых кислот и их эфиров уже зарекомендовала себя как мощный инструмент в арсенале химиков синтетиков, позволяющий получать доступ к различным классам труднодоступных и уникально замещенных семейств гетероциклов [6–11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

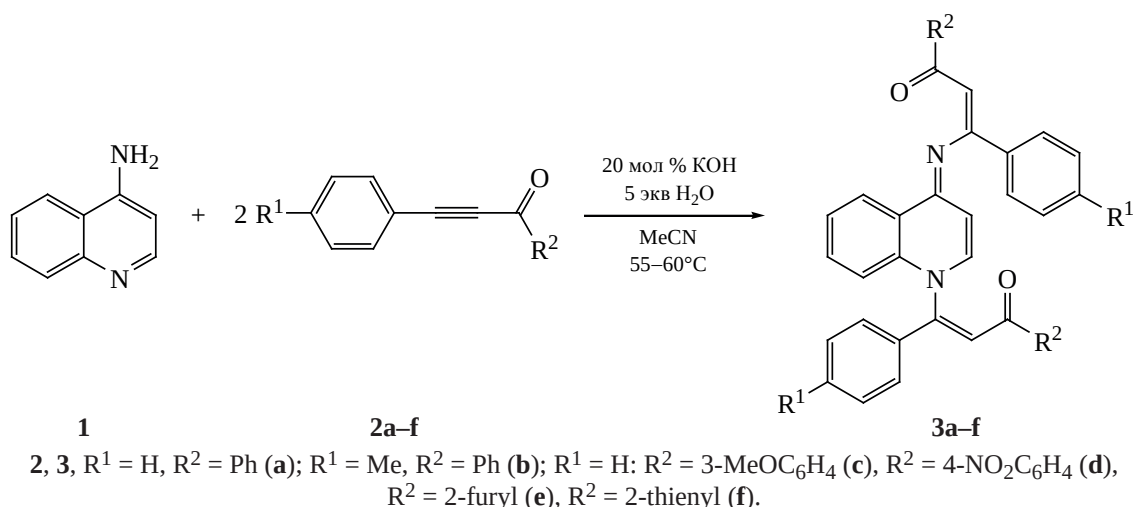
В настоящей работе представлены результаты по исследованию реакции между 4-аминокхино-

лином **1** и алкинонами **2a–f**. Оказалось, что реакция селективно приводит к продуктам состава 1:2 – (*Z*)-*N*-ацилэтенил-4-(*E*)-[(*Z*)-ацилэтенил]иминодигидрохинолинам **3a–f** с высокими выходами (схема 1).

На паре 4-аминокхинолин **1** и бензоилфенилацетилен **2a** (мольное соотношение 1:2) в среде ацетонитрила была проведена краткая оптимизация условий реакции (см. таблицу). Контроль реакции осуществляли с помощью ИК спектроскопии по исчезновению полосы поглощения тройной связи алкинона **2a** при 2198 см^{–1}. Проведение реакции при комнатной температуре в присутствии 10 и 20 мол % КОН позволяет существенно сократить время от 137 до 72 и 48 ч, соответственно, при этом выход продукта **3a** остается практически неизменным (55–51%, см. таблицу, эксперименты 1–3). Добавление в реакционную смесь воды (5 и 55 экв) способствует повышению выхода продукта **3a** до 71 и 80%, соответственно (см. таблицу, эксперименты 4, 6). Дальнейший поиск условий показал, что максимальный выход *N*-ацилэтенил-4-ацилэтенилиминодигидрохинолина **3a** (91%) может быть достигнут при нагревании реакционной смеси до 55–60°C в присутствии 20 мол %

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1



КОН и 5 экв воды, при этом время реакции составило всего 2 ч (см. таблицу, эксперимент 7).

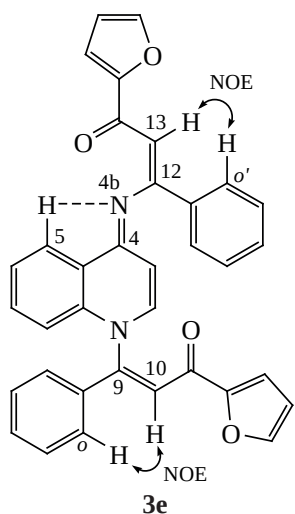
В двойное ацилэтенилирование 4-аминохинолина **1** успешно вовлечены другие алкиноны **2b-f** (см. таблицу, эксперименты 11–15). Высокие выходы функционализированных хинолинов **3a-f**

(66–98%), полная конверсия алкинонов **2a-f** (~ 99%), получение продуктов исключительно *E,Z,Z*-конфигурации, являются очевидным препаративным преимуществом изучаемой реакции.

Природа заместителей при тройной связи алкинонов **2a-f** оказывает заметное влияние на скорость

Таблица 1. Результаты экспериментов по двойному ацилэтенилированию 4-аминохинолина **1a** алкинонами **2a-f**

№	Алкинон 2	Мольное соотношение 1:2	КОН, мол %	H ₂ O, экв	Температура, °C	Время, ч	Конверсия алкинона 2 , %	Выход продукта 3 , %
1	2a	1:2	—	—	20–25	137	95	55
2	2a	1:2	10	—	20–25	72	95	51
3	2a	1:2	20	—	20–25	48	93	53
4	2a	1:2	20	5	20–25	48	98	71
5	2a	1:1	20	5	20–25	24	99	73
6	2a	1:2	20	55	20–25	72	98	80
7	2a	1:2	20	5	55–60	2	99	91
8	2a	1:2	20	55	55–60	1	99	87
9	2a	1:1	20	5	55–60	5	99	90
10	2a	1:2	—	55	55–60	2	83	75
11	2b	1:2	20	5	55–60	6	99	66
12	2c	1:2	20	5	55–60	2.5	99	72
13	2d	1:2	20	5	55–60	1	99	72
14	2e	1:2	20	5	55–60	1.5	99	85
15	2f	1:2	20	5	55–60	1.5	99	98



NOE-взаимодействия и ключевые сигналы в спектрах ЯМР соединения **3e**

реакции. Так, толильный заместитель в алкиноне **2b** за счет более сильного донорного эффекта по сравнению с фенильным кольцом реагента **2a** снижает электрофильность тройной связи, увеличивая время реакции до 6 ч (вместо 2 ч) и приводя к выходу продукта **3b** 66% (вместо 91% для **3a**) (см. таблицу, эксперимент 11). Нитробензоильный заместитель в составе алкинона **2d**, наоборот, сильнее активирует тройную связь, ускоряя реакцию до 1 ч (см. таблицу, эксперимент 13).

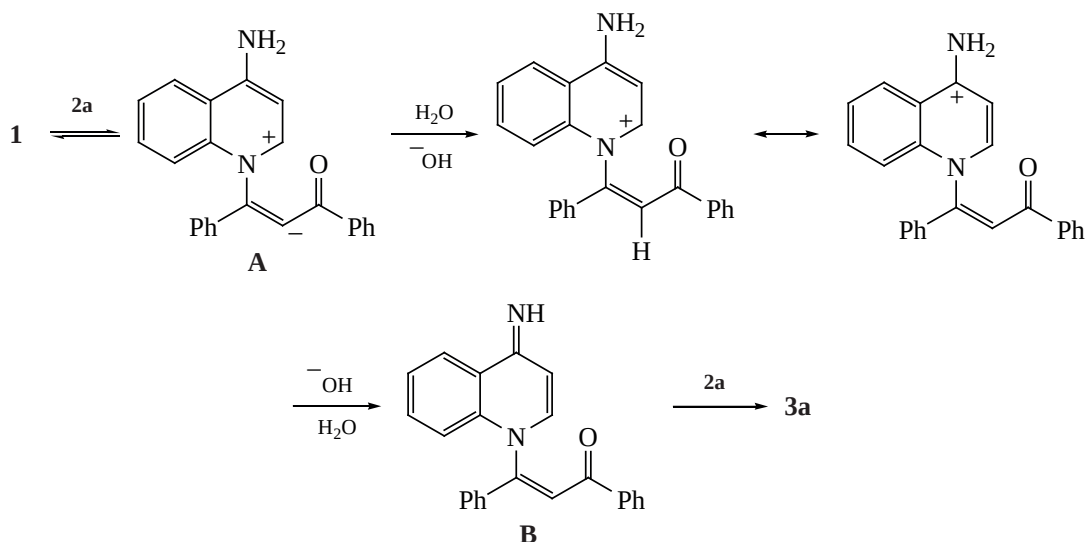
Как уже отмечалось, помимо высокой хемо- и региоселективности наблюдается и высокая стереоселективность: оба еноновых фраг-

мента во всех продуктах находятся в *Z*-форме, а экзоциклическая иминовая связь – в *E*-форме. Строение *N*-ацилэтенил-4-ацилэтенилиминодигидрохинолинов **3a–f** установлено с помощью ЯМР (^1H , ^{13}C и 2D) и ИК спектроскопии. Элементный анализ подтверждает состав.

Конфигурационное отнесение синтезированных соединений выполнено на основании данных ЯМР ^1H и двумерной гомоядерной 2D ^1H – ^1H NOESY спектроскопии на примере соединения **3e**. В спектре ЯМР ^1H соединения **3e** наблюдается резкое слабopольное смещение сигнала H^5 (8.59 м.д.) относительно других сигналов хинолинового цикла, вызванное внутримолекулярной водородной связью $\text{C}^5\text{--H}^5\cdots\text{N}^{4b}$ (см. рисунок) [12, 13]. Проявление такой водородной связи возможно только при *E*-конфигурации относительно связи $\text{C}^4\text{=N}^{4b}$. В 2D ^1H – ^1H NOESY спектре соединения **3e** обнаруживаются кросс-пики между сигналами H^o при 7.57 м.д. и H^{10} при 7.47 м.д., а также между сигналами $\text{H}^{o'}$ при 7.86 м.д. и H^{13} при 6.89 м.д., свидетельствующие о реализации *Z*-конфигурации относительно связей $\text{C}^9\text{=C}^{10}$ и $\text{C}^{12}\text{=C}^{13}$, соответственно.

Интересной особенностью реакции является то, что ее не удается остановить на стадии моноаддукта. Даже при эквимольном соотношении реагентов происходит только двойная функционализация аминохинолина (см. таблицу, эксперименты

Схема 2



5, 9), при этом часть его, не вступившая в реакцию, фиксируется в реакционной смеси методом ЯМР ^1H . Это означает, что после присоединения аминокинолина к первой молекуле алкинона, образующийся моноаддукт оказывается более реакционноспособным по отношению к электронодефицитной тройной связи, чем исходный аминокинолин.

Можно предположить, что после протонирования карбанионной части диполярного интермедиата **A** молекулой воды (схема 2) положительный заряд из положения 2 в основном переносится в положение 4 (за счет резонанса), где он стабилизируется аминным заместителем, который превращается в иминиевый катион, легко отдающий протон гидроксид аниону. Далее иминный интермедиат **B** нуклеофильно атакует вторую молекулу алкинона **2**, образуя в конечном счете ацилэтенильный фрагмент Z-конфигурации.

Если допустить, что сначала происходит присоединение аминокетильной группы к алкинону, то в образующемся моноаддукте за счет электроноакцепторного эффекта ацильной группы, передающегося через винильную связь на аминный атом азота (принцип винилологии), основность (нуклеофильность) пиридинового атома азота должна быть понижена, что будет приводить к замедлению реакции. В то же время в случае первичного образования моноаддукта **A** реакционная способность аминного заместителя в положении 4 должна быть повышена за счет превращения его в имино группу (как указано выше).

По-видимому, движущей силой реакции является образование глубоко сопряженной системы, объединяющей два еноновых фрагмента, имино группу и хинолиновый цикл.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе «Bruker IFS 25» в пленке. Спектры ЯМР ^1H (400.1 МГц) и ^{13}C (100.6 МГц) регистрировали на спектрометре «Bruker DPX-400» в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС. Элементный анализ проводили на FLASH EA 1112 Series анализаторе. Точки плавления определялись на столике Кофлера. 4-Аминокинолин (**1**) – товарный продукт, алкиноны **2** получены по методу [14]. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (Silica gel 60, 0.060–0.200 мм, элюент хлороформ–этанол, 20:1).

(2Z)-3-[(4E)-4-{[(1Z)-3-Оксо-1-арил-3-(гет)-арил-1-ен-1-ил]имино}хинолин-1(4H)-ил]-1-арил-3-(гет)арил-2-ен-1-оны 3a–f (общая методика). К раствору 0.043 г (0.3 ммоль) 4-аминокинолина **1** в 0.3 мл MeCN при перемешивании добавляли (0.6 ммоль) соответствующего алкинона **2a–f**, 0.004 г (20 мол %) KOH и 0.027 г (1.5 ммоль) H_2O . Реакционную смесь перемешивали при 55–60°C в течение 1–6 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент хлороформ–этанол, 20:1)

(2Z)-3-[(4E)-4-{[(1Z)-3-Оксо-1,3-дифенилпроп-1-ен-1-ил]имино}хинолин-1(4H)-ил]-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (3a). Выход 0.152 г (91%), желтый порошок, т.пл. 121–123°C (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1529, 1597 (C=C), 1631 (C=C, C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5.87 д (1H, H^3 , $^3J_{2,3}$ 8.4 Гц), 6.77 с (1H, H^{13}), 6.81 д (1H, H^8 , $^3J_{7,8}$ 8.0 Гц), 6.87 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 8.4 Гц), 7.07–7.11 м (1H, H^7), 7.15–7.19 м (1H, H^6), 7.17 с (1H, H^{10}), 7.20–7.40 м [12H, $\text{H}^{m,n}$ (C^9Ph , C^{11}Ph , C^{12}Ph , C^{14}Ph)], 7.45–7.47 м [2H, H^o (C^9Ph)], 7.72–7.77 м [4H, H^o (C^{12}Ph , C^{14}Ph)], 7.87–7.90 м [2H, H^o (C^{11}Ph)], 8.39 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 101.8 (C^{13}), 103.4 (C^3), 117.2 (C^{10}), 121.4 (C^8), 123.7 (C^{4a} , C^6), 126.6 (C^5), 127.0 [C^o (C^{12}Ph)], 127.1 [C^m (C^{12}Ph)], 127.8 [C^m (C^{14}Ph)], 128.0 [C^m (C^{11}Ph)], 128.1 [C^o (C^{14}Ph)], 128.4 [C^o (C^{11}Ph)], 128.5 [C^m (C^9Ph)], 129.4 [C^o (C^9Ph)], 129.8 (C^7), 130.6 [C^n (C^{12}Ph)], 130.9 [C^n (C^{14}Ph)], 131.3 [C^n (C^9Ph)], 133.2 [C^n (C^{11}Ph)], 135.1 [C^u (C^9Ph)], 137.5 [C^u (C^{11}Ph)], 138.6 [C^u (C^{12}Ph)], 139.0 (C^{8a} , C^2), 140.8 [C^u (C^{14}Ph)], 149.6 (C^4), 153.3 (C^9), 163.3 (C^{12}), 189.2 (C^{11}), 190.1 (C^{14}). Найдено, %: C 84.12; H 5.06; N 4.99. $\text{C}_{39}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 84.15; H 5.07; N 5.03.

(Z)-3-[(E)-4-{[(Z)-3-Оксо-1-(*n*-толил)-3-фенилпроп-1-ен-1-ил]имино}хинолин-1(4H)-ил]-3-(*n*-толил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (3b). Выход 0.116 г (66%), темно-желтая смола. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1527, 1598 (C=C), 1631 (C=C, C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.34 с (3H, CH_3^4), 2.36 с (3H, $\text{CH}_3^{4''}$), 5.85 д (1H, H^3 , $^3J_{2,3}$ 8.3 Гц), 6.76 с (1H, H^{13}), 6.81 д (1H, H^8 , $^3J_{7,8}$ 7.6 Гц), 6.88 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 8.3 Гц), 7.09–7.13 м (1H, H^7), 7.17–7.20 м [5H, $\text{H}^{3',5'}$ (C^9Ar), $\text{H}^{3'',5''}$ (C^{12}Ar), H^6], 7.20 с (1H, H^{10}), 7.27–7.31 м [5H,

$H^{m,n}$ ($C^{11}Ph$), $H^{m'}$ ($C^{14}Ph$)], 7.38–7.42 м [3H, $H^{2',6'}$ (C^9Ar), $H^{n'}$ ($C^{14}Ph$)], 7.66–7.78 м [2H, $H^{o'}$ ($C^{14}Ph$)], 7.74–7.78 м [2H, $H^{2'',6''}$ ($C^{11}Ph$)], 7.88–7.90 м [2H, $H^{o'}$ ($C^{14}Ph$)], 8.38 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.5 (CH_3^4 , $CH_3^{4''}$), 101.9 (C^{13}), 102.9 (C^3), 117.3 (C^{10}), 120.4 (C^8), 123.7 (C^6), 123.8 (C^{4a}), 126.8 (C^5), 127.2 [$C^{o'}$ ($C^{14}Ph$), $C^{m'}$ ($C^{14}Ph$)], 128.0 [$C^{3',5'}$ (C^9Ph), $C^{3'',5''}$ ($C^{12}Ph$)], 128.2 [C^m ($C^{11}Ph$)], 128.6 [C^o ($C^{11}Ph$)], 129.2 [$C^{2'',6''}$ ($C^{12}Ar$)], 129.8 (C^7), 130.3 [$C^{2',6'}$ (C^9Ar)], 130.9 [$C^{n'}$ ($C^{14}Ph$)], 132.4 [$C^{1'}$ (C^9Ar)], 133.2 [C^n ($C^{11}Ph$)], 135.7 [$C^{1''}$ ($C^{12}Ar$)], 137.9 [C^u ($C^{11}Ph$)], 138.9 (C^2), 139.1 (C^{8a}), 140.1 [$C^{u'}$ ($C^{14}Ph$)], 141.1 [$C^{4'}$ (C^9Ph)], 142.1 [$C^{4''}$ ($C^{12}Ph$)], 150.0 (C^4), 153.3 (C^9), 163.5 (C^{12}), 189.3 (C^{11}), 190.3 (C^{14}). Найдено, %: С 84.19; Н 5.54; N 4.83. $C_{41}H_{32}N_2O_2$. Вычислено, %: С 84.22; Н 5.52; N 4.79.

(Z)-1-(3-Метоксифенил)-3-[(E)-4-{[(Z)-3-(3-метоксифенил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-1-ил]-имино}хинолин-1(4H)-ил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3с). Выход 0.133 г (72%), темно-желтая смола. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1530, 1579 ($C=C$), 1632 ($C=C$, $C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.69 с (3H, OCH_3^3), 3.76 с (3H, $OCH_3^{3''}$), 5.89 д (1H, H^3 , $^3J_{2,3}$ 8.2 Гц), 6.79 с (1H, H^{13}), 6.86 д (1H, H^8 , $^3J_{7,8}$ 7.6 Гц), 6.90 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 8.3 Гц), 6.89–6.91 м (1H, $H^{4''}$), 6.97–7.00 м (1H, $H^{4'}$), 7.13–7.19 м (1H, H^7), 7.21 с (1H, H^{10}), 7.21–7.24 м [3H, H^2 ($C^{11}Ar$), $H^{2''}$ ($C^{14}Ar$), H^6], 7.35–7.45 м [10H, $H^{m,n}$ (C^9Ph), $H^{m',n'}$ ($C^{12}Ph$), $H^{5',6'}$ ($C^{11}Ar$), $H^{5'',6''}$ ($C^{14}Ar$)], 7.50–7.52 м [2H, H^o (C^9Ph)], 7.77–7.79 м [2H, $H^{o'}$ ($C^{12}Ph$)], 8.43 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 55.4 (OCH_3^3), 55.5 ($OCH_3^{3''}$), 102.0 (C^{13}), 103.3 (C^3), 112.5 [$C^{2''}$ ($C^{14}Ar$)], 112.6 [$C^{2'}$ ($C^{11}Ar$)], 117.3 (C^{10}), 117.6 [$C^{4''}$ ($C^{14}Ar$)], 120.0 [$C^{4'}$ ($C^{11}Ar$)], 120.5 (C^8), 120.9 [$C^{6''}$ ($C^{14}Ar$)], 121.4 [$C^{6'}$ ($C^{11}Ar$)], 123.9 (C^6 , C^{4a}), 126.9 (C^5), 127.3 [$C^{o',m'}$ ($C^{12}Ph$)], 128.6 [C^m (C^9Ph)], 129.1 [$C^{5''}$ ($C^{14}Ar$)], 129.6 [C^o (C^9Ph)], $C^{5'}$ ($C^{11}Ar$), 129.9 [$C^{n'}$ ($C^{12}Ph$)], 130.8 (C^7), 131.5 [C^n (C^9Ph)], 135.3 [C^u (C^9Ph)], 138.8 [$C^{1'}$ ($C^{11}Ar$)], 139.0 (C^2), 139.2 [$C^{1''}$ ($C^{14}Ar$), C^{8a}], 142.5 [$C^{u'}$ ($C^{12}Ph$)], 149.9 (C^4), 153.2 (C^9), 159.7 [$C^{3''}$ ($C^{14}Ar$)], 159.9 [$C^{3'}$ ($C^{11}Ar$)], 163.6 (C^{12}), 189.0 (C^{11}), 189.5 (C^{14}). Найдено, %: С 79.63; Н 5.27; N 4.67. $C_{41}H_{32}N_2O_4$. Вычислено, %: С 79.85; Н 5.23; N 4.54.

(Z)-1-(4-Нитрофенил)-3-[(E)-4-{[(Z)-3-(4-нитрофенил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-1-ил]-ими-

но}хинолин-1(4H)-ил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3d). Выход 0.140 г (72%), темно-коричневая смола. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1523, 1600 ($C=C$), 1628 ($C=C$, $C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 5.87 д (1H, H^3 , $^3J_{2,3}$ 7.9 Гц), 6.60 с (1H, H^{13}), 6.84 д (1H, H^8 , $^3J_{7,8}$ 8.5 Гц), 6.91 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 7.9 Гц), 7.05–7.09 м (1H, H^7), 7.17–7.21 м (1H, H^6), 7.21 с (1H, H^{10}), 7.41–7.42 м [6H, $H^{m,n}$ (C^9Ph), $H^{m',n'}$ ($C^{12}Ph$)], 7.49–7.51 м [2H, $H^{3'',5''}$ ($C^{14}Ar$)], 7.74–7.75 м [2H, H^o (C^9Ph)], 7.87–7.89 м [2H, $H^{3',5'}$ ($C^{11}Ar$)], 7.92–7.94 м [2H, $H^{o'}$ ($C^{12}Ph$)], 8.01–8.03 м [2H, $H^{2'',6''}$ ($C^{14}Ar$)], 8.10–8.16 м [3H, H^5 , $H^{2',6'}$ ($C^{11}Ar$)]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 102.0 (C^{13}), 104.0 (C^3), 117.2 (C^{10}), 120.2 (C^8), 123.2 (C^6), 123.3 [$C^{3'',5''}$ ($C^{14}Ar$)], 123.7 [$C^{3',5'}$ ($C^{11}Ar$)], 124.0 (C^{4a}), 126.5 (C^5), 127.1 [$C^{o'}$ ($C^{12}Ph$)], 127.2 [$C^{m'}$ ($C^{12}Ph$)], 128.6 [$C^{2'',6''}$ ($C^{14}Ar$)], 128.7 [$C^{2',6'}$ ($C^{11}Ar$)], 129.0 [C^m (C^9Ph)], 129.7 [C^o (C^9Ph)], 130.5 (C^7), 131.3 [$C^{n'}$ ($C^{12}Ph$)], 132.1 [C^n (C^9Ph)], 134.6 [C^u (C^9Ph)], 137.5 (C^{8a}), 138.6 (C^2), 139.3 [$C^{u'}$ ($C^{12}Ph$)], 142.3 [$C^{1'}$ ($C^{11}Ar$)], 146.6 [$C^{1''}$ ($C^{14}Ar$)], 148.5 [$C^{4''}$ ($C^{14}Ar$)], 150.1 (C^4), 151.4 [$C^{4'}$ ($C^{11}Ar$)], 153.6 (C^9), 164.9 (C^{12}), 187.3 (C^{11}), 190.3 (C^{14}). Найдено, %: С 72.28; Н 4.16; N 7.74. $C_{39}H_{26}N_4O_6$. Вычислено, %: С 72.44; Н 4.05; N 8.66.

(2Z)-3-[(4E)-4-{[(1Z)-3-Оксо-1-фенил-3-(2-фурил)проп-1-ен-1-ил]-имино}хинолин-1(4H)-ил]-3-фенил-1-(2-фурил)проп-2-ен-1-он (3е). Выход 0.136 г (85%), желтый порошок, т.пл. 201–203°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1529, 1565 ($C=C$), 1630 ($C=C$, $C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 5.98 д (1H, H^3 , $^3J_{2,3}$ 8.4 Гц), 6.45 д.д (1H, $H^{4''}$, $^3J_{3',4'}$ 3.2, $^3J_{4'',5''}$ 1.6 Гц), 6.50 д.д (1H, $H^{4'}$, $^3J_{3',4'}$ 3.6, $^3J_{4',5'}$ 1.6 Гц), 6.85–6.87 м (1H, H^8), 6.89 с (1H, H^{13}), 6.92 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 8.4 Гц), 7.10 д (1H, $H^{3''}$, $^3J_{3'',4''}$ 3.2 Гц), 7.18 д (1H, H^3 , $^3J_{3',4'}$ 3.6 Гц), 7.197–7.204 м (1H, H^7), 7.22–7.23 м (1H, H^6), 7.35–7.45 м [6H, $H^{m,n}$ (C^9Ph и $C^{12}Ph$)], 7.47 с (1H, H^{10}), 7.48 д (1H, $H^{5''}$, $^3J_{4'',5''}$ 1.6 Гц), 7.53 д (1H, $H^{5'}$, $^3J_{4',5'}$ 1.6 Гц), 7.56–7.58 м [2H, H^o (C^9Ph)], 7.84–7.87 м [2H, H^o ($C^{12}Ph$)], 8.58–8.60 м (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 101.4 (C^{13}), 102.3 (C^3), 112.0 ($C^{4''}$), 113.0 ($C^{4'}$), 114.2 ($C^{3''}$), 117.3 (C^{10}), 117.8 (C^3), 118.4 (C^8), 124.0 (C^6), 124.1 (C^{4a}), 127.1 (C^5), 127.4 [C^m ($C^{12}Ph$)], 127.6 [C^o ($C^{12}Ph$)], 128.6 [C^m (C^9Ph)], 129.6 [C^o (C^9Ph)], 130.0 (C^7), 130.7 [C^n ($C^{12}Ph$)], 131.7 [C^n (C^9Ph)], 135.5 [C^u (C^9Ph)], 138.9 [C^u ($C^{12}Ph$)], 139.0 (C^2), 139.1 (C^{8a}), 144.6 ($C^{5''}$), 146.6 ($C^{5'}$), 151.0 (C^4), 153.4 (C^2), 153.8 (C^9), 155.6 ($C^{2''}$), 164.2 (C^{12}), 175.4 (C^{11}), 177.0 (C^{14}).

Найдено, %: С 78.34; Н 4.43; N 5.18. $C_{35}H_{24}N_2O_4$.
Вычислено, %: С 78.34; Н 4.51; N 5.22.

(2Z)-3-[(4E)-4-[(1Z)-3-Оксо-3-(2-тиенил)-1-фенилпроп-1-ен-1-ил]имино}хинолин-1(4H)-ил]-1-(2-тиенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3f).
Выход 0.168 г (98%), красный порошок, т.пл. 130–134°C (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1526, 1575 (C=C), 1627 (C=C, C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 5.98 д (1H, H^3 , $^3J_{2,3}$ 8.0 Гц), 6.80 с (1H, H^{13}), 6.89 д (1H, H^8 , $^3J_{7,8}$ 8.4 Гц), 6.94 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 8.0 Гц), 7.06–7.07 м (1H, $H^{4''}$), 7.07–7.08 м (1H, $H^{4'}$), 7.18–7.22 м (2H, H^6 , H^7), 7.35–7.50 м [7H, $H^{5''}$, $H^{m,n}$ (C^9Ph и $C^{12}Ph$)], 7.37 с (1H, H^{10}), 7.55–7.57 м (2H, $H^{3''}$, $H^{5'}$), 7.61–7.62 м (1H, $H^{3'}$), 7.73–7.74 м [2H, H^o (C^9Ph)], 7.82–7.83 м [2H, $H^{o'}$ ($C^{12}Ph$)], 8.57 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 180.7 (C^{14}), 179.9 (C^{11}), 163.9 (C^{12}), 153.5 (C^9), 150.5 (C^4), 148.6 ($C^{2''}$), 145.6 ($C^{2'}$), 139.2 [C^u ($C^{12}Ph$)], 139.1 (C^2), 138.9 (C^{8a}), 135.5 [C^u (C^9Ph)], 134.7 ($C^{5'}$), 132.0 ($C^{5''}$), 131.7 [C^n (C^9Ph)], 131.3 ($C^{3'}$), 130.8 [C^n ($C^{12}Ph$)], 130.1 (C^7), 129.7 [C^o (C^9Ph)], 129.4 ($C^{3''}$), 128.7 [C^u (C^9Ph)], 128.4 ($C^{4'}$), 127.8 ($C^{4''}$), 127.4 [C^m ($C^{12}Ph$)], 127.5 [C^o ($C^{12}Ph$)], 127.1 (C^5), 124.2 (C^{4a}), 124.1 (C^6), 119.7 (C^8), 117.4 (C^{10}), 102.3 (C^3), 102.3 (C^{13}). Найдено, %: С 73.97; Н 4.32; N 4.96; S 11.19. $C_{35}H_{24}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 73.92; Н 4.25; N 4.93; S 11.27.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что 4-аминохинолин подвергается стереоселективному двойному ацилэтенилированию под действием алкинонов в системе KOH/ H_2O /MeCN. В результате синтезировано новое семейство высокофункционализированных (Z)-N-ацилэтенил-4-(E)-[(Z)-ацилэтенил]иминодигидрохинолинов, представляющее интерес в качестве объектов для дальнейших превращений и биологически активных соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические результаты получены с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа была выполнена при финансировании Министерства науки и образования и Российс-

кой академии наук (регистрационный номер № 121021000199-6).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитина Лина Павловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7171-1868>

Беляева Ксения Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7880-7555>

Афонин Андрей Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7916-2421>

Ушаков Игорь Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0176-1699>

Трофимов Борис Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0430-3215>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baumann M., Baxendale I.R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2265–2319. doi 10.3762/bjoc.9.265
2. Manske R.H.E., Rodrigo R. *The Alkaloids*. New York: Academic Press, **1979**, 17, 105–200.
3. Hesse M. *Alkaloids. Nature's Curse or Blessing*. Wiley-VCH, **2002**, 55.
4. Aniszewski T. *Alkaloids – Secrets of Life*. Amsterdam: Elsevier, **2007**, 118.
5. Gribble G.W., Gilchrist T.L. *Progress in Heterocyclic Chemistry: A Critical Review of the 2000 Literature Preceded by Two Chapters on Current Heterocyclic Topics*. Oxford: Elsevier, **2001**, 246.
6. Harriman G.C.B., Chi S., Zhang M., Crowe A., Bennett R.A., Parsons I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3659–3662. doi 10.1016/S0040-4039(03)00700-7
7. Ziessel R., Weibel N., Charbonniere L.J. *Synthesis*. **2006**, 3127–3133. doi 10.1055/s-2006-942533
8. Zewge D., Chen C.-Y., Deer C., Dormer P.G., Hughes D.L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4276–4279. doi 10.1021/jo070181o
9. Rana S., Brown M., Dutta A., Bhaumik A., Mukhopadhyay C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1371–1379. doi 10.1016/j.tetlet.2012.12.109
10. Dai H., Li C.-X., Yu C., Wang Z., Yan H., Lu C. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2008–2011. doi 10.1039/C7QO00333A
11. Liu Y., Wang W., Han J., Sun J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 9311–9318. doi 10.1039/C7OB02014G

12. Afonin A.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Simonenko D.E., Ivanov A.V., Vasil'tsov A.M., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 105–112. doi 10.1002/mrc.2358
13. Afonin A.V., Pavlov D.V., Albanov A.I., Tarasova O.A., Nedolya N.A. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 414–423. doi 10.1002/mrc.3967
14. Занина А.С., Шергина С.И., Соколов И.Е., Мясникова Р.Н. *Изв. АН, Сер. Хим.* **1995**, *44*, 710–714. [Zanina A.S., Shergina S.I., Sokolov I.E., Myasnikova R.N. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 689–694.] doi 10.1007/BF00698504

One-pot Synthesis of *N*-Acylethenyl-4-acylethenyliminodihydroquinolines from 4-Aminoquinoline and Alkynones

L. P. Nikitina, K. V. Belyaeva, A. V. Afonin, I. A. Ushakov, and B. A. Trofimov*

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

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

Received December 20, 2022; revised December 27, 2022; accepted December 29, 2022

One-pot chemo-, regio- and stereoselective synthesis of (*Z*)-*N*-acylethenyl-4-(*E*)-[(*Z*)-acylethenyl]iminodihydroquinolines with high yields (66–98%) has been elaborated by the reaction between 4-aminoquinoline and alkynones in the KOH/H₂O/MeCN system.

Keywords: aminoquinoline, alkynones, nucleophilic addition, stereoselectivity

НЕОЖИДАННО ЛЕГКИЙ НЕКАТАЛИТИЧЕСКИЙ ПЕРЕНОС АЛЛИЛЬНОЙ ГРУППЫ ОТ АЛЛИЛСУЛЬФИДОВ К ВТОРИЧНЫМ ФОСФИНСУЛЬФИДАМ¹

© 2023 г. Н. А. Чернышева^а, С. И. Верхотурова^а, А. М. Налибаева^б, Г. К. Бишимбаева^б,
С. Н. Арбузова^а, С. В. Зинченко^а, Б. А. Трофимов^{а,*}

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

^б Институт топлива, катализа и электрохимии им. Д.В. Сокольского,
Казахстан, 050010 Алматы, ул. Кунаева, 142

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

Поступила в редакцию 20.12.2022 г.

После доработки 27.12.2022 г.

Принята к публикации 29.12.2022 г.

Обнаружена неожиданная реакция аллилирования вторичных фосфинсульфидов аллилсульфидами, протекающая в мягких условиях (без катализатора и растворителя при 80°C) и приводящая к аллилдиорганилфосфинсульфидам (выход до 79%). Последние в условиях реакции способны присоединять исходные вторичные фосфинсульфиды по аллильной группе против правила Марковникова, образуя пропан-1,3-диилбис(диорганилфосфинсульфиды), перспективные экстрагенты тяжелых металлов и лиганды для синтеза металлокомплексных катализаторов.

Ключевые слова: аллилсульфиды, вторичные фосфинсульфиды, аллилирование, аллилдиорганилфосфинсульфиды

DOI: 10.31857/S0514749223030035, **EDN:** SRAXZG

ВВЕДЕНИЕ

Реакция присоединения вторичных фосфинов и фосфинхалькогенидов к двойной связи широко используется для образования С–Р связи и синтеза практически важных фосфорсодержащих соединений [1–8]. Эти процессы реализуются, как правило, под действием радикального инициирования [1, 7] или металлокомплексных катализаторов [2, 6], а также, более редко, в некаталитических условиях и без растворителей [3, 5] (присоединение обычно проходит против правила Марковникова). Сообщалось, что соединения аллильного ряда (аллилбензолы, аллиловый спирт, аллиловые эфиры) реагируют с вторичными фосфинами [4],

фосфиноксидами [8], фосфинсульфидами [3] и фосфинселенидами [5], образуя ожидаемые антимарковниковские аддукты. Кратко описано присоединение дифенилфосфиноксида к аллилметил- и аллилфенилсульфидам [8]. Эта реакция протекает при облучении ($\lambda > 300$ nm) реагентов с образованием соответствующих функциональных третичных фосфиноксидов антимарковниковского строения – потенциальных экстрагентов металлов и лигандов-комплексобразователей [8].

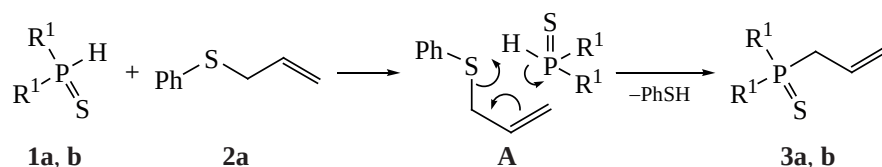
Цель настоящей работы – изучение особенностей и закономерностей реакции аллилсульфидов с вторичными фосфинсульфидами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально замечено, что дифенэтилфосфинсульфид **1a** реагирует с аллилфенилсульфи-

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 3



34%, соответственно. В реакционной смеси идентифицированы также аддукты **4a** (9%) и **b** (4%) (схема 2).

Эта неожиданная реакция аллилирования вторичных фосфинсульфидов аллилсульфидами, реализуется, по-видимому, через шестичленное циклическое переходное состояние **A** (схема 3, показано на примере аллилсульфида **2a**). Движущей силой такого согласованного циклического переноса электронов может быть легкий разрыв связи S–C с образованием в конечном счете стабильной молекулы PhSH [9, 10].

Следует отметить, что при взаимодействии вторичных фосфинсульфидов с винилфенилсульфидом в аналогичных условиях (80°C, без катализатора и растворителя) не происходит подобного процесса, приводящего к винилфосфинсульфиду, а образуются только продукты антимарковниковского присоединения [3]. Вероятно, это связано с тем, что в этом случае не может быть реализовано устойчивое шестичленное циклическое переходное состояние **A**.

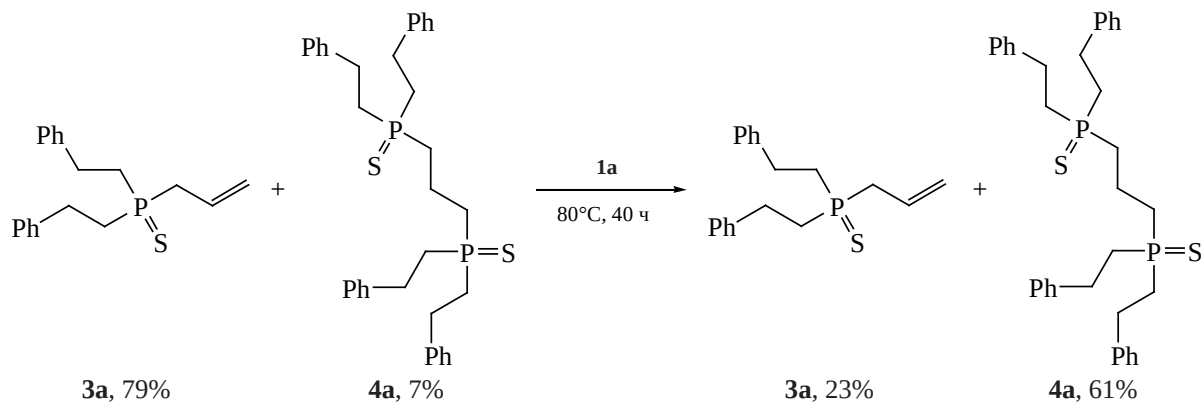
Радикальный механизм наблюдаемого переноса аллильной группы от аллилсульфидов к вторичным фосфинсульфидам кажется менее вероятным, т.к. ожидаемый в этом случае интермедиат – продукт присоединения вторичного фосфинсульфида

к аллилсульфиду – ни в одном случае не был обнаружен даже в виде следов. Кроме того, в случае радикального механизма следовало ожидать присоединения выделяющегося тиофенола к аллилфенилсульфиду. Но такой аддукт в реакционной смеси отсутствовал.

Как показано выше (схемы 1 и 2), при взаимодействии вторичных фосфинсульфидов с аллилсульфидами, кроме третичных аллилфосфинсульфидов **3**, образуются также дифосфиндисульфиды **4**. Последние, вероятно, являются результатом дальнейшего антимарковниковского присоединения вторичных фосфинсульфидов к C=C связи соединений **3**. Это предположение было подтверждено экспериментом, в котором к первоначально полученной смеси соединений **3a** и **4a** в найденных условиях (80°C, 20 ч, соотношение **1a:2a**, 1:3) был добавлен эквивалент фосфинсульфида **1a**, и реакционная смесь дополнительно нагревалась (80°C) в течение 40 ч. В результате получен с выходом 61% дифосфиндисульфид **4a** – перспективный экстрагент тяжелых металлов [11, 12] и полидентатный лиганд [13, 14] (схема 4).

Полученные результаты кроме их фундаментального интереса обладают и практической значимостью, т.к. они открывают новые возможности для получения аллилдирганилфосфинсульфи-

Схема 4



дов – потенциальных экстрагентов тяжелых металлов и бидентатных лигандов для синтеза металлокомплексов. Известные методы синтеза таких соединений либо многостадийны и малоэффективны [15], либо требуют использования токсичных, агрессивных хлоридов фосфора и особых экспериментальных условий [16].

Предварительные исследования показали, что смесь аллилдифенилфосфинсульфида **3b** и дифосфиндисульфида **4b** при их соотношении 1.7:1 эффективно (до 90.8%) извлекает кобальт, никель, цинк и серебро из азотно- и серноокислых (pH ~ 3) растворов солей этих металлов (подробные результаты будут опубликованы позднее).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P получены на спектрометрах Bruker DPX-400 и Bruker AV-400 (400.13, 100.62 и 161.98 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС, внешний – 85%-ная H_3PO_4 (ЯМР ^{31}P). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H проведено с использованием 2D гомоядерного корреляционного метода COSY. Резонансные сигналы атомов углерода отнесены на основании анализа 2D гетероядерных корреляционных спектров HSQC и HMBC. Масс-спектры электронной ионизации записаны на приборе GCMS-QP5050 SHIMADZU при энергии 70 эВ. Микроанализы выполнены на анализаторе FlashEA 1112 Series. Температуры плавления (без поправок) измеряли на приборе Кофлера с микротермальной площадкой. Для УФ облучения использовали прибор УГД-2 (λ 240–330 нм). Исходный аллилфенилсульфид получен реакцией тиофенола с 10% водным NaOH и аллилбромидом при 45–50°C. Исходный диаллилсульфид получен нагреванием (40–50°C) раствора $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в ДМСО с добавлением 2-х кратного избытка аллилбромида. Исходные фосфинсульфиды **1a**, **b** получены окислением элементарной серой соответствующих фосфинов (дифенэтилфосфин синтезирован из красного фосфора и стирола по методу [19], дифенилфосфин коммерчески доступен). Все эксперименты проводились в инертной атмосфере (аргон). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ^{31}P ЯМР.

Синтез соединений 3a и 4a. Смесь 0.137 г (0.5 ммоль) дифенэтилфосфинсульфида **1a** и

0.225 г (1.5 ммоль) аллилфенилсульфида **2a** перемешивали при 80°C в течение 20 ч в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь растворяли в 3 мл петролейного эфира, выпавший маслообразный осадок промывали диэтиловым эфиром, сушили в вакууме и получили 0.011 г (выход 7%) продукта **4a**. Петролейный эфир и избыток аллилфенилсульфида удаляли при пониженном давлении, получили 0.124 г (выход 79%) продукта **3a**. Соединения **3b** и **4b** получены в аналогичных условиях.

Аллилдифенэтилфосфинсульфид (3a). Прозрачное бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.92–2.05 м (4H, CH_2P), 2.59 д.д (2H, $\text{PCH}_2\text{CH}=\text{}$, $^2J_{\text{PH}}$ 15.1, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 2.73–2.92 м (4H, PhCH_2), 5.04 д.д.д (1H, $=\text{CH}_2$, $\text{H}_{\text{транс}}$, $^3J_{\text{транс}}$ 17.1, $^2J_{\text{HH}}$ 1.2, $^4J_{\text{PH}}$ 5.1 Гц), 5.13 д.д.д (1H, $=\text{CH}_2$, $\text{H}_{\text{цис}}$, $^3J_{\text{цис}}$ 10.3, $^2J_{\text{HH}}$ 1.2, $^4J_{\text{PH}}$ 4.2 Гц), 5.67 д.д.т.д (1H, $\text{CH}=\text{}$, $^3J_{\text{транс}}$ 17.1, $^3J_{\text{цис}}$ 10.3, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^3J_{\text{PH}}$ 5.2 Гц), 7.05–7.08 м (4H, H_o , Ph), 7.09–7.11 м (2H, H_n , Ph), 7.14–7.18 м (4H, H_m , Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.9 д (CH_2Ph , $^2J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 32.5 д (PCH_2CH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 48.9 Гц), 38.5 д ($\text{PCH}_2\text{CH}=\text{}$, $^1J_{\text{PC}}$ 47.8 Гц), 121.4 д ($=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 12.3 Гц), 127.1 (C_n , Ph), 128.6 д ($=\text{CH}$, $^2J_{\text{PC}}$ 9.2 Гц), 128.9 (C_o , Ph), 129.3 (C_m , Ph), 141.2 д (C_{unco} , Ph, $^3J_{\text{PC}}$ 13.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 46.96. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314 (100) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 72.77; H 7.21; P 9.49; S 10.51. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{PS}$. Вычислено, %: C 72.58; H 7.37; P 9.85; S 10.20.

Пропан-1,3-диилбис(дифенэтилфосфинсульфид) (4a). Белый порошок, т.пл. 131–132°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.68–1.71 м (4H, $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 1.75–1.77 м (2H, $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 1.94–2.01 м (8H, CH_2P), 2.76–2.83 м (8H, PhCH_2), 7.05–7.08 м (12H, H_o , H_n , Ph), 7.11–7.16 м (8H, H_m , Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.9 ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 29.1 (CH_2Ph), 32.3 д.д ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$, $^1J_{\text{PC}}$ 41.2, $^3J_{\text{PC}}$ 13.4 Гц), 33.5 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 48.4 Гц), 127.2 (C_n , Ph), 128.9 (C_o , Ph), 129.3 (C_m , Ph), 140.96 д (C_{unco} , Ph, $^3J_{\text{PC}}$ 14.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 48.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 588 (100) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 71.36; H 6.98; P 10.34; S 11.12. $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{P}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 71.30; H 7.19; P 10.52; S 10.89.

Аллилдифенилфосфинсульфид (3b). Выход 53%, белый порошок, т.пл. 48–49°C (49–50°C

[17]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.18 д.д (2H, $\text{PCH}_2\text{CH=}$, $^2J_{\text{PH}}$ 14.3, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 4.90–5.01 м (1H, $=\text{CH}_2$, $\text{H}_{\text{транс}}$), 4.98–5.07 м (1H, $=\text{CH}_2$, $\text{H}_{\text{цис}}$), 5.65–5.78 м (1H, CH=), 7.29–7.31 м (4H, H_m , Ph), 7.32–7.34 м (2H, H_n , Ph), 7.66–7.71 м (4H, H_o , Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 39.7 д ($\text{PCH}_2\text{CH=}$, $^1J_{\text{PC}}$ 54.3 Гц), 121.8 д ($=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 13.1 Гц), 127.9 д ($=\text{CH}$, $^2J_{\text{PC}}$ 8.4 Гц), 129.2 д (C_m , Ph, $^3J_{\text{PC}}$ 12.1 Гц), 131.9 д (C_o , Ph, $^2J_{\text{PC}}$ 10.0 Гц), 132.1 д (C_n , Ph, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Гц), 132.9 д (C_{unco} , Ph, $^1J_{\text{PC}}$ 80.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 41.31. Найдено, %: C 69.79; H 6.02; P 12.15; S 12.03. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{PS}$. Вычислено, %: C 69.75; H 5.85; P 11.99; S 12.41.

Спектральные и физико-химические характеристики **3b** идентичны описанным в литературе [16–18].

Пропан-1,3-диилбис(дифенилфосфинсульфид) (4b). Выход 31%, белый порошок, т.пл. 145–146°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.90–1.94 м (2H, $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2.48–2.56 м (4H, $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 7.26–7.30 м (8H, H_m , Ph), 7.29–7.32 м (4H, H_n , Ph), 7.61–7.67 м (8H, H_o , Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.9 ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 33.1 д.д ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$, $^1J_{\text{PC}}$ 56.2, $^3J_{\text{PC}}$ 12.0 Гц), 129.2 (C_m , Ph), 131.6 (C_o , Ph), 132.1 (C_n , Ph), 133.1 д (C_{unco} , Ph, $^1J_{\text{PC}}$ 79.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 42.73. Найдено, %: C 68.19; H 5.68; P 13.34; S 12.80. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{P}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 68.05; H 5.50; P 13.00; S 13.45.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые показано, что аллилсульфиды могут выступать как мягкие аллилирующие реагенты по отношению к вторичным фосфинсульфидам. Реакция легко реализуется в некаталитических условиях, без растворителя и позволяет получать аллилдидиорганилфосфинсульфиды с хорошим выходом. Выделены с умеренными препаративными выходами пропан-1,3-диилбис(диорганилфосфинсульфиды), образующиеся в ходе реакции аллилсульфидов и вторичных фосфинсульфидов. Синтезированные аллилфосфинсульфиды и дидифосфиндисульфиды могут найти применение в гидрометаллургических процессах в качестве экстрагентов тяжелых металлов и комплексообразователей, а также как строительные блоки в органическом синтезе.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121021000199-6 и при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № AP08856550).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернышева Наталия Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5328-9459>

Верхотурова Светлана Ильясовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-1981>

Налибаева Арайлым Муратовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3976-5134>

Бишимбаева Гаухар Козыкеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8243-1124>

Арбузова Светлана Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3514-7307>

Зинченко Сергей Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6428-2137>

Трофимов Борис Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0430-3215>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leca D., Fensterbank L., Lacôte E., Malacria M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 858–865. doi 10.1039/b500511f
2. Ananikov V.P., Khemchyan L.L., Beletskaya I.P. *Synlett.* **2009**, 2375–2381. doi 10.1055/s-0029-1217739
3. Malysheva S.F., Gusarova N.K., Artem'ev A.V., Belogorlova N.A., Albanov A.I., Borodina T.N., Smirnov V.I., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2516–2521. doi 10.1002/ejoc.201301786
4. Moglie Y., González-Soria M.J., Martín-García I., Radivoy G., Alonso F. *Green Chem.* **2016**, 18, 4896–4907. doi 10.1039/C6GC00903D
5. Gusarova N.K., Chernysheva N.A., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2017**, 49, 4783–4807. doi 10.1055/s-0036-1588542

6. Nájera C., Beletskaya I.P., Yus M. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 4515–4618. doi 10.1039/C8CS00872H
7. Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *Усп. хим.* **2020**, 89, 225–249. [Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, 89, 225–249.] doi 10.1070/RCR4903
8. Tran D.Ph., Sato Y., Yamamoto Y., Kawaguchi Sh., Kodama Sh., Nomoto A., Ogawa A. *Res. Chem. Intermed.* **2021**, 47, 3067–3078. doi 10.1007/s11164-021-04433-7
9. Nouri A., Zahedi E., Ehsani M., Nouri A., Balali E. *J. Sulf. Chem.* **2018**, 39, 350–366. doi 10.1080/17415993.2018.1428746
10. Osakada K., Matsumoto K., Yamamoto T., Yamamoto A. *Organometallics.* **1985**, 4, 857–862. doi 10.1021/om00124a010
11. Меньшиков В.И., Воронова И.Ю., Пройдакова О.А., Малышева С.Ф., Иванова Н.И., Белогорлова Н.А., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖПХ.* **2009**, 82, 189–195. [Men'shikov V.I., Voronova I.Y., Proidakova O.A., Malysheva S.F., Ivanova N.I., Belogorlova N.A., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2009**, 82, 183–189.] doi 10.1134/S1070427209020025
12. Bessen N.P., Jackson J.A., Jensen M.P., Shafer J.C. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, 421, Article 213446. doi 10.1016/j.ccr.2020.213446
13. Subasi E., Senturk O.S., Ugur F.Z. *Naturforsch.* **2004**, 59b, 836–838.
14. *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*. Eds. P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen. Chichester: John Wiley & Sons. **2012**.
15. Goda K., Hanafusa F., Inamoto N. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1978**, 51, 818–820. doi 10.1246/bcsj.51.818
16. Дроздова Я.А., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *Изв. АН. Сер. Хим.* **1993**, 42, 1441–1443. [Drozdova Ya.A., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* **1993**, 42, 1377–1379.] doi 10.1007/BF00699935
17. Kosolapoff G.M., Maier L. *Organic Phosphorus Compounds*. N.Y.–London–Sydney–Toronto: Wiley-Intersci. **1972**, 4, 40.
18. Postle S.R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1977**, 3, 269–275. doi 10.1080/03086647708079933
19. Trofimov B.A., Brandsma L., Arbuzova S.N., Malysheva S.F., Gusarova N.K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7647–7650. doi 10.1016/S0040-4039(00)78365-1

Unexpectedly Easy Non-Catalytic Transfer of Allyl Group from Allyl Sulfides to Secondary Phosphine Sulfides

N. A. Chernysheva^a, S. I. Verkhoturova^a, A. M. Nalibayeva^b, G. K. Bishimbayeva^b,
S. N. Arbuzova^a, S. V. Zinchenko^a, B. A. Trofimov^{a, *}

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

^b D.V. Sokolskiy Institute of Fuel, Catalysis and Electrochemistry,
ul. Kunaeva, 142, Almaty, 050010 Republic of Kazakhstan

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

Received December 20, 2022; revised December 27, 2022; accepted December 29, 2022

The unexpected allylation of secondary phosphine sulfides with allyl sulfides has been found. The reaction proceeds under mild conditions (no catalyst and solvent, 80°C) to give allyldiorganylphosphine sulfides (yield up to 79%). The latter, under the reaction conditions, are able to add the initial secondary phosphine sulfides across the allyl group in the anti-Markovnikov mode to deliver propane-1,3-diylbis(diorganylphosphine sulfides), promising extractants of heavy metals and ligands for the synthesis of metal complex catalysts.

Keywords: allyl sulfides, secondary phosphine sulfides, allylation, allyldiorganylphosphine sulfides

НЕКАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С ЦИАНОПРОПАРГИЛОВЫМИ СПИРТАМИ: СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 1,3-ОКСАЗОЛИДИНОВ¹

© 2023 г. Л. А. Опарина, Л. А. Грищенко, Н. А. Колыванов,
И. А. Ушаков, Б. А. Трофимов*

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 08.12.2022 г.
После доработки 20.12.2022 г.
Принята к публикации 23.12.2022 г.

Основания Шиффа реагируют с цианопропаргиловыми спиртами (80°C, 10–12 ч) в отсутствие катализаторов и растворителей с образованием функционализированных 1,3-оксазолидинов с выходом до 82%. Реакция протекает через каскад превращений, включающих образование 1,3-диполярного интермедиата в результате присоединения нейтрального *N*-нуклеофила по активированной тройной связи, перенос протона от гидроксильной группы на карбанионный центр интермедиата и внутримолекулярную атаку углеродного атома карбонильной компоненты основания Шиффа *O*-центрированным анионом с замыканием 1,3-оксазолидинового цикла.

Ключевые слова: основания Шиффа, *N*-нуклеофилы, электронодефицитные третичные пропаргиловые спирты, 1,3-диполи, 1,3-оксазолидины

DOI: 10.31857/S0514749223030047, **EDN:** SRCIQM

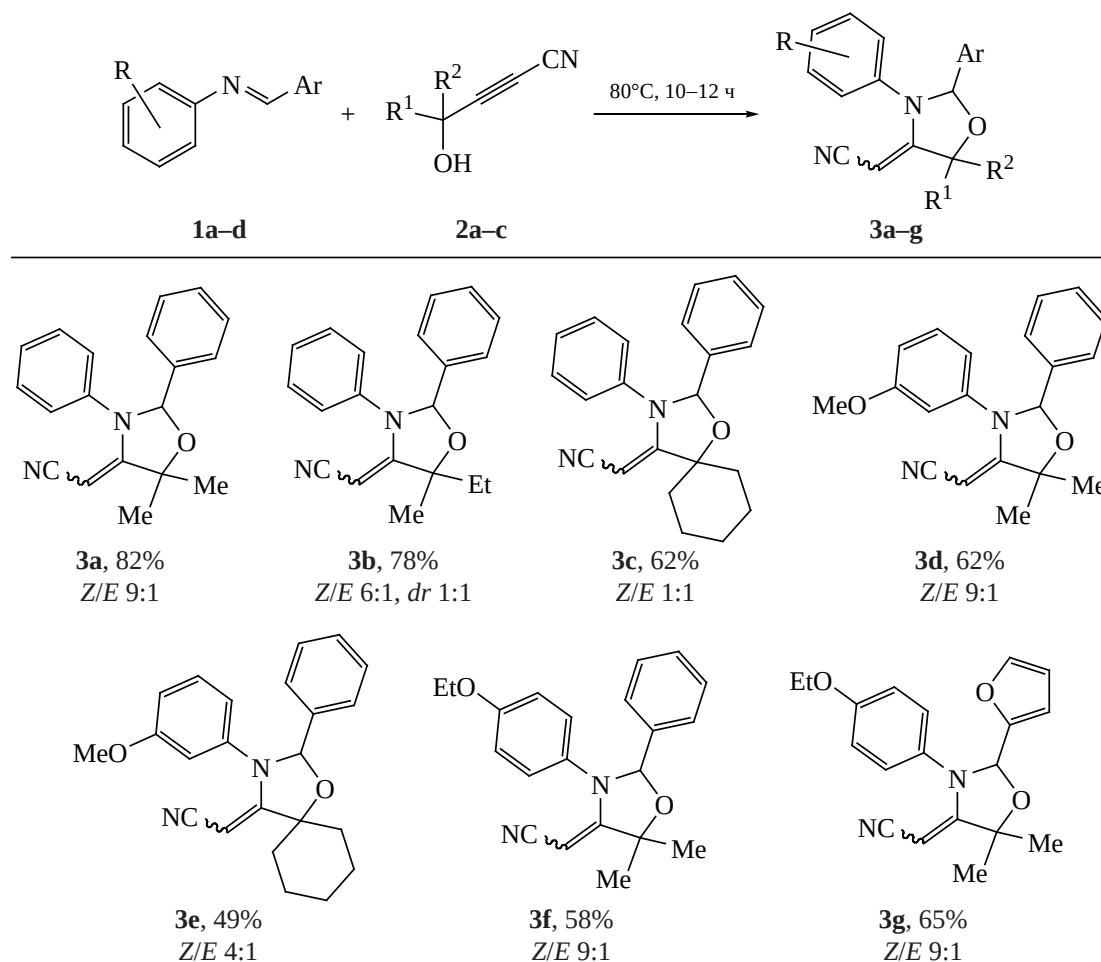
ВВЕДЕНИЕ

Основания Шиффа – соединения, содержащие иминную ($\text{C}=\text{N}-$) функциональную группу – известны более 150 лет [1], но их значимость в органическом синтезе только возрастает. Они нашли применение в медицине и фармацевтике [2]. Из-за гибкой и многогранной реакционной способности связи $\text{C}=\text{N}$, действующей как электрофил (аналог карбонильного соединения), нуклеофил (атом азота с неподеленной электронной парой) и диенофил, основания Шиффа служат платформой для молекулярного дизайна структурно разнообразных соединений. Они используются в качестве синтонов при получении ряда биологически активных соединений посредством реакций замыкания

кольца, циклоприсоединения и замещения [3–6]. Широко в литературе представлены реакции присоединения *O*-, *C*- и *P*-нуклеофилов к $\text{C}=\text{N}$ -связи [7–10]. Гораздо менее изучены реакции оснований Шиффа с алкинами. Недавно было обнаружено катализируемое супероснованием ($\text{KOBu}^t/\text{DMSO}$) этинилирование связи $\text{C}=\text{N}$ (гет)арилацетиленами или газообразным ацетиленом, открывшее прямой подход к интернальным [11] и терминальным [12] пропаргиламинам. Использование медного комплекса с хиральным пиридин-2,6-бис(оксазолиновым) (Pybox) лигандом в подобной реакции позволило получить продукты в энантиомерной форме [13]. Ароматические основания Шиффа (бензилиденанилины) могут взаимодействовать с этоксиацетиленом как диены с образованием 4-этокси-2-фенилхинолина (реакция Поварова) [14]. С активированными ацетиленами (эфирами

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 2

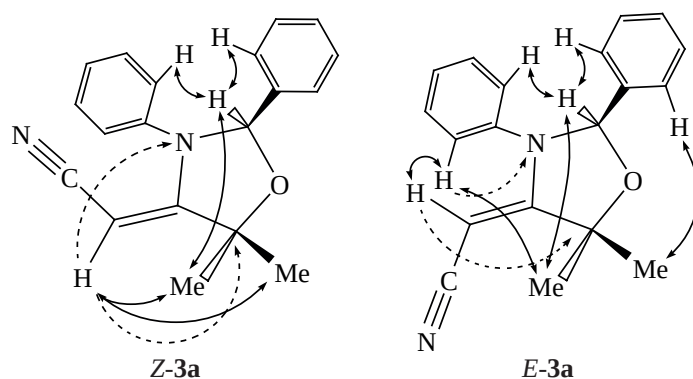


^1H и ^{13}C реакционной смеси в сравнении со структурой ди(цианометилен)-1,4-диоксана, описанной в работе [25]. Повышение температуры реакции до 80°C позволило сократить ее продолжительность до 10–12 ч и получить оксазолидин **3a** с выходом 82%, хотя и с некоторым нарушением *Z*-селективности (*Z/E*, 9:1). Дальнейшие попытки ускорить реакцию с помощью микроволновой активации (Anton Paar «Monowave 300», MeCN, 600 W, 80°C , 4 ч) и использования $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ в качестве катализатора (10 мол %, 80°C , 10 ч) не увенчались успехом.

В ходе исследования было установлено, что выход продуктов зависит от легкости замыкания 1,3-оксалидинового цикла, т.е. от стерических эффектов заместителей у третичного углеродного атома цианопропаргилового спирта **2**. Замена пропаргилового спирта **2a** с компактными метильными заместителями на пропаргиловый спирт **2c**

с объемным циклогексильным заместителем привела к снижению выхода целевого продукта с 82 до 62% и углублению *Z/E*-изомеризации в сторону *E*-изомера (схема 2). Реакция оказалась пригодной для получения оксазолидинов **3d–f**, содержащих *meta*- и *para*-алкокси-заместители в *N*-фенильном цикле (выход целевых продуктов 49–62%). Аналогичный результат получен при замене бензильного радикала в основании Шиффа **1d** на фурильный: оксазолидин **3g** получен с выходом 65% (*Z/E*, 9:1).

С бензоил- и карбоксиметилпропаргиловыми спиртами основания Шиффа **1** в аналогичных условиях не реагируют очевидно вследствие пониженной электрофильности тройной связи и неблагоприятных стерических факторов, обусловленных более объемными заместителями таких ацетиленов.



Основные ^1H - ^1H NOESY ($\leftrightarrow$) и ^1H - ^{13}C , ^1H - ^{15}N HMBC ($-\cdot-$) корреляции на примере 1,3-оксазолидина **3a**

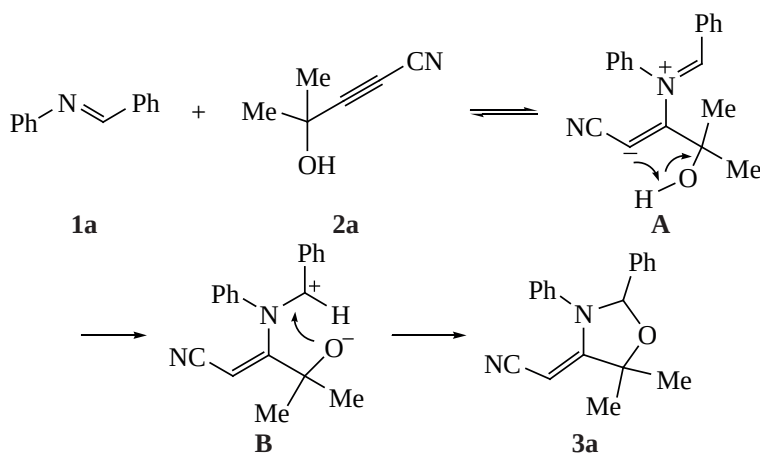
Структура синтезированных оксазолидинов **3** однозначно доказана с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N . В спектрах ЯМР ^1H реакционной смеси наблюдаются два сигнала олефинового протона, что указывает на присутствие *Z*- и *E*-изомеров **3**. Конфигурация расположения заместителей относительно двойной связи определена по наблюдаемым NOESY корреляциям между олефиновым протоном $=\text{C}-\text{H}$ и протонами алкильных групп в положении 5, а также по значению вицинальной КССВ между олефиновым протоном и углеродом C^5 (см. рисунок, на примере соединения **3a**). Значения вицинальных констант $^3J_{\text{C}^5, \text{H}}$ 3.4 и $^3J_{\text{N}, \text{H}}$ 3.6 Гц соответствуют *цис*-положению олефинового протона по отношению к C^5 , то есть *Z*-конфигурации аддукта **3**. Для *E*-изомеров константы взаимодействия $^3J_{\text{C}^5, \text{H}}$ и $^3J_{\text{N}, \text{H}}$ составляют 8.3 и ~ 1 Гц соответственно.

Последовательность превращений, приводящих к целевым оксазолидинам **3**, включает на пер-

вой стадии обратимое образование 1,3-дипольного интермедиата **A** из нейтрального нуклеофила **1** и цианопропаргилового спирта **2**. Невысокая равновесная концентрация этих интермедиатов объясняет низкую скорость последующих стадий, включающих перенос протона от гидроксильной группы с образованием термодинамически более стабильных 1,5-диполей **B** и внутримолекулярную атаку углеродного атома карбонильной компоненты основания Шиффа *O*-центрированным анионом с замыканием 1,3-оксазолидинового цикла (схема 3).

Z-селективность реакции согласуется с предположением о нуклеофильном характере присоединения основания Шиффа **1** к $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи пропаргилового спирта **2** на первой стадии. Такие процессы, как правило, протекают через карбанионы *транс*-конфигурации [26], что, в конечном счете, приводит к *Z*-аддуктам. При повышенной температуре *Z*-изомеры **3** подвергаются частичной изо-

Схема 3



меризации в *E*-изомеры. Подобная конверсия в *E*-изомеры отмечалась также в растворах CDCl_3 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записаны на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 (400.1 МГц для ^1H , 100.6 МГц для ^{13}C и 40.5 МГц для ^{15}N) в CDCl_3 . Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H выполнено с использованием экспериментов COSY и NOESY. Резонансные сигналы атомов углерода были отнесены на основании экспериментов ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC. ИК спектры получали на спектрометре Varian 3100 FT-IR. Микроанализы выполнены на элементном анализаторе FlashEA 1112 Series. Температуры плавления (без поправок) измеряли на приборе SGW-X-4. ТСХ выполняли с использованием коммерческих пластин с силикагелем толщиной 0.25 мм (силикагель 60, F_{254} , EMD Chemical) и визуализировали с помощью УФ-ламп. Для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель (63–200 меш) фирмы Merck. Исходные основания Шиффа **1** [27] и цианопропаргильные спирты **2** [28] получены по опубликованным методикам.

Реакция оснований Шиффа **1 с цианопропаргильными спиртами **2** (общая методика).** К раствору основания Шиффа **1** (1 ммоль) в 0.3 мл MeCN добавляли цианопропаргильный спирт **2** (1 ммоль), перемешивали ~ 5 мин до полного растворения. Затем растворитель отгоняли в вакууме на роторном испарителе. Полученную вязкую массу помещали в нагретую до 80°C глицериновую баню и перемешивали в течение 10–12 ч. Продукт очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент гексан– Et_2O , 9:1 для выделения непрореагировавшего основания **1**, гексан– Et_2O , 1:1 → 0:1 для *E*- и *Z*-изомеров оксазолидина **3**, далее CHCl_3 –MeOH, 20:1 для непрореагировавшего цианопропаргильного спирта **2**). Для выделения индивидуального *Z*-изомера **3** продукт растирали в охлажденной смеси гексан– Et_2O , 1:1 до образования осадка, выдерживали несколько часов в холодильнике и отфильтровывали.

2-(5,5-Диметил-2,3-дифенилоксазолидин-4-илиден)ацетонитрил (3a**).** Выход 238 мг (82%), светло-желтый воск, *Z/E*, 9:1. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2198 о.с (CN), 1624 о.с (C=C). *Z*-изомер: R_f 0.21

(гексан– Et_2O , 1:1), светло-желтые кристаллы, т.пл. 148–150°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.57 с (3H, CH_3), 1.63 с (3H, CH_3), 3.78 с (1H, =CH), 5.95 с (1H, H^2), 6.96–6.98 м (2H, H^o , Ph-3), 7.29–7.35 м (8H, Ph-2, Ph-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.0 (CH_3), 27.1 (CH_3), 54.7 (=CH), 85.0 (C^5), 95.9 (C^2), 117.3 (CN), 128.0 (C^o , Ph-2), 128.4 (C^o , Ph-3), 128.7 (C^n , Ph-3), 129.2 (C^m , Ph-3), 129.2 (C^m , Ph-2), 130.0 (C^n , Ph-2), 136.4 (C^u , Ph-3), 136.7 (C^u , Ph-2), 165.3 (C^4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: –122.7 (CN), –254.4 (N^3). *E*-изомер: R_f 0.30 (гексан– Et_2O , 1:1), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.75 с (3H, CH_3), 1.93 с (3H, CH_3), 3.81 с (1H, =CH), 6.05 с (1H, H^2), 6.93 д (2H, H^o , Ph-3, J 8.0 Гц), 7.20 д (2H, H^m , Ph-3, J 8.0 Гц), 7.29 уз.м (5H, Ph-2), 7.39 т (1H, H^n , Ph-3, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.4 (CH_3), 26.5 (CH_3), 55.5 (=CH), 85.4 (C^5), 94.3 (C^2), 119.7 (CN), 126.9 (C^o , Ph-3), 127.9 (C^o , Ph-2), 128.0 (C^n , Ph-3), 128.5 (C^m , Ph-2), 129.8 (C^m , Ph-3), 130.0 (C^n , Ph-2), 136.3 (C^u , Ph-3), 136.9 (C^u , Ph-2), 167.8 (C^4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: –122.7 (CN), –254.4 (N^3). Найдено, %: C 78.51; H 6.34; N 9.72. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 78.59; H 6.25; N 9.65.

2-(5-Метил-5-этил-2,3-дифенилоксазолидин-4-илиден)ацетонитрил (3b**).** Выход 237 мг (78%), светло-желтое вязкое масло, *Z/E*, 6:1, *dr* 1:1. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2197 о.с (CN), 1624 о.с (C=C). *Z*-изомер: R_f 0.17 (гексан– Et_2O , 1:1), белый порошок, т.пл. 106–109°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.12, 1.13 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.5 Гц), 1.52, 1.60 с (3H, CH_3), 1.83–1.98 м (2H, CH_3CH_2), 3.71, 3.75 с (1H, =CH), 5.95, 6.00 с (1H, H^2), 6.98–7.03 м (2H, H^o , Ph-3), 7.29–7.38 м (8H, Ph-2, Ph-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 8.0, 8.3 (CH_3CH_2), 24.6, 25.8 (CH_3), 32.3, 33.3 (CH_2CH_3), 54.8, 55.0 (=CH), 87.6, 88.4 (C^5), 95.8, 97.5 (C^2), 117.5 (CN), 127.9, 128.3 (C^o , Ph-2), 129.5 (C^o , Ph-3, C^m , Ph-2), 128.7, 128.8 (C^n , Ph-3), 129.2 (C^m , Ph-3), 130.0, 130.1 (C^n , Ph-2), 136.3, 136.7 (C^u , Ph-3), 137.1, 137.2 (C^u , Ph-2), 164.3, 164.5 (C^4). *E*-изомер: R_f 0.33 (гексан– Et_2O , 1:1), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.13, 1.17 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.5 Гц), 1.70, 1.90 с (3H, CH_3), 2.05–2.27 м (2H, MeCH_2), 3.82, 3.89 с (1H, =CH), 6.07, 6.10 с (1H, CH^2), 6.94–7.01 м (2H, H^o , Ph-3), 7.29–7.31 м (6H, $\text{H}^{m,n}$, Ph-2, Ph-3), 7.33–7.38 м (2H, H^o , Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 8.0, 8.3 (CH_3CH_2), 24.5, 25.7 (CH_3), 32.2, 33.2

(CH_2CH_3), 54.7, 54.9 ($=\text{CH}$), 87.5, 88.3 (C^5), 95.7, 97.4 (C^2), 119.5, 119.8 (CN), 126.8, 127.1 (C^o , Ph-3), 127.7, 127.9 (C^o , Ph-2), 128.2 (C^n , Ph-3), 128.5, 128.6 (C^m , Ph-2), 129.8, 129.9 (C^m , Ph-3), 129.9, 130.0 (C^n , Ph-2), 135.9, 136.7 (C^u , Ph-3), 137.0, 137.1 (C^u , Ph-2), 166.6, 166.9 (C^4). Найдено, %: С 78.76; Н 6.42; N 9.09. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.92; Н 6.62; N 9.20.

Удвоение сигналов ЯМР обусловлено наличием двух диастереомеров.

2-(2,3-Дифенил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-4-илиден)ацетонитрил (3с). Выход 205 мг (62%), желтый порошок, Z/E , 1:1. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2196 о.с (CN), 1616 о.с ($\text{C}=\text{C}$). Z -изомер: R_f 0.23 (гексан– Et_2O , 1:1), светло-желтые кристаллы, т.пл. 123–125°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.27–1.32 м (1H, Cy), 1.45–1.53 м (2H, Cy), 1.73–1.77 м (4H, Cy), 2.07 уз.м (2H, Cy), 2.14 д (1H, Cy, J 14.8 Гц), 3.78 с (1H, $=\text{CH}$), 5.96 с (1H, CH^2), 6.92 д.д (2H, H^u , Ph-3, J 8.0, 7.3 Гц), 7.24–7.26 м (3H, $\text{H}^{o,n}$, Ph-3), 7.28–7.35 м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.8, 21.9, 24.9, 33.9, 36.0 (5C, Cy), 54.8 ($=\text{CH}$), 86.4 (C^5), 96.0 (C^2), 117.8 (CN), 128.0 (C^o , Ph-2), 128.5 (C^m , Ph-2), 128.6 (C^o , Ph-3), 128.7 (C^n , Ph-3), 129.1 (C^m , Ph-3), 130.0 (C^n , Ph-2), 136.7 (C^u , Ph-2), 136.9 (C^u , Ph-3), 165.3 (C^4). E -изомер: R_f 0.34 (гексан– Et_2O , 1:1), белые кристаллы, т.пл. 156–158°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45–1.49 м (1H, Cy), 1.77 уз.м (5H, Cy), 2.10 уз.м (3H, Cy), 2.56–2.64 м (1H, Cy), 3.80 с (1H, $=\text{CH}$), 6.06 с (1H, CH^2), 6.92 д (2H, H^u , Ph-3, J 7.3 Гц), 7.17 т (1H, H^u , Ph-3, J 7.3 Гц), 7.24–7.27 м (2H, H^u , Ph-3), 7.30 уз.м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.8, 21.9, 24.6, 31.7, 34.5 (5C, Cy), 55.8 ($=\text{CH}$), 87.2 (C^5), 94.6 (C^2), 119.9 (CN), 127.2 (C^o , Ph-3), 128.0 (C^o , Ph-2), 128.1 (C^n , Ph-3), 128.5 (C^m , Ph-2), 129.8 (C^m , Ph-3), 129.9 (C^n , Ph-2), 136.6 (C^u , Ph-2), 136.9 (C^u , Ph-3), 167.5 (C^4). Найдено, %: С 79.76; Н 6.62; N 8.59. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 79.97; Н 6.71; N 8.48.

2-[3-(3-Метоксифенил)-5,5-диметил-2-фенилоксазолидин-4-илиден]-ацетонитрил (3d). Выход 199 мг (62%), светло-желтое масло, Z/E , 9:1. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2196 о.с (CN), 1619 о.с ($\text{C}=\text{C}$). Z -изомер: R_f 0.18 (гексан– Et_2O , 1:1), светло-желтые кристаллы, т.пл. 130–134°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.57 с (3H, CH_3), 1.63 с (3H, CH_3), 3.62 с (3H, CH_3O), 3.80 с (1H, $=\text{CH}$), 5.93 с (1H,

H^2), 6.42 уз.м (1H, H^2 , Ph-3), 6.62 д (1H, H^6 , Ph-3, J 8.3 Гц), 6.81 д (1H, H^4 , Ph-3, J 8.3 Гц), 7.20 т (1H, H^5 , Ph-3, J 8.3 Гц), 7.33–7.35 м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.7 (CH_3), 27.4 (CH_3), 54.6 ($=\text{CH}$), 54.7 (MeO), 86.4 (C^5), 92.5 (C^2), 114.3 (C^2 , Ph-3), 114.4 (C^4 , Ph-3), 117.4 (CN), 128.2 (C^o , Ph-2), 128.5 (C^m , Ph-2), 130.0 (C^n , Ph-2), 130.3 (C^5 , Ph-3), 136.7 (C^u , Ph-2), 138.1 (C^1 , Ph-3), 159.9 (C^3 , Ph-3), 167.6 (C^4). E -изомер: R_f 0.28 (гексан– Et_2O , 1:1), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.73 с (3H, CH_3), 1.92 с (3H, CH_3), 3.65 с (3H, CH_3O), 3.90 с (1H, $=\text{CH}$), 6.04 с (1H, H^2), 6.42 уз.м (1H, H^2 , Ph-3), 6.57 д (1H, H^6 , Ph-3, J 8.4 Гц), 6.75 д (1H, H^4 , Ph-3, J 8.4 Гц), 7.20 т (1H, H^5 , Ph-3, J 8.3 Гц), 7.33 уз.м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.3 (CH_3), 26.4 (CH_3), 55.3 ($=\text{CH}$), 55.5 (CH_3O), 85.4 (C^5), 94.1 (C^2), 112.5 (C^2 , Ph-3), 113.5 (C^4 , Ph-3), 119.8 (CN), 127.9 (C^o , Ph-2), 128.5 (C^m , Ph-2), 130.0 (C^n , Ph-2), 130.5 (C^5 , Ph-3), 136.2 (C^u , Ph-2), 137.9 (C^1 , Ph-3), 160.4 (C^3 , Ph-3), 167.5 (C^4). Найдено, %: С 74.76; Н 6.49; N 8.69. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.98; Н 6.29; N 8.74.

2-{3-(3-Метоксифенил)-2-фенил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-4-илиден}ацетонитрил (3е). Выход 177 мг (49%), светло-желтое густое масло, Z/E , 4:1. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2196 о.с (CN), 1619 о.с ($\text{C}=\text{C}$). Z -изомер: R_f 0.18 (гексан– Et_2O , 1:1), светло-желтый порошок, т.пл. 127–130°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.27–1.33 м (1H, Cy), 1.44–1.52 м (1H, Cy), 1.66–1.72 м (5H, Cy), 2.09–2.17 м (3H, Cy), 3.64 с (3H, CH_3O), 3.79 с (1H, $=\text{CH}$), 5.94 с (1H, H^2), 6.39 уз.м (1H, H^2 , Ph-3), 6.59 д (1H, H^6 , Ph-3, J 8.3 Гц), 6.81 д (1H, H^4 , Ph-3, J 8.3 Гц), 7.19 т (1H, H^5 , Ph-3, J 8.3 Гц), 7.34–7.37 м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.8 (2C, Cy), 24.6, 31.7, 34.5 (3C, Cy), 55.3 ($=\text{CH}$), 55.9 (CH_3O), 87.2 (C^5), 94.5 (C^2), 112.9 (C^2 , Ph-3), 113.6 (C^4 , Ph-3), 117.7 (CN), 120.5 (C^6 , Ph-3), 128.0 (C^o , Ph-2), 128.5 (C^m , Ph-2), 129.9 (C^n , Ph-2), 130.5 (C^4 , Ph-3), 136.8 (C^u , Ph-2), 138.1 (C^1 , Ph-3), 160.5 (C^3 , Ph-3), 164.9 (C^4). E -изомер: R_f 0.32 (гексан– Et_2O , 1:1), бесцветное вязкое масло, твердеющее при хранении. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45–1.69 м (4H, Cy), 1.73 уз.м (5H, Cy), 1.91–1.98 (1H, Cy), 2.09–2.13 м (2H, Cy), 2.55–2.67 м (1H, Cy), 3.63 с (3H, CH_3O), 3.85 с (1H, $=\text{CH}$), 6.02 с (1H, H^2), 6.39 уз.м (1H, H^2 , Ph-3), 6.51 д (1H, H^6 , Ph-3, J 8.3 Гц), 6.71 д (1H, H^4 , Ph-3,

J 8.3 Гц), 7.16 т (1H, H⁵, Ph-3, *J* 8.3 Гц), 7.32 уз.м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.8 (2C, Cy), 25.0, 34.0, 36.1 (3C, Cy), 55.3 (=CH, CH₃O), 86.7 (C⁵), 96.1 (C²), 114.2 (C², Ph-3), 114.4 (C⁴, Ph-3), 119.1 (CN), 120.5 (C⁶, Ph-3), 128.0 (C^o, Ph-2), 128.5 (C^m, Ph-2), 130.0 (Cⁿ, Ph-2), 130.3 (C⁵, Ph-3), 137.0 (C^u, Ph-2), 138.0 (C¹, Ph-3), 160.0 (C³, Ph-3), 164.9 (C⁴). Найдено, %: C 76.72; H 6.82; N 8.01. C₂₃H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: C 76.64; H 6.71; N 7.77.

2-[5,5-Диметил-2-фенил-3-(4-этоксифенил)-оксазолидин-4-илиден]ацетонитрил (3f). Выход 193 мг (58%), бесцветный воск, *Z/E*, 9:1. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2194 о.с (CN), 1611 о.с (C=C). *Z*-изомер: *R*_f 0.17 (гексан–Et₂O, 1:1), бесцветные кристаллы, т.пл. 95–97°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.36 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.0 Гц), 1.56 с (3H, CH₃), 1.76 с (3H, CH₃), 3.68 с (1H, =CH), 3.93 к (2H, OCH₂, *J* 7.0 Гц), 5.88 с (1H, H²), 6.75 д (2H, H^{2,6}, Ph-3, *J* 8.9 Гц), 6.79 д (2H, H^{3,5}, Ph-3, *J* 8.9 Гц), 7.28–7.29 м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.7 (CH₃CH₂), 26.5 (CH₃), 27.2 (CH₃), 54.1 (=CH), 63.5 (OCH₂), 85.3 (C⁵), 89.8 (C²), 114.8 (C^{3,5}, Ph-3), 117.4 (CN), 128.0 (C^{2,6}, Ph-3), 129.1 (C^{o,m}, Ph-2), 129.7 (C¹, Ph-3), 135.9 (C^u, Ph-2), 160.0 (C⁴, Ph-2), 165.9 (C⁴). *E*-изомер: *R*_f 0.26 (гексан–Et₂O, 1:1), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.36 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.0 Гц), 1.74 с (3H, CH₃), 1.93 с (3H, CH₃), 3.69 с (1H, =CH), 3.93 к (2H, OCH₂, *J* 7.0 Гц), 5.96 с (1H, H²), 6.77 д (2H, H^{2,6}, Ph-3, *J* 8.9 Гц), 6.82 д (2H, H^{3,5}, Ph-3, *J* 8.9 Гц), 7.30 уз.м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.7 (CH₃CH₂), 24.5 (CH₃), 26.5 (CH₃), 55.0 (=CH), 63.7 (OCH₂), 85.3 (C⁵), 94.5 (C²), 115.6 (C^{3,5}, Ph-3), 120.0 (CN), 127.9 (C^{2,6}, Ph-3), 128.6 (C^{o,m}, Ph-2), 129.7 (C¹, Ph-3), 136.6 (C^u, Ph-2), 158.5 (C⁴, Ph-2), 168.8 (C⁴). Найдено, %: C 75.76; H 6.49; N 8.09. C₂₁H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: C 75.42; H 6.63; N 8.38.

2-[5,5-Диметил-3-фенил-2-(2-фуран-2-ил)]-оксазолидин-4-илиденацетонитрил (3g). Выход 210 мг (65%), светло-желтый воск, *Z/E*, 9:1. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2196 о.с (CN), 1619 о.с (C=C). *Z*-изомер: *R*_f 0.16 (гексан–Et₂O, 1:1), бесцветные кристаллы, т.пл. 83–85°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.39 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.0 Гц), 1.57 с (3H, CH₃), 1.65 с (3H, CH₃), 3.75 с (1H, =CH), 4.00 к (2H, OCH₂, *J* 7.0 Гц), 6.03 с (1H, H²), 6.32 д.д (1H, H⁴_{furyl},

J 3.2, 1.8 Гц), 6.37 д.д (1H, H³_{furyl}, *J* 3.2, 0.7 Гц), 6.84 д (2H, H^{2,6}, Ph-3, *J* 8.7 Гц), 6.98 д (2H, H^{3,5}, Ph-3, *J* 8.7 Гц), 7.48 уш.с (1H, H⁵_{furyl}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.7 (CH₃CH₂), 26.9 (CH₃), 27.5 (CH₃), 54.1 (=CH), 63.6 (OCH₂), 85.5 (C⁵), 89.6 (C²), 110.5 (C⁴_{furyl}), 112.1 (C³_{furyl}), 114.9 (C^{3,5}, Ph-3), 117.6 (CN), 128.7 (C¹, Ph), 129.4 (C^{2,6}, Ph), 144.0 (C⁵_{furyl}), 149.2 (C²_{furyl}), 159.2 (C⁴, Ph), 165.1 (C⁴). *E*-изомер: *R*_f 0.32 (гексан–Et₂O, 1:1), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.39 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.0 Гц), 1.77 с (3H, CH₃), 1.92 с (3H, CH₃), 3.80 с (1H, =CH), 3.97 к (2H, OCH₂, *J* 7.0 Гц), 6.07 с (1H, H²), 6.32 д.д (1H, H⁴_{furyl}, *J* 3.2, 1.8 Гц), 6.37 д.д (1H, H³_{furyl}, *J* 3.2, 0.7 Гц), 6.65 д (2H, H^{2,6}, Ph-3, *J* 8.7 Гц), 6.76 д (2H, H^{3,5}, Ph-3, *J* 8.7 Гц), 7.45 уш.с (1H, H⁵_{furyl}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.7 (CH₃CH₂), 25.4 (CH₃), 26.4 (CH₃), 54.9 (=CH), 63.7 (OCH₂), 85.8 (C⁵), 88.3 (C²), 110.5 (C⁴_{furyl}), 111.9 (C³_{furyl}), 115.6 (C^{3,5}, Ph-3), 119.9 (CN), 128.4 (C^{2,6}, Ph), 128.5 (C¹, Ph), 143.9 (C⁵_{furyl}), 149.3 (C²_{furyl}), 158.8 (C⁴, Ph), 167.7 (C⁴). Найдено, %: C 70.56; H 6.32; N 8.59. C₁₉H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: C 70.35; H 6.21; N 8.64.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получена новая фундаментальная информация о реакционной способности оснований Шиффа и доступных третичных электронодефицитных пропаргиловых спиртов. Осуществлен прямой некаталитический синтез функционализированных 1,3-оксазолидинов. Реакции протекают через внутримолекулярную циклизацию диполей, образующихся в результате нуклеофильной атаки иминного атома азота на электронодефицитную тройную связь. Введение в оксазолидиновый цикл экзоциклической акрилонитрильной группы повышает потенциал синтезированных соединений как прекурсоров лекарственных препаратов и средств для сельского хозяйства.

БЛАГОДАРНОСТИ

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУН Иркутский

институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН
(Регистрационный номер: 121021000199-6).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Опарина Людмила Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1286-2866>

Грищенко Людмила Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5951-6376>

Колыванов Никита Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2548-123X>

Ушаков Игорь Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0176-1699>

Трофимов Борис Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0430-3215>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schiff H. *Lieb. Ann.* **1864**, 131, 118–119. doi 10.1002/jlac.18641310113
- Kajal A., Bala S., Kamboj S., Sharma N., Saini V. *J. Catalysts.* **2013**, 2013, 893512. doi 10.1155/2013/893512
- Jarrahpour A., Khalili D., De Clercq E., Salmi C., Brunel J.M. *Molecules.* **2007**, 12, 1720–1730. doi 10.3390/12081720
- Yu B., Zheng Y.-C., Shi X.-J., Qi P.-P., Liu H.-M. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2016**, 16, 1315–1324. doi 10.2174/1871520615666151102093825
- Timur M., Nur Y., Sikar H. *J. Appl. Polymer Sci.* **2019**, 136, 47908. doi 10.1002/app.47908
- Nashaan F.A., Al-Rawi M.S. *Chem. Methodologies.* **2023**, 7, 106–111. doi 10.22034/chemm.2023.362512.1610
- Li G., Fronczek F.R., Antilla J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12216–12217. doi 10.1021/ja8033334
- Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Kazantseva T.I., Verkhoturova S.I., Zinchenko S.V., Kolyvanov N.A., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2020**, 52, 1531–1540. doi 10.1055/s-0039-1691599
- Arbuzova S.N., Verkhoturova S.I., Zinchenko S.V., Kolyvanov N.A., Chernysheva N.A., Bishimbaeva G.K., Trofimov B.A. *ChemistrySelect.* **2022**, 7, e202202757. doi 10.1002/slct.202202757
- Egorov I.N., Santra S., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Majee A., Ranu B.C., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4293–4324. doi 10.1002/adsc.202000548
- Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4845–4849. doi 10.1002/ejoc.201800850
- Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Demyanov Y.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5875–5881. doi 10.1002/ejoc.201900932
- Tarasenko E.A., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun.* **2016**, 26, 477–479. doi 10.1016/j.mencom.2016.11.005
- Поваров Л.С., Михайлов Б.М. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1963**, 12, 1353. [Povarov L.S., Mikhailov B.M. *Russ. Chem. Bull.* **1963**, 12, 1229.] doi 10.1007/BF00847790
- Простаков Н.С., Гайворонская Л.А., Захаров В.Ф., Кузнецов В.В., Дас С.К., Алиев А.Э. *ХТС.* **1984**, 366–371. [Prostakov N.S., Gaivoronskaya L.A., Zakharov V.F., Kuznetsov V.V., Das S.K., Aliev A.É. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, 20, 295–300.] doi 10.1007/BF00515643
- Murphy S.T., Taylor W.C., Vadasz A. *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 1215–1225. doi 10.1071/CH9821215
- Barluenga J., Lopez Ortiz F., Palcacions F., Gotor V. *Synth. Commun.* **1983**, 13, 411–417. doi 10.1080/00397918308066997
- Trofimov B.A., Belyaeva K.V. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 151991. doi 10.1016/j.tetlet.2020.151991
- Трофимов Б.А., Шемякина О.А., Степанов А.В., Волостных О.Г., Малькина А.Г. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 1859–1861. [Trofimov B.A., Shemyakina O.A., Stepanov A.V., Volostnykh O.G., Mal'kina A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1893–1895.] doi 10.1134/S1070428017120211
- Oparina L.A., Shabalin D.A., Mal'kina A.G., Kolyvanov N.A., Grishchenko L.A., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4181–4191. doi 10.1002/ejoc.202000582
- Опарина Л.А., Шабалин Д.А., Колыванов Н.А., Ушаков И.А., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1833–1835. [Oparina L.A., Shabalin D.A., Kolyvanov N.A., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1848–1850.] doi 10.1134/S1070428018120217
- Oparina L.A., Kolyvanov N.A., Ushakov I.A., Mal'kina A.G., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2019**, 51, 1445–1454. doi 10.1055/s-0037-1610319
- Selvam T.P., Kumar P.V., Ramu P., Kumar A.S. *Der Pharma Chem.* **2010**, 2, 60–66.
- Maji B., Mayr H.Z. *Naturforschung B.* **2013**, 68, 693–699. doi 10.5560/znb.2013-3085
- Скворцов Ю.М., Малькина А.Г., Трофимов Б.А. *ХТС.* **1983**, 996. [Skvortsov Y.M., Mal'kina A.G.,

- Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 806.] doi 10.1007/BF00506117
26. Dickstein J.I., Miller S.I. *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond. Part 2*. Ed. S. Patai. New York: Wiley, **1978**.
27. Texier-Boullet F. *Synthesis*. **1985**, 679–681. doi 10.1055/s-1985-31308
28. Landor S.R., Demetriou B., Grzeskowiak R., Pavey D. *J. Organometal. Chem.* **1975**, 93, 129–137. doi 10.1016/S0022-328X(00)94152-4

Catalyst-free Reactions of Schiff Bases with Cyanopropargyl Alcohols: Synthesis of Functionalized 1,3-Oxazolidines

L. A. Oparina, L. A. Grishchenko, N. A. Kolyvanov, I. A. Ushakov, and B. A. Trofimov*

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

Received December 8, 2022; revised December 20, 2022; accepted December 23, 2022

Schiff bases react with cyanopropargylic alcohols (80°C, 10–12 h) in the absence of catalysts and solvents to afford functionalized 1,3-oxazolidines in up to 82% yield. The reaction proceeds through a cascade of transformations including the formation of a 1,3-dipolar intermediate via the addition of a neutral *N*-nucleophile to the activated triple bond, the proton transfer from the hydroxyl group to the carbanionic center of the intermediate, and the intramolecular attack of the carbonyl carbon of the Schiff base by the *O*-centered anion to close 1,3-oxazolidine cycle.

Keywords: Schiff bases, *N*-nucleophiles, electron-deficient tertiary propargyl alcohols, 1,3-dipoles, 1,3-oxazolidines

СИНТЕЗ 1-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)ПРОПАН-1,2-ДИАМИНА И ХИРАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ НА ЕГО ОСНОВЕ¹

© 2023 г. П. А. Манькова*, А. Н. Резников, В. А. Ширяев,
И. М. Ткаченко, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: orgchem@samgtu.ru

Поступила в редакцию 02.06.2022 г.
После доработки 12.06.2022 г.
Принята к публикации 14.06.2022 г.

Из *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-метилазиридина получен рацемический 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамин, и проведена его раскristаллизация L-яблочной кислотой. Для выделенного (1*S*,2*R*)-изомера осуществлена дериватизация бензилом, и с помощью ВЭЖХ определен энантиомерный избыток полученного (2*S*,3*R*)-2-(адамантан-1-ил)-3-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидропиразина. Реакцией (1*S*,2*R*)-диамина с сероуглеродом синтезирован (4*S*,5*R*)-4-(адамантан-1-ил)-5-метилимидазолидин-2-тион, методом РСА установлена его абсолютная конфигурация. На основе рацемического и хирального (1*S*,2*R*)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диаминов синтезированы лиганды, каталитическая активность комплексов которых изучена на модельных реакциях эпоксидирования, Михаэля и Анри. Для последней отмечена энантиодивергенция при использовании лигандов схожего строения.

Ключевые слова: вицинальные диамины, адамантан, раскristаллизация, хиральность, лиганды

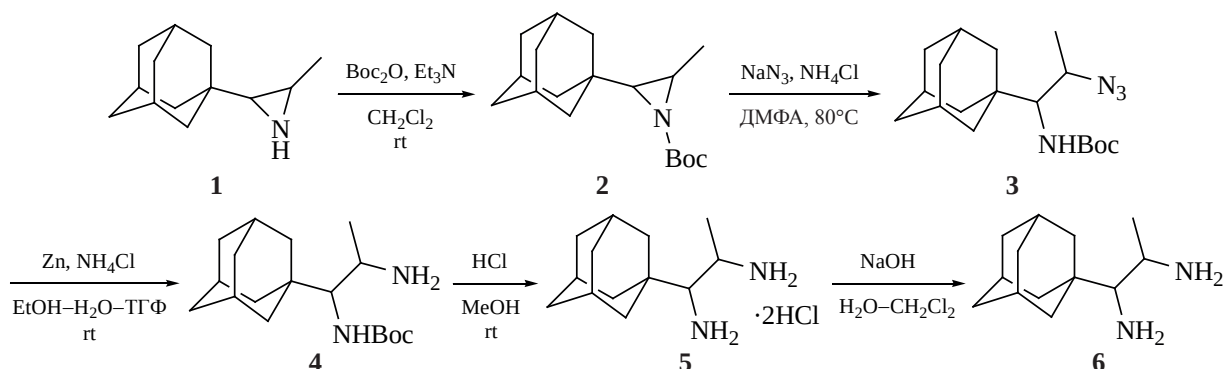
DOI: 10.31857/S0514749223030059, **EDN:** SRKIBN

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие две аминогруппы при соседних атомах углерода, интересны с точки зрения изучения их химических свойств и областей применения. Фрагмент 1,2-диамина обнаружен во многих важных молекулах, проявляющих антиаритмическое, противосудорожное, противоопухолевое действие [1]. Вицинальные диамины используются как прекурсоры в синтезе гетероциклических систем [2–4], а также как реагенты для разделения рацематов [5, 6]. В последнее время использование вицинальных диаминов и их производных в качестве хиральных лигандов в металлокомплексном катализе значительно расширилось [7–13]. Это связано со стабильностью вициналь-

ных диаминов и их способностью образовывать устойчивые хелатные комплексы между металлом и лигандом. Исходными лигандами для получения большинства катализаторов служат довольно доступные C₂-симметричные диамины. Например, изучена активность катализаторов на основе наиболее доступных 1,2-дифенилэтан-1,2-диаминов и циклогексан-1,2-диаминов с Cu(II), Fe(II), Zn(II), Co(II), Ni(II) [14–18]. Исследование несимметричных вицинальных диаминов встречается реже из-за малой доступности и сложности синтеза таких соединений. Особый интерес представляет получение вицинальных диаминов, содержащих адамантильный заместитель, который повышает степень липофильности и конформационную жесткость, однако данное направление изучено относительно слабо [19–21].

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1. Получение 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина (**6**) из *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-метилазиридина (**1**)


Ранее нами было рассмотрено получение (1*S*)-1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамина и лигандов на его основе для асимметрического синтеза [22]. Результаты исследования показали, что для хиральной индукции необходимо синтезировать и изучить каталитическую активность новых лигандов, содержащих заместители при обоих связанных с NH_2 -группами атомах углерода. В связи с этим целью нашей работы является синтез 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина и хиральных лигандов на его основе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

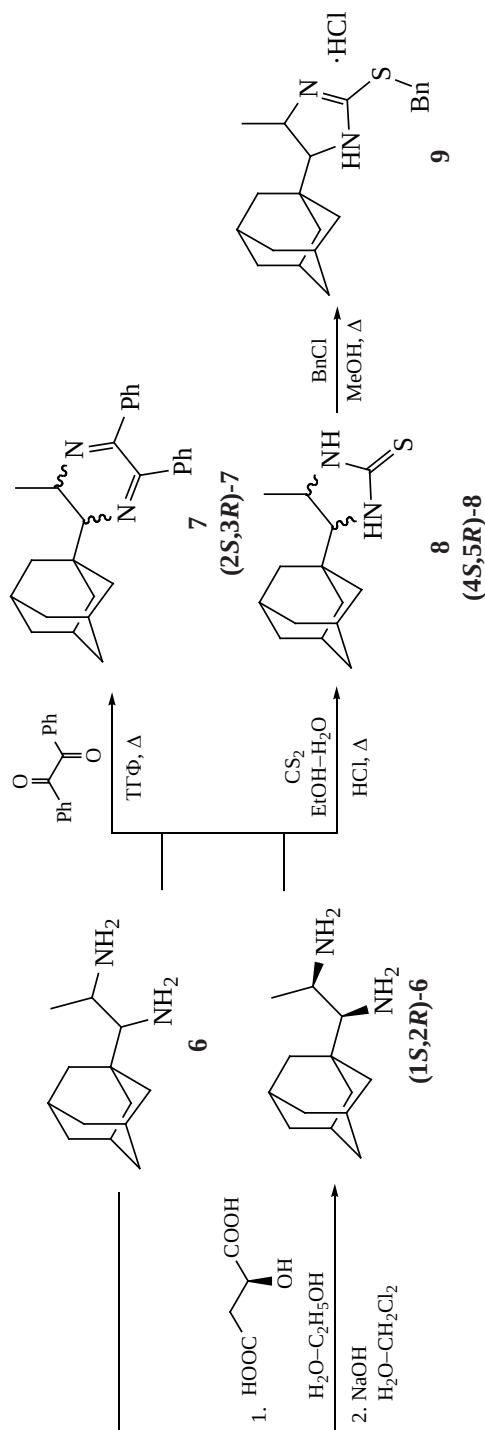
В качестве исходного соединения для получения 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина (**6**) был выбран *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-метилазиридин (**1**), полученный по литературной методике [23] (схема 1). На первом этапе проводили реакцию азиридина **1** с ди-*трет*-бутилдикарбонатом (Boc_2O) в присутствии триэтиламина. *N*-Замещенный азиридин **2** раскрывали азидом натрия в присутствии хлорида аммония с образованием азиδοкарбамата **3**. Восстановление азидогруппы в **3** осуществляли цинком и хлоридом аммония в смеси этанол–вода–ТГФ. Снятие Boc -защиты в аминокарбамате **4** проводили 36%-ной соляной кислотой в метаноле в объемном соотношении 3:7 с получением дигидрохлорида 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина (**5**). Описанные в дальнейшем реакции проводились с полученным из него свободным основанием **6**.

При раскрытии *транс*-азиридина **2** азидом натрия атака нуклеофила происходит региоселективно только со стороны метильной группы. В спектре ЯМР ^1H азида **3** сигнал протона при ато-

ме азота NHBoc -группы проявляется в области 4.49 м.д. в виде дублета, 3J 10.8 Гц. Сигнал протона при атоме углерода, связанном с NHBoc , наблюдается в области 3.48 м.д. в виде дублета дублетов, 3J 4.0 и 10.8 Гц; первая вицинальная КССВ свидетельствует об *эритро*-форме азида **3**, вторая КССВ подтверждает расположение NHBoc -заместителя при атоме углерода, расположенном рядом с адамантильным каркасом. Раскрытие *транс*-азиридина **2** протекает со стерически более доступной стороны с образованием ожидаемого *эритро*-изомера **3**, что соответствует стереохимическим закономерностям раскрытия *транс*-2,3-дизамещенных азиридинов [24, 25].

Для разделения *эритро*-изомеров диамина **6** на индивидуальные стереоизомеры применяли метод раскristаллизации. В качестве расщепляющего реагента использовали *L*-винная, (*R*)-миндальная, *L*-яблочная кислоты, однако положительный результат был получен только с помощью последней путем кристаллизации малатной соли диамина **6** в смеси вода–этанол. Выход диамина (**1*S*,2*R***)-**6** составил 37% на исходный **6**. Для оценки энантиомерного состава полученного (**1*S*,2*R***)-**6** были синтезированы гетероциклические производные на основе рацемического **6** и энантимерно обогащенного (**1*S*,2*R***)-**6** (схема 2). В реакции с сероуглеродом выделяли имидазолидин-2-тион **8**, который с бензилхлоридом образовывал изотиуроневую соль **9**. Взаимодействие диамина с бензилом привело к 2,3-дигидропиразину **7**. Оптическая чистота (**1*S*,2*R***)-**6** определялась с помощью нормально-фазовой (НФ) ВЭЖХ производного **7**. Было установлено, что 2,3-дигидропиразин **7** подходит для анализа на ВЭЖХ в связи с удобным

Схема 2. Получение (1*S*,2*R*)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина [(1*S*,2*R*)-6] и гетероциклических соединений на основе диаминов 6 и (1*S*,2*R*)-6



способом его получения и хорошей растворимостью в исследуемой смеси растворителей (гексан-изопропанол, 3%) (рис. 1). Методом ВЭЖХ установлен энантиомерный избыток (2*S*,3*R*)-2-(адамантан-1-ил)-3-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидропиразина [(2*S*,3*R*)-7], равный 94% (рис. 2). Удалось однозначно установить абсолютную (1*S*,2*R*)-конфигурацию диамина (1*S*,2*R*)-6 методом PCA, анализируя циклическую тиомочевину (4*S*,5*R*)-8 [26] (рис. 3).

В реакциях асимметрического синтеза используются азотсодержащие лиганды различной структуры: незамещенные по атому азота вицинальные диамины [27, 28], их *N,N'*-дизамещенные аналоги, в частности *N,N'*-дибензилные [29, 30], а также соединения иминового [31] и саленового типа [32–34]. В нашей работе синтезирован ряд лигандов схожего строения и получены комплексы металлов с целью изучения их каталитической активности (схема 3). В реакции с бензальдегидом был выделен *N,N'*-дизамещенный имин [(1*S*,2*R*)-10]. При последующем восстановлении (1*S*,2*R*)-10 боргидридом натрия был получен 1-(адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилпропан-1,2-диамин, выделенный в виде дигидрохлорида (1*S*,2*R*)-11. Взаимодействием 3,5-ди(*трет*-бутил)салицилового альдегида и диамина (1*S*,2*R*)-6 синтезирован диимин саленового типа (1*S*,2*R*)-13.

Производные *цис*-вицинальных диаминов ранее исследовались в качестве лигандов в асимметрических реакциях окисления алкенов, восстановления кетиминов, Манниха, альдольной конденсации [35–38]. Полученные нами соединения (1*S*,2*R*)-6, (1*S*,2*R*)-10 и (1*S*,2*R*)-12 были испытаны в качестве хиральных индукторов в реакции Анри в присутствии моногидрата ацетата меди(II) (схема 4). В реакции бензальдегида (16) и нитрометана (17) получен 2-нитро-1-фенилэтанол-1 (18) при использовании 5 мол % соли Cu(II) , 5 мол % лигандов (1*S*,2*R*)-6, (1*S*,2*R*)-10 или (1*S*,2*R*)-12, а также 5 мол % диизопропилэтиламина. Анализ продуктов реакции с помощью НФ ВЭЖХ показал, что незамещенный диаминовый лиганд (1*S*,2*R*)-6 способствует энантиомерному обогащению реакционной смеси (*S*)-изомером соединения 18 (*ee* 28%), а дииминовый лиганд (1*S*,2*R*)-10 приводит к преимущественному образованию (*R*)-

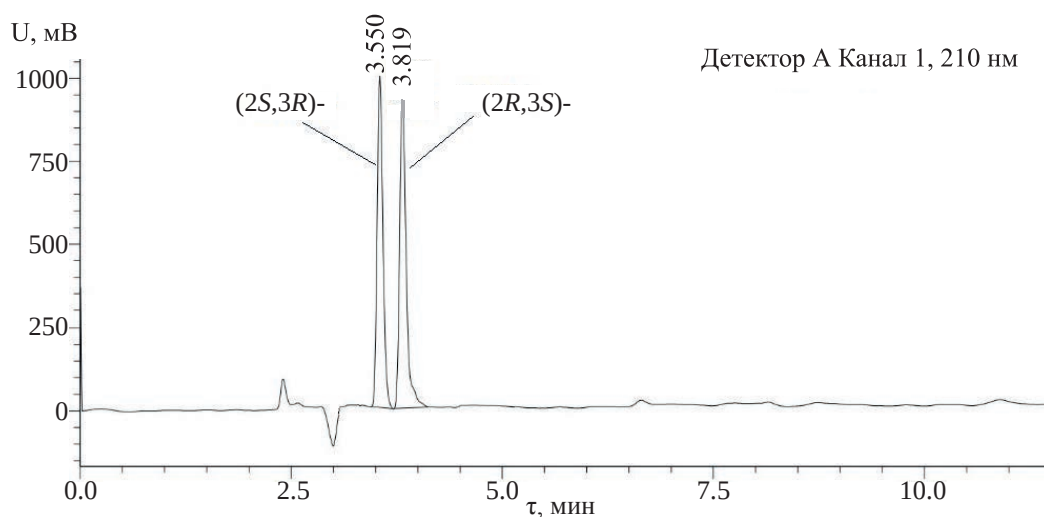


Рис. 1. Хроматограмма рацемического 2-(адамантан-1-ил)-3-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидропиразина (**7**)

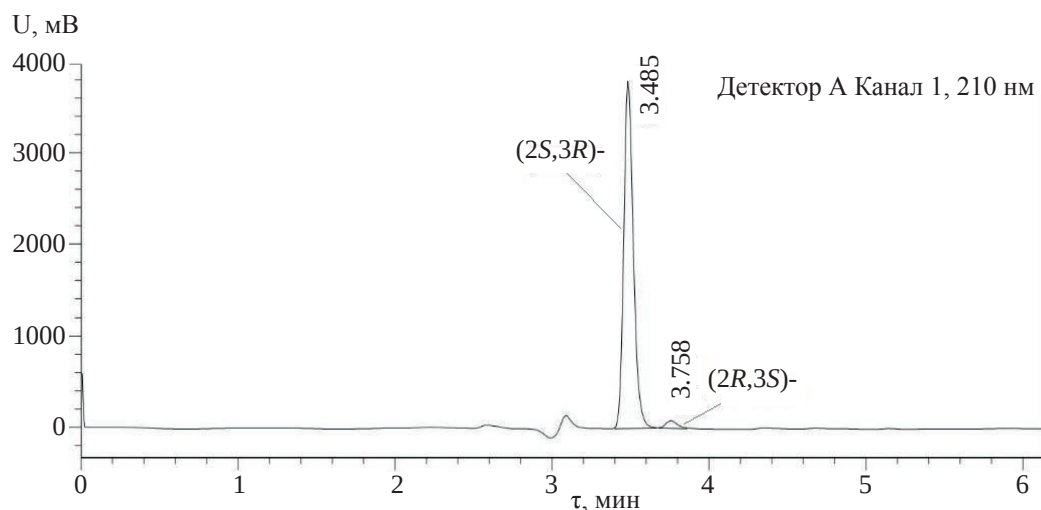


Рис. 2. Хроматограмма (2S,3R)-2-(адамантан-1-ил)-3-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидропиразина [(2S,3R)-**7**]

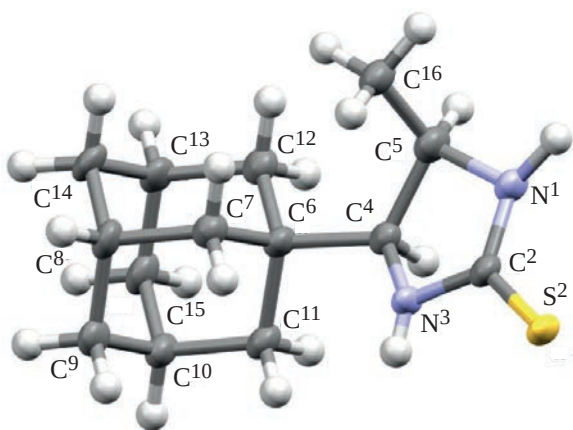


Рис.3. Молекулярная структура (4S,5R)-4-(адамантан-1-ил)-5-метилимидазолидин-2-тиона [(4S,5R)-**8**] (CCDC 2164846) [26]

изомера нитроспирта **18** (*ee* 52%). В присутствии дибензиламинопроизводного (**1S,2R**)-**12** продукт **18** выделен в виде рацемической смеси (см. таблицу). Различная конфигурация продуктов **18** в реакции Анри при использовании лигандов (**1S,2R**)-**6** и (**1S,2R**)-**10** свидетельствует о энантиодивергентном эффекте [39].

Используемый в реакции Михаэля комплекс **15**, полученный взаимодействием безводного бромида никеля (II) с диамином **12** (схема 3), не продемонстрировал каталитической активности: в реакции диэтилмалоната с β-нитростиролом в присутствии 2 мол % комплекса **15** не обнаружено продукта присоединения. Окисление стирола перекисью водорода в присутствии комплекса (**1S,2R**)-**14**

Схема 3. Получение лигандов и комплексов металлов на основе (1*S*,2*R*)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина [(1*S*,2*R*)-6] и его рацемического *N,N'*-дибензильного производного 12

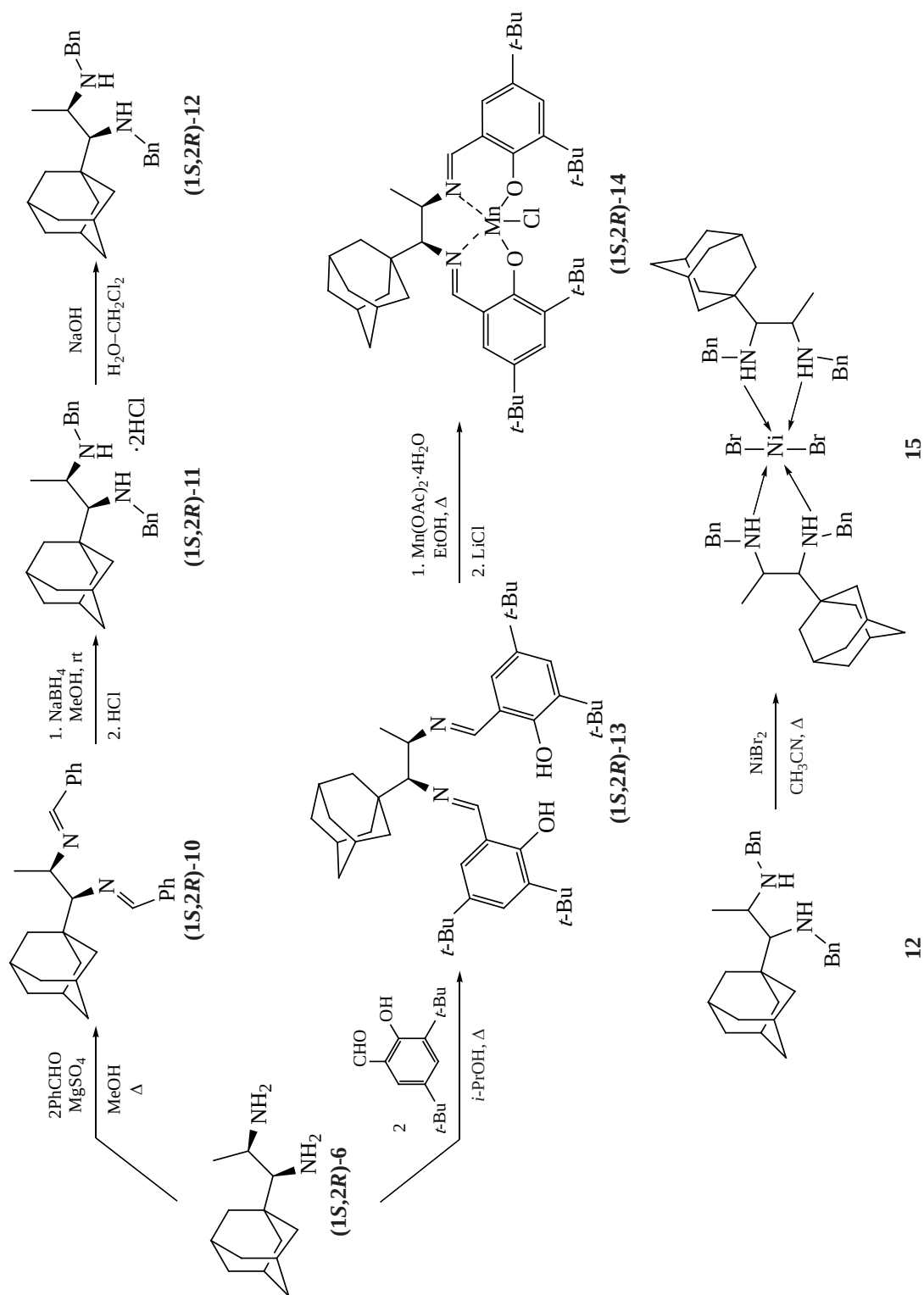
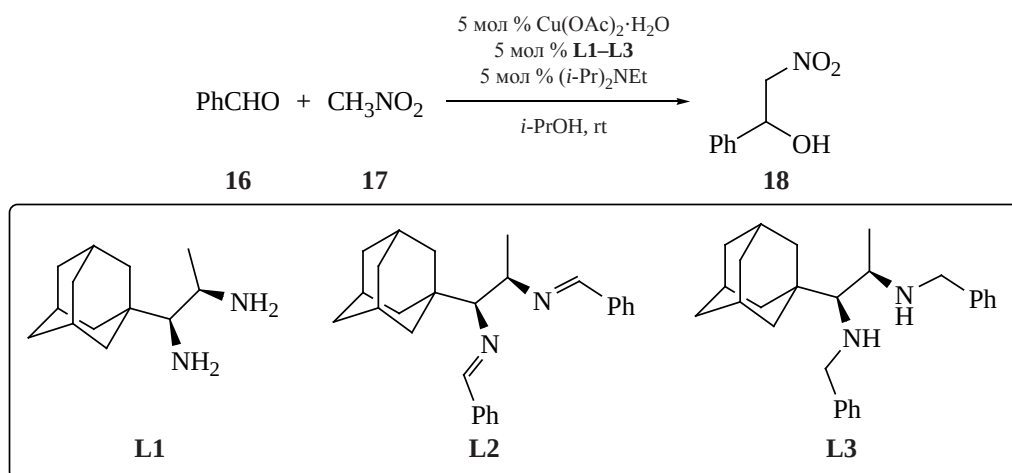


Схема 4. Модельная реакция Анри



(2 мол %), выделенного после реакции лиганда (**1S,2R**)-**13** с тетрагидратом ацетата марганца(II) и хлоридом лития (схема 3), в отличие от полученных в [22] результатов, не приводит к ожидаемому эпoxide.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на ИК спектрометре Shimadzu IR Affinity-1. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX 400 (400 и 100 МГц соответственно). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Угол вращения измеряли на приборе Rudolph Research Analytical (Autopol V Plus Automatic Polarimeter) на длине волны 589 нм в кювете длиной 10 см при температуре 25°C. Энантиомерный состав определен методом нормально-фазовой ВЭЖХ на приборе Shimadzu Prominence с использованием колонки ChiralPAK AD-3 в условиях гексан–изопропанол (3%); скорость потока 1.2 мл/мин, температура колонки 30°C. Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Bruker D8 QUEST в ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН.

трет-Бутил 2-(адамантан-1-ил)-3-метилазиридин-1-карбоксилат (2). К раствору 1 г (5 ммоль) *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-метилазиридина (**1**) в 30 мл хлористого метилена прибавляли при перемешивании 0.73 мл (0.53 г, 5 ммоль) триэтиламина, 1.2 мл (1.14 г, 5 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната. Раствор перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь промывали водой (2×30 мл), насыщ. раствором соли (2×30 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). Выход 1.32 г (94%), бесцветная маслянистая жидкость. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2900, 2846, 1707, 1452, 1363, 1311, 1145, 993. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.21 д (3H, CH_3 , 3J 5.6 Гц), 1.44 с (9H, 3 CH_3), 1.48–1.50 м (6H, 6 CH_{Ad}), 1.59–1.69 м (6H, 6 CH_{Ad}), 1.77 д (1H, CH, 3J 3.6 Гц), 1.94 с (3H, 3 CH_{Ad}), 2.40–2.46 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.0 (CH_3), 28.1 (3 CH_{Ad}), 28.2 (3 CH_3), 32.0 (C_{Ad}), 35.0 (CH), 37.0 (3 $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 39.4 (3 $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 53.9 (CH), 80.6 (C–O), 161.5 (C=O). Найдено, %: C 74.18; H 10.03; N 4.81. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 74.11; H 10.09; N 4.77.

трет-Бутил[1-(адамантан-1-ил)-2-азидопронил]карбамат (3). К раствору 11.75 г (44 ммоль)

Асимметрическое присоединение нитрометана **17** к бензальдегиду **16** в присутствии лигандов **L1–L3**

Лиганд	Выход 18 , %	Конфигурация	ee, %
L1	61	(S)	28
L2	37	(R)	52
L3	45	—	0

трет-бутил 2-(адамантан-1-ил)-3-метилазиридин-1-карбоксилата (**2**) в 180 мл ДМФА прибавляли при перемешивании 11.44 г (0.176 моль) азида натрия и 9.42 г (0.176 моль) хлорида аммония. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 80°C в атмосфере аргона, выливали в 650 мл воды, экстрагировали этилацетатом (5×40 мл), сушили Na₂SO₄, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Выход 9.69 (71%), бесцветные кристаллы, т.пл. 122–124°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3377, 2897, 2845, 2081, 1685, 1517, 1448, 1321, 1236, 1149. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.25 д (3H, CH₃, ³J 6.8 Гц), 1.44 с (9H, 3CH₃), 1.47–1.67 м (12H, 12CH_{Ad}), 1.97 с (3H, 3CH_{Ad}), 3.48 д.д (1H, CH, ³J 4.0, 10.8 Гц), 3.55–3.58 м (1H, CH), 4.49 д (1H, NH, ³J 10.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.9 (CH₃), 28.3 (3CH_{Ad}), 28.5 (3CH₃), 36.5 (C_{Ad}), 36.8 (3CH_{2Ad}), 39.1 (3CH_{2Ad}), 56.0 (CH), 62.2 (CH), 79.5 (C–O), 156.0 (C=O). Найдено, %: C 64.64; H 9.04; N 16.75. C₁₈H₃₀N₄O₂. Вычислено, %: C 64.58; H 9.10; N 16.77.

трет-Бутил (1-(адамантан-1-ил)-2-аминопропил)карбамат (**4**). К раствору 12.36 г (40 ммоль) *трет*-бутил (1-(адамантан-1-ил)-2-азидопропил)карбамата (**3**) в смеси 90 мл этанола, 30 мл воды и 30 мл ТГФ при 10°C прибавляли при перемешивании 4.9 г (91.6 ммоль) хлорида аммония и 3.37 г (51.8 ммоль) цинка. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре, упаривали этанол и ТГФ, к остатку добавляли 40 мл этилацетата и прикапывали насыщ. раствор аммиака до полного растворения осадка. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×7 мл), суммарные органические вытяжки сушили Na₂SO₄, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ–петролейный эфир. Выход 6.8 г (61%), бесцветные кристаллы, т.пл. 151–152°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3192, 2902, 2846, 1685, 1548, 1448, 1363, 1246, 1170. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м.д.: 0.90 д (3H, CH₃, ³J 6.4 Гц), 1.34 с (9H, 3CH₃), 1.39–1.60 м (12H, 12CH_{Ad}), 1.86 с (3H, 3CH_{Ad}), 3.06–3.12 м (2H, 2CH), 3.94 уш.с (2H, NH₂), 6.45 д (1H, NH, ³J 10.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м.д.: 20.2 (CH₃), 28.3 (3CH_{Ad}), 28.8 (3CH₃), 36.6 (C_{Ad}), 37.0 (3CH_{2Ad}), 39.2 (3CH_{2Ad}), 46.2 (CH), 64.8 (CH), 77.9 (C–O), 157.3 (C=O).

Найдено, %: C 70.09; H 10.46; N 9.08. C₁₈H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: C 70.15; H 10.41; N 9.11.

1-(Адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамин дигидрохлорид (5). К раствору 8.86 г (31.2 ммоль) *трет*-бутил [1-(адамантан-1-ил)-2-аминопропил]-карбамата (**4**) в 70 мл метанола при 10°C добавляли 30 мл 36%-ной соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре, упаривали досуха, твердый остаток растворяли в минимальном количестве теплого этанола, при комнатной температуре добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 7.16 г (90%), бесцветные кристаллы, т.пл. 225–245°C с разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435, 2904, 2850, 2684, 1598, 1543, 1510, 1448, 1159, 1051. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м.д.: 1.30 д (3H, CH₃, ³J 6.8 Гц), 1.45–1.67 м (12H, 12CH_{Ad}), 1.92 с (3H, 3CH_{Ad}), 3.06 уш.с (1H, CH), 3.69 уш.с (1H, CH), 8.57 с (3H, NH₂·HCl), 8.70 с (3H, NH₂·HCl). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м.д.: 15.1 (CH₃), 27.9 (3CH_{Ad}), 35.5 (C_{Ad}), 36.3 (3CH_{2Ad}), 38.1 (3CH_{2Ad}), 44.9 (CH), 61.6 (CH). Найдено, %: C 55.51; H 9.32; N 9.96. C₁₃H₂₆Cl₂N₂. Вычислено, %: C 55.59; H 9.25; N 9.93.

1-(Адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамин (6). К раствору 1.2 г (4.3 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина дигидрохлорида (**5**) в 40 мл воды и 15 мл хлористого метилена прибавляли при перемешивании 0.68 г (17.1 ммоль) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали 15 мин, отделяли органический слой, водный слой экстрагировали хлористым метиленом (4×5 мл), суммарные органические вытяжки сушили Na₂SO₄, растворитель отгоняли в вакууме. Выход 0.77 г (86%), бесцветная маслянистая жидкость. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3350, 2897, 2845, 1591, 1446, 1363, 1344, 1099, 813.

(1S,2R)-1-(Адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамин [(1S,2R)-6]. Смесь 2.1 г (10 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина (**6**) и 3.09 г (20 ммоль) L-яблочной кислоты кипятили в 15 мл воды 15 мин, охлаждали до комнатной температуры, добавляли 15 мл этанола, оставляли при 5°C на 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход малатной соли 1.81 г, бесцветные кристаллы, $[\alpha]_D^{25}$ –1.9° (с 1.0, H₂O). К раствору 1.81 г соли диамина и L-яблочной кислоты в 50 мл воды и 15 мл хлористого метилена прибавляли при перемешивании

0.4 г гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали 15 мин, отделяли органический слой, водный слой экстрагировали хлористым метилом (4×5 мл), суммарные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Выход 0.78 г (37%), бесцветная маслянистая жидкость, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +13.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3).

2-(Адамантан-1-ил)-3-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидропиразин (7). Раствор 70 мг (0.34 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина (6) и 70 мг (0.33 ммоль) 1,2-дифенилэтан-1,2-диона в 5 мл этанола нагревали при кипении 6 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход 80 мг (63%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 122–125°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3066, 3022, 2904, 2845, 1550, 1442, 1024, 1002, 765, 686, 584, 569. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.99 с (3H, CH_3), 1.74–2.03 м (12H, 12CH_{Ad}), 2.13 с (3H, 3CH_{Ad}), 2.83–2.86 м (1H, CH), 4.40–4.44 м (1H, CH), 7.21–7.29 м (6H_{аром}), 7.37–7.39 м (2H_{аром}), 7.41–7.45 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.4 (CH_3), 28.7 (3CH_{Ad}), 35.9 (C_{Ad}), 37.3 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 39.9 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 51.3 (CH), 68.0 (CH), 127.9 (2CH_{аром}), 128.0 (2CH_{аром}), 128.1 (4CH_{аром}), 129.2 (CH_{аром}), 129.5 (CH_{аром}), 137.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 158.1 ($\text{C}=\text{N}$), 158.9 ($\text{C}=\text{N}$). Найдено, %: C 84.77; H 7.90; N 7.33. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 84.83; H 7.87; N 7.30.

(2S,3R)-2-(Адамантан-1-ил)-3-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидропиразин [(2S,3R)-7] получен по аналогичной методике из 0.05 г (0.24 ммоль) (1S,2R)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина [(1S,2R)-6], выход 0.05 г (56%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 145–147°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +63.4^\circ$ (c 0.25, CHCl_3).

4-(Адамантан-1-ил)-5-метилимидазолидин-2-тион (8). Раствор 0.2 г (0.96 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина (6) и 0.064 мл (0.08 г, 1 ммоль) сероуглерода в смеси 8 мл этанола и 2 мл воды нагревали при кипении 3 ч. К реакционной смеси добавляли 3 капли 36%-ной соляной кислоты и кипятили еще 6 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (хлороформ–ацетон, 5:1). Выход 0.15 г (64%), бесцветные кристаллы, т.пл. > 290°C с разл. Анализ ВЭЖХ: t_{r} 3.550 мин [(4S,5R)-8, 50%], t_{r} 3.819 мин [(4R,5S)-8, 50%]. ИК спектр, ν , см^{-1} :

3197, 2902, 2848, 1519, 1448, 1203, 630, 532. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.09 д (3H, CH_3 , 3J 6.4 Гц), 1.48–1.73 м (12H, 12CH_{Ad}), 1.87 с (3H, 3CH_{Ad}), 3.20–3.26 м (1H, CH), 3.72–3.75 м (1H, CH), 7.86 с (1H, NH), 8.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 17.3 (CH_3), 28.1 (3CH_{Ad}), 34.7 (C_{Ad}), 36.9 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 38.7 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 56.2 (CH), 69.6 (CH), 183.5 ($\text{C}=\text{S}$). Найдено, %: C 67.15; H 8.86; N 11.19; S 12.80. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 67.20; H 8.80; N 11.27; S 12.73.

(4S,5R)-4-(Адамантан-1-ил)-5-метилимидазолидин-2-тион [(4S,5R)-8] получен по аналогичной методике из 0.06 г (1S,2R)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина (1S,2R)-6, перекристаллизовывали из *n*-бутанола, выход 0.06 г (83%), бесцветные кристаллы, т.пл. > 280°C с разл., $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -9.6^\circ$ (c 0.25, CHCl_3). Анализ ВЭЖХ: t_{r} 3.485 мин [(4S,5R)-8, 97%], t_{r} 3.758 мин [(4R,5S)-8, 3%].

РСА (4S,5R)-4-(адамантан-1-ил)-5-метилимидазолидин-2-тиона [(4S,5R)-8]. Кристаллы выращены из *n*-бутанола при комнатной температуре. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$, M 250.40, кристаллы призматические, пространственная группа $P\bar{1}$, a 6.482(2), b 8.554(3), c 12.684(4)°; α 104.878(12)°, β 100.698(13)°, γ 93.746(13)°; V 663.2(4) Å³, $d_{\text{расч}}$ 1.254 мг/см³, Z 2, $F(000)$ 272, l 0.71073 Å, m 0.225 мм⁻¹, всего отражений/независимых отражений 2830/1756, T 105(2) К, θ 2.481–26.941, R_1 0.0733, ωR_2 0.1729 для $[I > 2\sigma(I)]$, R_1 0.1317, ωR_2 0.2024 для всех данных.

5-(Адамантан-1-ил)-2-(бензилтио)-4-метил-4,5-дигидро-1H-имидазол гидрохлорид (9). Раствор 65 мг (0.26 ммоль) 4-(адамантан-1-ил)-5-метилимидазолидин-2-тиона (8) и 0.045 мл (0.05 г, 0.39 ммоль) бензилхлорида в 5 мл метанола нагревали при кипении 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли диэтиловый эфир, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 70 мг (71%), бесцветные кристаллы, т.пл. 235–237°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2908, 2848, 2663, 1583, 1456, 1446, 759, 748, 696, 480. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.23 д (3H, CH_3 , 3J 6.4 Гц), 1.46–1.71 м (12H, 12CH_{Ad}), 1.87 с (3H, 3CH_{Ad}), 3.60 д (1H, 3J 9.2 Гц, CH), 4.23–4.30 м (1H, CH), 4.67 с (2H, CH_2), 7.31–7.34 м (3H_{аром}), 7.44–7.46 м (2H_{аром}), 10.70 уш.с (2H, NH·HCl). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 16.6 (CH_3),

27.9 (3CH_{Ad}), 35.0 (CH_2), 35.3 (C_{Ad}), 36.6 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 38.3 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 58.0 (CH), 70.5 (CH), 128.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 167.8 (C-S). Найдено, %: С 66.91; Н 7.75; N 7.43, S 8.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.94; Н 7.70; N 7.49, S 8.52.

1-(Адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилиденпропан-1,2-диамин (10). К раствору 0.15 г (0.72 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина (**6**) в 10 мл метанола добавляли при перемешивании 0.173 г (1.44 ммоль) сульфата магния и 0.14 мл (0.15 г, 1.44 ммоль) бензальдегида, нагревали при кипении и перемешивании 6 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель отгоняли в вакууме, к остатку добавляли 20 мл воды, экстрагировали хлороформом (3×5 мл), органические вытяжки сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из водного этанола. Выход 0.15 г (54%), бесцветные кристаллы, т.пл. 103–105°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2897, 2846, 1643, 1579, 1448, 756, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.09 д (3H , CH_3 , 3J 6.4 Гц), 1.58–1.74 м (12H , 12CH_{Ad}), 1.92 с (3H , 3CH_{Ad}), 2.87 д (1H , 3J 5.2 Гц, CH), 4.00 пентет (1H , CH , 3J 6.4 Гц), 7.39–7.42 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 7.71–7.73 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.78–7.80 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.18 с (1H , $\text{N}=\text{CH}$), 8.32 с (1H , $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.0 (CH_3), 28.8 (3CH_{Ad}), 37.1 (C_{Ad}), 37.3 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 40.2 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 65.5 (CH), 84.7 (CH), 128.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.8 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 158.8 ($\text{N}=\text{CH}$), 160.0 ($\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: С 84.33; Н 8.39; N 7.28. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 84.29; Н 8.35; N 7.36.

(1S,2R)-1-(Адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилиденпропан-1,2-диамин [(1S,2R)-10] получен по аналогичной методике из 0.04 г (0.2 ммоль) (1S,2R)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина [(1S,2R)-6] с выходом 0.05 г (74%), бесцветные кристаллы, т.пл. 116–118°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -32.0^\circ$ (с 0.1, CHCl_3).

1-(Адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилпропан-1,2-диамин дигидрохлорид (11). К раствору 0.06 г (0.16 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилиденпропан-1,2-диамина (**10**) в 10 мл метанола при перемешивании порционно добавляли 0.06 г (1.60 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, растворитель отгоняли в вакууме, к остатку добавляли 15 мл воды, экстрагировали хлороформом (3×4 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве изопропанола, добавляли 0.2 мл 36%-ной HCl , выпавшие кристаллы отфильтровывали, растворяли в минимальном количестве этанола, добавляли диэтиловый эфир, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.04 г (56%), бесцветные кристаллы, т.пл. 233–238°C с разл. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2908, 2848, 2663, 1583, 1446, 759, 748, 696, 480. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.55–1.60 м (12H , $\text{CH}_3+9\text{CH}_{\text{Ad}}$), 1.90–1.97 м (6H , 6CH_{Ad}), 3.73–3.85 м (2H , CH_2), 4.23 с (2H , CH_2), 4.33–4.35 м (1H , CH), 4.53–4.55 м (1H , CH), 7.39–7.42 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 7.62–7.64 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.74–7.76 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 9.14–9.26 м (2H , $\text{NH}\cdot\text{HCl}$), 10.16 уш.с (2H , $\text{NH}\cdot\text{HCl}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 13.3 (CH_3), 28.1 (3CH_{Ad}), 36.1 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 37.5 (C_{Ad}), 38.5 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 48.6 (CH_2), 52.2 (CH), 53.6 (CH_2), 68.1 (CH), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.1 ($3\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.7 ($3\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.3 ($2\text{C}_{\text{аром}}$). Найдено, %: С 70.27; Н 8.30; N 6.07. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: С 70.25; Н 8.27; N 6.14.

(1S,2R)-1-(Адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилпропан-1,2-диамин дигидрохлорид [(1S,2R)-11] получен по аналогичной методике из 0.33 г (0.86 ммоль) (1S,2R)-1-(адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилиденпропан-1,2-диамина [(1S,2R)-10] с выходом 0.22 г (55%), бесцветные кристаллы, т.пл. 228–235°C с разл.

1-(Адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилпропан-1,2-диамин (12). К раствору 55 мг (0.12 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилпропан-1,2-диамина дигидрохлорида (**11**) в 10 мл воды и 5 мл хлористого метилена прибавляли при перемешивании 20 мг (0.5 ммоль) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали 15 мин, отделяли органический слой, водный слой экстрагировали хлористым метиленом (4×5 мл), суммарные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Выход 35 мг (76%), бесцветная маслянистая жидкость. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3028, 2897, 2846, 1604, 1492, 1450, 1342, 1111, 1026, 729, 694.

(1S,2R)-1-(Адамантан-1-ил)-N,N'-дибензилпропан-1,2-диамин [(1S,2R)-12] получен по аналогичной методике из 50 мг (0.11 ммоль) (1S,2R)-1-(адамантан-1-ил)-N,N'-дибензилпропан-1,2-диамина дигидрохлорида [(1S,2R)-11] с выходом 35 мг (83%), бесцветная маслянистая жидкость, $[\alpha]_D^{25} -17.4^\circ$ (*c* 0.1, CHCl₃).

[(1S,2R)-1-(Адамантан-1-ил)пропан-1,2-диил]бис(азанилиден)бис(метанилиден)бис-(2,4-ди-*трет*-бутилфенол) [(1S,2R)-13]. Смесь 0.04 г (0.19 ммоль) (1S,2R)-1-(адамантан-1-ил)-пропан-1,2-диамина [(1S,2R)-6] и 0.09 г (0.38 ммоль) 3,5-ди(*трет*-бутил)салицилового альдегида в 5 мл изопропанола нагревали при кипении 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель отгоняли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из водного этанола. Выход 0.09 г (73%), желтые кристаллы, т.пл. 125–127°C, $[\alpha]_D^{25} +74.0^\circ$ (*c* 0.2, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2951, 2902, 2848, 1625, 1438, 1361, 1230, 1217, 1203, 1170, 877, 771. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.17 д (3H, CH₃), 1.22 с (9H, 3CH₃), 1.25 с (9H, 3CH₃), 1.34 с (9H, 3CH₃), 1.37 с (9H, 3CH₃), 1.55–1.65 м (12H, 12CH_{Ad}), 1.93 с (3H, 3CH_{Ad}), 3.92–3.94 м (1H, CH), 3.98–4.00 м (1H, CH), 7.19 д (1H_{аром}, ⁴J 2.0 Гц), 7.30 д (1H_{аром}, ⁴J 2.0 Гц), 7.52 д (1H_{аром}, ⁴J 2.4 Гц), 7.60 д (1H_{аром}, ⁴J 2.0 Гц), 8.34 с (1H, N=CH), 8.59 с (1H, N=CH), 13.99 с (1H, OH), 14.25 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 19.9 (CH₃), 28.4 (3CH_{Ad}), 29.6 (3CH₃), 29.7 (3CH₃), 31.6 (3CH₃), 31.7 (3CH₃), 34.3 (2C), 35.4 (2C), 35.8 (C_{Ad}), 37.0 (3CH_{2Ad}), 39.9 (3CH_{2Ad}), 62.7 (CH), 83.7 (CH), 118.0 (2C_{аром}), 126.6 (2CH_{аром}), 126.9 (2CH_{аром}), 131.5 (2C_{аром}), 136.1 (2C_{аром}), 158.0 (C_{аром}-OH), 158.4 (C_{аром}-OH), 165.9 (N=CH), 167.6 (N=CH). Найдено, %: C 80.57; H 10.06; N 4.37. C₄₃H₆₄N₂O₄. Вычислено, %: C 80.54; H 10.02; N 4.44.

[(1S,2R)-1-(Адамантан-1-ил)пропан-1,2-диил]бис(азанилиден)бис(метанилиден)бис-(2,4-ди-*трет*-бутилфенят)(хлор)марганца [(1S,2R)-14]. К раствору 0.06 г (0.09 ммоль) [(1S,2R)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диил]бис(азанилиден)бис(метанилиден)бис(2,4-ди-*трет*-бутилфенола) [(1S,2R)-13] в 5 мл этанола добавляли 0.12 г (0.47 ммоль) Mn(OAc)₂·4H₂O, смесь перемешивали и нагревали при кипении 6 ч, до-

бавляли 0.02 г (0.47 ммоль) LiCl, перемешивали и нагревали при кипении еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.04 г (58%), коричневые кристаллы, т.пл. > 220°C с разл., $[\alpha]_D^{25} -1170^\circ$ (*c* 0.01, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2951, 2904, 2854, 1604, 1531, 1462, 1249, 1172, 837, 540. Найдено, %: C 70.81; H 8.57; N 3.84. C₄₃H₆₂ClMnN₂O₂. Вычислено, %: C 70.86; H 8.52; N 3.89.

[1-(Адамантан-1-ил)-N,N'-дибензилпропан-1,2-диамин](дибромоникель (15). К раствору 25 мг (0.064 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-N,N'-дибензилпропан-1,2-диамина (12) добавляли 5 мл ацетонитрила, 7 мг (0.032 ммоль) безводного бромида никеля и кипятили 6 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали. Выход 0.02 г (35%), светло-розовые кристаллы, т.пл. > 295°C с разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2900, 2846, 1573, 1450, 1026, 748, 694, 634. Найдено, %: C 65.14; H 7.29; N 5.63. C₅₄H₇₂BrN₄Ni. Вычислено, %: C 65.10; H 7.31; N 5.68.

Методика модельной реакция Анри. Раствор 9.8 мг (4.92×10⁻⁵ моль) Cu(OAc)₂·H₂O и 4.92×10⁻⁵ моль соответствующего лиганда в 3 мл изопропанола выдерживали 15 мин на ультразвуковой бане, добавляли 0.26 мл (0.29 г, 4.85 ммоль) нитрометана (17), 6.3 мг (4.92×10⁻⁵ моль) этилдиизопропиламина, 0.1 мл (0.1 г, 0.98 ммоль) бензальдегида (16). Реакционную смесь выдерживали 18 ч, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток пропускали через слой силикагеля (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). Лиганд (1S,2R)-6 использовали в количестве 10.2 мг, выход (S)-2-нитро-1-фенилэтанола (18) 0.1 г (61%), бесцветная маслянистая жидкость, $[\alpha]_D^{25} -6.7^\circ$ (*c* 1, CHCl₃), *ee* 28%. Анализ ВЭЖХ: *t*_r 30.181 мин [(R)-18, 36%], *t*_r 31.558 мин [(S)-18, 64%]. Лиганд (1S,2R)-10 использовали в количестве 18.9 мг, выход (R)-2-нитро-1-фенилэтанола-1 (18) 0.06 г (37%), бесцветная маслянистая жидкость, $[\alpha]_D^{25} +11.6^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃), *ee* 52%. Анализ ВЭЖХ: *t*_r 30.154 мин [(R)-18, 76%], *t*_r 31.528 мин [(S)-18, 24%]. Лиганд (1S,2R)-12 использовали в количестве 19 мг, выход рацемического 2-нитро-1-фенилэтанола-1 (18) 0.07 г (45%), бесцветная маслянистая жидкость. Анализ ВЭЖХ: *t*_r 30.206 мин [(R)-18, 50%], *t*_r

31.570 мин [(S)-18, 50%]. ИК спектр 2-нитро-1-фенилэтанола-1 (18), ν , cm^{-1} : 3032, 2970, 2908, 1697, 1550, 1492, 1454, 1377, 698 [40].

Методика модельной реакция Михаэля. К раствору 0.11 г (0.73 ммоль) β -нитростирола и 0.11 г (0.1 мл, 0.66 ммоль) диэтилмалоната в 3 мл хлороформа добавляли 13.1 мг (1.32×10^{-5} моль) комплекса 15. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток пропускали через слой силикагеля (хлороформ). Выделены исходные вещества.

Методика модельной реакция эпексидирования. К раствору 0.36 г (0.4 мл, 3.46 ммоль) стирола и 23.5 мг (3.46×10^{-5} моль) комплекса (1S,2R)-14 в 10 мл ацетонитрила добавляли 2.8 мл (2.9 г, 48.4 ммоль) уксусной кислоты и 0.9 мл (1.03 г, 9.67 ммоль) 33%-ной перекиси водорода. Через 24 ч к реакционной смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 до pH 7, экстрагировали хлористым метиленом (5×3 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме. Остаток пропускали через слой силикагеля (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выделено исходное вещество.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен подход к синтезу эритро- и (1S,2R)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диаминов [6 и (1S,2R)-6]. Описан новый способ дериватизации вицинальных диаминов реакцией с бензилом для анализа на ВЭЖХ. Синтезированные лиганды диаминового и саленового типа исследованы в модельных реакциях Анри, Михаэля и эпексидирования. В реакции Анри лиганды (1S,2R)-6 и (1S,2R)-10 способствуют энантиомерному обогащению продукта 18, для лиганда (1S,2R)-12 наблюдалось образование рацемического 18. В реакции Анри отмечена стереодивергенция при использовании лигандов (1S,2R)-6 и (1S,2R)-10. В присутствии комплексов 15 и (1S,2R)-14 реакции присоединения по Михаэлю, а также эпексидирования стирола не наблюдалось. Вероятно, это связано с эритро-формой исследуемого диамин. В связи с этим необходимы исследования трео-формы 1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина, а также других адамантилсодержащих вицинальных диаминов с целью поиска более эффективных лиган-

дов для асимметрического металлокомплексного катализа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проектов № 20-33-90272 и № 20-53-04035. Спектральные исследования выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Манькова Полина Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7835-1332>

Резников Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6056-6415>

Ширяев Вадим Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6710-0722>

Ткаченко Илья Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0386-4184>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Michalson E.T., Szmuszkowicz J. *Progress in Drug Research*. Ed. E. Jucker. Basel: Birkhäuser. **1989**, 33, 135–149. doi 10.1007/978-3-0348-9146-2_6
2. Shiryayev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Yu.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadrkova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
3. Putala M., Kastner-Pustet N., Mannschreck A. *Tetrahedron Asymmetry*. **2002**, 12, 3333–3342. doi 10.1016/S0957-4166(02)00014-9
4. Wojaczyńska E., Bakowicz J., Dorsz M., Skarżewski J. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2808–2811. doi 10.1021/jo302820m
5. Alexakis A., Mangeney P., Lensen N., Tranchier J.P., Gosmini R., Raussou S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 531–534. doi 10.1351/pac199668030531

6. Kawashima M., Hirata R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 2002–2005. doi 10.1246/bcsj.66.2002
7. Злотин С.Г., Кочетков С.В. *Усп. хим.* **2015**, 84, 1077–1099. [Zlotin S.G., Kochetkov S.V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84, 1077–1099.] doi 10.1070/RCR4562
8. Kizirian J.C. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 140–205. doi 10.1021/cr040107v
9. González-Sabín J., Rebollo F., Gotor V. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1916–1925. doi 10.1039/B818679K
10. Shaw S., White J.D. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 9381–9426. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00074
11. Bennani Y.L., Hanessian S. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161–3196. doi 10.1021/cr9407577
12. Fache F., Schulz E., Tommasino M.L., Lemaire M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159–2232. doi 10.1021/cr9902897
13. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Сияшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребетский В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 161–360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangalieva A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berезин D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyannin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 157–371.] doi 10.1134/S107042801802001X
14. Zhu Y., Zhang W., Mei H., Han J., Soloshonok V.A., Pan Y. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 11221–11225. doi 10.1002/chem.201702091
15. Junge K., Wendt B., Zhou S., Beller M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 2061–2065. doi 10.1002/ejoc.201300039
16. Shen C., Chen L., Tang J., Xu M. *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 413–418. doi 10.1002/cjoc.200990068
17. Kogami Y., Nakajima T., Ikeno T., Yamada T. *Synthesis*. **2004**, 2004, 1947–1950. doi 10.1055/s-2004-829157
18. Резников А.Н., Сибирякова А.Э., Климошкин Ю.Н. *ЖОХ.* **2014**, 84, 1922–1924. [Reznikov A.N., Sibiryakova A.E., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84, 2280–2282.] doi 10.1134/S1070363214110437
19. Papanastasiou I., Tsotinis A., Foscolos G.B., Prathalingam S.R., Kelly J.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1401–1406. doi 10.1002/jhet.5570450524
20. Tataridis D., Fytas G., Kolocouris A., Fytas C., Kolocouris N., Foscolos G.B., Padalko E., Neyts J., De Clercq E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 692–696. doi 10.1016/j.bmcl.2006.10.092
21. Koperniku A., Papanastasiou I., Foscolos G.B., Tsotinis A., Taylor M.C., Kelly J.M. *MedChemComm.* **2013**, 4, 856–859. doi 10.1039/C3MD00081H
22. Манькова П.А., Резников А.Н., Ширяев В.А., Баймуратов М.Р., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 268–279. [Man'kova P.A., Reznikov A.N., Shiryaev V.A., Baimuratov M.R., Rybakov V.B., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 226–236.] doi 10.1134/S0514749218110043
23. Леонова М.В., Белая Н.В., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1634–1641. [Leonova M.V., Belaya N.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1643–1651.] doi 10.1134/S0514749218110043

24. Lee G.E., Shin M.R., Kang H.Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35*, 695–696. doi 10.5012/bkcs.2014.35.3.695
25. Liu J., Wang C. *ACS Catal.* **2019**, *10*, 556–561. doi 10.1021/acscatal.9b04823
26. Reznikov A.N., Mankova P.A., Klimochkin Y.N. CCDC 2164846: Experimental Crystal Structure Determination, 2022. doi 10.5517/ccdc.csd.cc2bnprg
27. Li L., Xu L.W., Ju Y.D., Lai G.Q. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 764–774. doi 10.1080/00397910802431131
28. Wang W., Wang J., Zhou S., Sun Q., Ge Z., Wang X., Li R. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1333–1335. doi 10.1039/C2CC35488H
29. Сибирякова А.Э., Резников А.Н., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 268–279. [Sibiryakova A.E., Reznikov A.N., Rybakov V.B., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 167–170.] doi 10.1134/S1070428017020014
30. Резников А.Н., Сибирякова А.Э., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1706–1707. [Reznikov A.N., Sibiryakova A.E., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1695–1696.] doi 10.1134/S107042801411027X
31. Li Z., Conser K.R., Jacobsen E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326–5327. doi 10.1021/ja00065a067
32. Tararov V.I., Hibbs D.E., Hursthouse M.B., Ikonnikov N.S., Malik K.M.A., North M., Orizu C., Belokon Y.N. *Chem. Commun.* **1998**, *3*, 387–388. doi 10.1039/A706121H
33. Joshi-Pangu A., Cohen R.D., Tudge M.T., Chen Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3070–3075. doi 10.1021/acs.joc.6b00322
34. Kawatsura M., Hayashi S., Komatsu Y., Hayase S., Itoh T. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 466–467. doi 10.1246/cl.2010.466
35. Wang Q., Neudörfl J.M., Berkessel A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 247–254. doi 10.1002/chem.201404639
36. Berkessel A., Ong M.C., Nachi M., Neudörfl J.M. *ChemCatChem.* **2010**, *2*, 1215–1218. doi 10.1002/cctc.201000104
37. Moteki S.A., Han J., Arimitsu S., Akakura M., Nakayama K., Maruoka K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1187–1190. doi 10.1002/anie.201107239
38. Matsunaga H., Nakanishi K., Nakajima M. *Heterocycles.* **2009**, *78*, 617–622. doi 10.3987/COM-08-11563
39. Beletskaya I.P., Najera C., Yus M. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 5080–5200. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00561
40. MacDonald F.K., Carneiro K.M.M., Pottie I.R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 891–893. doi 10.1016/j.tetlet.2010.12.056

Synthesis of 1-(Adamantan-1-yl)propan-1,2-diamine and Chiral Ligands Based Thereon

P. A. Mankova*, A. N. Reznikov, V. A. Shiryayev, I. M. Tkachenko, and Y. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeyskaya, 244, Samara, 443100 Russia

**e-mail: orgchem@samgtu.ru*

Received June 2, 2022; revised June 12, 2022; accepted June 14, 2022

Racemic 1-(adamantan-1-yl)propan-1,2-diamine which was resolved with L-malic acid was obtained from trans-2-(adamantan-1-yl)-3-methylaziridine. The isolated (1S,2R)-isomer was derivatized with benzyl. Enantiomeric excess of (2S,3R)-2-(adamantan-1-yl)-3-methyl-5,6-diphenyl-2,3-dihydropyrazine was determined by HPLC. (4S,5R)-4-(Adamantan-1-yl)-5-methylimidazolidine-2-thione was synthesized by the reaction of (1S,2R)-diamine with carbon disulfide; absolute configuration was determined by X-ray diffraction analysis. Ligands were synthesized on the basis of racemic and chiral (1S,2R)-1-(adamantan-1-yl)propan-1,2-diamines. The catalytic activity complexes were studied using Michael, Henri and epoxidation model reactions. For the model reaction of Henri stereodivergence was noted when using ligands of a similar structure.

Keywords: vicinal diamines, adamantane, racemate resolution, chirality, ligands

СИНТЕЗ 5,7-ДИХЛОР-2-АДАМАНТАНОНА¹

© 2023 г. М. Ю. Скоморохов, М. С. Заборская, Е. А. Ивлева*,
А. К. Ширяев, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244

*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Поступила в редакцию 08.07.2022 г.

После доработки 18.07.2022 г.

Принята к публикации 20.07.2022 г.

При взаимодействии 2-адамантанкарбоновой кислоты с избытком хлора в присутствии $AlCl_3$ при нагревании получена 5,7-дихлор-2-адамантанкарбоновая кислота, которую последовательно вводили в реакции Курциуса, дезаминирования и окисления с образованием 5,7-дихлор-2-адамантанона. Полученный продукт является ключевым субстратом для получения новых веществ и материалов с комплексом практически важных свойств, включающих как синтез биологически активных молекул, так и систем для хемилюминисцентных методов диагностики.

Ключевые слова: спироадамантан[2,3']-1,2-диоксетаны, хемилюминисценция, адамантан, кетоны

DOI: 10.31857/S0514749223030060, **EDN:** SRPOYQ

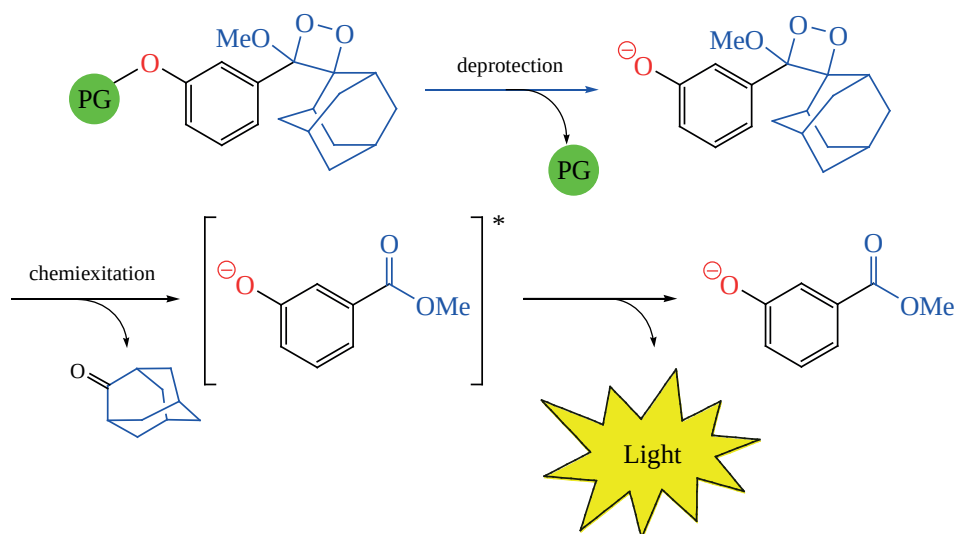
ВВЕДЕНИЕ

Многие работы в области химии каркасных и полициклических соединений связаны с синтезом новых веществ и изучением их свойств, в первую очередь, биологической активности [1–3]: антивирусной [4–7], антидиабетической [8] и др. [9–11]. Среди каркасных гетероциклов можно отдельно выделить спироадамантан[2,3']-1,2-диоксетаны [12, 13] – важный класс хемилюминесцентных молекулярных зондов для диагностики и визуализации, которые играют важную роль в разработке терапевтических средств и новых лекарств [14–20]. При участии аналитов 1,2-диоксетаны разлагаются с образованием возбужденных молекул, которые быстро переходят в основное состояние и излучают свет (см. рисунок). Уникальность свойств этих соединений достигается за счет сочетания в одной молекуле высокостабильного адамантанового и напряженного диоксетанового фрагментов.

Адамантансодержащие 1,2-диоксетаны были впервые получены группой Пола Шаапа более 30 лет назад [21–23]. В настоящее время синтезировано большое количество структурно-разнообразных спироадамантан[2,3']-1,2-диоксетанов, непрерывно изучаются их свойства [24–30]. Методы синтеза спироадамантан[2,3']-1,2-диоксетанов в основном строятся на реакциях МакМурри [31], Виттига–Хорнера [20, 32–35], Стилле [36]. При этом в качестве каркасных субстратов в этих реакциях чаще всего используют кетоны адамантанового ряда либо адамантилиденовые енольные эфиры. Однако среди большого разнообразия спироадамантан[2,3']-1,2-диоксетанов имеются лишь единичные примеры веществ, содержащих функциональную группу в адамантановом каркасе [37, 38], хотя имеются сведения, что системы на основе таких субстратов обладают чувствительностью на уровне аттограмм [39]. Можно предположить, что благодаря наличию атома хлора в узловом положении каркаса адамантана могут проявляться и другие полезные свойства подобных молекул.

Такие примеры вдохновляют получать новые представители класса спироадамантан[2,3']-

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.



Путь активации зондов Шапа на основе 1,2-диоксетанов

1,2-диоксетанов, содержащие, например, сразу два атома хлора в узловых положениях адамантана. Достичь поставленную цель можно, имея соответствующий исходный субстрат – 5,7-дихлор-2-адамантанон, получение которого является задачей настоящей работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

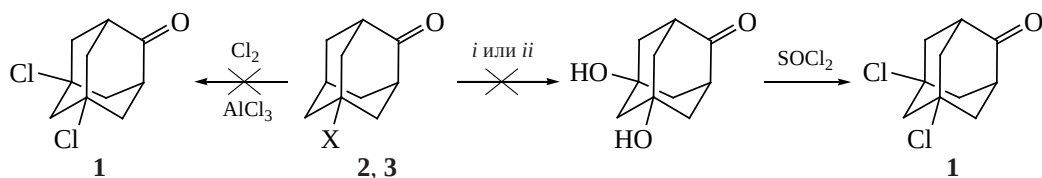
Стратегия синтеза 5,7-дихлор-2-адамантанона (**1**) строилась согласно схеме 1 из замещенных кетонов **2**, **3**. 5-Хлор-2-адамантанон (**2**) не вступает в реакцию с хлором в присутствии хлорида алюминия, а окисление 5-гидрокси-2-адамантанона (**3**) под действием тетраацетата свинца или в системе *N*-гидроксифталиimid/ацетилацетонат марганца/ацетилацетонат ванадила [NHPI/Mn(acac)₃/VO(acac)₂] также не привело к желаемому результату. Отсутствие положительного результата заключается, вероятно, в наличии сильного акцептора в мостиковом положении каркаса адамантана.

Для облегчения введения заместителей в узловые положения каркаса в исходном субстрате

необходимо иметь менее акцепторную группу, чем кетонную. Таким субстратом является 2-адамантанкарбоновая кислота (**4**), синтез которой осуществляли окислительным расщеплением 2-эпоксиметиленадамантана по методике [40]. 2-Адамантанкарбоновая кислота (**4**) в серно-азотной смеси превращается в 5-гидрокси-2-адамантанкарбоновую кислоту (**5**) (смесь *син*- и *анти*-изомеров) (схема 2). Увеличение количества дымящей азотной кислоты, использование олеума в качестве реакционной среды, проведение реакции в CF₃SO₃H, замена окислителя не приводили к желаемой 5,7-дигидрокси-2-адамантанкарбоновой кислоте. Продукт **5** получен с выходом 77%. Продуктом реакции 2-адамантанкарбоновой кислоты (**4**) с хлором в присутствии AlCl₃ при комнатной температуре является 5-хлор-2-адамантанкарбоновая кислота (**6**) (смесь *син*- и *анти*-изомеров) (схема 2). Выход составил 68%.

В спектрах ЯМР кислот **5** и **6** имеются наборы сигналов, характерные для смеси изомеров.

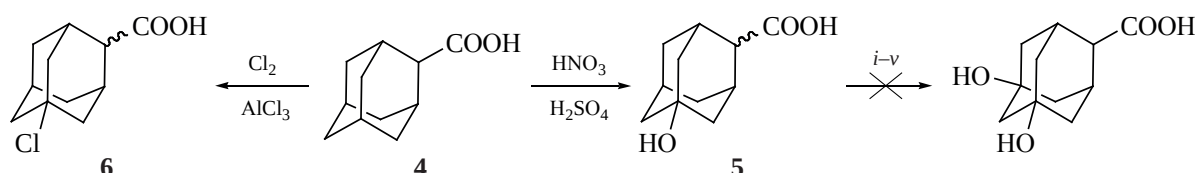
Схема 1



X = Cl (**2**), X = OH (**3**).

Реагенты и условия: *i*, Pb(OAc)₄; *ii*, NHPI/Mn(acac)₃/VO(acac)₂.

Схема 2



Реагенты и условия: *i*, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$; *ii*, $\text{NHPI}/\text{Mn}(\text{acac})_3/\text{VO}(\text{acac})_2$; *iii*, HNO_3 -олеум; *iv*, $\text{HNO}_3\text{-CF}_3\text{SO}_3\text{H}$; *v*, $\text{KMnO}_4\text{-AcOH}$.

Соотношение *син*- и *анти*-изомеров составляет 2:3, при этом *анти*-изомера образуется меньше. За счет сочетанного влияния функциональных групп в положениях 1 и 4 каркаса *син*-изомеры имеют близкие по значению сигналы атомов углерода $\text{C}^{2,9}$ и $\text{C}^{6,10}$, в то время как в *анти*-изомерах они относительно далеко друг от друга. Данные ЯМР спектров полученных соединений согласуются со спектральными характеристиками 1,4-дизамещенных адамантанов, содержащих акцепторные заместители [41, 42].

Проведение реакции 2-адамantanкарбоновой кислоты (4) с избытком хлора в присутствии AlCl_3 при 80°C позволяет ввести в узловые положения каркаса одновременно два атома хлора (схема 3). Выход 5,7-дихлор-2-адамantanкарбоновой (7) кислоты составил 53%. В спектре ЯМР ^{13}C продукта содержатся сигналы четвертичных атомов углерода связей C-Cl при 67.8 и 67.9 м.д.

Полученную кислоту 7 вводили в реакцию Курциуса с образованием промежуточного уретана, который без выделения подвергали гидролизу в соляной кислоте и получали 5,7-дихлор-2-аминоадамantan, выделенный в виде гидрохлорида (8) (схема 3). Данная стадия включает предварительное получение хлорангидрида кислоты, который сразу же запускали в реакцию без дополнитель-

ной очистки и определения физико-химических и спектральных характеристик. Промежуточно образующийся в ходе реакции ацилазид также не выделяли. Выход гидрохлорида 5,7-дихлор-2-аминоадаманта (8) составил 49%. В спектре ЯМР ^1H сигнал протонированной аминогруппы проявляется в виде синглета при 8.48 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал третичного атома углерода, связанного с NH_3^+ -группой, проявляется при 51.1 м.д.

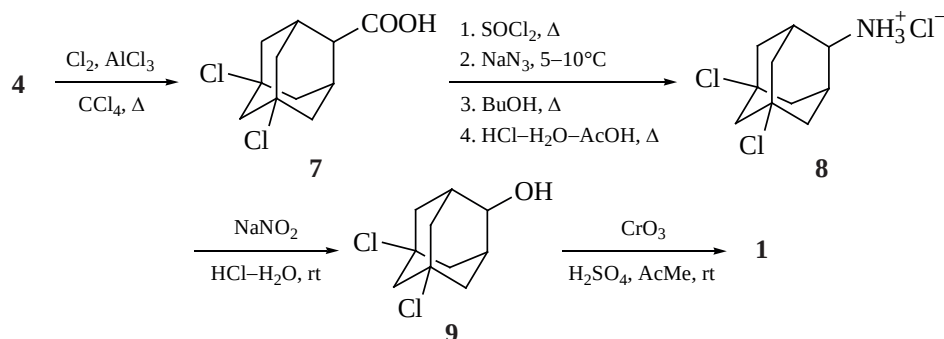
Дезаминирование соединения 8 проводили в присутствии нитрита натрия и соляной кислоты (схема 3). Выход 5,7-дихлор-2-адамantanола (9) составил 90%. Сигнал протона OH -группы спирта проявляется в виде триплета с КССВ 3.2 Гц при 3.82 м.д. Сигнал третичного атома углерода связи C-OH проявляется при 70.3 м.д.

Окислением спирта 9 под действием CrO_3 в кислой среде получили целевой продукт – 5,7-дихлор-2-адамantanон (1) с выходом 74% (схема 3). В спектре ЯМР ^{13}C продукта 1 имеется сигнал четвертичного атома углерода в слабopольной области (211.5 м.д.), отвечающий группе C=O .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) с использованием приставки НВПО. Спектры ЯМР ^1H

Схема 3



и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ЕСХ400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Изучение количественного состава смесей проводили на газовом хроматографе «Thermo Scientific Focus GC» (США). Кварцевая колонка DB-5: 30 м×0.32 мм. Температура колонки 80°C до 340°C (скорость нагрева 20°C/мин). Температура испарителя 250°C. Газ-носитель – гелий. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 ЕА (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. 5-Хлор-2-адамантанон (**2**) и 5-гидрокси-2-адамантанон (**3**) получали по методикам [43, 44]. 2-Адамантанкарбоновую кислоту (**4**) получали по методике [40].

Синтез 5-гидрокси-2-адамантанкарбоновой кислоты (5). К раствору 1.6 г (0.009 моль) 2-адамантанкарбоновой кислоты (**4**) в 15 мл 94%-ной серной кислоты при 18–20°C добавляли по каплям 1.1 мл (0.027 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную массу выдерживали 4 ч при комнатной температуре и выливали на лед. Продукт экстрагировали этилацетатом (4×50 мл), органические фракции промывали насыщенным раствором NaCl. Экстракт сушили над сульфатом натрия и удаляли в вакууме на роторном испарителе. Продукт кристаллизовали из диэтилового эфира. Бесцветные кристаллы. Выход 1.34 г (77%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3308, 2926, 2854, 2832, 1681. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.36–1.39 м (2H, CH_{Ad}), 1.54–1.57 м (8H, CH_{Ad}), 1.94–1.98 м (1H, CH_{Ad}), 2.30–2.39 м (3H, CH_{Ad}), 4.31 уш.с (1H, OH), 12.06 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 29.8 (CH), 29.9 (CH), 31.9 (CH), 32.2 (CH), 32.6 (CH_2), 36.7 (CH_2), 42.1 (CH_2), 45.5 (CH_2), 45.6 (CH_2), 45.7 (CH_2), 47.9 (CH), 48.2 (CH), 66.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 66.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 175.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$).

Синтез 5-хлор-2-адамантанкарбоновой кислоты (6). К смеси 10 мл безводного CCl_4 и 5 г (0.038 моль) хлорида алюминия при перемешивании осторожно прибавляли 5 г (0.028 моль) 2-ада-

мантанкарбоновой кислоты (**4**). Реакционную смесь насыщали Cl_2 , полученным *in situ* из 20 мл 37%-ной HCl и 3 г KMnO_4 , до окончания выделения хлороводорода. Реакцию проводили при комнатной температуре. После окончания реакции реакционную массу выливали в 200 мл холодной воды и подщелачивали раствором NaOH до pH 11–12. Полученную массу фильтровали, маточный раствор подкисляли до pH 1. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Бесцветные кристаллы. Выход 4.05 г (68%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2956, 2850, 1689. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.90–2.17 м (6H, CH_{Ad}), 2.37–2.40 м (4H, CH_{Ad}), 2.47 с (1H, CH_{Ad}), 2.53 с (2H, CH_{Ad}), 12.43 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 29.6 (CH), 29.7 (CH), 30.9 (CH), 31.2 (CH), 32.8 (CH_2), 36.3 (CH_2), 41.9 (CH_2), 45.1 (CH_2), 45.8 (CH_2), 45.9 (CH_2), 47.5 (CH), 47.8 (CH), 67.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 67.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 174.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$).

Синтез 5,7-дихлор-2-адамантанкарбоновой кислоты (7). К смеси 20 мл безводного CCl_4 и 15 г (0.112 моль) хлорида алюминия при перемешивании осторожно прибавляли 5 г (0.028 моль) 2-адамантанкарбоновой кислоты (**4**). Реакционную смесь доводили до кипения и насыщали Cl_2 , полученным *in situ* из 40 мл 37%-ной HCl и 6.7 г KMnO_4 , до окончания выделения хлороводорода. После окончания реакции реакционную массу выливали в 200 мл холодной воды и подщелачивали раствором NaOH до pH 11–12. Полученную массу фильтровали, маточный раствор подкисляли до pH 1. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Бесцветные кристаллы, т.пл. 230–231°C. Выход 3.67 г (53%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2943, 2868, 1689. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.92–2.07 м (6H, CH_{Ad}), 2.39–2.41 м (4H, CH_{Ad}), 2.51 с (1H, CH_{Ad}), 2.58 уш.с (2H, CH_{Ad}), 12.49 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 34.9 (CH), 42.0 (CH_2), 45.2 (CH_2), 45.3 (CH), 56.1 (CH_2), 67.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 67.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 174.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 53.12; H 5.58. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 53.03; H 5.66.

Гидрохлорид 5,7-дихлорадамантан-2-амин (8). Смесь 3 г (0.012 моль) 5,7-дихлор-2-адамантанкарбоновой кислоты (**7**) и 10 мл тионилхлорида нагревали при кипении в течение 2 ч. Избыток тионилхлорида отгоняли в вакууме, остаток дважды переупаривали с толуолом. Выход 3.21 г (коли-

чественный). Продукт использовали без дополнительной очистки.

К раствору 1.2 г (0.018 моль) азида натрия в смеси 4 мл воды и 6 мл ацетона приливали раствор 3.21 г (0.012 моль) хлорангидрида кислоты (7) в 10 мл ацетона при температуре не выше 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 5–10°C в течение 30 мин и разбавляли 30 мл воды. Ацилазид экстрагировали толуолом (2×20 мл), промывали раствором карбоната натрия и сушили. Экстракт приливали к 30 мл кипящего бутанола, полученную смесь выдерживали при кипении и при перемешивании в течение 1 ч до полного прекращения выделения азота. Растворитель упаривали, к остатку прибавляли смесь 15 мл 37%-ной HCl, 15 мл воды и 30 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали при кипении при перемешивании в течение 40 ч, затем упаривали досуха, к остатку добавляли 10 мл 40%-ного раствора NaOH. Продукт экстрагировали бензолом, экстракт сушили и насыщали газообразным HCl. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Бесцветный порошок, т.пл. > 350°C (разл.). Выход 1.5 г (49%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3380, 2950, 2881. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.90–1.92 м (2H, CH_{Ad}), 2.04–2.15 м (4H, CH_{Ad}), 2.37–2.40 м (6H, CH_{Ad}), 3.28 с (1H, CH_{Ad}), 8.48 с (3H, NH₃⁺). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 36.6 (CH), 38.1 (CH₂), 43.9 (CH₂), 51.1 (CH), 56.1 (CH₂), 66.7 (C_{четв}), 67.0 (C_{четв}). Найдено, %: C 46.88; H 6.21; N 5.51. C₁₀H₁₆Cl₃N. Вычислено, %: C 46.81; H 6.29; N 5.46.

Синтез 5,7-дихлор-2-адамантанола (9). В 30 мл воды при нагревании растворяли 1.5 г (0.0059 моль) гидрохлорида 5,7-дихлорадамантан-2-амин (8). Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 0.8 г (0.0116 моль) нитрита натрия и в течение 1 ч по каплям прибавляли раствор 0.17 мл HCl в 1.7 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и оставляли на ночь. Продукт экстрагировали хлороформом (8×10 мл), экстракт сушили и упаривали в вакууме досуха. Остаток перекристаллизовывали из CCl₄. Бесцветный порошок, т.пл. 156–157°C. Выход 1.17 г (90%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3387, 2945, 2872. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.70 с (1H, CH_{Ad}), 1.80–1.84 м (2H, CH_{Ad}), 2.06–2.07

м (4H, CH_{Ad}), 2.20 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.45–2.48 м (4H, CH_{Ad}), 3.82 т (1H, OH, *J* 3.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 39.2 (CH), 39.3 (CH₂), 44.2 (CH₂), 56.5 (CH₂), 65.2 (C_{четв}), 65.8 (C_{четв}), 70.3 (CH). Найдено, %: C 54.40; H 6.29. C₁₀H₁₄Cl₂O. Вычислено, %: C 54.32; H 6.38.

Синтез 5,7-дихлор-2-адамантанола (1). К раствору 1 г (0.0045 моль) 5,7-дихлор-2-адамантанола (9) в 1.3 мл ацетона при перемешивании при температуре 0–5°C по каплям прибавляли реактив Джонса, полученный из 1 мл воды, 0.37 мл 94%-ной серной кислоты и 0.43 г CrO₃. Реакционную смесь выдерживали при температуре 20°C в течение 2 ч (контроль реакции осуществляли по ГЖХ) и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и помещали в раствор 0.13 г KOH в 1.65 мл метанола. Полученную смесь выдерживали 1 ч при комнатной температуре, выливали в воду, продукт отфильтровывали. Бесцветный порошок, т.пл. 160–161°C. Выход 0.74 г (74%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2953, 2868, 1728. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.21–2.29 м (4H, CH_{Ad}), 2.38–2.44 м (4H, CH_{Ad}), 2.65 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.72 с (2H, CH_{Ad}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 46.0 (CH₂), 47.8 (CH₂), 55.3 (CH), 63.3 (C_{четв}), 211.5 (C_{четв}). Найдено, %: C 54.90; H 5.45. C₁₀H₁₂Cl₂O₂. Вычислено, %: C 54.82; H 5.52.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен способ получения 5,7-дихлор-2-адамантанола, включающий пять последовательных стадий: хлорирование 2-адамантанкарбоновой кислоты в присутствии AlCl₃, синтез хлорангидрида 5,7-дихлор-2-адамантанкарбоновой кислоты, его превращение в гидрохлорид 5,7-дихлор-2-аминоадамантана, дезаминирование с образованием 5,7-дихлор-2-адамантанола и окисление реагентом Джонса. Полученный продукт может найти применение как ключевой субстрат в синтезе новых спироадамантан[2,3']-1,2-диоксетанов с высокой степенью чувствительности, а также при получении библиотек соединений, обладающих биологической активностью.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научно-го оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 21-73-20103). Исследование спектральных характеристик выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003) в рамках государственного задания Самарского государственного технического университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

Ивлева Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5778-860X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Stockdale T.P., Williams C.M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 7737–7763. doi 10.1039/c4cs00477a
- Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. *Curr. Med. Chem.* **2016**, 23, 3245–3266. doi 10.2174/0929867323666160525114026
- Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 2967–2978. doi 10.2174/092986710792065027
- Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н. *XTC.* **2020**, 56, 626–635. [Shiryaev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
- Климочкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, 64, 1473–1496. [Klimochkin Y.N., Shiryaev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, 64, 1473–1496.] doi 10.1007/s11172-015-1035-y
- Shiryaev V.A., Skomorohov M.Yu., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 221, 113485. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
- Shiryaev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadriskova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
- Климочкин Ю.Н., Ткаченко И.М., Резников А.Н., Ширяев В.А., Казачкова М.С., Ковалев Н.С., Бакулин Д.А., Абросимова Е.Е., Куркин Д.В., Тюренков И.Н. *Биоорг. хим.* **2021**, 47, 823–836. [Klimochkin Y.N., Tkachenko I.M., Reznikov A.N., Shiryaev V.A., Kazachkova M.S., Kovalev N.S., Bakulin D.A., Abrosimova E.E., Kurkin D.V., Tyurenkov I.N. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2021**, 47, 1276–1287.] doi 10.1134/S1068162021060108
- Liu Z., Qiu X., Mak S., Guo B., Hu S., Wang J., Luo F., Xu D., Sun Y., Zhang G., Cui G., Wang Y., Zhang Z., Han Y. *Chem.-Biol. Interact.* **2020**, 325, 109020. doi 10.1016/j.cbi.2020.109020
- Mak S., Liu Z., Wu L., Guo B., Luo F., Liu Z., Hu S., Wang J., Cui G., Sun Y., Wang Y., Zhang G., Han Y., Zhang Z. *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, 11, 314–327. doi 10.1021/acscchemneuro.9b00242
- Luo F., Wu L., Zhang Z., Zhu Z., Liu Z., Guo B., Li N., Ju J., Zhou Q., Li S., Yang X., Mak S., Han Y., Sun Y., Wang Y., Zhang G., Zhang Z. *Br. J. Pharmacol.* **2019**, 176, 3318–3335. doi 10.1111/bph.14763
- Ryan L.S., Nakatsuka A., Lippert A.R. *Results Chem.* **2021**, 3, 100106. doi 10.1016/j.rechem.2021.100106
- Kagalwala H.N., Reeves R.T., Lippert A.R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2022**, 68, 102134. doi 10.1016/j.cbpa.2022.102134
- Hananya N., Shabat D. *ACS Cent Sci.* **2019**, 5, 949–959. doi 10.1021/acscentsci.9b00372
- Gutkin S., Green O., Raviv G., Shabat D., Portnoy O. *Bioconjugate Chem.* **2020**, 31, 2488–2493. doi 10.1021/acs.bioconjchem.0c00500
- Hananya N., Shabat D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16454–16463. doi 10.1002/anie.201706969
- Gnaim S., Green O., Shabat D. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 2073–2085. doi 10.1039/C8CC00428E
- Ryan L.S., Gerberich J., Haris U., Nguyen D., Mason R.P., Lippert A.R. *ACS Sens.* **2020**, 5, 2925–2932. doi 10.1021/acssensors.0c01393
- Ryan L.S., Gerberich J., Cao J., An W., Jenkins B.A., Mason R.P., Lippert A.R. *ACS Sens.* **2019**, 4, 1391–1398. doi 10.1021/acssensors.9b00360
- Ye S., Hananya N., Green O., Chen H., Zhao A.Q., Shen J., Shabat D., Yang D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 14326–14330. doi 10.1002/anie.202005429
- Schaap A.P., Handley R.S., Giri B.P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1155–1158. doi 10.1016/S0040-4039(00)95313-9
- Schaap A.P., Handley R.S., Giri B.P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 935–938. doi 10.1016/S0040-4039(00)95878-7
- Schaap A.P., Sandison M.D., Handley R.S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1159–1162. doi 10.1016/S0040-4039(00)95314-0

24. Tzani M.A., Gioftsidou D.K., Kallitsakis M.G., Pliatsios N.V., Kalogiouri N.P., Angaridis P.A., Lykakis I.N., Terzidis M.A. *Molecules*. **2021**, *26*, 7664–7692. doi 10.3390/molecules26247664
25. Gong Y., Yang M., Lv J., Li H., Gao J., Yuan Z. *ChemPlusChem*. **2022**, *87*, e202200054. doi 10.1002/cplu.202200054
26. Wang B., Chen Z., Cen X., Liang Y., Tan L., Liang E., Zheng L., Zheng Y., Zhan Z., Cheng K. *Chem. Sci*. **2022**, *13*, 2324–2330. doi 10.1039/D1SC06528A
27. Babin B.M., Fernandez-Cuervo G., Sheng J., Green O., Ordonez A.A., Turner M.L., Keller L.J., Jain S.K., Shabat D., Bogoy M. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 803–814. doi 10.1021/acscentsci.0c01345
28. Yang M., Zhang J., Shabat D., Fan J., Peng X. *ACS Sens.* **2020**, *5*, 3158–3164. doi 10.1021/acssensors.0c01291
29. Scott J.I., Gutkin S., Green O., Thompson E.J., Kitamura T., Shabat D., Vendrell M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5699–5703. doi 10.1002/anie.202011429
30. Huang J., Jiang Y., Li J., Huang J., Pu K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 3999–4003. doi 10.1002/anie.202013531
31. Sabelle S., Hydrio J., Leclerc E., Mioskowski C., Renard P.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3645–3648. doi 10.1016/S0040-4039(02)00617-2
32. Roeschlaub C.A., Sammes P.G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **2000**, 2243–2248. doi 10.1039/B002101F
33. Bruemmer K.J., Green O., Su T.A., Shabat D., Chang C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7508–7512. doi 10.1002/anie.201802143
34. Hananya N., Green O., Blau R., Satchi-Fainaro R., Shabat D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11793–11796. doi 10.1002/anie.201705803
35. Das S., Ihssen J., Wick L., Spitz U., Shabat D. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 3647–3652. doi 10.1002/chem.202000217
36. Gnaim S., Gholap S.P., Ge L., Das S., Gutkin S., Green O., Shelef O., Hananya N., Baran P.S., Shabat D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202187. doi 10.1002/anie.202202187
37. Kamtekar S.D., Pande R., Ayyagari M.S., Marx K.A., Kaplan D.L., Kumar J., Tripathy S. *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 216–220. doi 10.1021/ac950681u
38. Trofimov A.V., Mielke K., Vasil'ev R.F., Adam W. *Photochem. Photobiol.* **1996**, *63*, 463–467. doi 10.1111/j.1751-1097.1996.tb03070.x
39. <https://www.oxfordbiosystems.com/Portals/0/PDF/Research/Neogen-Immunoassay-Reagents.pdf>
40. Ивлева Е.А., Морозова А.И., Сучилин И.Д., Ширяев А.К., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1242–1250. [Ivleva E.A., Morozova A.I., Suchilin I.D., Shiryayev A.K., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1399–1406.] doi 10.1134/S1070428020080102
41. Cvitas D.S., Savin B., Mlinaric-Majerski K. *Croat. Chem. Acta*. **2004**, *77*, 619–625.
42. Srivastava S., Cheung C.K., le Noble W.J. *Magn. Reson. Chem.* **1985**, *23*, 232–235. doi 10.1002/mrc.1260230404
43. Wagner G., Knoll W., Bobek M.M., Brecker L., van Herwijnen H.W.G., Brinker U.H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 332–335. doi 10.1021/ol902667a
44. Зефирова О.Н., Селюнина Е.В., Аверина Н.В., Зык Н.В., Зефиоров Н.С. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 1176–1180. [Zefirova O.N., Selyunina E.V., Averina N.V., Zyk N.V., Zefirov N.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1125–1129.] doi 10.1023/A:1020989123733

Synthesis of 5,7-Dichloro-2-adamantanone

M. Yu. Skomorokhov, M. S. Zaborskaya, E. A. Ivleva*,
A. K. Shiryayev, and Yu. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Received July 8, 2022; revised July 18, 2022; accepted July 20, 2022

The reaction of 2-adamantanecarboxylic acid with an excess of chlorine in the presence of AlCl_3 under heating gave 5,7-dichloro-2-adamantanecarboxylic acid. This product was sequentially introduced into the Curtius, deamination, and oxidation reactions to form 5,7-dichloro-2-adamantanone. The resulting product is a key substrate for synthesis of new substances and materials with a set of practically important properties, including both the synthesis of biologically active molecules and systems for chemiluminescent diagnostic methods.

Keywords: spiroadamantane[2,3']-1,2-dioxetanes, chemiluminescence, adamantane, ketones

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,3-ДИГАЛОГЕНАДАМАНТАНОВ С АЗОТНОЙ КИСЛОТОЙ¹

© 2023 г. Е. А. Ивлева*, Е. В. Симатова, В. В. Клепиков,
Ю. Э. Хатмуллина, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244

*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Поступила в редакцию 18.08.2022 г.

После доработки 24.08.2022 г.

Принята к публикации 26.08.2022 г.

При взаимодействии 1,3-дибромпроизводных адамантанового ряда с дымящей азотной кислотой получены смеси продуктов 2-оксаадамантановой структуры. В аналогичных превращениях из 1,3-диодпроизводных адамантанового ряда выделены только соответствующие 1,3-динитроксиадамантаны. Разработан препаративный метод синтеза 5,7-диметил-3-бромметил-1-гидрокси-2-оксаадамантан-1-ола из 5,7-диметил-1,3-дибромадамантана. За счет наличия нескольких функциональных групп полученные соединения могут быть использованы в качестве исходных субстратов в синтезе веществ с широким спектром биологической активности.

Ключевые слова: 2-оксаадамантан, дымящая азотная кислота, 1,3-дигалогенадамантаны

DOI: 10.31857/S0514749223030072, **EDN:** SWJWDY

ВВЕДЕНИЕ

Соединения каркасной структуры являются предметом непрерывных исследований на протяжении многих лет, что обусловлено уникальностью геометрического строения и практической значимостью их функциональных производных [1–6]. Одними из наиболее синтетически доступных полифункциональных производных адамантана являются 1,3-дигалогенпроизводные. 1,3-Дибромадамантан используется в качестве исходного субстрата при получении биологически активных веществ [7–10] и соединений с комплексом ценных свойств: полимерных материалов [11–16], металлоорганических каркасов [17–19]. Его используют в качестве алкилирующего агента в реакциях с ароматическими субстратами [20, 21], в синтезе эфиров алкилбороновых кислот [22–24] и других полифункциональных производных [25–

31]. Известны превращения 1,3-дибромадамантана, протекающие с изменением геометрии каркаса [32–38]. Синтетический потенциал остальных 1,3-дигалогенадамантанов изучен меньше [38–44].

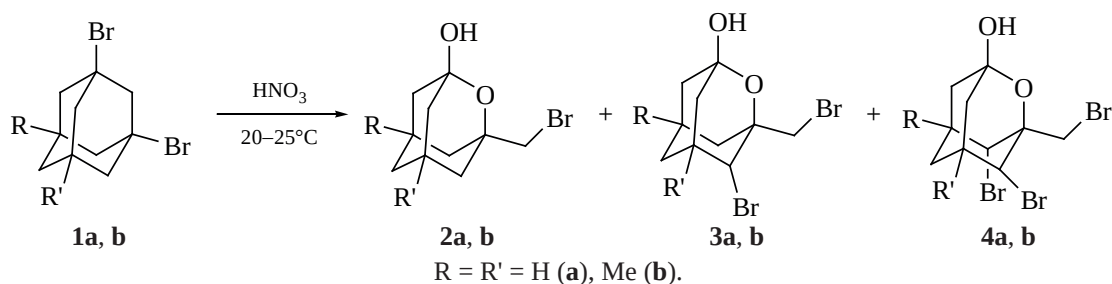
В реакциях 1,3-дибром- и 1,3-дихлорадамантана с дымящей азотной кислотой в присутствии уксусного ангидрида происходит нитролиз с образованием соответствующих галогеннитратов и 1,3-динитроксипроизводных [45, 46]. Ранее мы установили, что в 1,3-дихлорадамантаны реагируют с дымящей азотной кислотой с образованием соединений 2-оксаадамантановой структуры [47]. С целью расширения субстратного ряда в настоящей работе мы представляем исследование превращений 1,3-дибром- и 1,3-диiodадамантанов под действием дымящей азотной кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений использовали дибромиды **1a–c** и диiodпроизводные **5a, b**. Реакции проводили в избытке дымящей азотной

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1



кислоты при комнатной температуре. Как и в случае 1,3-дихлорадамантанов, в результате реакции субстратов **1a–c** образовывались смеси продуктов 2-оксаадамантановой структуры (схемы 1, 2). Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью ГЖХ.

Реакция 1,3-дибромадамантана (**1a**) с дымящей HNO_3 протекает быстро: уже через 2 мин, согласно анализу ГЖХ, происходит образование смеси веществ **2a**, **3a** и **4a**, содержание которых составляет 67.6, 21.7 и 10.7% соответственно (схема 1). Перекристаллизацией из гексана выделили лишь смесь монобромида **2a** и дибромида **3a** 2-оксаадамантановой структуры в соотношении 4:1. Поэтому полученную смесь продуктов **2a**, **3a** и **4a** разделяли флэш-хроматографией. В индивидуальном виде удалось выделить только 3-бромметил-2-оксаадамантан-1-ол (**2a**). Дибром- и трибромпроизводные **3a** и **4a** после разделения выделены в виде смеси в соотношении 9:1.

Реакцию 5,7-диметил-1,3-дибромадамантана (**1b**) проводили аналогично субстрату **1a** в течение 15 мин. Содержание продуктов **2b**, **3b** и **4b** по данным ГЖХ составило 80.2, 18.9 и 0.9% соответственно (схема 1). Выделение продуктов осуществляли и перекристаллизацией, и разделением смеси флэш-хроматографией. Перекристаллизацию смеси продуктов **2b**, **3b** и **4b** осуществляли из гексана с точно подобранным количеством рас-

творителя. Данный способ позволяет получать 5,7-диметил-3-бромметил-1-гидрокси-2-оксаадамантан-1-ол (**2b**) с выходом 60%. При разделении смеси флэш-хроматографией были выделены монобромид **2b** и дибромид **3b** с выходами 36 и 11% соответственно.

В аналогичных условиях проводили реакцию 5-метил-1,3-дибромадамантана (**1c**) с дымящей азотной кислотой (схема 2). Время реакции составило 30 мин. В отличие от субстратов **1a, b** в данной реакции происходит образование изомерных дибромпроизводных 2-оксаадамантановой структуры **3c** и **3c***. Содержание продуктов **2c**, **3c** и **3c*** составило 78.0, 9.8 и 12.2% по данным ГЖХ. 5-Метил-3-бромметил-2-оксаадамантан-1-ол (**2c**) выделили в индивидуальном виде с выходом 41% перекристаллизацией полученной смеси из гексана.

В спектрах ЯМР ^1H монобромидов 2-оксаадамантановой структуры **2a–c** протоны OH-группы проявляются в виде синглета в области 2.70–3.10 м.д., протоны бромметильной группы – при 3.30–3.45 м.д. в виде синглета. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2a–c** сигналы четвертичного атома углерода, связанного с OH-группой, проявляются при 96.0 м.д.

В спектре ЯМР ^1H дибромида **3b** сигнал метинового протона, связанного с атомом брома, прояв-

Схема 2

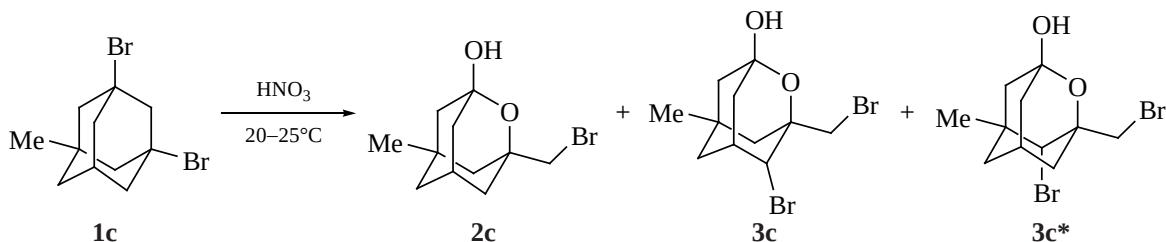
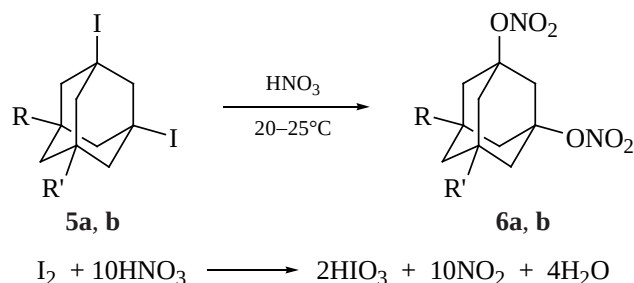


Схема 3



ляется в виде синглета при 4.14 м.д. Атомы водорода бромметильной группы проявляются в виде двух дублетов при 3.48 и 3.68 м.д. с КССВ 11.0 Гц. В спектре ЯМР ^{13}C продукта **3b** сигнал третичного атома С, связанного с атомом брома, проявляется при 63.3 м.д., а сигнал четвертичного атома углерода, связанного с ОН-группой, при 95.9 м.д.

В аналогичных условиях проводили реакции 1,3-дииодпроизводных **5a, b** с дымящей азотной кислотой, в результате которых были выделены только соответствующие 1,3-динитроксипроизводные **6a, b** с высокими выходами (схема 3). Продуктов 2-оксаадамантановой структуры обнаружено не было.

Предполагаемый механизм образования соединений 2-оксаадамантановой структуры из 1,3-дигалогенпроизводных адамантана описан в статье [47] на примере 5,7-диметил-1,3-дихлорадамантана. Синтез 3-галогенметил-2-оксаадамантан-1-олов включает ряд промежуточных превращений: нитролиз исходных дигалогенпроизводных с образованием соответствующих нитроксипроизводных, которые затем претерпевают структурные трансформации каркаса, включающие фрагментацию Гроба и трансаннулярные циклизации. На этой же стадии происходит высвобождение молекулярного галогена, участвующего в образовании соответствующего 3-галогенметил-2-оксаадамантан-1-ола. Мы предполагаем, что в ходе реакции субстратов **5a, b** с дымящей азотной кислотой протекают аналогичные превращения, однако высвободившийся молекулярный йод быстро окисляется до HIO_3 , что не приводит к соединениям 2-оксаадамантанового ряда (схема 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония). Спектры ЯМР

^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно), внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Finnigan Trace DSQ (США) с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Изучение количественного состава смесей проводили на газовом хроматографе «Thermo Scientific Focus GC» (США). Кварцевая колонка DB-5: 30 м×0.32 мм. Температура колонки 80°C до 340°C (скорость нагрева 20°C/мин). Температура испарителя 250°C. Газ-носитель – гелий. Флэш-хроматографию проводили на приборе BUCHI Reveleris X2 (Швейцария), адсорбент – силикагель (25–40 мкм, 12 г), скорость потока МФ 20 мл/мин.

Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе МРМ-Н2 90-264V/АС (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Чистота соединений $\geq 96.0\%$. 1,3-Дибромадамантан (**1a**), 1,3-дииодадамантан (**5a**) взяты из коллекции реактивов кафедр органической химии СамГТУ. 5,7-Диметил-1,3-дибромадамантан (**1b**) получали из 3,5-диметил-1-бромадамантана по методике [44].

Синтез исходных соединений. 5-Метил-1,3-дибромадамантан (1c). К 15 мл (0.29 моль) брома при охлаждении и перемешивании добавляли 0.33 г (0.006 моль) железных опилок. Затем порциями вносили 5 г (0.033 моль) 1-метиладамантана в течение 1 ч. Смесь выдерживали при перемешивании при комнатной температуре в течение 2 ч и выливали на измельченный лед. При перемешивании добавляли 10%-ный раствор сульфита натрия до обесцвечивания. Продукт экстрагировали 50 мл CCl_4 , экстракт промывали 10%-ным раствором

гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали на вакуумном ротормном испарителе. Остаток очищали перекристаллизацией из метанола. Выход 7.1 г (69%), бесцветные кристаллы, т.пл. 66–67°C (62°C [48]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.90 с (3H, CH_3), 1.44–1.46 м (2H, CH_{Ad}), 2.04 с (4H, CH_{Ad}), 2.15–2.30 м (5H, CH_{Ad}), 2.72–2.81 м (2H, CH_{Ad}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 29.3 (CH_3), 34.9 (CH), 38.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 40.7 (CH_2), 46.3 (CH_2), 53.9 (CH_2), 58.3 (CH_2), 62.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (< 1) $[\text{M}]^+$, 229 (18), 227 (34), 147 (48), 119 (20), 107 (34), 105 (58), 91 (100), 77 (46), 65 (36).

5,7-Диметил-1,3-диноадамантан (5b). Смесь 3 г (0.015 моль) 5,7-диметиладамантан-1,3-диола, 25 мл толуола, 0.285 г (0.009 моль) красного фосфора и 4.65 г (0.018 моль) молекулярного йода нагревали при интенсивном перемешивании до 80°C и выдерживали при заданной температуре 5 ч. Реакцию проводили в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали 10%-ным раствором сульфата натрия. Органический слой отделяли, из водного слоя дополнительно экстрагировали хлористым метиленом (5×20 мл). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали на вакуумном ротормном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из CCl_4 . Выход: 3.1 г (48%), бесцветные кристаллы, т.пл. 103.5–105°C (102–103.2°C [49]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2943, 2895, 2862, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.84 с (6H, CH_3), 1.34 с (2H, CH_{Ad}), 2.25 с (8H, CH_{Ad}), 3.10 с (2H, CH_{Ad}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 29.0 (CH_3), 39.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 43.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 48.0 (CH_2), 56.1 (CH_2), 62.7 (CH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 (4), 290 (18), 289 (17), 161 (28), 119 (48), 107 (54), 105 (62), 91 (100), 77 (57), 55 (50).

Взаимодействие 1a с дымящей азотной кислотой. К раствору 0.5 г (1.7 ммоль) 1,3-дибромадамантана (1a) в 0.5 мл хлористого метилена в течение 5 мин при перемешивании при комнатной температуре добавляли 1.65 мл (0.04 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 мин, выливали на измельченный лед и экстрагировали хлористым метиленом

(4×10 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали раствором бисульфита натрия (2×10 мл), 10%-ным водным раствором NaOH (1×10 мл) и водой. После этого экстракты сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме. По данным ГЖХ содержание продуктов составило: (2a) – 67.6%; (3a) – 22.7%; (4a) – 10.7%. Полученную смесь разделяли на флэш-хроматографе с применением градиентного элюирования в системе хлористый метилен-этанол (7 мин: 0% этанола; 8 мин: 0→8% этанола), скорость потока МФ 20 мл/мин. После разделения были получены следующие соединения.

3-Бромметил-2-оксаадамантанол-1 (2a). Выход 0.09 г (22%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 132.0–134.0°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3373, 2929, 2906, 2852. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.09–1.54 м (12H, CH_{Ad}), 2.70 с (1H, OH), 3.45 с (2H, CH_2Br). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.4 (CH), 41.6 (CH_2), 43.1 (CH_2), 46.8 (CH_2), 48.7 (CH_2Br), 76.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 96.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 (5) $[\text{M} + 2]^+$, 246 (6) $[\text{M}]^+$, 168 (12), 167 (100), 166 (46), 125 (14), 121 (25), 107 (49). Найдено, %: C 48.72; H 6.01 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$. Вычислено, %: C 48.60; H 6.12.

Смесь анти-3-бромметил-4-бром-2-оксаадамантанола-1 (3a), анти,анти-3-бромметил-4,10-дибром-2-оксаадамантанола-1 (4a). Соотношение продуктов 3a и 4a по данным ГЖХ составляет 9:1. Масс-спектр 3a, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 (7) $[\text{M} + 4]^+$, 326 (9) $[\text{M} + 2]^+$, 324 (4) $[\text{M}]^+$, 245 (56), 247 (60), 165 (72), 121 (28), 119 (73), 105 (100). Масс-спектр 4a, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 (4) $[\text{M} + 6]^+$, 406 (10) $[\text{M} + 4]^+$, 404 (8) $[\text{M} + 2]^+$, 402 (4) $[\text{M}]^+$, 323 (20), 324 (24), 325 (15), 327 (14), 245 (51), 185 (30), 183 (39), 163 (84), 135 (30), 121 (70), 117 (100), 103 (54).

Взаимодействие 1b с дымящей азотной кислотой. К раствору 0.5 г (1.5 ммоль) 5,7-диметил-1,3-дибромадамантана (1b) в 0.5 мл хлористого метилена в течение 2 мин при перемешивании при комнатной температуре добавляли 1.5 мл (0.036 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 15 мин и выливали на измельченный лед. Затем экстрагировали хлористым метиленом (4×10 мл), экстракт промывали раствором бисульфита натрия (2×10 мл), а затем 10%-ным водным раствором

NaOH (1×10 мл). После этого экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. По данным ГЖХ содержание продуктов составило: (**2b**) – 80.2%; (**3b**) – 18.9%; (**4b**) – 0.9%. Полученную смесь разделяли на флэш-хроматографе с применением градиентного элюирования в системе хлористый метилен–этанол (5 мин: 0% этанола; 4 мин: 0→5% этанола; 3 мин: 4→16% этанола), скорость потока МФ 20 мл/мин. После разделения были получены следующие соединения.

3-Бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамantanол-1 (2b). Выход 0.15 г (36%), т.пл. 97.5–99.5°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 2943, 2920, 2862, 2843. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.96 с (6H, 2CH₃), 1.18–1.47 м (10H, CH_{Ad}), 2.74 с (1H, OH), 3.34 с (2H, CH₂Cl). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 29.1 (CH₃), 33.4 (C_{четв}), 41.1 (CH₂), 43.6 (CH₂), 47.0 (CH₂), 48.3 (CH₂Br), 76.4 (C_{четв}), 96.0 (C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 276 (11) [$M + 2$]⁺, 274 (12) [M]⁺, 196 (14), 195 (100), 194 (34), 138 (34), 135 (20). Найдено, %: C 52.29; H 6.83 C₁₂H₁₉BrO₂. Вычислено, %: C 52.38; H 6.96.

анти-3-Бромметил-4-бром-5,7-диметил-2-оксаадамantanол-1 (3b). Выход 0.07 г (11%), т.пл. 94.5–96.6°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3444, 2943, 2920, 2864, 2843. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.00 с (3H, CH₃), 1.06 с (3H, CH₃), 1.25–1.95 м (8H, CH_{Ad}), 3.48 д (1H, CH₂Br, ²J 11.0 Гц), 3.68 д (1H, CH₂Br, ²J 11.0 Гц), 4.14 с (1H, CHBr). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 28.6 (CH₃), 28.7 (CH₃), 38.2 (CH₂), 40.6 (CH₂), 42.6 (CH₂), 46.8 (CH₂), 48.6 (CH₂), 63.3 (CHBr), 75.5 (C_{четв}), 95.9 (C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 356 (16) [$M + 4$]⁺, 354 (33) [$M + 2$]⁺, 352 (18) [M]⁺, 337 (5), 339 (8), 341 (4), 273 (100), 275 (82). Найдено, %: C 40.64; H 5.02 C₁₂H₁₈Br₂O₂. Вычислено, %: C 40.71; H 5.12.

3-Бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамantanол-1 (2b). К раствору 3 г (9.3 ммоль) 5,7-диметил-1,3-дибромадамantanа (**1b**) в 3 мл хлористого метилена в течение 10 мин при перемешивании при комнатной температуре добавляли 9 мл (0.22 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 15 мин и выливали на измельченный лед. Затем экстрагировали хлористым метиленом (4×20 мл), экстракт промывали раствором бисульфита натрия (2×20 мл), а затем 10%-ным водным раствором

NaOH (1×20 мл). После этого экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из 7 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали и еще раз перекристаллизовывали из 8 мл гексана. Выход соединения **2b** 1.54 г (60%), бесцветные кристаллы, т.пл. 98.0–99.5°C. Спектральные характеристики идентичны вышеописанным.

3-Бромметил-5-метил-2-оксаадамantanол-1 (2c). К раствору 2 г (6.5 ммоль) 5-метил-1,3-дибромадамantanа (**1c**) в 6 мл хлористого метилена в течение 10 мин при перемешивании при комнатной температуре по каплям добавляли 7 мл (0.17 моль) азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 30 мин и выливали на измельченный лед. Затем экстрагировали хлористым метиленом (4×20 мл), экстракт промывали раствором бисульфита натрия (2×20 мл), а затем 10%-ным водным раствором NaOH (1×20 мл). После этого экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из 15 мл гексана. Выход 0.7 г (41%), бесцветные кристаллы, т.пл. 81–83.5°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3423, 2943, 2910, 2862, 2843. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.94 с (3H, CH₃), 1.34–1.53 м (7H, CH_{Ad}), 1.65–1.72 м (3H, CH_{Ad}), 2.32–2.38 м (1H, CH_{Ad}), 3.10 уш. с (1H, OH), 3.31 с (2H, CH₂Br). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 29.4 (CH), 29.5 (CH₃), 33.1 (C_{четв}), 36.7 (CH₂), 40.2 (CH₂), 40.9 (CH₂), 41.3 (CH₂), 44.1 (CH₂), 47.7 (CH₂), 75.4 (C_{четв}), 96.1 (C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 262 (10) [$M + 2$]⁺, 262 (12) [M]⁺, 181 (100), 163 (16), 135 (14), 121 (32), 93 (14). Найдено, %: C 50.50; H 6.47. C₁₁H₁₇BrO₂. Вычислено, %: C 50.59; H 6.56.

Взаимодействие 1,3-диноадамantanов 5a, b с дымящей азотной кислотой. К дымящей азотной кислоте при перемешивании по каплям добавляли субстрат **5a, b** при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 30 мин и выливали на измельченный лед. Продукт экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали 10%-ным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали на вакуумном роторном испарителе. Остаток очищали перекристаллизацией.

1,3-Динитроксиадамантан (6a). Получен из 0.5 г (1.3 ммоль) 1,3-дииодадамантана (**5a**) и 1.23 мл (0.0296 моль) дымящей азотной кислоты. Выход 0.26 г (79%), бесцветные кристаллы, т.пл. 113–115°C (114–115°C [50]).

5,7-Диметил-1,3-динитроксиадамантан (6b). Получен из 0.5 г (1.2 ммоль) 1,3-дииодадамантана (**5b**) и 1.15 мл (0.0267 моль) дымящей азотной кислоты. Выход 0.31 г (92%), бесцветные кристаллы, т.пл. 43–45°C (43–45°C [51]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширен ряд исходных субстратов для получения соединений 2-оксаадамантановой структуры и показаны ограничения метода. Синтез 3-бромметил-2-оксаадамантан-1-олов протекает через стадии нитролиза исходных 1,3-дибромпроизводных адамантана с образованием соответствующих нитроксипроизводных, которые затем претерпевают структурные трансформации каркаса, включающие фрагментацию Гроба и трансаннулярные циклизации. В случае 1,3-дииодадамантанов за счет окисления высвободившегося молекулярного йода дымящей азотной кислотой протекания дальнейших структурных трансформаций до 2-оксаадамантанового каркаса не происходит.

За счет наличия в структурах синтезированных соединений ОН- и бромметильной группы открывается возможность их использования в качестве молекулярной платформы для получения новых функциональных производных 2-оксаадамантановой структуры.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез соединений выполнен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00869). Исследование спектральных характеристик выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003) в рамках государственного задания Самарского государственного технического университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивлева Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5778-860X>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stockdale T. P., Williams C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 7737–7763. doi 10.1039/c4cs00477a
2. Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н. *ХТС.* **2020**, 56, 626–635. [Shiryaev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
3. Климочкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, 64, 1473–1496. [Klimochkin Y.N., Shiryaev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, 64, 1473–1496.] doi 10.1007/s11172-015-1035-y
4. Nasrallah H., Hierso J.-C. *Chem. Mater.* **2019**, 31, 619–642. doi 10.1021/acs.chemmater.8b04508
5. Harrison K.W., Rosenkoetter K.E., Harvey B.G. *Energy Fuels.* **2018**, 32, 7786–7791. doi 10.1021/acs.energyfuels.8b00792
6. Kovalenko A., Yumusak C., Heinrichova P., Stritesky S., Fekete L., Vala M., Weiter M., Serdar Sariciftci N., Krajcovic J. *J. Mater. Chem. C.* **2017**, 5, 4716–4723. doi 10.1039/C6TC05076J
7. Liu Z., Yang S., Jin X., Zhang G., Guo B., Chen H., Yu P., Sun Y., Zhang Z., Wang Y. *Med. Chem. Commun.* **2017**, 8, 135–147. doi 10.1039/c6md00509h
8. Sosonyuk S.E., Peshich A., Tutushkina A.V., Khlevin D.A., Lozinskaya N.A., Gracheva Y.A., Glazunova V.A., Osolodkin D.I., Semenova M.N., Semenov V.V., Palyulin V.A., Proskurnina M.V., Shtila A.A., Zefirov N.S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 2792–2797. doi 10.1039/c8ob02915f
9. Mezeiova E., Korabecny J., Sepsova V., Hrabanova M., Jost P., Muckova L., Kucera T., Dolezal R., Misik J., Spilovska K., Pham N. L., Pokrievkova L., Roh J., Jun D., Soukup O., Kaping D., Kuca K. *Molecules.* **2017**, 22, 1265–1283. doi 10.3390/molecules22081265
10. Momose T., Muraoka O. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 288–295. doi 10.1248/cpb.26.288
11. Tsai C.W., Wu K.H., Yang C.C., Wang G.P. *React. Funct. Polym.* **2015**, 91–92, 11–18. doi 10.1016/j.reactfunctpolym.2015.04.002

12. Zhu X., Shao B., Vanden Bout D.A., Plunkett K.N. *Macromolecules*. **2016**, *49*, 3838–3844. doi 10.1021/acs.macromol.6b00067
13. Galukhin A., Nosov R., Taimova G., Nikolaev I., Islamov D., Vyazovkin S. *React. Funct. Polym.* **2021**, *165*, 104956. doi 10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104956
14. Galukhin A., Nosov R., Nikolaev I., Kachmarzhi A., Aleshin R., Islamov D., Vyazovkin S. *Thermochim. Acta*. **2022**, *710*, 179177. doi 10.1016/j.tca.2022.179177
15. Inomata S., Matsuoka S., Sakai S., Tajima H., Ishizone T. *Macromolecules*. **2012**, *45*, 4184–4195. doi 10.1021/ma300395s
16. Inomata S., Harada Y., Nakamura Y., Uehara Y., Ishizone T. *Polymer Chem.* **2013**, *51*, 4111–4124. doi 10.1002/pola.26820
17. Degtyarenko A.S., Handke M., Kgdmer K.W., Liu S.-X., Decurtins S., Rusanov E.B., Thompson L.K., Krautscheid H., Domasevitch K.V. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 8530–8542. doi 10.1039/c4dt00174e
18. Houlihan J.C.C., Moratti S.C., Hanton L.R. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 12009–12017. doi 10.1039/D0DT02437F
19. Zhang D., Ronson T.K., Güryel S., Thoburn J.D., Wales D.J., Nitschke J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14534–14538. doi 10.1021/jacs.9b07307
20. Wrona-Piotrowicz A., Makal A., Zakrzewski J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11134–11139. doi 10.1021/acs.joc.0c01060
21. Шокова Э.А., Ковалев В.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 994–1005. [Shokova E.A., Kovalev V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1089–1097.] doi 10.1134/S1070428021070095
22. Bose S.K., Fucke K., Liu L., Steel P.G., Marder T.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1799–1803. doi 10.1002/anie.201308855
23. Bose S.K., Brand S., Omeregrie H.O., Haehnel M., Maier J., Bringmann G., Marder T.B. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8332–8335. doi 10.1021/acscatal.6b02918
24. Wang B., Peng P., Ma W., Liu Z., Huang C., Cao Y., Hu P., Qi X., Lu Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12985–12991. doi 10.1021/jacs.1c06473
25. Mlinarić-Majerski K., Kragol G. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 449–457. doi 10.1016/S0040-4020(00)01013-9
26. Duddeck H., Elgamal M.H.A., Hanna A.G. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1986**, *28*, 307–314.
27. Тужииков О.И., Малютина И.В., Юрченко Р.И., Кудрявцев А.А. *ЖОХ.* **1991**, *61*, 927–928. [Tuzhikov O.I., Malyutina I.V., Yurchenko R.I., Kudryavtsev A.A. *J. Gen. Chem. USSR*. **1991**, *61*, 1021–1022.]
28. Pai Y.-M., Wanek E., Weber W. P. *J. Organometal. Chem.* **1984**, *270*, 271–276. doi 10.1016/0022-328X(84)80373-3
29. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Савельев Е.Н., Потаенкова Е.А., Вострикова О.В., Тараканов Д.П., Наход М.А. *ЖОХ.* **2017**, *87*, 1942–1946. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Savel'ev E.N., Potaenkova E.A., Vostrikova O.V., Tarakanov D.P., Nakhod M.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 2762–2765.] doi 10.1134/S1070363217120027
30. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Маякова Ю.Ю. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1710–1712. [Khusnutdinov R.I., Shchadneva N.A., Mayakova Y.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1728–1730.] doi 10.1134/S1070428018110180
31. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Мухаметшина Л.Ф., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 1152–1156. [Khusnutdinov R.I., Shchadneva N.A., Mukhametshina L.F., Dzhemilev U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1137–1142.] doi 10.1134/S1070428009080041
32. Ioannou S., Nicolaides A.V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6938–6940. doi 10.1016/j.tetlet.2009.08.108
33. Скоморохов М.Ю., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1775–1779. [Skomorokhov M.Yu., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1811–1816.] doi 10.1134/S1070428011120062
34. Denmark S.E., Henke B.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2177–2194. doi 10.1021/ja00006a042
35. Скоморохов М.Ю., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 1096–1097. [Skomorokhov M.Yu., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1050–1051.] doi 10.1023/A:1012403322523
36. Matsuoka S., Ogiwara N., Ishizone T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8708–8709. doi 10.1021/ja062157i
37. Mueller A.M., Chen P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4581–4586. doi 10.1021/jo971814+
38. Inomata S., Harada Y., Nakamura Y., Nakamura T., Ishizone T. *Synthesis*. **2013**, *45*, 3332–3340. doi 10.1055/s-0033-1338554
39. Lukach A.E., Santiago A.N., Rossi R.A. *J. Phys. Org. Chem.* **1994**, *7*, 610–614. doi 10.1002/poc.610071104
40. Kawamoto T., Fukuyama T., Ryu I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 875–877. doi 10.1021/ja210585n
41. Adcock W., Clark C.I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7341–7349. doi 10.1021/jo00078a009
42. Argueello J.E., Penenory A.B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2362–2368. doi 10.1021/jo026518y
43. Ghorai S.K., Jin M., Hatakeyama T., Nakamura M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1066–1069. doi 10.1021/ol2031729

44. Jirgensons A., Kauss V., Mishnev A.F., Kalvinsh I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**, 3527–3530. doi 10.1039/A904394B
45. Климошкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 1353–1362. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1532–1539.] doi 10.1134/S1070428020090055
46. Климошкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Скоморохов М.Ю. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 1344–1352. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Skomorokhov M. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1525–1531.] doi 10.1134/S1070428020090043
47. Ивлева Е.А., Клепиков В.В., Хатмуллина Ю.Э., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2022**, 58, 51–60. [Ivleva E.A., Klepikov V.V., Khatmullina Yu.E., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 38–46.] doi 10.1134/S1070428022010043
48. Molle G., Dubois J.E., Bauer P. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2428–2433. doi 10.1139/v87-405
49. Pincock R.E., Schmidt J., Scott W.B., Torupka E.J. *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 3958–3964. doi 10.1139/v72-627
50. Моисеев И.К., Климошкин Ю.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *ЖОрХ.* **1984**, 20, 1435–1438.
51. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климошкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Трахтенберг П.Л., Земцова М.Н. *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* **1985**, 9, 2141–2143. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgoplova T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *Russ. Chem. Bull.* **1985**, 9, 1980–1982.] doi 10.1007/BF00953950

Reactions of 1,3-Dihaloadamantanes with Nitric Acid

E. A. Ivleva^{a,*}, E.V. Simatova^a, V. V. Klepikov^a, Yu. E. Khatmullina^a, and Yu. N. Klimochkin^a

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

**e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru*

Received August 18, 2022; revised August 24, 2022; accepted August 26, 2022

The reaction of 1,3-dibromoadamantanes with fuming nitric acid gave the mixture of 2-oxaadamantane derivatives. In the same conditions 1,3-diiodoadamantanes gave the corresponding 1,3-dinitroxyadamantanes. A preparative method for the synthesis of 5,7-dimethyl-3-bromomethyl-1-hydroxy-2-oxaadamantan-1-ol from 5,7-dimethyl-1,3-dibromoadamantane was developed. The obtained compounds can be used in the directed synthesis of substances with high molecular complexity for studying of biological activity.

Keywords: 2-oxaadamantane, fuming nitric acid, 1,3-dihaloadamantanes

ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-БРОММЕТИЛ-5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСААДАМАНТАН-1-ОЛА В СЕРНОЙ КИСЛОТЕ¹

© 2023 г. Е. А. Ивлева^{а, *}, Е. В. Симатова^а, М. С. Заборская^а, М. С. Казачкова^а, В. Б. Рыбаков^б, Ю. Н. Климочкин^а

^а ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244

^б ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1/3

*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Поступила в редакцию 16.09.2022 г.

После доработки 10.10.2022 г.

Принята к публикации 12.10.2022 г.

Исследованы реакции 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола в среде 96%-ной кислоты как в присутствии, так и в отсутствии нуклеофилов. В ходе реакций протекает ряд структурных трансформаций 2-оксаадамантанового каркаса, а также открываются пути к труднодоступным 1,2,3-тризамещенным адамантанам. Изучены особенности строения полученных соединений с помощью 2D ЯМР спектроскопии и РСА. Полученные соединения могут быть использованы в направленном синтезе новых каркасных гетероциклов с целью изучения биологической активности.

Ключевые слова: 2-оксаадамантан, серная кислота, трансаннулярная циклизация, структурная трансформация, химические свойства, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749223030084, **EDN:** SZLDCB

ВВЕДЕНИЕ

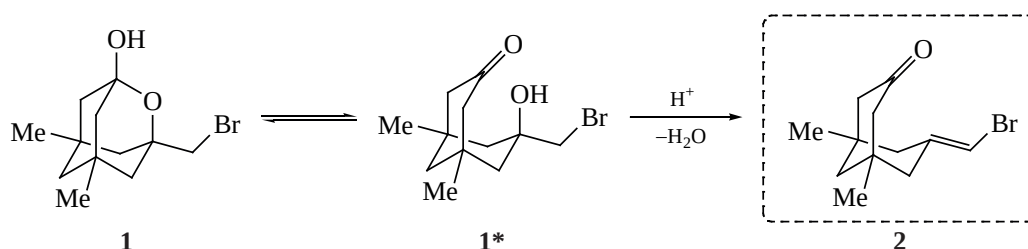
Соединения каркасной структуры являются предметом непрерывных исследований на протяжении многих лет. Полифункциональные производные адамантана нашли свое применение в качестве взрывчатых веществ [1], топлив авиакосмической техники [2, 3], катализаторов [4], в создании металлорганических координационных полимеров [5–7], пористых материалов [8], хемилюминисцентных молекулярных зондов [9–11], молекулярных электронных устройств [12]. На сегодняшний день некоторые из производных адамантана введены в медицинскую практику [13–16], многие находятся на стадии клинических испытаний. При

этом исследования в области изучения биологической активности производных адамантана продолжают интенсивно развиваться [17–31].

В то же время биологическая активность и другие области применения гетероаналогов адамантана, в частности, производных 2-оксаадамантана, изучены значительно хуже. Вероятно, это связано с низкой синтетической доступностью производных 2-оксаадамантана. Имеются сведения, что в ряде случаев производные 2-оксаадамантана обладают большей активностью по сравнению с аналогами адамантана. Например, амины с каркасом 2-оксаадамантана являются более сильными ингибиторами рецепторов NMDA, чем амантадин [32, 33]. 2-Оксаадамантил-1-мочевины являются ингибиторами растворимых ингибиторов эпокси-гидролазы [34]. Производные 2-оксаадамантана

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1



являются субстратами в синтезе гупринов [35], ингибиторов ацетилхолинэстеразы [36], конформационно жестких краун-эфиров [37, 38] и криптанов [39]. Отмечено, что некоторые из ионофоров, содержащих 2-оксаадамантановый фрагмент, проявляют сравнимую с известными краун-эфирами селективность связывания с ионами щелочных металлов.

В предыдущей работе мы подробно описывали существующие методы и подходы к построению системы 2-оксаадамантана [40] и их ограничения и предложили новый оригинальный способ получения его производных. В настоящей работе изучены превращения 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола в кислых средах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве объекта исследования был выбран 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол (1), полученный из 5,7-диметил-1,3-дибромадамантана. Наличие в структуре исходного субстрата 1 гидроксигруппы в узловом положении каркаса побуждает осуществить ряд превращений в среде концентрированной серной кислоты с целью получения широкого круга новых функциональных производных аналогично соединениям адамантана. Основываясь на имеющемся опыте [41–48], мы решили начать с реакции Коха–Хаафа с целью получения карбоновой кислоты 2-оксаадамантанового ряда. Реакцию проводили при комнатной температуре в среде 96%-ной серной кислоты. При проведении реакции с большим избытком муравьиной кислоты (100 экв) через 20 ч в смеси присутствовали непрореагировавший субстрат 1 и 1,5-диметил-7-(бромметилен)бицикло[3.3.1]нонан-3-он (2) в соотношении 1:1 по данным ГХ-МС. Карбоновой кислоты обнаружено не было. Образование соединения 2 заключается, вероятно, в дегидратации 1* – раскрытой формы исходного

субстрата 1, находящихся в равновесии в реакционной смеси (схема 1).

В спектре ЯМР ¹³C полученной смеси имеются характеристичные сигналы атомов углерода двойной связи, проявляющиеся в области 133–135 м.д., и сигнал карбонильной группы при 210.6 м.д., а также сигналы атомов углерода исходного субстрата. В индивидуальном виде продукт 2 выделить не удалось, несмотря на многочисленные попытки варьирования условий реакции.

При уменьшении количества муравьиной кислоты до 30 экв и выдерживании реакционной смеси в течение 15 ч в результате реакции образуется смесь продуктов, состоящая из 5,7-диметил-3-бромметил-2-оксаадамантан-1-карбоновой кислоты (3) и 5,7-диметил-1,2,3-трибромадамантана (4) (схема 2). При этом содержание карбоновой кислоты² составляет 28%, а продукта 4 – 72% по данным ГЖХ. Из полученной смеси выделить кислоту 3 не удалось.

При проведении аналогичной реакции 1 с толуолом в среде 96%-ной серной кислоты также была получена трудноразделимая смесь веществ, в которой преобладал продукт 4.

Мы предположили, что образование 5,7-диметил-1,2,3-трибромадамантана (4) – результат взаимодействия исходного субстрата 1 с 96%-ной серной кислотой. Действительно, через 3 ч в реакционной смеси присутствует только продукт 4 согласно данным ГЖХ. Выход 5,7-диметил-1,2,3-трибромадамантана (4) составил 31%. Из маточного раствора многократной экстракцией бутанолом был выделен 5,7-диметил-1,2,3-адамантантриол (5) в смеси с промежуточно образующимися соединениями (схема 3).

² Предварительная дериватизация раствором диазометана на стадии пробоподготовки

Схема 2

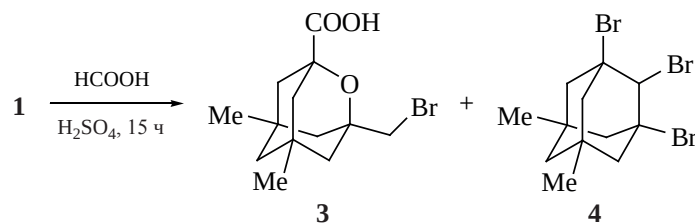
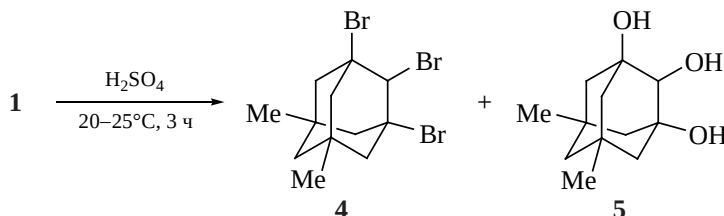


Схема 3



Структуру соединения **4** подтверждали с помощью спектров ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{13}C HETCOR. В спектре ЯМР ^1H присутствуют синглетные сигналы неэквивалентных метильных групп (0.91 и 0.94 м.д.), в виде синглета проявляется сигнал протонов при C^6 (1.28 м.д.). Протоны при C^8 и C^9 проявляются в виде двух дублетов с КССВ 12.6 Гц в области 1.78 и 2.60 м.д., а протонам при C^4 и C^{10} соответствует мультиплет при 2.20–2.29 м.д. При 4.66 м.д. проявляется метиновый атом водорода адамантового каркаса в виде синглета. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал при 63.8 м.д. соответствует четвертичным атомам углерода $\text{C}^{1,3}$, связанным с бромом. Сигнал атома углерода C^2 проявляется в области слабого поля при 72.9 м.д. В спектре ^1H - ^{13}C HMBC для метинового протона при C^2 наблюдаются корреляции с атомами углерода $\text{C}^{8,9}$ (47.6 м.д.) (рис. 1). Для однозначного подтверждения структуры были выращены монокристаллы соединения **4** из гексана, и проведен РСА (рис. 2).

Образование триола **5**, предположительно, протекает через ряд последовательных превращений,

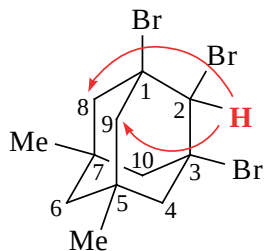


Рис. 1. Дальние взаимодействия атома водорода при C^2 в спектре ^1H - ^{13}C HMBC соединения **4**

включающих протонирование **2** с образованием карбокатиона **A**, присоединение молекулы воды и образование геминального спирта **B**, который быстро превращается в карбальдегид **C** с элиминированием молекулы HBr . Дальнейшее протонирование приводит к трансаннулярной циклизации в адамантовый каркас (схема 4).

Одновременно происходит протонирование **2** и трансаннулярная циклизация в адамантовый каркас. Образующийся карбокатион **D** стабилизируется бромид-анионом из HBr , которая высвобождается на стадии получения триола **5**. Нуклеофильное замещение OH -группы на бром

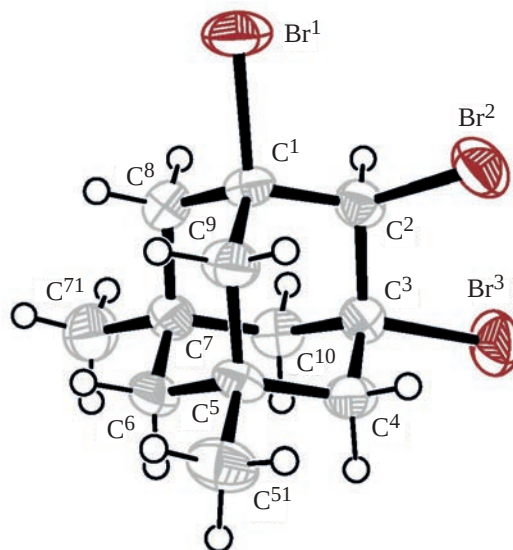
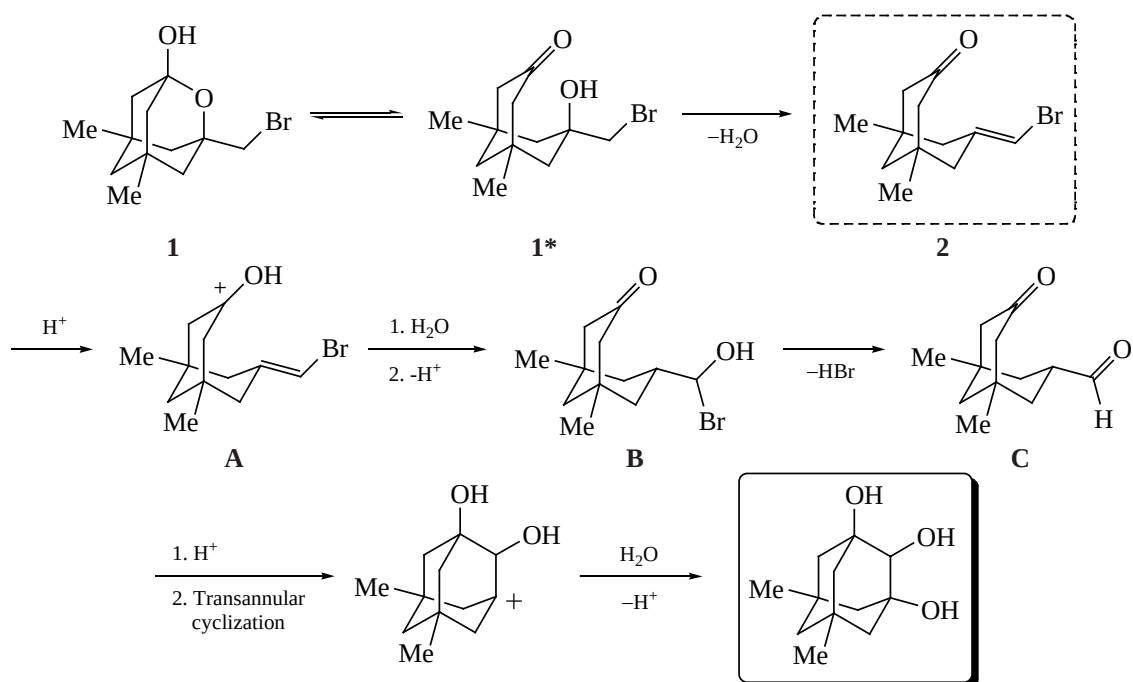


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **4** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью [49]

Схема 4



приводит к образованию трибромида **4** (схема 5).

В пользу представленного пути свидетельствуют литературные данные о получении 1,2,3-тризамещенных адамантанов посредством трансаннулярной циклизации биснепредельных бицикло[3.3.1]нонанов в кислых средах [50, 51].

В то же время при введении соединения **1** в реакцию Риттера с ацетонитрилом в 96%-ной H_2SO_4 образования 5,7-диметил-1,2,3-трибромадаманта-

на **4** зафиксировано не было. Анализ реакционной смеси через 2 ч показал наличие двух соединений: целевого ацетамида **6** и соединения **2** (87 и 13% соответственно). Более длительное выдерживание (17 ч) приводит к исчезновению промежуточного продукта **2**: в реакционной смеси содержится только продукт **6** (схема 6). Возможно, образования трибромида **5** не происходит вследствие снижения кислотности реакционной среды после добавления ацетонитрила.

Схема 5

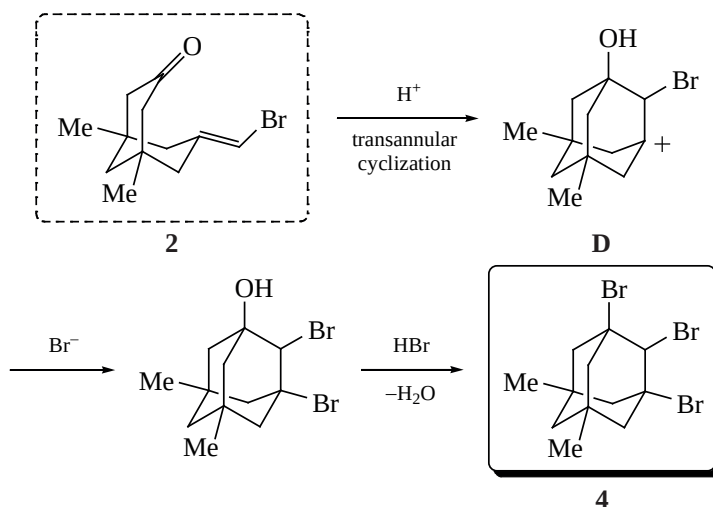
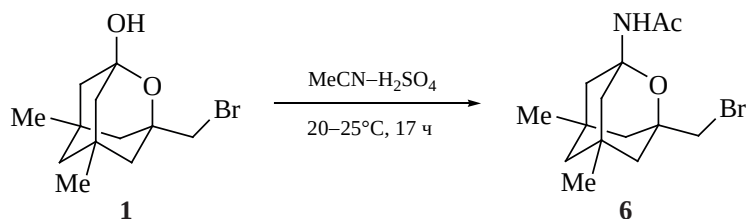


Схема 6



Мы предполагаем, что образование ацетамида **6** протекает по следующему пути: субстрат **1**, находящийся в равновесии со своей раскрытой формой **1***, протонируется по атому кислорода карбонильной группы и дает катион **E**, а дальнейшее взаимодействие с ацетонитрилом по механизму реакции Риттера, протонирование, дегидратация и циклизация приводят к целевому продукту (схема 7).

Выход продукта **6** составил 79%. В спектре ЯМР ^1H сигнал протонов метильной группы ацетамидного фрагмента проявляется при 1.95 м.д. в виде синглета, протон NH резонирует при 5.81 м.д. в виде синглета. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с ацетамидным фрагментом, проявляется при 86.8 м.д. Четвертичный атом углерода ацетиламиногруппы резонирует при 171.3 м.д.

Ацетамид **6** превращали в соответствующий амин путем кипячения в разбавленной соляной кислоте. Продукт выделен в виде гидрохлорида **7** с выходом 81% (схема 8). В спектре ЯМР ^1H сиг-

нал протонированной аминогруппы проявляется в виде синглета при 8.93 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с протонированной аминогруппой, проявляется при 83.5 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 (Япония). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOLNMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно), внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре FinniganTrace DSQ (США) с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Изучение количественного состава смесей проводили на газовом хроматографе «ThermoScientific Focus GC» (США). Кварцевая колонка DB-5: 30 м×0.32 мм. Температура колонки 80 до 340°C (скорость нагрева 20°C/мин). Температура испарителя 250°C. Газ-носитель – гелий.

Схема 7

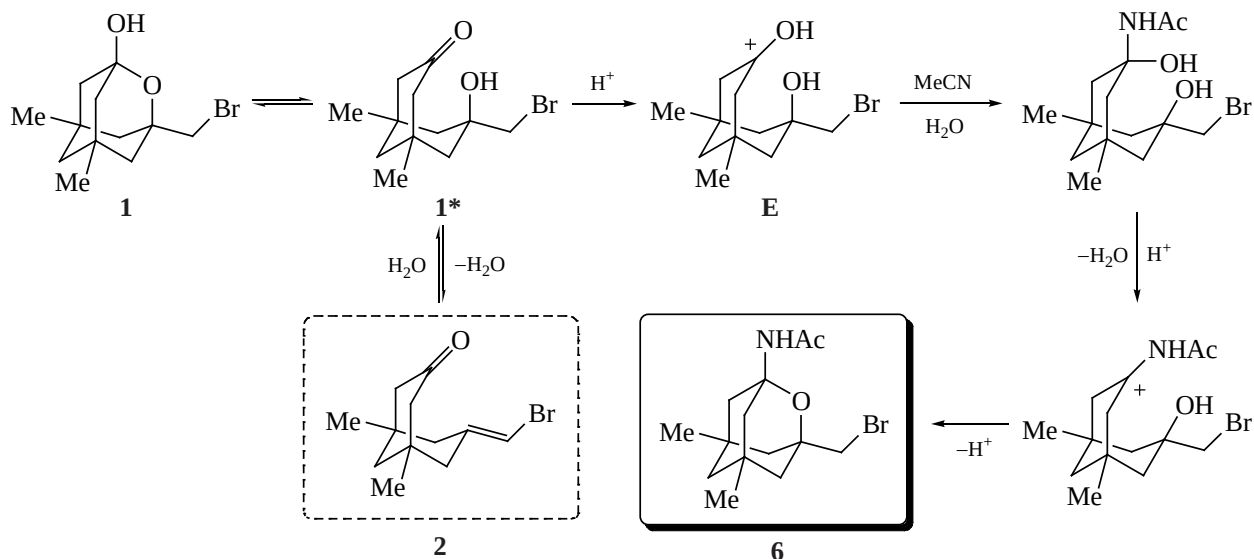
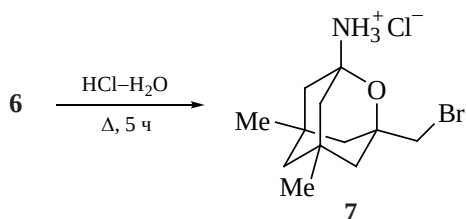


Схема 8



Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе МРМ-Н2 90-264V/АС (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 ЕА (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Чистота соединений $\geq 96.0\%$.

Синтез 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанола-1 (1). К раствору 3 г (9.3 ммоль) 5,7-диметил-1,3-дибромадамантана в 3 мл хлористого метилена в течение 10 мин при перемешивании при комнатной температуре добавляли 9 мл (0.22 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 15 мин и выливали на измельченный лед. Затем экстрагировали хлористым метиленом (4×20 мл), экстракт промывали раствором бисульфита натрия (2×20 мл), а затем 10%-ным водным раствором NaOH (1×20 мл). После этого экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из 7 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали и еще раз перекристаллизовывали из 8 мл гексана. Выход 1.54 г (60%), бесцветные кристаллы, т.пл. 98.0–99.5°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 2943, 2920, 2862, 2843. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.96 с (6H, 2CH₃), 1.18–1.47 м (10H, CH_{Ad}), 2.74 с (1H, OH), 3.34 с (2H, CH₂Cl). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 29.1 (CH₃), 33.4 (C), 41.1 (CH₂), 43.6 (CH₂), 47.0 (CH₂), 48.3 (CH₂), 76.4 (C_{четв}), 96.0 (C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 276 (11) [M + 2]⁺, 274 (12) [M]⁺, 196 (14), 195 (100), 194 (34), 138 (34), 135 (20).

3-Бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанол-1 в реакции Коха–Хаафа. К раствору 0.2 г (0.73 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанола-1 (1) в 0.4 мл хлористого метилена в течение 5 мин при перемешивании при комнатной температуре по каплям добавляли

2 мл (0.037 моль) 96%-ной серной кислоты, а затем 2.7 мл (0.0716 моль) муравьиной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 20 ч и выливали на измельченный лед. Затем экстрагировали хлористым метиленом (4×10 мл), экстракт промывали насыщенным раствором соды (2×10 мл). После этого экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. В остатке смесь продуктов, состоящая из исходного субстрата 1 и 1,5-диметил-7-(бромметилен)бицикло[3.3.1]нонан-3-она (2) в соотношении 1:1. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (2): 27.9 (CH₃), 31.1 (CH₃), 34.7 (C_{четв}), 36.5 (C_{четв}), 37.4 (CH₂), 40.8 (CH₂), 45.6 (CH₂), 52.3 (CH₂), 54.8 (CH₂), 133.4 (C_{четв}), 134.8 (CH), 210.6 (C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 257 (< 1) [M]⁺, 256 (< 1) [M⁺ – 1], 203 (< 1), 201 (4), 199 (3), 198 (2), 178 (30), 177 (36), 120 (18), 119 (100), 105 (16), 93 (17), 91 (24), 77 (16).

Синтез 1,2,3-трибром-5,7-диметиладаманта-на (4). К раствору 0.2 г (0.73 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанола-1 (1) в 0.2 мл хлористого метилена в течение 10 мин при перемешивании при комнатной температуре по каплям добавляли 2 мл (0.038 моль) 96%-ной серной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 3 ч и выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.09 г (31%), т.пл. 162–164°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2945, 2906, 2868, 2839, 704. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.91 с (3H, CH₃), 0.94 с (3H, CH₃), 1.28 с (2H^{6,6'}), 1.78 д (2H, H^{8,8'}, ²J 12.6 Гц), 2.20–2.29 м (4H^{4,4',10,10'}), 2.60 д (2H, H^{9,9'}, ²J 12.6 Гц), 4.66 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 27.9 (CH₃), 28.6 (CH₃), 37.9 (C⁷), 38.3 (C⁵), 47.6 (C^{8,9}H₂), 48.6 (C⁶H₂), 54.2 (C^{4,10}H₂), 63.9 (C^{1,3}), 72.9 (C²H). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 400 (< 1) [M]⁺, 323 (48), 321 (100), 319 (58), 241 (22), 239 (24), 160 (22), 159 (86), 105 (38), 91 (20), 77 (18). Найдено, %: C 36.08; H 4.37. C₁₂H₁₇Br₃. Вычислено, %: C 35.94; H 4.27.

Синтез N-[3-(бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантантил)ацетамида (6). К раствору 0.2 г (0.73 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанола-1 (1) в 0.4 мл хлористого метилена в течение 5 мин при перемешивании при комнатной температуре по каплям добавляли 2 мл (0.038 моль) 96%-ной серной кислоты, а затем 4 мл (0.076 моль)

ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали в течение 17 ч и выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством воды. Из маточного раствора продукт дополнительно экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл). Растворитель сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали в вакууме. Выход 0.092 г (79%), т.пл. 153–155°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3226, 2939, 2918, 2858, 2839, 1633. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.94 с (6H, CH_3), 1.13–1.17 м (1H, H_{Ad}), 1.24–1.31 м (3H, H_{Ad}), 1.41–1.46 м (4H, H_{Ad}), 1.95 с (3H, CH_3), 2.09–2.12 м (2H, H_{Ad}), 3.30 с (2H, CH_2Br), 5.81 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.9 (CH_3), 29.2 (CH_3), 32.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.1 (CH_2), 43.8 (CH_2), 44.5 (CH_2), 47.9 (CH_2Br), 75.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 86.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 171.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 317 (40) [$M+1$] $^+$, 315 (41) [$M-1$] $^+$, 222 (28), 218 (94), 217 (36), 180 (50), 177 (52), 164 (100), 122 (36), 121 (40), 93 (32), 43 (48). Найдено, %: C 53.08; H 6.93, N 4.32. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: C 53.17; H 7.01; N 4.43.

Синтез гидрохлорида 5,7-диметил-3-бромметил-2-оксаадамантан-1-амин) (7). К 0.2 г (0.63 ммоль) *N*-(5,7-диметил-3-бромметил-2-окса-1-адамантантил)ацетамида (**4**) добавляли 2 мл воды и 2 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную смесь нагревали при кипении в течение 5 ч и упаривали в вакууме. К остатку добавили 10 мл хлористого метилена, не растворившийся осадок отфильтровали, маточный раствор упарили в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход составил 0.16 г (81%), т.пл. 290–292°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360, 2951, 2909, 2841. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.89 с (6H, CH_3), 1.14–1.55 м (10H, H_{Ad}), 3.48 с (2H, CH_2), 8.93 с (3H, NH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 29.1 (CH_3), 32.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.8 (CH_2), 42.9 (CH_2), 43.5 (CH_2), 47.4 (CH_2), 75.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 83.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 46.53; H 6.73, N 4.42. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BrClNO}$. Вычислено, %: C 46.40; H 6.81; N 4.51.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4. Кристаллы продукта **4**, пригодные для РСА, выращены из гексана путем медленного испарения при комнатной температуре.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **4** проведено на дифрактометре

Stoe STADI VARI Pilatus-100K (CuK_α -излучение). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все расчеты проведены с использованием программного комплекса SHELX [52]. Изображение молекулы получено с использованием программы ORTEP [53]. Структурные параметры соединения **2** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1921976 [49]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведена функционализация 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола в среде 96%-ной серной кислоты. Реакции протекают через промежуточное образование 1,5-диметил-7-(бромметилен)бицикло[3.3.1]нонан-3-она. В отсутствии внешних нуклеофилов происходит скелетная перегруппировка каркаса 2-оксаадамантана в адамантан и открывается путь к синтезу труднодоступных 1,2,3-тризамещенных адамантанов.

Добавление внешних нуклеофилов приводит к снижению кислотности реакционной среды и образованию смеси продуктов с преобладанием в ней 5,7-диметил-1,2,3-трибромаадамантана. В случае использования ацетонитрила получен исключительно продукт реакции Риттера. Гидролизом полученного ацетамида синтезирован амин 2-оксаадамантановой структуры. Полученные соединения могут быть использованы в качестве исходных субстратов в синтезе веществ с широким спектром биологической активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научно-го оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов», а также дифрактометра Stoe STADI VARI Pilatus100K, приобретенного по программе развития МГУ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез соединений выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-00250). Исследование спектральных характеристик выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003)

в рамках государственного задания Самарского государственного технического университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивлева Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5778-860X>

Рыбаков Виктор Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6720-0619>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klapötke T.M., Krumm B., Widera A. *ChemPlusChem*. **2018**, 83, 61–69. doi 10.1002/cplu.201700542
2. Harrison K.W., Rosenkoetter K.E., Harvey B.G. *Energy Fuels*. **2018**, 32, 7786–7791. doi 10.1021/acs.energyfuels.8b00792
3. Xie J., Zhang X., Xie J., Xu J., Pan L., Zou J.-J. *Fuel*. **2019**, 239, 652–658. doi 10.1016/j.fuel.2018.11.064
4. Agnew-Francis K.A., Williams C.M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 675–700. doi 10.1002/adsc.201500949
5. Pavlov D., Sukhikh T., Filatov E., Potapov A. *Molecules*. **2019**, 24, 2717–2728. doi 10.3390/molecules24152717
6. Parmar B., Patel P., Murali V., Rachuri Y., Kureshy R.I., Khan N.H., Suresh E. *Inorg. Chem. Front.* **2018**, 5, 2630–2640. doi 10.1039/C8QI00744F
7. Zheng Y.-Z., Zheng Z., Tong M.-L., Chen X.-M. *Polyhedron*. **2013**, 52, 1159–1168. doi 10.1016/j.poly.2012.06.051
8. Nasrallah H., Hierso J.-C. *Chem. Mater.* **2019**, 31, 619–642. doi 10.1021/acs.chemmater.8b04508
9. Ryan L.S., Nakatsuka A., Lippert A.R. *Results Chem.* **2021**, 3, 100106. doi 10.1016/j.rechem.2021.100106
10. Kagalwala H.N., Reeves R.T., Lippert A.R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2022**, 68, 102134. doi 10.1016/j.cbpa.2022.102134
11. Vacher M., Galván I.F., Ding B.-W., Schramm S., Berraud-Pache R., Naumov P., Ferré N., Liu Y.-J., Navizet I., Roca-Sanjuán D., Baader W.J., Lindh R. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 6927–6974. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00649
12. Gu Y., Zhou X., Li Y., Wu K., Wang F., Huang M., Guo F., Wang Y., Gong S., Ma D., Yang C. *Org. Electron.* **2015**, 25, 193–199. doi 10.1016/j.orgel.2015.06.036
13. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
14. Stockdale T.P., Williams C.M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 7737–7763. doi 10.1039/c4cs00477a
15. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. *Curr. Med. Chem.* **2016**, 23, 3245–3266. doi 10.2174/0929867323666160525114026
16. Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 2967–2978. doi 10.2174/092986710792065027
17. Zarubaev V.V., Golod E.L., Anfimov P.M., Shtro A.A., Saraev V.V., Gavrilov A.S., Logvinov A.V., Kiselev O.I. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 839–848. doi 10.1016/j.bmc.2009.11.047
18. Suslov E.V., Mozhaytsev E.S., Korchagina D.V., Bormotov N.I., Yarovaya O.I., Volcho K.P., Serova O.A., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Shishkina L.N., Salakhutdinov N.F. *RSC Med. Chem.* **2020**, 11, 1185–1195. doi 10.1039/D0MD00108B
19. Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. *Хим.-фарм. ж.* **2000**, 34, 3–9. [Spasov A.A., Khamidova T.V., Bugaeva L.I., Morozov I.S. *Pharm. Chem. J.* **2000**, 34, 1–7.] doi 10.1007/BF02524549
20. Papanastasiou I., Tsotinis A., Kolocouris N., Nikas S.P., Vamvakides A. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 1966–1975. doi 10.1007/s00044-013-0798-7
21. Kadernani Y.E., Zindo F.T., Kapp E., Malan S.F., Joubert J. *Med. Chem. Commun.* **2014**, 5, 1678–1684. doi 10.1039/C4MD00244J
22. Protopopova M., Hanrahan C., Nikonenko B., Samala R., Chen P., Gearhart J., Einck L., Nacy C.A.J. *Antimicrob. Chemother.* **2005**, 56, 968–974. doi 10.1093/jac/dki319
23. Cheng H., Hoffman J., LeSajiv P., Nair K., Cripps S., Matthews J., Smith C., Yang M., Kupchinsky S., Dress K., Edwards M., Cole B., Walters E., Loh C., Ermoloeff J., Fanjul A., Bhat G. B., Herrera J., Pauly T., Hosea N., Paderes G., Rejto P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2897–2902. doi 10.1016/j.bmcl.2010.03.032
24. Dembitsky V.M., Gloriovova T.A., Poroikov V.V. *Bio. Biophys. Res. Commun.* **2020**, 529, 1225–1241. doi 10.1016/j.bbrc.2020.06.123
25. Шокова Э.А., Ковалев В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, 50, 3–15. [Shokova E. A., Kovalev V. V. *Pharm. Chem. J.* **2016**, 50, 63–75.] doi 10.1007/s11094-016-1400-7
26. Спасов А.А., Васильев П.М., Бабков Д.А., Прохорова Т.Ю., Стурова Е.А., Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Баймуратов М.Р. *Биоорг. хим.* **2017**, 43, 420–426. [Spasov A.A., Vasil'ev P.M., Babkov D.A., Prokhorova T.Y., Sturova E.A., Klimochkin Y.N.,

- Leonova M.V., Baimuratov M.R. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 449–455. doi 10.1134/S1068162017040124
27. Liu Z., Yang S., Jin X., Zhang G., Guo B., Chen H., Yu P., Sun Y., Zhang Z., Wang Y. *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 135–147. doi 10.1039/c6md00509h
28. Ширяев В.А., Климошкин Ю.Н. *ХТС.* **2020**, *56*, 626–635. [Shiryaev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
29. Климошкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 1473–1496. [Klimochkin Y.N., Shiryaev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1473–1496.] doi 10.1007/s11172-015-1035-y
30. Shiryaev V.A., Skomorohov M.Yu., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *221*, 113485. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
31. Shiryaev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadriskova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
32. Duque M.D., Camps P., Profire L., Montaner S., Vázquez S., Sureda F.X., Mallol J., López-Querol M., Naesens L., De Clercq E., Prathalingam S.R., Kelly J.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3198–3206. doi 10.1016/j.bmc.2009.02.007
33. Leiva R., Gazzarrini S., Esplugas R., Moroni A., Naesens L., Sureda F.X., Vázquez S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1272–1275. doi 10.1016/j.tetlet.2015.01.160
34. Codony S., Pujol E., Pizarro J., Feixas F., Valverde E., Loza M.I., Brea J.M., Saez E., Oyarzabal J., Pineda-Lucena A., Perez B., Perez C., Rodríguez-Franco M.I., Leiva R., Osuna S., Morisseau C., Hammock B.D., Vazquez-Carrera M., Vazquez S. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 9237–9257. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00310
35. Ronco C., Jean L., Renard P.Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *66*, 7399–7404. doi 10.1016/j.tet.2010.07.021
36. Ronco C., Foucault R., Gillon E., Bohn P., Nachon F., Jean L., Renard P.Y. *ChemMedChem.* **2011**, *6*, 876–888. doi 10.1002/cmdc.201000523
37. Mlinarić-Majerski K., Kragol G. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 449–457.
38. Marchand A.P., Kumar K.A., McKim A.S. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 3467–3474. doi 10.1016/S0040-4020(97)00075-6
39. Ramljak T.S., Despotovic I., Mlinaric-Majerski K. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 10610–10620. doi 10.1016/j.tet.2013.10.039
40. Ивлева Е.А., Клепиков В.В., Хатмуллина Ю.Э., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 51–60. [Ivleva E.A., Klepikov V.V., Khatmullina Yu.E., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 38–46.] doi 10.1134/S1070428022010043
41. Моисеев И.К., Дорошенко Р.И. *ЖОрХ.* **1983**, *19*, 1117–1118.
42. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климошкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Трахтенберг П.Л., Земцова М.Н. *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* **1985**, *9*, 2141–2143. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgoplova T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *Russ. Chem. Bull.* **1985**, *9*, 1980–1982.] doi 10.1007/BF00953950
43. Ширяев А.К., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 781–782. [Shiryaev A.K., Moiseev I. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 746–747.] doi 10.1023/A:1012428724127
44. Моисеев И.К., Стулин Н.В., Юдашкин А.В., Климошкин Ю.Н. *ЖОХ.* **1985**, *55*, 1655–1656.
45. Климошкин Ю.Н., Вологин М.Ф., Коржев И.Р., Багрий Е.И. *Нефтехимия.* **2001**, *41*, 30–32.
46. Ивлева Е.А., Ткаченко И.М., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1567–1572. [Ivleva E.A., Tkachenko I.M., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1558–1564.] doi 10.1134/S1070428016110026
47. Климошкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Ширяев В.А. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 373–383. [Klimochkin Y.N., Ivleva E.A., Shiryaev V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 355–363.] doi 10.1134/S1070428021030052
48. Климошкин Ю.Н., Ивлева Е.А. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 484–494. [Klimochkin Y.N., Ivleva E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 669–678.] doi 10.1134/S1070428022050050
49. Ivleva E.A., Petrova E.V., Klimochkin Y.N., Rybakov V.B. CCDC 1921976: Experimental Crystal Structure Determination. CSD Commun. **2019**. doi 10.5517/ccdc.csd.cc22hz7t
50. Юрченко А.Г., Мурзинова З.Н., Степанов Ф.Н. *ЖОрХ.* **1972**, *8*, 2332–2339.
51. Юрченко А.Г., Мурзинова З.Н., Исаев С.Д. *ЖОрХ.* **1975**, *11*, 1427–1431.
52. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
53. Farrugia L.J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854. doi 10.1107/S0021889812029111

Chemical Transformations of 3-Bromoethyl-5,7-dimethyl-2-oxaadamantan-1-ol in Sulfuric Acid

E. A. Ivleva^{a,*}, E. V. Simatova^a, M. S. Zaborskaya^a, M. S. Kazachkova^a,
V. B. Rybakov^b, and Yu. N. Klimochkin^a

^a Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

^b Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1/3, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Received September 16, 2022; revised October 10, 2022; accepted October 12, 2022

The reactions of 3-bromomethyl-5,7-dimethyl-2-oxaadamantan-1-ol in a 96% acid medium both in the presence and in the absence of nucleophiles were studied. During the reactions a number of structural transformations of the 2-oxaadamantane cage take place. The possibility of obtaining 1,2,3-trisubstituted adamantanes is also presented. The structural features of new compounds are investigated using 2D NMR spectroscopy and XRD analysis. The obtained compounds can be used in the directed synthesis of a new cage heterocycles for studying of biological activity.

Keywords: 2-oxaadamantane, sulfuric acid, transannular cyclization, structural transformation, chemical properties, biological activity

СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ МАКРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ БИСПИДИНА¹

© 2023 г. С. В. Гайсен, А. В. Медведько*, С. З. Вацадзе

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

*e-mail: lexeym@gmail.com

Поступила в редакцию 28.02.2023 г.

После доработки 11.03.2023

Принята к публикации 12.03.2023

Синтезированы первые представители хиральных ферроценофанов на основе биспидинов. Показано, что их структура в растворе аналогична ранее описанному ахиральному ферроценофану.

Ключевые слова: циклофан, биспидин, ферроцен, ферроценофан

DOI: 10.31857/S0514749223030096, **EDN:** TAJRSE

ВВЕДЕНИЕ

Химия макроциклов является основой супрамолекулярной химии [1]. За счет нековалентных взаимодействий макроциклы могут выступать в качестве рецепторов, сенсоров, компонентов супрамолекулярных машин [2]. Увеличение разнообразия макроциклов достигается за счет внедрения в их структуру новых фрагментов. Таким фрагментом в исследованиях нашей лаборатории служит биспидин (3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан), который обладает интересными конформационными [3], координирующими [4], каталитическими [5, 6] и биологическими свойствами [7]. В то же время ферроцен может выступать как конформационно подвижный каркас для сборки макроцикла, при этом обладающий электрохимической активностью. Ранее нами был получен ахиральный ферроценофан, содержащий биспидин [8]. Присутствие же асимметрических центров в циклофане создает хиральную полость с перспективой использования такого соединения в качестве хирального сенсора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Так как целевые соединения состоят из трех блоков, соединенных друг с другом, то нами были

изучены два варианта сборки соединений: «от ферроцена к биспидину» и от «биспирина к ферроцену». У обоих методов есть свои преимущества: первый позволяет варьировать биспидиновый фрагмент макроцикла; второй – ферроценовый или иной, подходящий по структуре, фрагмент. Отработка синтеза макроциклов первоначально осуществлялась с использованием ахирального глицинового фрагмента, макроцикл на основе которого был описан ранее [8].

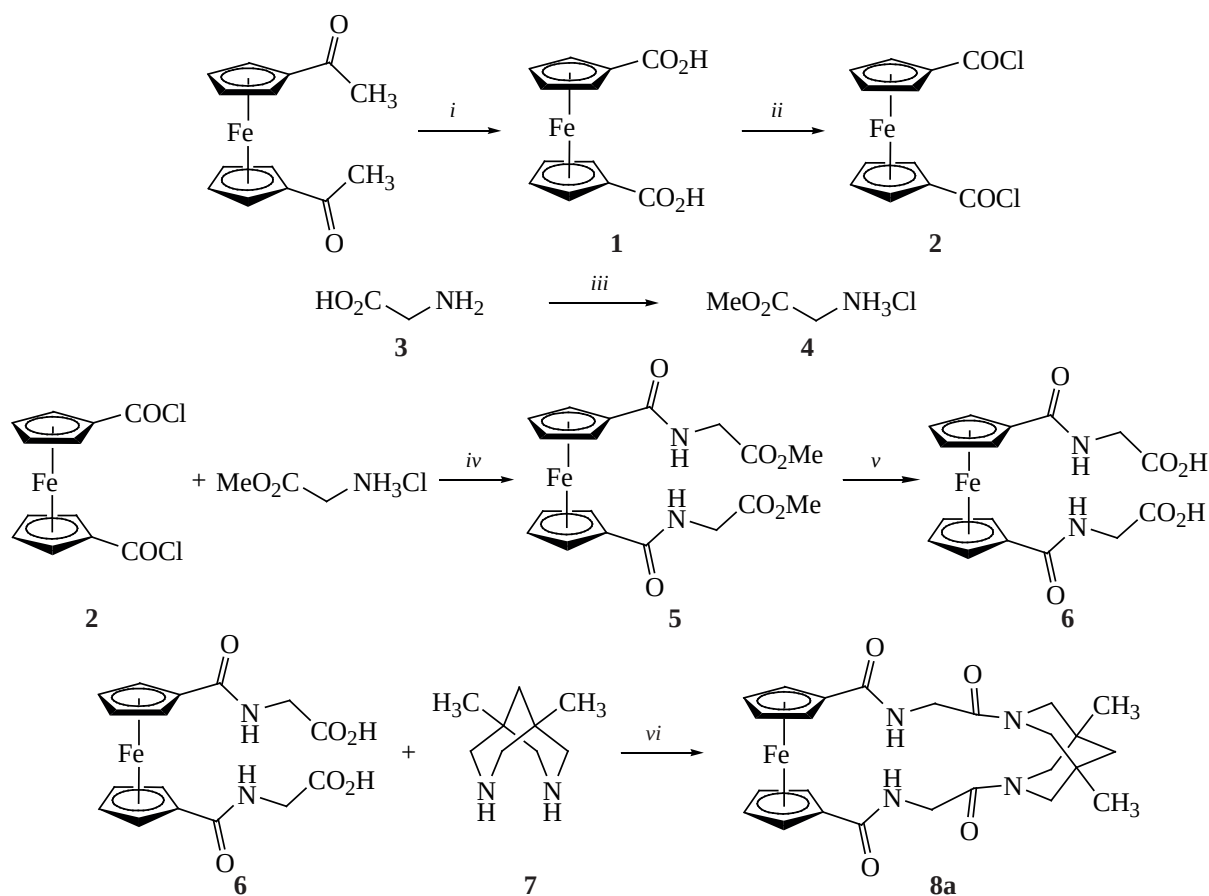
Для схемы «от ферроцена к биспидину» целевая ферроцен-содержащая дикарбоновая кислота была получена из диацетилферроцена и глицина в несколько стадий (схема 1) [9–12].

Однако, ацилирование кислотой **6** диметилбиспидина **7** [13] привело к сложной смеси соединений, поэтому было решено использовать подход «от биспирина к ферроцену». Для этого диметилбиспидин был ацилирован Cbz-защищенными аминокислотами, а защитная группа впоследствии была удалена в процессе гидрогенолиза. (схема 2).

Образование ферроценофана **8a** – производного глицина – было подтверждено спектрами ¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР, которые совпали с литературными данными. Образование хиральных ферроценофанов также было подтверждено спектрами ЯМР и HRMS-ESI. Отсутствие уширенных сиг-

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, Br₂, NaOH, H₂O, диоксан, 0°C, 8 ч, затем 10% HCl, 52%;
ii, (COCl)₂, пиридин, CH₂Cl₂, кипячение, 30 мин, 87%; *iii*, SOCl₂, MeOH, кипячение, 2 ч, 99%;
iv, Et₃N, CH₂Cl₂, 16 ч, 88%; *v*, NaOH, H₂O, диоксан, 64%;
vi, EDCI·HCl, HOBT, Et₃N, DMAP, CH₃CN, 20°C, реакция не идёт.

налов в спектре ¹H-ЯМР доказывает, что, как и в случае с ахиральным аналогом **8a**, макроциклы в соединениях **8b** и **8c** находятся в достаточно жесткой конформации, с карбонильными группами, предположительно, находящимися в *транс*-положении относительно друг друга (см. молекулярную структуру **8a** в работе [8]). ВЭЖХ на хиральной колонке показала, что полученные соединения являются оптически чистыми с *ee* > 99%.

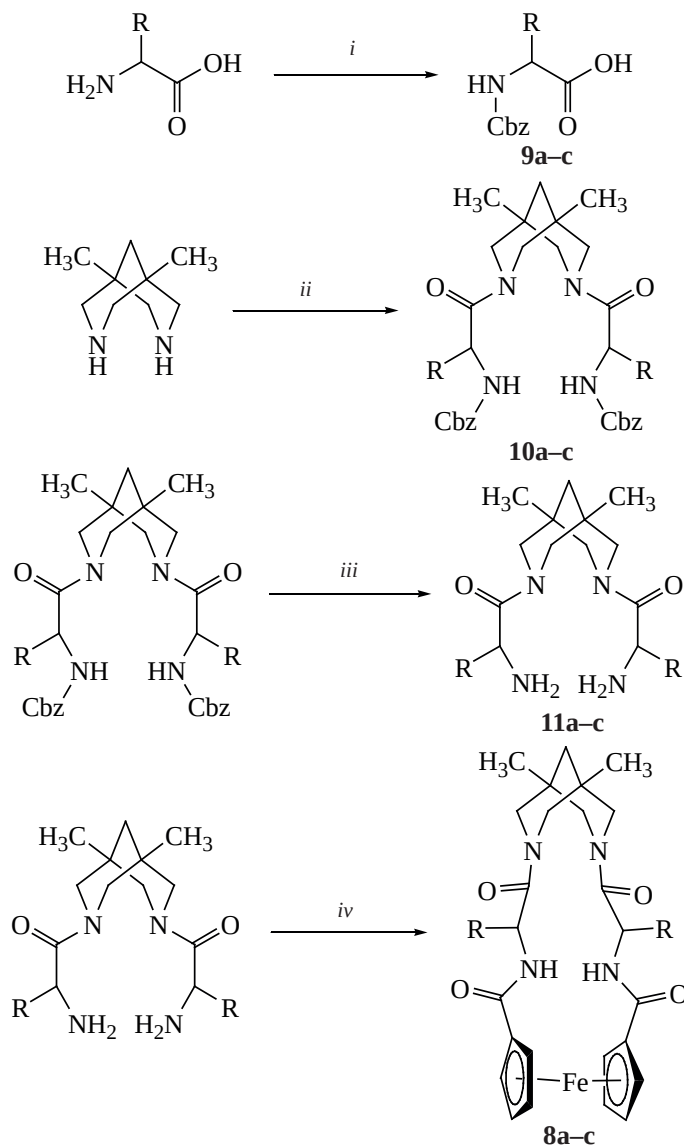
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Оборудование и материалы. Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Macherey-Nagel с закрепленным слоем силикагеля. Хроматографическое разделение реакционных смесей осуществляли на колонках, заполненных силикагелем Marcherey-Nagel (диаметр

зерен 40–63 мкм, диаметр пор ~ 6 нм). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали в растворе CDCl₃, (CD₃)₂SO на спектрометрах Bruker Avance-300 и Bruker Avance-II 600 при комнатной температуре. Химические сдвиги приведены в шкале δ (м.д.) относительно остаточного сигнала растворителя. Масс-спектры с ионизацией электроспреем регистрировались на масс-спектрометрическом времяпролётном комплексе высокого разрешения MicroTOF II (Bruker Daltonic) с жидкостным хроматографом Agilent 1200. ВЭЖХ выполнялась на хроматографе Стайер-М, колонка ChiralPak AD-H, элюент гексан:изопропанол 0.2:0.8, температура 40°C, скорость потока 1 мл/мин, длина волны детектирования – 254 нм.

Дихлорметан перегоняли над пятиокисью фосфора.

Схема 2



9a, R = H (70%); **9b**, R = (S,S)-CH₃ (94%); **9c**, R = (R,R)-CH₃ (98%); **10a**, R = H (60%);
10b, R = (S,S)-CH₃ (85%); **10c**, R = (R,R)-CH₃ (88%); **11a**, R = H (100%); **11b**, R = (S,S)-CH₃ (100%);
11c, R = (R,R)-CH₃ (100%); **8a**, R = H (64%); **8b**, R = (S,S)-CH₃ (65%); **8c**, R = (R,R)-CH₃ (60%).

Реагенты и условия: *i*, CbzCl, NaOH, H₂O, 0°C; *ii*, **9a-c**, EDCI·HCl, HOBT, CH₂Cl₂, 20°C;

iii, H₂, Pd/C, MeOH, 20°C; *iv*, **2**, DIPEA, CH₂Cl₂, 20°C.

Соединения **2** [9], **3** [10], **4**, **5** [12], **6** [12], диметилбиспидин [4], **9a-c** [14] были получены по описанным ранее методикам.

Метод синтеза соединений 10a-c. К смеси 2 ммоль **9a-c**, 4 ммоль **7**, 4 ммоль HOBT в 50 мл дихлорметана прилили раствор 4 ммоль EDCI·HCl в 50 мл дихлорметана. Перемешивали в течение двух часов. Охладили, отфильтровали через целит и промыли насыщенным раствором лимонной

кислоты. Органический слой отделили, высушили над сульфатом натрия и упарили досуха.

Дибензил {(1,5-диметил-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(1-оксоэтан-2,1-диил)}дикарбамат (10a). Белый порошок. Выход 60%. Спектральные данные аналогичны описанным ранее [8].

Дибензил {(2S,2'S)-(1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(1-оксопро-

пан-1,2-диил}}дикарбамат (10b). Белый порошок. Выход 85%. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. смесь двух ротамеров А и В в соотношении 0.56:0.44): 0.92 с (А, 3.36H), 1.02 с (В, 2.64H), 1.22–1.25 м (6H), 1.46–1.48 м (2H), 2.41 д.д (А, 1.12H, 2J 13.8, 4J 2.0 Гц), 2.52 д (В, 0.88H, 2J 13.5 Гц), 2.84 д.д (А, 1.12H, 2J 13.2, 4J 2.2 Гц), 2.96 д (В, 0.88H, 2J 12.1 Гц), 3.62 д (В, 0.44H, 2J 12.7 Гц), 3.77 д (А, 1.12H, 2J 13.1 Гц), 4.37–4.65 м (4H), 5.04–5.17 м (4H), 5.72 д (В, 0.88H, 3J 7.6 Гц), 6.04 д (А, 1.12H, 3J 6.6 Гц), 7.29–7.45 м (10H, Ph).

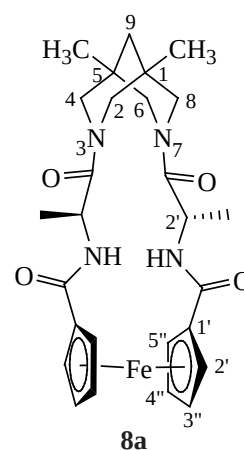
Дибензил {(2R,2'R)-(1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(1-оксопропан-1,2-диил}}дикарбамат (10с). Белый порошок. Выход 88%. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (смесь двух ротамеров А и В в соотношении 0.56:0.44): 0.92 с (А, 3.36H), 1.02 с (В, 2.64H), 1.22–1.25 м (6H), 1.46–1.48 м (2H), 2.41 д.д (А, 1.12H, 2J 13.8, 4J 2.0 Гц), 2.52 д (В, 0.88H, 2J 13.5 Гц), 2.84 д.д (А, 1.12H, 2J 13.2, 4J 2.2 Гц), 2.96 д (В, 0.88H, 2J 12.1 Гц), 3.62 д (В, 0.44H, 2J 12.7 Гц), 3.77 д (А, 1.12H, 2J 13.1 Гц), 4.37–4.65 м (4H), 5.04–5.17 м (4H), 5.72 д (В, 0.88H, 3J 7.6 Гц), 6.04 д (А, 1.12H, 3J 6.6 Гц), 7.29–7.45 м (10H, Ph).

Метод синтеза соединений 11а–с. Внесли 0.065 г Pd/C, затем смочили его 1 мл метанола в токе аргона. Добавили раствор 1.3 ммоль 10а–с в 7 мл метанола и перемешивали в течение 24 ч в атмосфере водорода. Отфильтровали через целит и упарили досуха.

1,1'-(1,5-Диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(2-аминоэтан-1-он) (11а). Белый порошок. Выход 100%. Спектральные данные аналогичны описанным ранее [8].

(2S,2'S)-1,1'-(1,5-Диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(2-аминопропан-1-он) (11b). Белый порошок. Выход 100%. Спектр ЯМР ^1H [300 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$], δ , м.д.: 0.87 с (6H), 0.91–1.00 м (6H), 1.42 с (2H), 2.34 д (2H, 2J 13.2 Гц), 2.79 д (2H, 2J 13.1 Гц), 3.65–3.83 м (4H), 4.44 д (2H, 2J 13.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 20.27, 24.31, 31.14, 46.80, 47.79, 51.15, 54.70.

(2R,2'R)-1,1'-(1,5-Диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(2-аминопропан-1-он) (11с). Белый порошок. Выход 100%. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.97 с (6H), 1.18

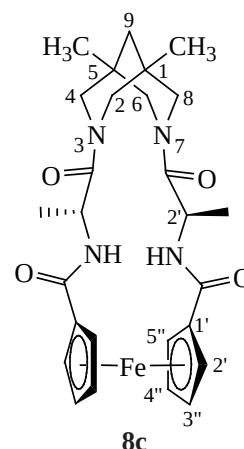


д (6H, 3J 7.0 Гц), 1.51 с (2H), 2.44 д (2H, 2J 13.6 Гц), 2.87 д (2H, 2J 13.3 Гц), 3.75 д (2H, 2J 13.3 Гц), 3.92 квадруплет (2H, 3J 7.1 Гц), 4.65 д (2H, 2J 13.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 20.42, 24.07, 31.14, 46.79, 51.16, 54.72.

Метод синтеза соединений 8а–с. Растворили 1.3 ммоль соединения 11а–с в 30 мл сухого дихлорметана и добавили 2.6 ммоль (0.366 мл) DIPEA. Затем прикапывали раствор соединения 3 в 30 мл сухого дихлорметана в течение 30 мин и перемешивали 2 сут. Реакционную смесь промыли водой, высушили над сульфатом натрия и упарили досуха. Очищали методом колоночной хроматографии.

N,N'-(2,2'-[1,1'-Ферроценоилбис(азандиил)]-диэтанонил}-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (8а). Оранжевый порошок. Выход 67%. Спектральные данные аналогичны описанным ранее [8].

N,N'-(2S,2'S)-2,2'-[1,1'-[Ферроценоилбис(азандиил)]дипропанонил]-1,5-диметил-3,7-ди-



азабицикло[3.3.1]нонан (8b). Красный порошок. Выход 65%. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.02 с (6H, C^1CH_3 , C^5CH_3), 1.28 д (6H, C^2HCH_3 , 3J 6.7 Гц), 1.55 с (2H, C^9H_2), 2.48 д.д (2H, $\text{C}^{2\text{ax}}\text{H}$, $\text{C}^{6\text{ax}}\text{H}$, 2J 13.5, 4J 2.5 Гц), 2.94 д.д (2H, $\text{C}^{4\text{ax}}\text{H}$, $\text{C}^{8\text{ax}}\text{H}$, 2J 13.2, 4J 2.7 Гц), 3.73 д (2H, $\text{C}^{4\text{eq}}\text{H}$, $\text{C}^{8\text{eq}}\text{H}$, 2J 13.2 Гц), 4.27–4.29 м (2H, C^3H), 4.47–4.49 м (2H, C^4H), 4.53–4.55 м (2H, C^5H), 4.72–4.84 м (4H, C^2H , $\text{C}^{2\text{eq}}\text{H}$, $\text{C}^{6\text{eq}}\text{H}$), 4.96–4.98 м (2H, C^2H), 7.26 д (2H, NH, 3J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 18.09 (C^2HCH_3), 24.45 (C^1CH_3), 30.76 (C^1 , C^5), 46.13 (C^2), 46.79 (C^9), 52.23 (C^2 , C^6), 54.11 (C^4 , C^8), 69.79 (C^3), 70.17 (C^5), 70.90 (C^2), 72.08 (C^4), 78.26 (C^1), 166.99 (C^1CO), 170.88 (N^3CO). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 535.1994. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FeN}_4\text{O}_4$. $[M + \text{H}]^+$ 535.2003. R_t 14.3 мин.

N,N' -(2*R*,2'*R*)-2,2'-{1,1'-[Ферроценоилбис-(азандирил)]дипропаноил}-1,5-диметил-3,7-ди-азабицикло[3.3.1]нонан (8с). Красный порошок. Выход 60%. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.03 с (6H, C^1CH_3 и C^5CH_3), 1.28 д (6H, C^2HCH_3 , 3J 6.7 Гц), 1.56 с (2H, C^9H_2), 2.49 д.д (2H, $\text{C}^{2\text{ax}}\text{H}$ и $\text{C}^{6\text{ax}}\text{H}$, 2J 13.5, 4J 2.5 Гц), 2.95 д.д (2H, $\text{C}^{4\text{ax}}\text{H}$ и $\text{C}^{8\text{ax}}\text{H}$, 2J 13.2, 4J 2.7 Гц), 3.74 д (2H, $\text{C}^{4\text{eq}}\text{H}$, $\text{C}^{8\text{eq}}\text{H}$, 2J 13.2 Гц), 4.28–4.30 м (2H, C^3H), 4.53–4.57 м (4H, C^4H , C^5H), 4.75–4.85 м (4H, C^2H , $\text{C}^{2\text{eq}}\text{H}$, $\text{C}^{6\text{eq}}\text{H}$), 4.97–4.99 м (2H, C^2H), 7.25 д (2H, NH, 3J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 18.06 (C^2HCH_3), 24.38 (C^1CH_3), 30.72 (C^1 , C^5), 46.06 (C^2), 47.29 (C^9), 52.18 (C^2 , C^6), 54.06 (C^4 , C^8), 69.70 (C^3), 70.14 (C^5), 70.91 (C^2), 72.09 (C^4), 78.13 (C^1), 167.07 (C^1CO), 170.81 (N^3CO). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 535.2001. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FeN}_4\text{O}_4$. $[M + \text{H}]^+$ 535.2003. R_t 6.7 мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были синтезированы первые хиральные представители семейства ферроценофанов, содержащих биспидиновый фрагмент.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ-ГФЕН_a (№ 21-53-53027).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Медведько Алексей Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8731-6934>

Вацадзе Сергей Зурабович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-8579>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P., Averin A.D., Yakushev A.A., Tomilova L.G., Dubinina T.V., Tsivadze A.Y., Gorbunova Yu.G., Martynov A.G., Konarev D.V., Khasanov S.S., Lyubovskaya R.N., Lomova T.N., Korolev V.V., Zenkevich E.I., Blaudeck T., von Borczyskowski C., Zahn D.R.T., Mironov A.F., Bragina N.A., Ezhov A.V., Zhdanova K.A., Stuzhin P.A., Pakhomov G.L., Rusakova N.V., Semnishyn N.N., Smola S.S., Parfenyuk V.I., Vashurin A.S., Makarov S.V., Dereven'kov I.A., Mamardashvili N.Z., Kurtikyan T.S., Martirosyan G.G., Burmistrov V.A., Aleksandriiskii V.V., Novikov I.V., Pritmov D.A., Grin M.A., Suvorov N.V., Tsigankov A.A., Fedorov A.Y., Kuzmina N.S., Nyuchev A.V., Otvagin V.F., Kustov A.V., Belykh D.V., Berezin D.B., Solovieva A.B., Timashev P.S., Milaeva E.R., Gracheva Y.A., Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Shpakovsky D.B., Syrbu S.A., Gubarev Y.A., Kiselev A.N., Koifman M.O., Lebedeva N.S., Yurina E.S. *Macrocyclic heterocycles*. **2020**, *13*, 311–467. doi 10.6060/mhc200814k
- Антипин И.С., Алфимов М.В., Арсланов В.В., Бурилов В.А., Вацадзе С.З., Волошин Я.З., Волчо К.П., Горбачук В.В., Горбунова Ю.Г., Громов С.П., Дудкин С.В., Зайцев С.Ю., Захарова Л.Я., Зиганшин М.А., Золотухина А.В., Калинина М.А., Каракханов Э.А., Кашапов Р.Р., Койфман О.И., Коновалов А.И., Коренев В.С., Максимов А.Л., Мамардашвили Н.Ж., Мамардашвили Г.М., Мартынов А.Г., Мустафина А.Р., Нугманов Р.И., Овсянников А.С., Падня П.Л., Потапов А.С., Селектор С.Л., Соколов М.Н., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Стужин П.А., Суслев Е.В., Ушаков Е.Н., Федин В.П., Федоренко С.В., Федорова О.А., Федоров Ю.В., Чвалун С.Н., Цивадзе А.Ю., Штыков С.Н., Шурпик Д.Н., Щербина М.А., Якимова Л.С. *Усп. Хим.* **2021**, *90*, 895–1107. [Antipin I.S., Alifimov M.V., Arslanov V.V., Burilov V.A., Vatsadze S.Z., Voloshin Y.Z., Volcho K.P., Gorbachuk V.V., Gorbunova Yu.G., Gromov S.P., Dudkin S.V., Zaitsev S.Y., Zakharova L.Y., Ziganshin M.A., Zolotukhina A.V., Kalinina M.A., Karakhanov E.A., Kashapov R.R., Koifman O.I., Kononov A.I., Korenev V.S., Maksimov A.L., Mamardashvili N.Z., Mamardashvili N.Z., Martirosyan G.G., Burmistrov V.A., Aleksandriiskii V.V., Novikov I.V., Pritmov D.A., Grin M.A., Suvorov N.V., Tsigankov A.A., Fedorov A.Y., Kuzmina N.S., Nyuchev A.V., Otvagin V.F., Kustov A.V., Belykh D.V., Berezin D.B., Solovieva A.B., Timashev P.S., Milaeva E.R., Gracheva Y.A., Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Shpakovsky D.B., Syrbu S.A., Gubarev Y.A., Kiselev A.N., Koifman M.O., Lebedeva N.S., Yurina E.S. *Macrocyclic heterocycles*. **2020**, *13*, 311–467. doi 10.6060/mhc200814k]

- li G.M., Martynov A.G., Mustafina A.R., Nugmanov R.I., Ovsyannikov A.S., Padnya P.L., Potapov A.S., Selektor S.L., Sokolov M.N., Solovieva S.E., Stoiakov I.I., Stuzhin P.A., Suslov E.V., Ushakov E.N., Fedin V.P., Fedorenko S.V., Fedorova O.A., Fedorov Y.V., Chvalun S.N., Tsivadze A.Y., Shtykov S.N., Shurpik D.N., Shcherbina M.A., Yakimova L.S. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 895–1107. doi 10.1070/RCR5011
3. Krut'ko, D.P., Medved'ko A.V., Lyssenko K.A., Churakov A.V., Dalinger A.I., Kalinin M.A., Gudovanny A.O., Ponomarev K.Y., Suslov E.V., Vatsadze S.Z. *Molecules*. **2022**, *27*, 430. doi 10.3390/molecules27020430
4. Medved'ko A.V., Egorova B.V., Komarova A.A., Rakhimov R.D., Krut'ko D.P., Kalmykov S.N., Vatsadze S.Z. *ACS Omega*. **2016**, *1*, 854–867. doi 10.1021/acsomega.6b00237
5. Можайцев Е.С., Пономарев К.Ю., Патрушева О.С., Медведько А.В., Далингер А.И., Рогачев А.Д., Комарова Н.И., Корчагина Д.В., Суслов Е.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Вацадзе С.З. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1768–1783. [Mozhaitsev E.S., Ponomarev K.Y., Patrusheva O.S., Medvedko A.V., Dalinger A.I., Rogachev A.D., Komarova N.I., Korchagina D.V., Suslov E.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Vatsadze S.Z. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1969–1981.] doi 10.1134/S1070428020110123
6. Suslov E.V., Ponomarev K.Y., Patrusheva O.S., Kuranov S.O., Okhina A.A., Rogachev A.D., Munkuev A.A., Ottenbacher R.V., Dalinger A.I., Kalinin M.A., Vatsadze S.Z., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. *Molecules*. **2021**, *26*, 7539. doi 10.3390/molecules26247539
7. Shcherbakov D., Baev D., Kalinin M., Dalinger A., Chirkova V., Belenkaya S., Khvostov A., Krut'ko D., Medved'ko A., Volosnikova E., Sharlaeva E., Shan-shin D., Tolstikova T., Yarovaya O., Maksyutov R., Salakhutdinov N., Vatsadze S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, *13*, 140–147. doi 10.1021/acsmchemlett.1c00299
8. Medved'ko A.V., Krut'ko D.P., Gaisen S.V., Churakov A.V., Minyaev M.E., Moiseeva A.A., Lemenovsky D.A., Yu H., Wang L., Vatsadze S.Z. *J. Organomet. Chem.* **2021**, *949*, 121945. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121945
9. Werner G., Butenschön H. *Organomet.* **2013**, *32*, 5798–5809. doi 10.1021/om400339t
10. Kashyap B., Phukan P. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 15327. doi 10.1039/c3ra41674g
11. Tassini S., Langron E., Delang L., Mirabelli C., Lanko K., Crespan E., Kissova M., Tagliavini G., Fontò G., Bertoni S., Palese S., Giorgio C., Ravanetti F., Ragionieri L., Zamperini C., Mancini A., Dreassi E., Maga G., Vergani P., Neyts J., Radi M. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 10833–10847. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01416
12. Appoh F.E., Sutherland T.C., Kraatz H.-B. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4669–4677. doi 10.1016/j.jorganchem.2004.04.017
13. Liu B., Hao A., Xing P. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 6190–6196. doi 10.1021/acs.jpcclett.1c01231
14. Nahrwold M., Stoncius A., Penner A., Neumann B., Stammeler H.G., Sewald N. *Beil. J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 1–7. doi 10.3762/bjoc.5.43

Synthesis of Chiral Bispidine-based Macrocycles

S. V. Gaisen^a, A. V. Medved'ko^{a,*}, and S. Z. Vatsadze^a

N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

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

Received February 28, 2023; revised March 11, 2023; accepted March 12, 2023

The first representatives of chiral ferrocenophanes based on bispidines have been synthesized. It is shown that their structure in solution is similar to the previously described achiral ferrocenophane.

Keywords: cyclophane, bispidine, ferrocene, ferrocenophane

РЕАКЦИИ β -НИТРОЗАМЕЩЕННЫХ 1H-БЕНЗО[f]ХРОМЕНОВ И БЕНЗОФУРАНОВ С НУКЛЕОФИЛАМИ

© 2023 г. Д. В. Осипов^{a,*}, А. А. Артеменко^a, К. С. Корженко^a, Д. А. Ращепкина^a,
О. П. Демидов^b, В. А. Осянин^{a,**}

^a ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244

^b ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Россия, 355017 Ставрополь, ул. Пушкина, 1
*e-mail: osipovdv25@mail.ru
**e-mail: vosyanin@mail.ru

Поступила в редакцию 31.03.2022 г.

После доработки 18.04.2022 г.

Принята к публикации 20.04.2022 г.

При взаимодействии 2-нитро-1H-бензо[f]хроменов со спиртами получена серия 3-алкокси-2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хроменов в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров. Реакция с вторичными циклическими аминами и 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном протекает *транс*-диастереоселективно с образованием аддуктов Михаэля бензохромановой структуры. Сопряженное присоединение с участием анилинов приводит к (2-гидрокси-1-нафтил)метилзамещенным β -нитроенаминам. Нуклеофильная деароматизация 3-нитробензофуранов под действием первичных ароматических аминов включает аза- и ретро-окса-реакции Михаэля. Данная последовательность превращений иллюстрирует высокую склонность 3-нитробензофуранов к раскрытию фуранового цикла.

Ключевые слова: 3-нитробензофураны, 2-нитро-1H-бензо[f]хромены, реакция Михаэля, деароматизация, 3-амино- и 3-алкокси-2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромены, нитроенамины

DOI: 10.31857/S0514749223030102, **EDN:** TJBAJD

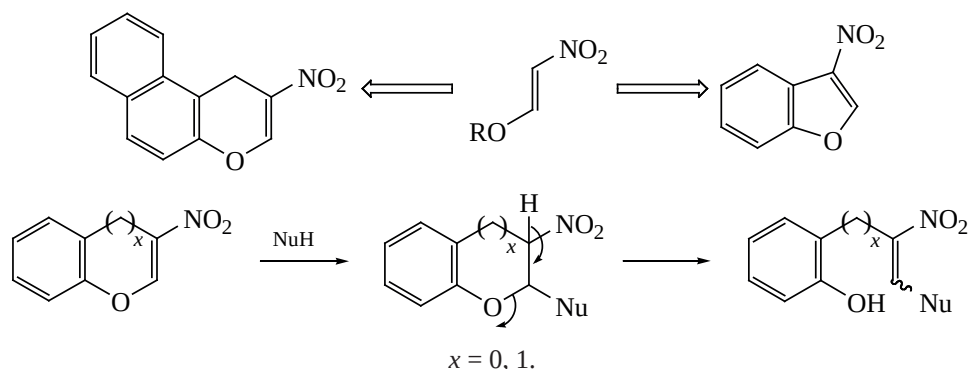
ВВЕДЕНИЕ

Нитроолефины широко используются в органическом синтезе в качестве структурных блоков при построении различных гетероциклических систем [1–4]. Особый интерес представляют β -нитровиниловые эфиры, в частности 2-нитрогликоли, содержащие в дигидропирановом цикле пуш-пульную двойную связь [5–14]. 3-Нитробензофураны и 2-нитро-1H-бензо[f]хромены выступают структурными аналогами циклических β -нитровиниловых эфиров, однако их химические свойства практически не изучены, в отличие от родственных им 2-нитробензофуранов [15] и 3-нитро-2H-хроменов [16–21]. Как правило, исследования посвящены синтезу 3-нитро-4H-хроменов, содержащих в положении 2 аминогруппу, без исследования

их свойств в дальнейших превращениях [22–25]. Недавно нами был разработан эффективный метод получения 2-нитро-1H-бензо[f]хроменов [26], не содержащих заместителя в α -положении к пирановому атому кислорода, на основе предшественников *о*-хинонметидов [27].

При введении нитрогруппы в положение 3 4H-хромена или бензофурана происходит изменение полярности гетероцикла. Нуклеофильная природа пиранового/фуранового цикла, обусловленная присутствием фрагмента винилового эфира, меняется на электрофильную за счет сопряжения с акцепторной группой. В особенности это сказывается на 2-незамещенных гетероциклах, поскольку присутствие заместителя (как правило, донорного) в этом положении резко уменьшает восприим-

Схема 1



чивость к реакциям сопряженного присоединения. При этом первоначальные аддукты Михаэля могут стабилизироваться также за счет раскрытия кислородсодержащего цикла с образованием замещенных фенолов (схема 1). В связи с малой изученностью свойств высокополяризованных нитрозамещенных хроменов и бензофуранов, цель работы заключалась в исследовании их взаимодействия с различными N, O и C-нуклеофилами.

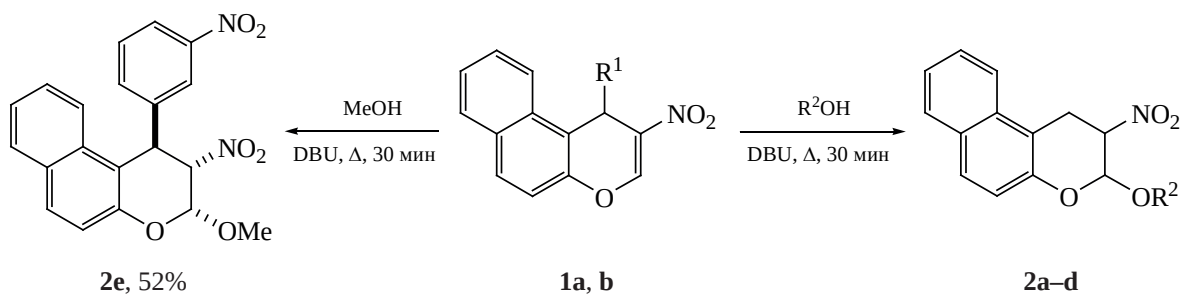
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами показано, что при взаимодействии 2-нитро-1H-бензо[f]хромена (**1a**) с предельными одноатомными спиртами (метанолом, этанолом, изопропанолом и бутанолом) в присутствии каталитических количеств DBU (10 мол %) образуются 3-алкокси-2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромены **2a–d** с выходами 79–90% в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (схема 2). На примере 3-метокси-2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромена (**2a**) установлено, что при замене DBU на DIPEA, тетраметилгуанидин и Et₃N выход снижается с 85 до

80, 63 и 60% соответственно. В отсутствие основания, а также в присутствии пиридина реакция не идет. Природа основания при этом существенным образом не влияет на диастереоселективность присоединения. В случае метанола и этанола соотношение *цис*- и *транс*-изомеров составляет 1:1, а для изопропанола и бутанола, соответственно, – 1.5:1 и 1.4:1. В случае 3-нитрофенилзамещенного бензохромена **1b** удалось идентифицировать только (1*R**,2*S**,3*R**)-аддукт Михаэля **2e**. Продукты *цис*- и *транс*-**2a** присоединения метанола к 2-нитро-1H-бензо[f]хромену **1a** были препаративно разделены флэш-хроматографией. Также флэш-хроматографией удалось выделить в чистом виде *цис*-изомер этоксипроизводного **2b**. В остальных случаях попытки разделения геометрических изомеров оказались безуспешными.

Строение *цис*-изомера **2a** было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (РСА), согласно которым метоксигруппа занимает псевдоаксиальное положение, а нитрогруппа – псевдоэкваториальное (рис. 1).

Схема 2



1, R¹ = H (**a**), 3-NO₂C₆H₄ (**b**);

2, R² = Me (90%), *цис/транс* = 1:1 (**a**); R² = Et (79%), *цис/транс* = 1:1 (**b**);
R² = *i*-Pr (80%), *цис/транс* = 1.5:1 (**c**); R² = Bu (84%), *цис/транс* = 1.4:1 (**d**).

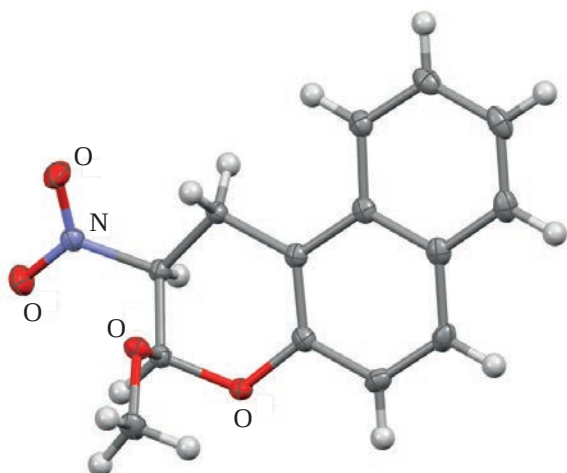


Рис. 1. Молекулярная структура *цис*-изомера соединения **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью

При взаимодействии нитробензохромена **1a** с эквимольным количеством морфолина и пиперазина в диоксане были выделены соответствующие 3-амино-2-нитробензохромены **3a–h** с выходами 60–87% (схема 3). Реакция протекает диастереоселективно с образованием *транс*-изомеров. В случае первичных ароматических аминов происходит раскрытие дигидропиранового цикла в первоначально образующихся продуктах аза-реакции Михаэля с образованием нитроенаминов **4a–g** с выходами 70–93%. Подобное свойство 4*H*-хроменов ранее нами было показано на примере β -карбонилзамещенных производных [28–30].

В растворе ДМСО нитроенамины **4a–g** существуют в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров [31–33], при этом в случае более основных 4-метокси- и 4-феноксианилинов преобладают *Z*-изомеры, стабилизированные внутримолекулярной водородной связью, а в случае менее основных 4-броманилина и 2-нафтиламина основными выступают *E*-изомеры. Интересно отметить, что в случае нитроенамина **4h**, полученного из 3-нитро-4*H*-хромена (**1e**) и *n*-аниидина (схема 3), в растворе ДМСО также преобладает *E*-изомер, что можно объяснить меньшими стерическими препятствиями для образования межмолекулярных водородных связей по сравнению с производными нафтола. Легкость раскрытия дигидропиранового цикла, по-видимому, определяется термодинамической выгодностью образования кросс-сопряженной системы и стабилизацией открытой формы меж- и внутри-

молекулярными водородными связями. 3-Амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-он (**5**) в реакции с нитробензохроменами **1a, c** выступает уже в роли С-нуклеофила, что приводит к нитробензохроменам **6a, b** в виде индивидуальных *транс*-изомеров с выходами 60–64% (схема 3). Реакцию проводили при использовании эквимольных количеств реагентов в кипящем ацетонитриле.

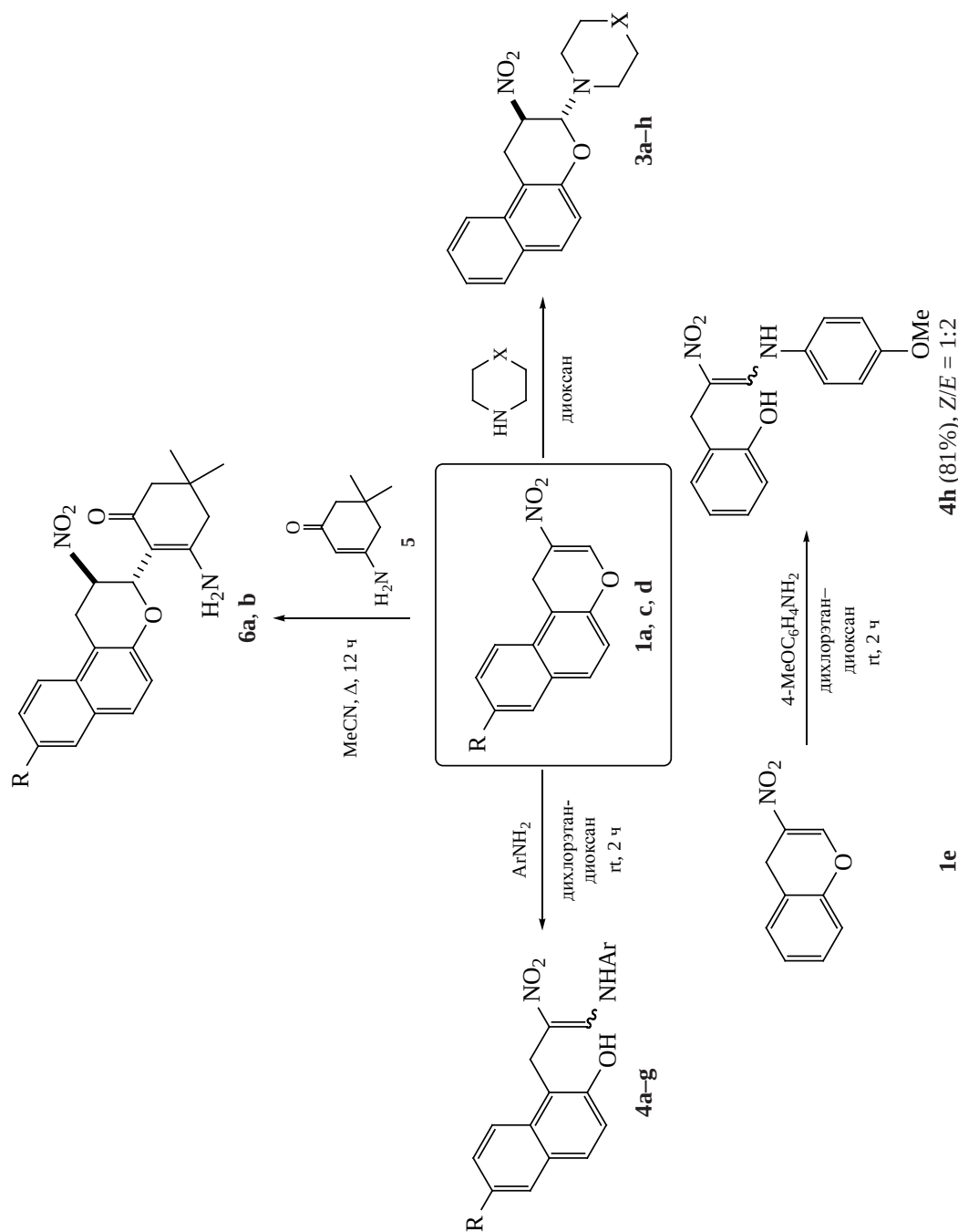
В спектрах ЯМР ^1H *транс*-изомеров 3-алкокси-2-нитро-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хроменов **2a–d** протоны в положениях 1, 2 и 3 проявляются, соответственно, в области 3.50–3.85, 4.96–5.00 и 5.65–5.79 м.д., при этом псевдоаксиальные протоны H^1 – в виде дублета дублетов с вицинальной $^3J_{1\text{ax},2}$ 6.1–6.2 Гц и геминальной $^2J_{1\text{eq},1\text{ax}}$ 17.2–17.4 Гц, псевдоэкваториальные протоны H^1 – также в виде дублета дублетов ($^2J_{1\text{eq},1\text{ax}}$ 17.2–17.4, $^3J_{1\text{eq},2}$ 3.6–4.4 Гц), протоны H^2 – в виде дублета дублетов дублетов ($^3J_{1\text{ax},2}$ 6.1–6.2, $^3J_{1\text{eq},2}$ 3.6–4.4, $^3J_{2,3}$ 3.4–4.1 Гц) или дублета триплетов из-за близости $^3J_{1\text{eq},2}$ и $^3J_{2,3}$, а протоны H^3 – в виде дублетов с $^3J_{2,3}$ 3.4–4.1 Гц. В случае *цис*-изомеров указанные протоны резонируют при 3.61–3.73 м.д. (H^1_{ax} : д.д., $^3J_{1\text{ax},2}$ 11.9–12.2 и $^2J_{1\text{eq},1\text{ax}}$ 15.8–16.0 Гц; H^1_{eq} : д.д., $^3J_{1\text{eq},2}$ 6.6–6.9 и $^2J_{1\text{eq},1\text{ax}}$ 15.8–16.0 Гц), 4.85–4.87 м.д. (H^2 : д.д.д., $^3J_{1\text{ax},2}$ 11.9–12.2, $^3J_{1\text{eq},2}$ 6.6–6.9, $^3J_{2,3}$ 2.8–3.0 Гц) и 5.77–5.95 м.д. (H^3 : д., $^3J_{2,3}$ 2.8–3.0 Гц). Подобные значения константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) свидетельствуют о том, что в случае *цис*-изомеров алкокси- и нитрогруппы занимают, соответственно, псевдоаксиальное и псевдоэкваториальное положения, а в случае *транс*-изомеров – псевдоаксиальное положение (рис. 2) [34–36].

В спектрах ЯМР ^{13}C бензохроменов **2a–d** атомы углерода C^1 , C^2 и C^3 резонируют при 21.1–23.2, 79.4–80.6 и 93.3–96.6 м.д., причем в случае *транс*-изомеров сигналы указанных атомов проявляются в более слабом поле, чем в случае *цис*-продуктов. Судя по КССВ для 3-нитрофенилзамещенного бензохромена **2e** ($^3J_{1,2}$ 9.2, $^3J_{2,3}$ 3.2 Гц), арильный заместитель и нитрогруппа занимают псевдоэкваториальные положения, а метоксигруппа – псевдоаксиальное (рис. 2).

Согласно РСА для *цис*-изомера соединения **2a**, торсионные углы $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}_1\text{C}_2\text{H}_2$, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}_1\text{C}_2\text{H}_2$ и $\text{H}_2\text{C}_2\text{C}_3\text{H}_3$ составляют 161°, 43° и 63°, что по урав-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 3 2023

Схема 3



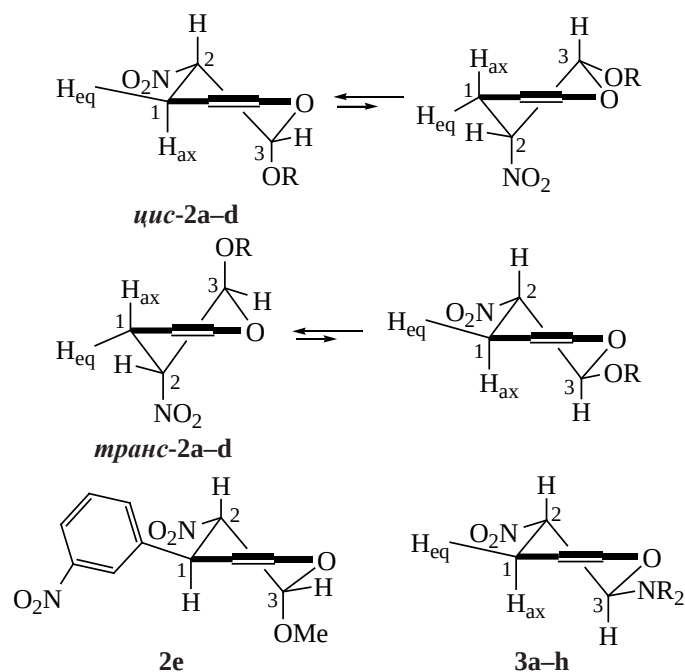


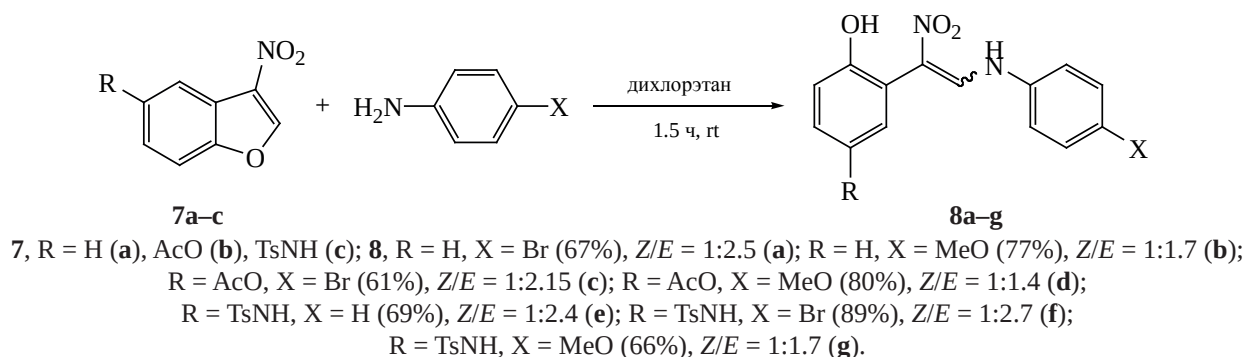
Рис. 2. Конформации *цис*- и *транс*-3-алкокси-2-нитро-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хроменов **2a–d**, бензохромена **2e** и 3-амино-2-нитробензохроменов **3a–h**

нению Карплуса соответствует вицинальным константам, равным примерно 12, 6.6 и 3.5 Гц. Данные значения близки к наблюдаемым значениям КССВ в растворе хлороформа ($^3J_{1ax,2}$ 12.0, $^3J_{1eq,2}$ 6.7, $^3J_{2,3}$ 2.8 Гц), в связи с чем конформации в кристаллическом виде и растворе аналогичны.

В спектрах ЯМР 1H 3-амино-2-нитробензохроменов **3a–h** протоны H¹, H² и H³ проявляются в области 3.64–3.87, 5.23–5.70 и 4.89–5.17 м.д. *транс*-Псевдоэкваториальное расположение нитрогруппы и циклического вторичного амина (рис. 2) подтверждается большим значением ($^3J_{2,3}$ 9.2–9.4 Гц) вицинальной КССВ, соответствующей взаимодействию протонов в положениях 2 и 3. Характеристично также присутствие сигнала протона H² в виде дублета дублетов дублетов ($^3J_{1ax,2}$ 10.1–10.8, $^3J_{1eq,2}$ 5.2–6.6, $^3J_{2,3}$ 9.2–9.4 Гц). В спектрах ЯМР ^{13}C атомы углерода C¹, C² и C³ резонируют при 28.3–28.9, 79.5–79.8 и 91.1–91.7 м.д. *транс*-Конфигурация продуктов **6a, b** также подтверждается большим значением вицинальной КССВ ($^3J_{2,3}$ 9.8 Гц). При этом обращает на себя внимание сильная поляризация связи C=C енаминокетонного фрагмента: атом углерода, связанный с аминогруппой, резонирует при 165.1 м.д., а соседний атом углерода – при 99.5 м.д.

В ИК спектрах нитроениаминов **4a–h** в области 3500–2800 см^{–1} присутствует широкая полоса поглощения OH и NH групп, ассоциированных водородными связями. Пуш-пульный характер двойной связи нитроениаминового фрагмента приводит к легкой *E,Z*-изомеризации в растворе ДМСО [37]. На примере соединения **4c** показано, что при увеличении температуры в растворе ДМСО содержание *Z*-изомера повышается и при 100°C соотношение *Z/E* = 2.1:1, а при понижении температуры до комнатной это соотношение снова составляет 1.5:1. Характерная черта спектров ЯМР 1H *Z*-изомеров – присутствие в области 10.89–11.07 м.д. дублетного сигнала (3J 13.5–14.0 Гц) NH-протона – более дезэкранированного по сравнению с NH-протоном в *E*-изомерах за счет участия во внутримолекулярной водородной связи. В последних NH-протон резонирует в области 9.69–9.97 м.д. и проявляется в виде уширенного дублета с 3J 12.8–14.6 Гц за счет вицинального взаимодействия с протоном группы =CHN. Сигнал OH-протона проявляется в виде синглета при 9.76–9.97 м.д. для *Z*-изомера и в области 10.36–10.50 м.д. для *E*-изомера. Кроме того, более дезэкранированными в случае *E*-форм оказываются и протоны групп CH₂ (синглетные сигналы при 4.34–4.38 м.д.) и =CHN (дублетные

Схема 4



сигналы при 8.62–8.86 с 3J 11.5–14.0 Гц). Для *Z*-изомеров соответствующие протоны резонируют в области 4.15–4.23 и при ~ 7.2 м.д. либо в составе сложных мультиплетов с ароматическими протонами, либо в виде дублетов с 3J 13.7–14.0 Гц. Наконец, в спектрах ЯМР ^{13}C нитроенаминов **4a–h** сигналы метиленовых атомов углерода для *Z*-изомеров смещены в слабое поле примерно на 4 м.д. (25.4–25.6 м.д. против 21.5–21.7 м.д. для *E*-форм).

Пониженная электронная плотность в положении 2 делает 3-нитробензофураны [38] также восприимчивыми к нуклеофильной атаке. Описаны единичные примеры расщепления 3-нитробензофуранов под действием первичных алифатических аминов [39], енамина на основе морфолина и ацетофенона [40] и 2-(1-арилэтилиден)малонитрилов [41].

Мы показали, что выдерживание эквимольной смеси 3-нитробензофуранов **7a–c** с первичными ароматическими аминами при комнатной температуре в дихлорэтане приводит к раскрытию фуранового цикла и образованию 2-гидроксибензилзамещенных β -нитроенаминов **8a–g** с выходами 61–89% (схема 4). Полученные продукты в растворе ДМСО существуют также в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров с преобладанием последних, причем соотношение *E/Z* возрастает при наличии в *n*-положении к аминогруппе электроакцепторного атома брома и уменьшается в случае *n*-метоксипроизводных. При этом природа заместителя в бензольном кольце 3-нитробензофуранов **7a–c** явным образом не сказывается на выходе продуктов. По-видимому, сильные межмолекулярные водородные связи в таком полярном растворителе,

как ДМСО, в большей степени стабилизируют *E*-форму. На примере нитроенамина **8d** показано, что замена ДМСО, в котором Z/E = 1:1.4, на менее полярный хлороформ приводит к преобладанию в растворе *Z*-изомера (Z/E = 5.7:1), стабилизированного внутримолекулярной водородной связью.

В спектрах ЯМР 1H *Z*- и *E*-изомеров **8a–g** гидроксильный протон проявляется в виде синглетного сигнала в области 9.45–9.67 м.д. (в растворе ДМСО- d_6). В случае *Z*-изомеров протоны групп NH и =CHN наблюдаются в виде дублетов с 3J 13.5–14.0 Гц, соответственно, при 10.94–11.12 и 7.60–7.84 м.д. Для *E*-изомеров указанные протоны резонируют в области 9.15–9.39 (NH) и 8.60–8.70 (=CHN) м.д. и также проявляются в виде дублетов с 3J 13.7–14.2 Гц. Подобные значения КССВ свидетельствуют о *транс*-расположении протонов групп NH и =CHN относительно связи C–N, которая из-за сопряжения имеет частично двойной характер. Более значительное дезэкранирование NH-протонов в случае *Z*-форм объясняется образованием внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода нитрогруппы. Наоборот, протон =CHN находится в более слабом поле для *E*-изомера из-за пространственного сближения с нитрогруппой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 (Япония), оснащенном приставкой Specac Diamond ATR GS10800-B (Великобритания). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT-135 зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (Япония) в $CDCl_3$ или ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – сигнал остаточного растворителя

(CDCl₃: 7.26 м.д. для ядер ¹H и 77.2 м.д. для ядер ¹³C; DMSO-*d*₆: 2.50 м.д. для ядер ¹H и 39.5 м.д. для ядер ¹³C). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000 (Италия). Температуру плавления определяли капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100 (США). Флэш-хроматографию проводили на приборе BUCHI Reveleris X2 (Швейцария), адсорбент – силикагель (25–40 мкм), скорость потока МФ 20 мл/мин. Исходные нитрохромены **1a–e** [26, 42] и 3-нитробензофураны **7b**, с [41] получены по описанным в литературе методикам.

3-Алкокси-2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]-хромены 2a–e (общая методика). К суспензии 1 ммоль бензохромена **1a**, **b** (227 мг **1a**, 348 мг **1b**) в 5 мл метанола, этанола, изопропанола или *n*-бутанола прибавляли 0.015 мл (10 мол %) DBU и смесь нагревали при кипении в течение 30 мин. Избыток спирта отгоняли при пониженном давлении, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюент CHCl₃. Изомеры *цис*- и *транс*-**2a**, *цис*-**2b**, а также бензохромен **2e** были выделены в индивидуальном виде, остальные продукты получены в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров.

цис-3-Метокси-2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромен (цис-2a). Выход 106 мг (41%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 137–139°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2989, 2970, 2939, 1624, 1600, 1546, 1512, 1357, 1288, 1219, 1195, 1122, 1060, 1014, 987, 898, 810, 767, 740, 682. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.49 с (3H, CH₃O), 3.61 д.д (1H, H¹, *J* 16.0, 6.7 Гц), 3.73 д.д (1H, H¹, *J* 16.0, 12.0 Гц), 4.85 д.д.д (1H, H², *J* 12.0, 6.7, 2.8 Гц), 5.77 д (1H, H³, *J* 2.8 Гц), 7.13 д (1H, H⁵, *J* 8.9 Гц), 7.40–7.45 м (1H_{аром}), 7.54–7.58 м (1H_{аром}), 7.72 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.80 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.89 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.1 (CH₂), 56.4 (CH₃O), 79.4 (CH²), 95.6 (CH³), 110.7, 118.3 (CH), 121.9 (CH), 124.4 (CH), 127.2 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.8, 132.2, 147.2 (C^{4a}). Найдено, %: C 64.80; H 4.99; N 5.31. C₁₄H₁₃NO₄. Вычислено, %: C 64.86; H 5.05; N 5.40.

РСА *цис*-изомера соединения **2a** проведен на дифрактометре Agilent SuperNova с использованием микрофокусного источника рентгеновского излучения с анодом из меди и координатным CCD детектором Atlas S2. Кристаллы, пригодные

для РСА, размером 0.305×0.294×0.226 мм, выращены медленным испарением MeOH при комнатной температуре. Сингония кристалла (C₁₄H₁₃NO₄ *M* 259.25) моноклинная, пространственная группа *P*2₁/*c*, *a* 10.7700(1) Å, *b* 14.0365(2) Å, *c* 8.05130(10) Å, β 99.1780(10), *V* 1201.56(3) Å³, *Z* 4, $d_{\text{выч}}$ 1.433 г/см³, μ 0.884 мм⁻¹. Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием специализированного программного пакета CrysAlisPro 1.171.38.41 (Rigaku Oxford Diffraction, 2015) [43]. Структуры расшифрованы с помощью программы ShelXT (Sheldrick, 2015) [44], уточнение ShelXL (Sheldrick, 2015) [45], молекулярная графика и подготовка материала для публикации выполнены с использованием программного пакета Olex2 ver. 1.2.10 [46]. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2084716 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

транс-3-Метокси-2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромен (транс-2a). Выход 115 мг (44%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 99–101°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2985, 2939, 1624, 1600, 1543, 1512, 1462, 1388, 1330, 1222, 1192, 1145, 1095, 1060, 1014, 972, 914, 813, 798, 752, 675, 636. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.50 д.д (1H, H¹, *J* 17.4, 6.2 Гц), 3.57 с (3H, CH₃O), 3.85 д.д (1H, H¹, *J* 17.4, 3.6 Гц), 5.00 д.д.д (1H, H², *J* 6.2, 3.6, 3.4 Гц), 5.65 д (1H, H³, *J* 3.4 Гц), 7.11 д (1H, H⁵, *J* 8.9 Гц), 7.39–7.44 м (1H_{аром}), 7.53–7.57 м (1H_{аром}), 7.70 д (1H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.79–7.82 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.6 (CH₂), 56.5 (CH₃O), 79.8 (CH²), 96.6 (CH³), 110.7, 118.6 (CH), 121.7 (CH), 124.4 (CH), 127.0 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.8, 132.0, 147.6 (C^{4a}). Найдено, %: C 64.78; H 5.01; N 5.33. C₁₄H₁₃NO₄. Вычислено, %: C 64.86; H 5.05; N 5.40.

Смесь цис- и транс-изомеров 2-нитро-3-этокси-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромена (1:1) (2b). Выход 215 мг (79%), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2976, 2927, 1625, 1600, 1548, 1467, 1400, 1220, 1176, 1120, 1060, 999, 960, 860, 810, 769, 746. Чистый *цис*-изомер выделен флэш-хроматографией в виде светло-желтых кристаллов с т.пл. 122–124°C (с разл.) (MeOH). Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃), δ , м.д. (*цис*-изомер): 1.11 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 3.61 д.д (1H, H¹, *J* 15.8, 6.6 Гц), 3.67–3.78 м (2H, H¹, CH₂O), 3.84 д.к (1H, CH₂O, *J* 9.9, 7.1 Гц), 4.85 д.д.д (1H, H², *J* 12.0, 6.6, 3.0 Гц), 5.88 д (1H, H³, *J* 3.0 Гц), 7.11 д (1H, H⁵, *J* 8.9 Гц), 7.40–7.44 м (1H_{аром}), 7.54–7.58 м (1H_{аром}), 7.71 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.81 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.90 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*транс*-изомер): 1.20 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 3.54 д.д (1H, H¹, *J* 17.4, 6.2 Гц), 3.74–3.88 м (2H, H¹, CH₂O), 3.95 д.к (1H, CH₂O, *J* 9.6, 7.1 Гц), 4.99 д.т (1H, H², *J* 6.2, 3.9 Гц), 5.74 д (1H, H³, *J* 3.9 Гц), 7.08 д (1H, H⁵, *J* 8.9 Гц), 7.39–7.43 м (1H_{аром}), 7.53–7.57 м (1H_{аром}), 7.69 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.80 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.90 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*цис*-изомер): 14.8 (CH₃), 21.1 (CH₂), 65.0 (CH₂O), 79.5 (CH²), 94.4 (CH³), 110.7, 118.4 (CH), 121.9 (CH), 124.3 (CH), 127.1 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.7, 132.2, 147.5 (C^{4a}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*транс*-изомер): 15.0 (CH₃), 22.9 (CH₂), 65.2 (CH₂O), 80.2 (CH²), 95.6 (CH³), 110.7, 118.7 (CH), 121.7 (CH), 124.3 (CH), 127.0 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.7, 132.1, 147.9 (C^{4a}). Найдено, %: С 65.85; Н 5.49; N 5.06. C₁₅H₁₅NO₄. Вычислено, %: С 65.92; Н 5.53; N 5.13.

Смесь *цис*- и *транс*-изомеров 3-изопропокси-2-нитро-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хромена (2с) (1.5:1). Выход 230 мг (80%), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2978, 2922, 1625, 1600, 1546, 1516, 1467, 1450, 1384, 1330, 1220, 1176, 1124, 1093, 1051, 1012, 999, 968, 864, 819, 798, 744, 671, 638. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*цис*-изомер): 1.05 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 1.13 (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 3.62 д.д (1H, H¹, *J* 15.8, 6.9 Гц), 3.74 д.д (1H, H¹, *J* 15.8, 12.2 Гц), 4.08 септет (1H, CHMe₂, *J* 6.2 Гц), 4.85 д.д.д (1H, H², *J* 12.2, 6.9, 3.0 Гц), 5.95 д (1H, H³, *J* 3.0 Гц), 7.09 д (1H, H⁵, *J* 8.9 Гц), 7.41–7.45 м (1H_{аром}), 7.54–7.58 м (1H_{аром}), 7.71 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.81 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.91 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*транс*-изомер): 1.15 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 1.23 (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 3.55 д.д (1H, H¹, *J* 17.2, 6.1 Гц), 3.84 д.д (1H, H¹, *J* 17.2, 4.4 Гц), 4.17 септет (1H, CHMe₂, *J* 6.2 Гц), 4.96 д.д.д (1H, H², *J* 6.1, 4.4, 4.1 Гц), 5.79 д (1H, H³, *J* 4.1 Гц), 7.06 д (1H, H⁵, *J* 8.9 Гц), 7.39–7.43 м (1H_{аром}), 7.52–7.56 м (1H_{аром}), 7.68 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.79–7.82 м (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*цис*-изомер): 21.1 (CH₂), 21.6 (CH₃), 23.1 (CH₃),

72.1 (CHMe₂), 79.6 (CH²), 93.3 (CH³), 110.7, 118.4 (CH), 121.9 (CH), 124.3 (CH), 127.1 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.7, 132.3, 147.6 (C^{4a}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*транс*-изомер): 21.8 (CH₃), 23.2 (CH₂), 23.3 (CH₃), 72.3 (CHMe₂), 80.6 (CH²), 94.5 (CH³), 110.6, 118.7 (CH), 121.8 (CH), 124.2 (CH), 127.0 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.0, 132.1, 148.2 (C^{4a}). Найдено, %: С 66.93; Н 5.90; N 4.78. C₁₆H₁₇NO₄. Вычислено, %: С 66.89; Н 5.96; N 4.88.

Смесь *цис*- и *транс*-изомеров 3-бутоксид-2-нитро-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хромена (2d) (1.4:1). Выход 253 мг (84%), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2958, 2933, 1625, 1600, 1550, 1516, 1467, 1400, 1384, 1220, 1174, 1099, 1060, 1014, 964, 896, 862, 810, 771, 744, 682. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*цис*-изомер): 0.78 т (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.13–1.22 м (2H, CH₂), 1.42–1.49 м (2H, CH₂), 3.60–3.92 м (4H, H¹, CH₂O), 4.87 д.д.д (1H, H², *J* 11.9, 6.9, 3.0 Гц), 5.86 д (1H, H³, *J* 2.8 Гц), 7.07 д (1H, H⁵, *J* 8.9 Гц), 7.40–7.44 м (1H_{аром}), 7.54–7.58 м (1H_{аром}), 7.71 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.81 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.90 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*транс*-изомер): 0.84 т (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.22–1.33 м (2H, CH₂), 1.49–1.57 м (2H, CH₂), 3.54 д.д (1H, H¹, *J* 17.4, 6.2 Гц), 3.62–3.84 м (3H, H¹, CH₂O), 4.99 д.т (1H, H², *J* 6.2, 3.9 Гц), 5.71 д (1H, H³, *J* 3.9 Гц), 7.08 д (1H, H⁵, *J* 8.9 Гц), 7.39–7.43 м (1H_{аром}), 7.52–7.56 м (1H_{аром}), 7.68 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.79–7.82 м (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*цис*-изомер): 13.7 (CH₃), 19.0 (CH₂), 21.2 (CH₂), 31.2 (CH₂), 69.2 (CH₂O), 79.5 (CH²), 94.6 (CH³), 110.7, 118.4 (CH), 121.9 (CH), 124.3 (CH), 127.1 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.7, 132.2, 147.5 (C^{4a}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*транс*-изомер): 13.7 (CH₃), 19.0 (CH₂), 23.0 (CH₂), 31.4 (CH₂), 69.4 (CH₂O), 80.2 (CH²), 95.8 (CH³), 110.6, 118.7 (CH), 121.7 (CH), 124.3 (CH), 127.0 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.7, 132.0, 148.0 (C^{4a}). Найдено, %: С 67.85; Н 6.32; N 4.58. C₁₇H₁₉NO₄. Вычислено, %: С 67.76; Н 6.36; N 4.65.

(1*R,2*S**,3*R**)-3-Метокси-2-нитро-1-(3-нитрофенил)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хромен (2е).** Выход 198 мг (52%), бесцветные кристаллы, т.пл. 199–201°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2937, 1622, 1598, 1556, 1527, 1465, 1402, 1344, 1315, 1220,

1143, 1101, 1039, 1018, 977, 823, 746, 734, 690, 677, 634. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.43 с (3H, CH_3O), 5.02 д.д (1H, H^2 , J 9.2, 3.2 Гц), 5.63 д (1H, H^1 , J 9.2 Гц), 5.67 д (1H, H^3 , J 3.2 Гц), 7.20–7.32 м (3H_{аром}), 7.33 д (1H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.45 т (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.62 д (1H_{аром}, J 7.8), 7.78 д (1H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.81 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 8.02 т (1H_{аром}, J 1.8 Гц), 8.07 д.д.д (1H_{аром}, J 8.3, 2.3, 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 39.3 (CH^1), 56.5 (CH_3O), 88.8 (CH^2), 95.8 (CH^3), 113.9, 118.7 (CH), 122.9 (CH), 123.3 (CH), 123.9 (CH), 124.3 (CH), 126.9 (CH), 129.0 (CH), 130.3 (CH), 130.8 (CH), 130.9 (CH), 131.0, 134.8, 145.1, 148.1, 148.9. Найдено, %: С 63.11; Н 4.22; N 7.28. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 63.16; Н 4.24; N 7.37.

3-Аминозамещенные 2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[*f*]хромены 3a–h (общая методика). В 5 мл диоксана растворяли при нагревании 227 мг (1 ммоль) бензохромена **1a** и при перемешивании прибавляли 1 ммоль морфолина (87 мг) или N-замещенного пиперазина {162 мг 1-фенилпиперазина, 176 мг 1-(*o*-толил)пиперазина, 176 мг 1-(*m*-толил)пиперазина, 197 мг 1-(2-хлорфенил)пиперазина, 265 мг 1-[3-(трифторметил)-4-хлорфенил]пиперазина, 192 мг 1-(2-метоксифенил)пиперазина, 205 мг 1-[4-(пиперазин-1-ил)фенил]этан-1-она}. Смесь выдерживали при комнатной температуре до полного исчезновения исходного бензохромена (контроль методом ТСХ, элюент CH_2Cl_2). Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из подходящего растворителя. В случае, если осадок не выпадал, растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали перекристаллизацией.

транс-4-(2-Нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[*f*]хромен-3-ил)морфолин (3a). Выход 188 мг (60%), бесцветные кристаллы, т.пл. 165–167°C (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2968, 2860, 1624, 1598, 1550, 1512, 1469, 1367, 1269, 1230, 1188, 1159, 1114, 1070, 1024, 979, 941, 891, 864, 815, 769, 748, 723, 696, 665, 609. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.81–2.87 м (2H, CH_2N), 3.11–3.18 м (2H, CH_2N), 3.67–3.85 м (6H, $2\text{CH}_2\text{O}$, H^1), 4.89 д (1H, H^3 , J 9.4 Гц), 5.23 д.д.д (1H, H^2 , J 10.1, 9.4, 6.6 Гц), 7.08 д (1H, H^5 , J 8.9 Гц), 7.41 т (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.53 д.д.д (1H_{аром}, J 8.3, 6.9, 0.9 Гц), 7.68–7.71 м (2H_{аром}), 7.80 д (1H, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ ,

м.д.: 28.7 (CH_2), 47.9 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 67.0 ($2\text{CH}_2\text{O}$), 79.6 (CH^2), 91.6 (CH^3), 109.6, 118.2 (CH), 121.7 (CH), 124.3 (CH), 127.3 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 129.4, 132.1, 151.2 (C^{4a}). Найдено, %: С 64.89; Н 5.75; N 8.83. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.96; Н 5.77; N 8.91.

транс-1-(2-Нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[*f*]хромен-3-ил)-4-фенилпиперазин (3b). Выход 355 мг (66%), бесцветные кристаллы, т.пл. 171–173°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1622, 1599, 1553, 1503, 1468, 1452, 1416, 1314, 1275, 1233, 1217, 1188, 1157, 1142, 1076, 1065, 1020, 988, 959, 922, 818, 781, 756, 745, 723, 689. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.99–3.04 м (2H, CH_2N), 3.17–3.34 м (6H, CH_2N), 3.74–3.87 м (2H, CH_2), 4.99 д (1H, H^3 , J 9.4 Гц), 5.27 д.д.д (1H, H^2 , J 10.8, 9.4, 6.4 Гц), 6.88 т (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 6.94 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.07 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.23–7.29 м (2H_{аром}), 7.39–7.43 м (1H_{аром}), 7.52–7.56 м (1H_{аром}), 7.68–7.72 м (2H_{аром}), 7.80 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.8 (CH_2), 47.6 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 49.6 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 79.8 (CH^2), 91.5 (CH^3), 109.6, 116.6 (2CH_{Ph}), 118.3 (CH), 120.1 (CH), 121.8 (CH), 124.3 (CH), 127.3 (CH), 128.8 (CH), 129.20 (CH), 129.24 (2CH_{Ph}), 129.4, 132.1, 151.2, 151.4. Найдено, %: С 70.85; Н 5.92; N 10.70. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.93; Н 5.95; N 10.79.

транс-1-(2-Нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[*f*]хромен-3-ил)-4-(*o*-толил)пиперазин (3c). Выход 260 мг (64%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 181–183°C (PhH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3055, 2960, 2814, 1624, 1597, 1554, 1490, 1465, 1456, 1355, 1267, 1197, 1136, 1076, 1026, 975, 927, 864, 813, 777, 763, 748, 723, 696, 611. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.34 с (3H, CH_3), 2.91–3.01 м (6H, CH_2N), 3.28–3.33 м (2H, CH_2N), 3.77 д.д (1H, H^1 , J 15.8, 6.6 Гц), 3.83 д.д (1H, H^1 , J 15.8, 10.8 Гц), 4.99 д (1H, H^3 , J 9.4 Гц), 5.28 д.д.д (1H, H^2 , J 10.8, 9.4, 6.6 Гц), 6.99 т (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.02 д (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.12 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.15–7.20 м (2H_{аром}), 7.39–7.43 м (1H_{аром}), 7.52–7.56 м (1H_{аром}), 7.70 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.71 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.80 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 18.0 (CH_3), 28.9 (CH_2), 48.1 уш.с ($2\text{CH}_2\text{N}$), 51.9 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 79.8 (CH^2), 91.7 (CH^3), 109.6, 118.3 (CH), 119.3 (CH), 121.8 (CH), 123.4 (CH), 124.2 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 129.4, 131.1 (CH), 132.2, 132.8, 151.39, 151.48. Найдено, %: С

71.50; H 6.24; N 10.34. $C_{24}H_{25}N_3O_3$. Вычислено, %: C 71.44; H 6.25; N 10.41.

транс-1-(2-Нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]-хромен-3-ил)-4-(м-толил)пиперазин (3d). Выход 320 мг (79%), бесцветные кристаллы, т.пл. 180–182°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1624, 1599, 1584, 1557, 1495, 1468, 1416, 1314, 1277, 1252, 1233, 1188, 1175, 1144, 988, 957, 941, 820, 770, 746, 687. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.22 с (3H, CH_3), 2.83–2.95 м (2H, CH_2N), 3.03–3.20 м (2H, CH_2N), 3.64 д.д (1H, H^1 , J 15.8, 10.6 Гц), 3.85 д.д (1H, H^1 , J 15.8, 5.2 Гц), 5.14 д (1H, H^3 , J 9.2 Гц), 5.67 д.д.д (1H, H^2 , J 10.6, 9.2, 5.2 Гц), 6.58 д (1H_{аром}, J 7.1 Гц), 6.72 д (1H_{аром}, J 8.2 Гц), 6.75 с (1H_{аром}), 7.04–7.10 м (2H_{аром}), 7.37–7.41 м (2H_{аром}), 7.50–7.54 м (2H_{аром}), 7.75 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.82–7.86 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.0 (CH_3), 28.3 (CH_2), 47.5 (2 CH_2N), 49.2 (2 CH_2N), 79.5 (CH^2), 91.2 (CH^3), 111.1, 113.4 (CH), 117.0 (CH), 118.7 (CH), 120.4 (CH), 122.7 (CH), 124.5 (CH), 127.5 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH, C), 132.4, 138.5, 151.1, 151.5. Найдено, %: C 71.37; H 6.24; N 10.33. $C_{24}H_{25}N_3O_3$. Вычислено, %: C 71.44; H 6.25; N 10.41.

транс-1-(2-Хлорфенил)-4-(2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромен-3-ил)пиперазин (3e). Выход 325 мг (77%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 185–187°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2827, 1624, 1585, 1556, 1475, 1456, 1440, 1379, 1315, 1232, 1193, 1074, 1062, 1039, 1024, 931, 806, 746, 723, 688, 659. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.99–3.13 м (6H, CH_2N), 3.32–3.36 м (2H, CH_2N), 3.77 д.д (1H, H^1 , J 15.8, 6.6 Гц), 3.83 д.д (1H, H^1 , J 15.8, 10.6 Гц), 4.99 д (1H, H^3 , J 9.4 Гц), 5.27 д.д.д (1H, H^2 , J 10.6, 9.4, 6.6 Гц), 6.98 т.д (1H_{аром}, J 7.8, 1.4 Гц), 7.05 д.д (1H_{аром}, J 8.2, 1.4 Гц), 7.11 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.22 д.д (1H_{аром}, J 7.6, 1.4 Гц), 7.37 д.д (1H_{аром}, J 7.8, 1.4 Гц), 7.39–7.43 м (1H_{аром}), 7.51–7.56 м (1H_{аром}), 7.69–7.72 м (2H_{аром}), 7.80 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 28.8 (CH_2), 47.8 уш.с (2 CH_2N), 51.4 (2 CH_2N), 79.8 (CH^2), 91.6 (CH^3), 109.6, 118.4 (CH), 120.6 (CH), 121.7 (CH), 123.9 (CH), 124.2 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9, 129.2 (CH), 129.4, 130.7 (CH), 132.1, 149.3, 151.3. Найдено, %: C 65.15; H 5.19; N 9.84. $C_{23}H_{22}ClN_3O_3$. Вычислено, %: C 65.17; H 5.23; N 9.91.

транс-1-[3-(Трифторметил)-4-хлорфенил]-4-(2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромен-3-ил)-пиперазин (3f). Выход 393 мг (80%), бесцветные кристаллы, т.пл. 203–205°C (ДМФА–MeOH, 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1624, 1599, 1555, 1489, 1300, 1260, 1236, 1194, 1173, 1144, 1119, 1076, 1065, 1022, 980, 961, 943, 860, 814, 779, 772, 750. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.86–2.93 м (2H, CH_2N), 3.15–3.29 м (6H, CH_2N), 3.64 д.д (1H, H^1 , J 16.0, 10.3 Гц), 3.85 д.д (1H, H^1 , J 16.0, 6.0 Гц), 5.17 д (1H, H^3 , J 9.2 Гц), 5.70 д.д.д (1H, H^2 , J 10.3, 9.2, 6.0 Гц), 7.09 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.21 д.д (1H_{аром}, J 8.9, 2.9 Гц), 7.26 д (1H_{аром}, J 2.9 Гц), 7.37–7.41 м (1H_{аром}), 7.47 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.50–7.54 м (1H_{аром}), 7.75 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.82–7.86 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.3 (CH_2), 47.2 (2 CH_2N), 48.3 (2 CH_2N), 79.5 (CH^2), 91.1 (CH^3), 111.1, 114.3 к (CH, $^3J_{CF}$ 5.7 Гц), 118.6 (CH), 119.4, 120.5 (CH), 122.8 (CH), 123.6 к (CF_3 , $^1J_{CF}$ 271.3 Гц), 124.5 (CH), 127.4 к (CCF_3 , $^2J_{CF}$ 29.6 Гц), 127.5 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.3, 132.4, 132.5 (CH), 150.2, 151.1. Найдено, %: C 58.55; H 4.27; N 8.46. $C_{24}H_{21}ClF_3N_3O_3$. Вычислено, %: C 58.60; H 4.30; N 8.54.

транс-1-(2-Метоксифенил)-4-(2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромен-3-ил)пиперазин (3g). Выход 330 мг (79%), бесцветные кристаллы, т.пл. 183–185°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1624, 1597, 1555, 1504, 1462, 1454, 1381, 1358, 1315, 1267, 1236, 1198, 1140, 1117, 1076, 1055, 1024, 976, 949, 928, 812, 779, 743. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.80–2.98 м (6H, CH_2N), 3.15–3.22 м (2H, CH_2N), 3.64 д.д (1H, H^1 , J 16.0, 10.8 Гц), 3.76 с (3H, CH_3O), 3.85 д.д (1H, H^1 , J 16.0, 5.7 Гц), 5.12 д (1H, H^3 , J 9.2 Гц), 5.66 д.д.д (1H, H^2 , J 10.8, 9.2, 5.7 Гц), 6.82–6.96 м (4H_{аром}), 7.12 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.37–7.41 м (1H_{аром}), 7.50–7.54 м (1H_{аром}), 7.76 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.82–7.87 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.4 (CH_2), 47.7 уш.с (2 CH_2N), 50.8 (2 CH_2N), 55.9 (CH_3O), 79.5 (CH^2), 91.3 (CH^3), 111.0, 112.4 (CH), 118.7 (2CH), 121.4 (CH), 122.7 (CH), 123.1 (CH), 124.4 (CH), 127.5 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.3, 132.4, 141.6, 151.2, 152.6. Найдено, %: C 68.66; H 5.97; N 9.95. $C_{24}H_{25}N_3O_4$. Вычислено, %: C 68.72; H 6.01; N 10.02.

транс-1-{4-[4-(2-Нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромен-3-ил)пиперазин-1-ил]фенил}этан-

1-он (3h). Выход 375 мг (87%), бесцветные кристаллы, т.пл. 201–203°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2833, 1658, 1622, 1595, 1548, 1512, 1465, 1444, 1419, 1388, 1359, 1319, 1280, 1238, 1219, 1209, 1190, 1145, 1109, 1076, 1064, 1051, 1022, 975, 950, 923, 887, 862, 815, 802, 777, 769. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.43 с (3H, CH_3), 2.85–2.92 м (2H, CH_2N), 3.14–3.22 м (2H, CH_2N), 3.26–3.40 м (4H, CH_2N), 3.64 д.д. (1H, H^1 , J 15.8, 10.5 Гц), 3.85 д.д. (1H, H^1 , J 15.8, 6.0 Гц), 5.17 д (1H, H^3 , J 9.2 Гц), 5.69 д.д.д. (1H, H^2 , J 10.5, 9.2, 6.0 Гц), 6.97 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.07 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.36–7.40 м (1H_{аром}), 7.50–7.54 м (1H_{аром}), 7.72 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.76 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.82–7.85 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 26.7 (CH_3), 28.3 (CH_2), 47.2 (2 CH_2N), 47.5 (2 CH_2N), 79.5 (CH^2), 91.2 (CH^3), 111.0, 113.9 (2CH), 118.6 (CH), 122.7 (CH), 124.5 (CH), 127.4, 127.5 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.3, 130.6 (2CH), 132.4, 151.1, 154.3, 196.2 (C=O). Найдено, %: C 69.62; H 5.80; N 9.63. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 69.59; H 5.84; N 9.74.

3-Аминоциклогекс-2-ен-1-оны 6a, b (общая методика). К суспензии 1 ммоль бензохромена **1a**, **c** (227 мг **1a**, 361 мг **1c**) в 10 мл MeCN прибавляли 140 мг (1 ммоль) 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она (**5**), смесь нагревали при кипении в течение 12 ч и затем выдерживали при –10°C в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяным MeOH и сушили на воздухе при комнатной температуре. Для очистки продукт растворяли в минимальном количестве CH_2Cl_2 и осаждали двукратным по объему количеством MeOH.

3-Амино-5,5-диметил-2-(транс-2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромен-3-ил)циклогекс-2-ен-1-он (6a). Выход 220 мг (60%), бесцветные кристаллы, т.пл. 209–210°C (MeOH– CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3464, 3321, 1651, 1593, 1556, 1512, 1465, 1425, 1388, 1342, 1327, 1303, 1257, 1226, 1172, 1143, 1072, 1022, 993, 862, 812, 779, 769, 754. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.90 с (3H, CH_3), 0.91 с (3H, CH_3), 2.00 уш.с (2H, CH_2), 2.27 д (2H, CH_2 , J 3.4 Гц), 3.54 д.д. (1H, $\text{H}^1_{\text{хромен}}$, J 15.8, 11.0 Гц), 3.84 д.д. (1H, $\text{H}^1_{\text{хромен}}$, J 15.8, 5.7 Гц), 5.43 д (1H, $\text{H}^3_{\text{хромен}}$, J 9.8 Гц), 6.05 д.д.д. (1H, H^2 , J 11.0, 9.8, 5.7 Гц), 7.06 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.09

уш.с (2H, NH_2), 7.36–7.40 м (1H_{аром}), 7.50–7.54 м (1H_{аром}), 7.72 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.81–7.86 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.1 (2 CH_3), 29.1 ($\text{CH}_{2\text{хромен}}$), 31.5 (CMe_2), 43.6 (CH_2), 50.8 (CH_2), 71.9 ($\text{CH}^3_{\text{хромен}}$), 79.8 ($\text{CH}^3_{\text{хромен}}$), 99.5 ($\text{C}=\text{CN}$), 111.4, 119.0 (CH), 122.6 (CH), 124.3 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 129.2, 132.7, 152.6 ($\text{C}^4_{\text{хромен}}$), 165.1 (C=CN), 192.8 (C=O). Найдено, %: C 68.77; H 5.99; N 7.57. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.84; H 6.05; N 7.65.

2-{транс-8-(Адамантан-1-ил)-2-нитро-2,3-дигидро-1H-бензо[f]хромен-3-ил}-3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-он (6b). Выход 320 мг (64%), бесцветные кристаллы, т.пл. 237–239°C (с разл.) (MeOH– CH_2Cl_2 , 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3439, 3316, 3186, 2895, 2847, 1653, 1601, 1558, 1474, 1433, 1408, 1389, 1371, 1344, 1317, 1290, 1229, 1150, 1076, 1026, 995, 964, 885, 818, 799, 775. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.90 с (3H, CH_3), 0.91 с (3H, CH_3), 1.74 уш.с (6H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.93 уш.с (6H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 2.00 д (2H, CH_2 , J 2.1 Гц), 2.06 уш.с (3H, CH_{Ad}), 2.27 д (2H, CH_2 , J 3.7 Гц), 3.52 д.д. (1H, $\text{H}^1_{\text{хромен}}$, J 15.8, 11.0 Гц), 3.81 д.д. (1H, $\text{H}^1_{\text{хромен}}$, J 15.8, 5.7 Гц), 5.40 д (1H, $\text{H}^3_{\text{хромен}}$, J 9.8 Гц), 6.04 д.д.д. (1H, H^2 , J 11.0, 9.8, 5.7 Гц), 7.01 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.09 уш.с (2H, NH_2), 7.60 д.д. (1H_{аром}, J 8.9, 2.1 Гц), 7.68 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.70 д (1H_{аром}, J 2.1 Гц), 7.76 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.12 (CH_3), 28.15 (CH_3), 28.9 (3 CH_{Ad}), 29.1 ($\text{CH}_{2\text{хромен}}$), 31.5 (CMe_2), 36.2 (C_{Ad}), 36.8 (3 $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 43.1 (3 $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 43.6 (CH_2), 50.8 (CH_2), 71.9 ($\text{CH}^3_{\text{хромен}}$), 79.8 ($\text{CH}^3_{\text{хромен}}$), 99.5 ($\text{C}=\text{CN}$), 111.0, 118.6 (CH), 122.4 (CH), 123.8 (CH), 125.4 (CH), 128.7 (CH), 129.3, 130.9, 146.7 ($\text{C}^8_{\text{хромен}}$), 152.1 ($\text{C}^4_{\text{хромен}}$), 165.1 (C=CN), 192.8 (C=O). Найдено, %: C 74.41; H 7.22; N 5.51. $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 74.37; H 7.25; N 5.60.

Нитроенамины 4a–h (общая методика). К раствору 1 ммоль нитрохромена **1a**, **c–e** (227 мг **1a**, 361 мг **1c**, 283 мг **1d**, 177 мг **1e**) в 4 мл дихлорэтана прибавляли при перемешивании раствор 1 ммоль первичного ароматического амина (93 мг анилина, 172 мг 4-броманилина, 123 мг 4-метоксианилина, 185 мг 4-феноксианилина, 143 мг 2-аминонафталина) в 4 мл диоксана. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

вали из смеси ДМФА–EtOH или MeOH (в случае продукта **4h**).

1-[2-Нитро-3-(фениламино)аллил]нафталин-2-ол (4a). Выход 240 мг (75%), ярко-желтые кристаллы, т.пл. 190–192°C (ДМФА–EtOH, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–3100, 1641, 1589, 1516, 1501, 1476, 1450, 1427, 1373, 1339, 1323, 1312, 1267, 1215, 1196, 1157, 945, 858, 808, 752, 741, 718, 684. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1:1): 4.19 с (2H, CH_2 , *Z*), 4.38 с (2H, CH_2 , *E*), 7.04–7.46 м (16H_{аром}, =CHN, *Z*), 7.65–7.79 м (4H_{аром}), 7.95 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 8.11 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.70 д (1H, =CHN, *E*, *J* 12.1 Гц), 9.74 уш.д (1H, NH, *E*, *J* 13.3 Гц), 9.94 с (1H, OH, *Z*), 10.46 уш.с (1H, OH, *E*), 10.91 д (1H, NH, *Z*, *J* 13.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 21.6 (CH_2 , *E*), 25.4 (CH_2 , *Z*), 115.3, 115.9, 117.0 (CH), 118.1 (CH), 118.6 (CH), 122.1, 123.1 (CH), 123.5 (CH), 124.0 (CH), 124.3 (CH), 125.3 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.8, 128.7, 128.87 (CH), 128.90 (CH), 129.0, 129.2 (CH), 130.2 (CH), 130.3 (CH), 133.7, 134.0, 139.7 (CH), 139.9 (CH), 140.3, 140.7, 152.7, 153.8. Найдено, %: C 71.29; H 5.01; N 8.67. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.24; H 5.03; N 8.74.

1-{3-[(4-Бромфенил)амино]-2-нитроаллил}-нафталин-2-ол (4b). Выход 287 мг (72%), ярко-желтые кристаллы, т.пл. 199–201°C (ДМФА–EtOH, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3263, 3059, 1639, 1583, 1517, 1489, 1429, 1340, 1232, 1161, 1138, 1070, 979, 954, 854, 808, 736, 709, 613. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1:1.15): 4.17 с (2H, CH_2 , *Z*), 4.35 с (2H, CH_2 , *E*), 7.06 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.14 д (1H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.17 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.23–7.31 м (5H_{аром}, =CHN, *Z*), 7.40–7.47 м (4H_{аром}), 7.52 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.65 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.70 д (1H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.73–7.78 м (2H_{аром}), 7.97 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.12 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.65 д (1H, =CHN, *E*, *J* 12.8 Гц), 9.80 уш.д (1H, NH, *E*, *J* 12.8 Гц), 9.91 с (1H, OH, *Z*), 10.36 уш.с (1H, OH, *E*), 10.89 д (1H, NH, *Z*, *J* 13.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 21.7 (CH_2 , *E*), 25.6 (CH_2 , *Z*), 115.3, 115.7, 117.1, 118.1 (CH), 118.6 (CH), 119.1 (CH), 120.2 (CH), 122.7, 123.0 (CH), 123.6 (CH), 124.0 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 128.5, 128.7, 128.80 (CH), 128.85 (CH), 128.88 (CH),

128.9 (CH), 129.1 (CH), 132.86 (CH), 132.95 (CH), 133.6, 134.0, 139.2 (CH), 139.5 (CH), 139.8, 140.3, 152.8, 153.8. Найдено, %: C 57.10; H 3.84; N 6.95. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57.16; H 3.79; N 7.02.

1-{3-[(4-Метоксифенил)амино]-2-нитроаллил}нафталин-2-ол (4c). Выход 280 мг (80%), ярко-желтые кристаллы, т.пл. 185–187°C (ДМФА–EtOH, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–3000, 1636, 1589, 1510, 1431, 1387, 1375, 1346, 1300, 1236, 1217, 1167, 1151, 1136, 1057, 1034, 995, 970, 878, 866, 822, 810, 791, 750. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (*Z/E* = 1.5:1) (*Z*-изомер): 3.66 с (3H, CH_3O), 4.16 с (2H, CH_2), 6.83 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.00 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.15 д (1H, =CHN, *J* 13.7 Гц), 7.18 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.24–7.28 м (1H_{аром}), 7.41–7.45 м (1H_{аром}), 7.70 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.77 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.93 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 9.91 с (1H, OH), 10.99 д (1H, NH, *J* 13.7 Гц). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (*E*-изомер): 3.71 с (3H, CH_3O), 4.35 с (2H, CH_2), 6.94 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.16 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.23–7.26 м (3H_{аром}), 7.39–7.43 м (1H_{аром}), 7.66 д (1H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.74 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.12 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.63 д (1H, =CHN, *J* 14.0 Гц), 9.73 уш.д (1H, NH, *J* 14.0 Гц), 10.47 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 21.5 (CH_2 , *E*), 25.4 (CH_2 , *Z*), 55.9 (CH_3O), 115.36 (CH), 115.44, 115.5 (CH), 116.1, 118.1 (CH), 118.6 (CH), 119.8 (CH), 121.2, 123.1 (CH), 123.5 (CH), 124.1 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 128.7, 128.81 (CH), 128.85 (CH), 128.90 (CH), 129.03, 129.1 (CH), 133.5, 133.7, 134.0, 140.7 (CH), 140.8 (CH), 152.3 (C–O), 153.8 (C–O), 156.6 (C–O), 157.3 (C–O). Найдено, %: C 68.47; H 5.15; N 7.92. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.56; H 5.18; N 8.00.

1-{2-Нитро-3-[(4-феноксифенил)амино]аллил}нафталин-2-ол (4d). Выход 350 мг (85%), ярко-желтые кристаллы, т.пл. 173–175°C (ДМФА–EtOH, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3500–3100, 1645, 1587, 1506, 1489, 1466, 1437, 1429, 1389, 1375, 1337, 1315, 1308, 1244, 1233, 1202, 1192, 1161, 1111, 1072, 1061, 947, 854, 833, 808, 741, 719, 710, 687. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1.1:1): 4.17 с (2H, CH_2 , *Z*), 4.36 с (2H, CH_2 , *E*), 6.91–7.45 м (11H_{аром} для *E*-изомера и 10H_{аром}, =CHN для *Z*-изомера), 7.66 д (1H_{аром}, *J*

8.9 Гц), 7.69 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.73–7.78 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.95 д ($1H_{\text{аром}}$, Z , J 8.7 Гц), 8.12 д ($1H_{\text{аром}}$, E , J 8.5 Гц), 8.66 д ($1H$, $=CHN$, E , J 13.8 Гц), 9.80 уш.д ($1H$, NH , E , J 13.8 Гц), 9.92 с ($1H$, OH , Z), 10.42 уш.с ($1H$, OH , E), 10.91 д ($1H$, NH , Z , J 13.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь E - и Z -изомеров): 21.6 (CH_2 , E), 25.4 (CH_2 , Z), 115.4, 115.9, 118.1 (CH), 118.6 (CH), 118.77 (CH), 118.84 (CH), 120.0 (CH), 120.5 (CH), 120.9 (CH), 121.8, 123.1 (CH), 123.5 (CH), 123.8 (CH), 123.9 (CH), 124.0 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.5, 128.7, 128.80 (CH), 128.85 (CH), 128.90 (CH), 129.0, 129.1 (CH), 130.6 (CH), 133.7, 134.0, 136.1, 136.7, 140.1 (CH), 140.3 (CH), 152.7, 153.1, 153.8, 154.1, 157.3, 157.7. Найдено, %: С 72.86; Н 4.84; N 6.70. $C_{25}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72.80; Н 4.89; N 6.79.

1-[3-(Нафталин-2-иламино)-2-нитроаллил]-нафталин-2-ол (4е). Выход 319 мг (86%), ярко-желтые кристаллы, т.пл. 218–220°C (ДМФА–EtOH, 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3302, 3037, 1649, 1598, 1581, 1521, 1469, 1446, 1421, 1338, 1313, 1251, 1236, 1211, 1174, 1089, 1053, 981, 966, 954, 887, 854, 802, 746. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь E - и Z -изомеров, $Z/E = 1:1.2$): 4.23 с ($2H$, CH_2 , Z), 4.42 с ($2H$, CH_2 , E), 7.17–7.94 м ($13H_{\text{аром}}$ для E -изомера и $12H_{\text{аром}}$, $=CHN$ для Z -изомера), 8.02 д ($1H_{\text{аром}}$, Z , J 8.7 Гц), 8.15 д ($1H_{\text{аром}}$, E , J 8.7 Гц), 8.86 д ($1H$, $=CHN$, E , J 11.5 Гц), 9.97 уш.с ($2H$, NH , E , OH , Z), 10.50 уш.с ($1H$, OH , E), 11.07 д ($1H$, NH , Z , J 13.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь E - и Z -изомеров): 21.7 (CH_2 , E), 25.6 (CH_2 , Z), 112.2 (CH), 114.2 (CH), 115.4, 115.9, 118.2 (CH), 118.3 (CH), 118.62 (CH), 118.65 (CH), 122.5, 123.1 (CH), 123.7 (CH), 124.0 (CH), 125.3 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 127.61 (CH), 127.67 (CH), 128.2 (CH), 128.3, 128.7, 128.87 (CH), 128.90 (CH), 129.0, 129.1 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (CH), 130.5, 130.9, 133.77, 133.83, 134.0, 134.3, 138.1, 139.7 (CH), 140.0 (CH), 152.8, 153.9. Найдено, %: С 74.57; Н 4.85; N 7.47. $C_{23}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.58; Н 4.90; N 7.56.

6-(Адамантан-1-ил)-1-[3-[(4-метоксифенил)-амино]-2-нитроаллил]нафталин-2-ол (4ф). Выход 450 мг (93%), желтые кристаллы, т.пл. 212–214°C (с разл.) (ДМФА–EtOH, 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300–3000, 2897, 2843, 1641, 1609, 1512, 1466, 1389, 1341, 1310, 1296, 1250, 1240, 1219,

1165, 1144, 1113, 1063, 1034, 984, 968, 880, 824, 808, 787, 762, 700. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь E - и Z -изомеров, $Z/E = 1.3:1$): 1.71 с ($6H$, CH_{2Ad} , E и $6H$, CH_{2Ad} , Z), 1.89 с ($6H$, CH_{2Ad} , E и $6H$, CH_{2Ad} , Z), 2.03 с ($3H$, CH_{Ad} , E и $3H$, CH , Z), 3.65 с ($3H$, CH_3O , Z), 3.71 с ($3H$, CH_3O , E), 4.15 с ($2H$, CH_2 , Z), 4.34 с ($2H$, CH_2 , E), 6.82 д ($2H_{\text{аром}}$, Z , J 8.9 Гц), 6.93 ($2H_{\text{аром}}$, E , J 8.9 Гц), 6.99 ($2H_{\text{аром}}$, Z , J 8.9 Гц), 7.11–7.15 м ($1H_{\text{аром}}$, Z и $1H_{\text{аром}}$, E), 7.16 д ($1H$, $=CHN$, Z , J 14.0 Гц), 7.23 д ($2H_{\text{аром}}$, E , J 8.9 Гц), 7.49–7.63 м ($3H_{\text{аром}}$, E и $2H_{\text{аром}}$, Z), 7.66 д ($1H_{\text{аром}}$, Z , J 8.9 Гц), 7.86 д ($1H_{\text{аром}}$, Z , J 8.9 Гц), 8.04 ($1H_{\text{аром}}$, E , J 8.9 Гц), 8.62 д ($1H$, $=CHN$, E , J 13.5 Гц), 9.69 уш.д ($1H$, NH , E , J 14.6 Гц), 9.76 с ($1H$, OH , Z), 10.38 уш.с ($1H$, OH , E), 10.99 д ($1H$, NH , Z , J 14.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь E - и Z -изомеров): 21.5 (CH_2 , E), 25.4 (CH_2 , Z), 28.9 ($3CH_{Ad}$, Z и $3CH_{Ad}$, E), 36.0 (C_{Ad} , Z и C_{Ad} , E), 36.8 ($3CH_{2Ad}$, Z и $3CH_{2Ad}$, E), 43.1 ($3CH_{2Ad}$, Z и $3CH_{2Ad}$, E), 55.9 (CH_3O , Z и CH_3O , E), 115.2, 115.3 ($2CH$, Z), 115.5 ($2CH$, E), 115.7, 117.8 (CH), 118.4 (CH), 118.6 ($2CH$, E), 119.8 ($2CH$, Z), 121.3, 123.3 (CH), 123.6 (CH), 123.7 (CH), 123.9 (CH), 124.9 (CH), 125.1 (CH), 126.9, 128.7, 128.9 (CH), 129.1, 129.2 (CH), 131.9, 132.2, 133.6, 134.0, 140.6 (CH), 140.8 (CH), 145.4, 145.5, 151.9, 153.2, 156.6, 157.3. Найдено, %: С 74.44; Н 6.65; N 5.67. $C_{30}H_{32}N_2O_4$. Вычислено, %: С 74.36; Н 6.66; N 5.78.

6-(трет-Бутил)-1-[3-[(4-метоксифенил)амино]-2-нитроаллил]нафталин-2-ол (4г). Выход 285 мг (70%), оранжевые кристаллы, т.пл. 189–191°C (с разл.) (ДМФА–EtOH, 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300–2800, 1643, 1612, 1514, 1439, 1385, 1346, 1298, 1260, 1244, 1204, 1171, 1157, 1146, 1057, 1034, 984, 966, 926, 887, 876, 820, 806, 789, 760. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь E - и Z -изомеров, $Z/E = 1.3:1$): 3.66 с ($3H$, CH_3O , Z), 3.71 с ($3H$, CH_3O , E), 4.15 с ($2H$, CH_2 , Z), 4.34 с ($2H$, CH_2 , E), 6.83 д ($2H_{\text{аром}}$, Z , J 8.9 Гц), 6.93 д ($2H_{\text{аром}}$, E , J 8.9 Гц), 7.00 д ($2H_{\text{аром}}$, Z , J 8.9 Гц), 7.11–7.15 м ($1H_{\text{аром}}$, Z и $1H_{\text{аром}}$, E), 7.17 д ($1H$, $=CHN$, Z , J 13.7 Гц), 7.23 д ($2H_{\text{аром}}$, E , J 8.9 Гц), 7.51–7.67 м ($3H_{\text{аром}}$, E и $3H_{\text{аром}}$, Z), 7.87 д ($1H_{\text{аром}}$, Z , J 8.9 Гц), 8.04 ($1H_{\text{аром}}$, E , J 8.9 Гц), 8.62 д ($1H$, $=CHN$, E , J 14.0 Гц), 9.69 уш.д ($1H$, NH , E , J 14.2 Гц), 9.77 с ($1H$, OH , Z), 10.40 уш.с ($1H$, OH , E), 10.99 д ($1H$, NH , Z , J 13.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д. (смесь E - и Z -изомеров): 21.5 (CH_2 , E), 25.4

(CH₂, *Z*), 31.6 (CH₃), 34.7 (CMe₃), 55.9 (CH₃O), 115.25, 115.32 (CH), 115.5 (CH), 115.7, 117.9 (CH), 118.46 (CH), 118.55 (CH), 119.8 (CH), 121.3, 123.4 (CH), 123.66 (CH), 123.71 (CH), 123.9 (CH), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 126.8, 128.6, 128.8 (CH), 128.9, 129.1 (CH), 131.8, 132.1, 133.6, 134.0, 140.6 (CH), 140.9 (CH), 145.1, 145.2, 151.9, 153.2, 156.6, 157.3. Найдено, %: С 70.85; Н 6.44; N 6.80. C₂₄H₂₆N₂O₄. Вычислено, %: С 70.92; Н 6.45; N 6.89.

2-{3-[(4-Метоксифенил)амино]-2-нитроаллил}фенол (4h). Выход 243 мг (81%), оранжевые кристаллы, т.пл. 163–165°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400–2800, 1639, 1607, 1593, 1512, 1456, 1421, 1389, 1331, 1296, 1229, 1153, 1111, 1092, 1032, 970, 908, 874, 862, 825, 750. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1:2): 3.68 с (1H, CH₂, *Z* и 1H, CH₂, *E*), 3.71 с (3H, CH₃O, *E*), 3.72 с (3H, CH₃O, *Z*), 3.89 с (1H, CH₂, *Z* и 1H, CH₂, *E*), 6.65–7.03 м (6H_{аром}, *Z* и 6H_{аром}, *E*), 7.25 д (2H_{аром}, *E*, *J* 8.9 Гц), 7.36 д (2H_{аром}, *Z*, *J* 8.9 Гц), 7.91 д (1H, =CHN, *Z*, *J* 13.8 Гц), 8.73 д (1H, =CHN, *E*, *J* 13.5 Гц), 9.44 с (1H, OH, *Z*), 9.61 с (1H, OH, *E*), 9.72 уш.д (1H, NH, *E*, *J* 13.5 Гц), 11.04 д (1H, NH, *Z*, *J* 13.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 25.7 (CH₂, *E*), 30.7 (CH₂, *Z*), 55.9 (CH₃O), 115.2 (CH), 115.3 (CH), 115.4 (CH), 118.9 (CH), 119.2 (CH), 119.4 (CH), 120.0 (CH), 120.8, 124.5, 125.3, 125.4, 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 130.0 (CH), 133.5, 134.3, 141.2 (CH), 141.9 (CH), 155.5, 155.7, 156.5, 157.3. Найдено, %: С 64.07; Н 5.31; N 9.25. C₁₆H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: С 63.99; Н 5.37; N 9.33.

2-(2-Ариламино-1-нитровинил)фенолы 8a–g (общая методика). К раствору 1 ммоль 3-нитробензофурана **7a–c** (163 мг **7a**, 221 мг **7b**, 332 мг **7c**) в 5 мл дихлорэтана прибавляли при перемешивании 1 ммоль первичного ароматического амина (93 мг анилина, 172 мг 4-броманилина, 123 мг 4-метоксианилина). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1.5 ч, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из MeOH. В случае ацетоксипроизводных **8c**, **d** растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали перекристаллизацией из MeOH.

2-{2-[(4-Бромфенил)амино]-1-нитровинил}-фенол (8a). Выход 225 мг (67%), желтые кристал-

лы, т.пл. 131–132°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3500–3000, 1639, 1609, 1585, 1489, 1450, 1418, 1362, 1325, 1217, 1134, 1096, 1074, 1024, 1007, 988, 955, 837, 814, 752. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1:2.5): 6.77–6.90 м (2H_{аром}, *Z* и 2H_{аром}, *E*), 7.09–7.25 м (2H_{аром}, *Z* и 2H_{аром}, *E*), 7.27 д (2H_{аром}, *E*, *J* 8.9 Гц), 7.45 д (2H_{аром}, *E*, *J* 8.9 Гц), 7.49 с (4H_{аром}, *Z*), 7.83 д (1H, =CHN, *Z*, *J* 13.5 Гц), 8.70 д (1H, =CHN, *E*, *J* 13.7 Гц), 9.26 д (1H, NH, *E*, *J* 13.7 Гц), 9.55 с (1H, OH, *E*), 9.56 с (1H, OH, *Z*), 10.94 д (1H, NH, *Z*, *J* 13.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 115.7, 115.9 (CH), 116.5 (CH), 116.8, 116.9, 119.2 (CH), 119.7 (CH), 120.6 (CH), 122.6, 127.1, 130.4 (CH), 131.1 (CH), 132.6 (CH), 132.9 (CH), 133.1 (CH), 139.7, 139.9 (CH), 140.1 (CH), 140.7, 156.7, 156.8. Найдено, %: С 50.21; Н 3.27; N 8.28. C₁₄H₁₁BrN₂O₃. Вычислено, %: С 50.17; Н 3.31; N 8.36.

2-{2-[(4-Метоксифенил)амино]-1-нитровинил}фенол (8b). Выход 220 мг (77%), оранжевые кристаллы, т.пл. 138–139°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400–2800, 1638, 1607, 1591, 1516, 1450, 1360, 1317, 1300, 1256, 1219, 1177, 1124, 1103, 1028, 959, 876, 822, 810, 750. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1:1.7): 3.69 с (3H, CH₃O, *E*), 3.71 с (3H, CH₃O, *Z*), 6.77–7.26 м (6H_{аром}, *Z* и 8H_{аром}, *E*), 7.44 д (2H_{аром}, *Z*, *J* 8.9 Гц), 7.78 д (1H, =CHN, *Z*, *J* 13.7 Гц), 8.68 д (1H, =CHN, *E*, *J* 14.2 Гц), 9.20 д (1H, NH, *E*, *J* 14.2 Гц), 9.49 с (1H, OH, *E*), 9.53 с (1H, OH, *Z*), 11.11 д (1H, NH, *Z*, *J* 13.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 55.83 (CH₃O, *E*), 55.90 (CH₃O, *Z*), 115.2 (CH), 115.9 (CH), 116.5 (CH), 117.2, 119.2 (CH), 119.4 (CH), 119.7 (CH), 120.1 (CH), 120.9, 121.1, 125.3, 130.2 (CH), 130.9 (CH), 132.9 (CH), 133.2 (CH), 133.3, 134.6, 141.5 (CH), 141.6 (CH), 156.5, 156.6, 157.2. Найдено, %: С 62.88; Н 4.87; N 9.70. C₁₅H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: С 62.93; Н 4.93; N 9.79.

{3-[2-[(4-Бромфенил)амино]-1-нитровинил]-4-гидроксифенил}ацетат (8c). Выход 240 мг (61%), желтые кристаллы, т.пл. 155–157°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3500–3100, 1746, 1721, 1649, 1618, 1591, 1508, 1493, 1429, 1373, 1350, 1335, 1223, 1188, 1159, 1072, 922, 831, 816, 787, 766, 754. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.

(смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1:2.15): 2.187 с (3H, CH₃, *E*), 2.191 с (3H, CH₃, *Z*), 6.82 д (1H_{аром}, *Z*, *J* 8.7 Гц), 6.89 д (1H_{аром}, *E*, *J* 8.7 Гц), 6.89 д (1H_{аром}, *E*, *J* 3.0 Гц), 6.95 д.д (1H_{аром}, *Z*, *J* 8.7, 3.0 Гц), 7.00 д (1H_{аром}, *Z*, *J* 3.0 Гц), 7.02 д.д (1H_{аром}, *E*, *J* 8.7, 3.0 Гц), 7.28 д (2H_{аром}, *E*, *J* 8.9 Гц), 7.46 д (2H_{аром}, *E*, *J* 8.9 Гц), 7.50 с (4H_{аром}, *Z*), 7.84 д (1H, =CHN, *Z*, *J* 13.7 Гц), 8.70 д (1H, =CHN, *E*, *J* 13.7 Гц), 9.39 д (1H, NH, *E*, *J* 13.7 Гц), 9.66 с (1H, OH, *E*), 9.67 с (1H, OH, *Z*), 10.97 д (1H, NH, *Z*, *J* 13.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 21.31 (CH₃, *Z*), 21.36 (CH₃, *E*), 115.9, 116.1 (CH), 116.8 (CH), 117.1, 118.6, 119.8 (CH), 120.8 (CH), 121.0, 121.7, 123.5 (CH), 124.3 (CH), 125.5 (CH), 125.7 (CH), 126.1, 132.62 (CH), 132.66 (CH), 139.6, 140.3 (CH), 140.56 (CH), 140.62, 142.7, 143.1, 154.3 (C–OH), 169.90 (C=O), 169.98 (C=O). Найдено, %: C 48.94; H 3.28; N 7.06. C₁₆H₁₃BrN₂O₅. Вычислено, %: C 48.88; H 3.33; N 7.12.

(4-Гидрокси-3-{2-[(4-метоксифенил)амино]-1-нитровинил}фенил)ацетат (8d). Выход 275 мг (80%), ярко-желтые кристаллы, т.пл. 144–146°C (MeOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3500–3200, 1748, 1639, 1595, 1516, 1466, 1425, 1383, 1346, 1315, 1254, 1231, 1211, 1163, 1128, 1101, 1020, 984, 928, 922, 897, 874, 864, 827, 810, 789, 766. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1:1.4): 2.19 с (3H, CH₃, *E* и 3H, CH₃, *Z*), 3.70 с (3H, CH₃O, *E*), 3.71 с (3H, CH₃O, *Z*), 6.81–7.02 м (5H_{аром}, *Z* и 5H_{аром}, *E*), 7.24 д (2H_{аром}, *E*, *J* 8.9 Гц), 7.45 д (2H_{аром}, *Z*, *J* 8.9 Гц), 7.82 д (1H, =CHN, *Z*, *J* 14.0 Гц), 8.67 д (1H, =CHN, *E*, *J* 14.2 Гц), 9.33 д (1H, NH, *E*, *J* 14.2 Гц), 9.59 с (1H, OH, *E*), 9.62 с (1H, OH, *Z*), 11.12 д (1H, NH, *Z*, *J* 14.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 21.31 (CH₃, *Z*), 21.36 (CH₃, *E*), 55.84 (CH₃O, *E*), 55.89 (CH₃O, *Z*), 116.2 (CH), 116.8 (CH), 117.5, 119.6 (CH), 120.2, 120.3 (CH), 121.2, 123.3, 124.0 (CH), 124.3, 125.5 (CH), 125.7 (CH), 133.3, 134.5, 141.7 (CH), 142.0 (CH), 142.7, 143.1, 154.24, 154.26, 156.6, 157.3, 169.9 (C=O, *E*), 170.0 (C=O, *Z*). Найдено, %: C 59.36; H 4.64; N 8.05. C₁₇H₁₆N₂O₆. Вычислено, %: C 59.30; H 4.68; N 8.14.

***N*-{4-Гидрокси-3-[1-нитро-2-(фениламино)-винил]фенил}-4-метилбензолсульфонамид (8e).** Выход 294 мг (69%), желтые кристаллы, т.пл.

187–188°C (MeOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3418, 3294, 1643, 1593, 1497, 1369, 1296, 1269, 1234, 1146, 1018, 961, 910, 868, 818, 748, 675, 660, 629. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1:2.4): 2.21 с (3H, CH₃, *E*), 2.26 с (3H, CH₃, *Z*), 6.69–7.56 м (12H_{аром}, *Z*, 12H_{аром}, *E*), 7.69 д (1H, =CHN, *Z*, *J* 13.7 Гц), 8.67 д (1H, =CHN, *E*, *J* 13.7 Гц), 9.20 д (1H, NH, *E*, *J* 13.7 Гц), 9.50 с (1H, OH, *E*), 9.54 с (1H, OH, *Z*), 9.69 с (1H, NH_{TS}, *E*, 1H NH_{TS}, *Z*), 10.98 д (1H, NH, *Z*, *J* 13.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 21.40 (CH₃, *E*), 21.45 (CH₃, *Z*), 116.3 (CH), 117.0 (CH), 117.2, 117.8 (CH), 118.6 (CH), 120.8, 121.2, 124.2 (CH), 124.8 (CH), 125.3 (CH), 125.4 (CH), 125.7, 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 129.0, 129.4, 129.96 (CH), 130.01 (CH), 137.3, 137.4, 140.0, 140.7 (CH), 140.9 (CH), 141.1, 143.3, 143.4, 154.1, 154.2. Найдено, %: C 59.29; H 4.45; N 9.80; S 7.43. C₂₁H₁₉N₃O₅S. Вычислено, %: C 59.28; H 4.50; N 9.88; S 7.54.

***N*-(3-{2-[(4-Бромфенил)амино]-1-нитровинил}-4-гидроксифенил)-4-метилбензолсульфонамид (8f).** Выход 450 мг (89%), ярко-желтые кристаллы, т.пл. 181–183°C (MeOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3296, 1643, 1593, 1498, 1431, 1369, 1296, 1269, 1232, 1145, 1105, 1089, 962, 912, 866, 852, 831, 819, 800, 771, 756, 746, 707, 677. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1:2.7): 2.23 с (3H, CH₃, *E*), 2.26 с (3H, CH₃, *Z*), 6.67–6.70 м (1H_{аром}, *Z*, 1H_{аром}, *E*), 6.76 д (1H_{аром}, *E*, *J* 8.9 Гц), 6.81 д (1H_{аром}, *Z*, *J* 2.3 Гц), 6.86 д.д (1H_{аром}, *Z*, *J* 8.9, 2.3 Гц), 6.97 д.д (1H_{аром}, *E*, *J* 8.9, 2.3 Гц), 7.21–7.30 (4H_{аром}, *Z*, 4H_{аром}, *E*), 7.43–7.56 м (4H_{аром}, *Z*, 4H_{аром}, *E*), 7.67 д (1H, =CHN, *Z*, *J* 13.5 Гц), 8.63 д (1H, =CHN, *E*, *J* 13.7 Гц), 9.23 д (1H, NH, *E*, *J* 13.7 Гц), 9.53 с (1H, OH, *E*), 9.55 с (1H, OH, *Z*), 9.70 с (1H NH_{TS}, *E*, 1H NH_{TS}, *Z*), 10.94 д (1H, NH, *Z*, *J* 13.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 21.4 (CH₃), 115.9, 116.3 (CH), 117.0 (CH), 117.1, 119.8 (CH), 120.7 (CH), 121.7, 124.7 (CH), 125.5 (CH), 126.4, 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 129.0, 129.4, 129.96 (CH), 130.03 (CH), 132.7 (CH), 137.4, 139.6, 140.2 (CH), 140.4 (CH), 140.6, 143.3, 143.4, 154.2. Найдено, %: C 49.95; H 3.57; N 8.41; S 6.27. C₂₁H₁₈BrN₃O₅S. Вычислено, %: C 50.01; H 3.60; N 8.33; S 6.36.

***N*-(4-Гидрокси-3-{2-[(4-метоксифенил)амино]-1-нитровинил}фенил)-4-метилбензолсульфонамид (8g).** Выход 300 мг (66%), ярко-желтые кристаллы, т.пл. 179–180°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3431, 3327, 1643, 1516, 1497, 1477, 1429, 1368, 1315, 1296, 1256, 1236, 1144, 1115, 1090, 1032, 1020, 972, 829, 816, 802, 772, 750. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров, *Z/E* = 1:1.7): 2.23 с (3H, CH₃, *E*), 2.26 с (3H, CH₃, *Z*), 3.70 с (3H, CH₃O, *E*), 3.72 с (3H, CH₃O, *Z*), 6.68–6.70 м (1H_{аром}, *Z*, 1H_{аром}, *E*), 6.76 д (1H_{аром}, *E*, *J* 8.7 Гц), 6.79 д (1H_{аром}, *Z*, *J* 2.8 Гц), 6.84–6.98 м (3H_{аром}, *E*, 4H_{аром}, *Z*), 7.21–7.24 м (3H_{аром}, *E*, 1H_{аром}, *Z*), 7.28 д (2H_{аром}, *Z*, *J* 8.0 Гц), 7.40 д (1H_{аром}, *E*, *J* 8.9 Гц), 7.53–7.58 м (2H_{аром}, *Z*, 2H_{аром}, *E*), 7.60 д (1H, =CHN, *Z*, *J* 14.0 Гц), 8.60 д (1H, =CHN, *E*, *J* 14.0 Гц), 9.15 д (1H, NH, *E*, *J* 14.0 Гц), 9.45 с (1H, OH, *E*), 9.50 с (1H, OH, *Z*), 9.68 с (1H NH_{TS}, *E*, 1H, NH_{TS}, *Z*), 11.07 д (1H, NH, *Z*, *J* 14.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д. (смесь *E*- и *Z*-изомеров): 21.4 (CH₃), 55.86 (CH₃O, *E*), 55.91 (CH₃O, *Z*), 115.2 (CH), 116.3 (CH), 116.9 (CH), 117.3, 119.5 (CH), 120.2 (CH), 121.0, 124.6 (CH), 125.2 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 128.9, 129.4, 129.96 (CH), 130.02 (CH), 133.3, 134.5, 137.3, 137.4, 141.67 (CH), 141.75 (CH), 143.3, 143.4, 154.0, 154.1, 156.6, 157.3. Найдено, %: С 57.96; Н 4.69; N 9.17; S 6.92. C₂₂H₂₁N₃O₆S. Вычислено, %: С 58.01; Н 4.65; N 9.23; S 7.04.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопряженное присоединение вторичных алифатических аминов и спиртов к β -нитрозамещенным 1*H*-бензо[*f*]хроменам протекает с сохранением дигидропиранового цикла, тогда как реакция с анилинами сопровождается его раскрытием. Взаимодействие 3-нитробензофуранов с первичными ароматическими аминами приводит к деароматизации фуранового цикла и образованию 2-(2-ариламино-1-нитровинил)фенолов. На основании спектров ЯМР ¹H предложены надежные критерии для идентификации *E*- и *Z*-форм полученных β -нитроенаминов, а также *цис*- и *транс*-изомеров синтезированных 3-алкокси- и 3-аминобензохроменов. Предложенный метод получения 2-гидроксифенил- и (2-гидрокси-1-нафтил)метилзамещенных β -нитроенаминов характеризуется хорошими выходами, мягкими условиями проте-

кания реакции, отсутствием катализатора, простой обработки без использования колоночной хроматографии, 100% атомной экономией, поскольку все атомы реагирующих веществ входят в состав продукта.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10109).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Осипов Дмитрий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9217-0792>

Артеменко Алина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6828-6629>

Корженко Кирилл Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2482-0674>

Рашепкина Дарья Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6150-4745>

Демидов Олег Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3586-0487>

Осянин Виталий Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-3940>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Halimehjani A.Z., Namboothiri I.N.N., Hooshmand S.E. *RSC Adv.* **2014**, 4, 48022–48084. doi 10.1039/c4ra08828j
2. Halimehjani A.Z., Namboothiri I.N.N., Hooshmand S.E. *RSC Adv.* **2014**, 4, 51794–51829. doi 10.1039/c4ra08830a
3. Das T., Mohapatra S., Mishra N.P., Nayak S., Raiguru B.P. *ChemistrySelect.* **2021**, 6, 3745–3781. doi 10.1002/slct.202100679
4. Barrett A.G.M. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 95–127. doi 10.1039/CS9912000095

5. Zhang Q., Sun J., Zhang F., Yu B. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3579–3582. doi 10.1002/ejoc.201000397
6. Xue W., Sun J., Yu B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5079–5082. doi 10.1021/jo900609s
7. Winterfeld G.A., Das J., Schmidt R.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3047–3050. doi 10.1002/1099-0690(200009)2000:17%3C3047::AID-EJOC3047%3E3.0.CO;2-6
8. Tan F., Xiao C., Cheng H.-G., Wu W., Ding K.-R., Xiao W.-J. *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 493–497. doi 10.1002/asia.201100820
9. Xiang S., Ma J., Gorityala B.K., Liu X.-W. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 2957–2959. doi 10.1016/j.carres.2011.01.032
10. Pachamuthu K., Gupta A., Das J., Schmidt R.R., Vankar Y.D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1479–1483. doi 10.1002/1099-0690(200205)2002:9%3C1479::AID-EJOC1479%3E3.0.CO;2-P
11. Menicagli R., Samaritani S. *Tetrahedron.* **1996**, 52, 1425–1432. doi 10.1016/0040-4020(95)00968-X
12. Khodair A.I., Winterfeld G.A., Schmidt R.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1847–1852. doi 10.1002/ejoc.200200712
13. Dharuman S., Gupta P., Kancharla P.K., Vankar Y.D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8442–8450. doi 10.1021/jo401165y
14. Barroca N., Schmidt R.R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1551–1554. doi 10.1021/ol049729t
15. Nair S.R., Baire B. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 932–948. doi 10.1002/ajoc.202100025
16. Alsharif M.A., Khan D., Mukhtar S., Alahmdi M.I., Ahmed N. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3454–3463. doi 10.1002/ejoc.201800431
17. Барков А.Ю., Коротаев В.Ю., Котович И.В., Зимницкий Н.С., Кутяшев И.Б., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2016**, 52, 814–822. [Barkov A.Yu., Korotaev V.Yu., Kotovich I.V., Zimnitskiy N.S., Kutyshev I.B., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 814–822.] doi 10.1007/s10593-016-1971-y
18. Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я., Кутяшев И.Б., Кодесс М.И. *Изв. Ан. Сер. хим.* **2006**, 55, 309–321. [Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya., Kutyshev I.B., Kodess M.I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, 55, 317–330.] doi 10.1007/s11172-006-0255-6
19. Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я., Барков А.Ю. *Усп. хим.* **2013**, 82, 1081–1116. [Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya., Barkov A.Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, 82, 1081–1116.] doi 10.1070/RC2013v082n12ABEN004370
20. Коротаев В.Ю., Кутяшев И.Б., Барков А.Ю., Сосновских В.Я. *Усп. хим.* **2019**, 88, 27–58. [Korotaev V.Yu., Kutyshev I.B., Barkov A.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88, 27–58.] doi 10.1070/RCR4840
21. Vroemans R., Dehaen W. *Targets Heterocycl. Syst.* **2018**, 22, 318–355. doi 10.17374/targets.2019.22.318
22. Gampa M., Padmaja P., Aravind S., Reddy P.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 1176–1180. doi 10.1007/s10593-021-03040-z
23. Лукашенко А.В., Осипов Д.В., Осянин В.А., Климошкин Ю.Н. *ХГС.* **2020**, 56, 521–528. [Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 521–528.] doi 10.1007/s10593-020-02694-5
24. Krishnammagari S.K., Lim K.T., Cho B.G., Jeong Y.T. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2018**, 193, 574–581. doi 10.1080/10426507.2018.1469489
25. Thirumalai K.J., Paramasivan P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2010–2014. doi 10.1016/j.tetlet.2014.02.019
26. Осянин В.А., Лукашенко А.В., Осипов Д.В., Климошкин Ю.Н. *ХГС.* **2014**, 1663–1668. [Osyanin V.A., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 50, 1528–1533.] doi 10.1007/s10593-014-1620-2
27. Осянин В.А., Лукашенко А.В., Осипов Д.В. *Усп. хим.* **2021**, 90, 324–373. [Osyanin V.A., Lukashenko A.V., Osipov D.V. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, 90, 324–373.] doi 10.1070/RCR4971
28. Осипов Д.В., Мельникова И.В., Корженко К.С., Осянин В.А., Климошкин Ю.Н. *ХГС.* **2020**, 56, 990–996. [Osipov D.V., Melnikova I.V., Korzhenko K.S., Osyanin V.A., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 990–996.] doi 10.1007/s10593-020-02765-7
29. Osyanin V.A., Osipov D.V., Melnikova I.V., Korzhenko K.S., Semenova I.A., Klimochkin Yu.N. *Synthesis.* **2020**, 52, 3604–3621. doi 10.1055/s-0040-1707209
30. Осянин В.А., Корженко К.С., Ращепкина Д.А., Осипов Д.В., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 949–960. [Osyanin V.A., Korzhenko K.S., Rashchepkina D.A., Osipov D.V., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1053–1062.] doi 10.1134/S1070428021070046
31. Rajappa S. *Tetrahedron.* **1999**, 55, 7065–7114. doi 10.1016/S0040-4020(99)00384-1
32. Rajappa S. *Tetrahedron.* **1981**, 37, 1453–1480. doi 10.1016/S0040-4020(01)92085-X
33. Маслова М.М., Марченко Н.Б., Глушков Р.Г. *Хим. фарм. ж.* **1993**, 27, 41–51. [Maslova M.M., Marchenko N.B., Glushkov R.G. *Pharm. Chem. J.* **1993**, 27, 263–276.] doi 10.1007/BF00810978

34. Morigaki A., Tsukade K., Arimitsu S., Konno T., Kubota T. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 1521–1525. doi 10.1016/j.tet.2012.12.012
35. Clark-Lewis J.W. *Aust. J. Chem.* **1968**, 21, 2059–2075. doi 10.1071/CH9682059
36. Лукашенко А.В., Осипов Д.В., Осянин В.А., Климошкин Ю.Н. *ХГС*. **2020**, 56, 529–536. [Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyenin V.A., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 529–536.] doi 10.1007/s10593-020-02695-4
37. Chiara J.L., Gómez-Sánchez A., Bellanato J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1992**, 787–798. doi 10.1039/P29920000787
38. Осянин В.А., Осипов Д.В., Ращепкина Д.А., Климошкин Ю.Н. *ХГС*. **2021**, 57, 615–623 [Osyanin V.A., Osipov D.V., Rashchepkina D.A., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 615–623.] doi 10.1007/s10593-021-02957-9
39. Любчанская В.М., Алексеева Л.М., Николаева И.С., Ильина М.Г., Фомина А.Н., Граник В.Г. *Хим. фарм. ж.* **1991**, 25, 35–37. [Lyubchanskaya V.M., Alekseeva L.M., Nikolaeva I.S., Il'ina M.G., Fomina A.N., Granik V.G. *Pharm. Chem. J.* **1991**, 25, 260–263.] doi 10.1007/BF00772110
40. Andreini M., Chapellas F., Diab S., Pasturaud K., Piettre S.R., Legros J., Chataigner I. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2833–2839. doi 10.1039/C5OB02595H
41. Осипов Д.В., Ращепкина Д.А., Артеменко А.А., Демидов О.П., Осянин В.А. *ХГС*. **2021**, 57, 996–1001. [Osipov D.V., Rashchepkina D.A., Artemenko A.A., Demidov O.P., Osyenin V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 996–1001.] doi 10.1007/s10593-021-03013-2
42. René L. *Synthesis*. **1989**, 69–70. doi 10.1055/s-1989-27157
43. *CrysAlisPro*, version 1.171.38.41; Rigaku Oxford Diffraction. 2015.
44. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
45. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
46. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Reactions of β -Nitro-substituted 1H-Benzo[f]chromenes and Benzofurans with Nucleophiles

D. V. Osipov^{a, *}, A. A. Artyomenko^a, K. S. Korzhenko^a, D. A. Raschepkina^a,
O. P. Demidov^b, and V. A. Osyenin^{a, **}

^a Samara State Technical University, ul. Molodogvardeyskaya, 244, Samara, 443100 Russia

^b North Caucasus Federal University, ul. Pushkina, 1, Stavropol, 355017 Russia

*e-mail: osipovdv25@mail.ru

**e-mail: vosyanin@mail.ru

Received March 31, 2022; revised April 18, 2022; accepted April 20, 2022

A series of 3-alkoxy-2-nitro-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromenes as a mixture of *cis*- and *trans*-isomers was obtained in the reaction of 2-nitro-1H-benzo[f]chromenes with alcohols. The reaction with secondary cyclic amines and 3-amino-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one proceeds *trans*-diastereoselectively to form Michael adducts of benzochromane structure. Conjugated addition involving anilines leads to (2-hydroxy-1-naphthyl) methyl-substituted β -nitroenamines. The nucleophilic dearomatization of 3-nitrobenzofurans under the action of primary aromatic amines was shown to involve sequential aza- and retro-oxa-Michael reactions. This reaction illustrates the high propensity of 3-nitrobenzofurans to open the furan cycle.

Keywords: 3-nitrobenzofurans, 2-nitro-1H-benzo[f]chromenes, Michael reaction, dearomatization, 3-amino- and 3-alkoxy-2-nitro-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromenes, nitroenamines

УДК 547.824

ONE-ПОТ СИНТЕЗ 3-КАРБОМОИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ¹

© 2023 г. С. В. Федосеев*, К. В. Липин, О. В. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15
*e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com

Поступила в редакцию 25.05.2022 г.
После доработки 11.06.2022 г.
Принята к публикации 13.06.2022 г.

Разработан одnoreакторный метод синтеза 3-карбомойл-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонновых кислот, заключающийся во взаимодействии 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой и гидролизе полученной смеси 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрила и 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидом раствором гидроксида натрия.

Ключевые слова: цианогруппа, гидролиз, изоникотиновая кислота, 2-оксо-1,2-дигидропиридин, никотинамид

DOI: 10.31857/S0514749223030114, **EDN:** TKTQEL

Функционализированные соединения пиридина представляют большой интерес из-за их присутствия в структуре биологически активных молекул. Так, фрагмент 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид встречается в молекулах агонистов формилпептидных рецепторов для лечения ревматоидного артрита [1], антагонистов аденозиновых рецепторов A2B [2], ингибиторов монополярного веретена 1 (MPS1) и киназы Aurora [3], высокоселективных нековалентных ингибиторов двойных мутаций T790M в гене EGFR [4], противотуберкулезных средств [5] и соединений с антимикробной и цитотоксической активностью [6]. В тоже время соединения с фрагментом 2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонной кислоты известны в качестве сильнодействующих низкомолекулярных циклических активаторов мочевины STING [7], ингибиторов киназы 1 контрольной точки клеточного цикла (CHK1) [8], ингибиторов

ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC) [9] и потенциальных противотуберкулезных средств [10–12].

В связи с этим соединения, содержащие одновременно карбоксильную и карбоксамидную функцию при пиридин-2-оновом цикле, обладают большим потенциалом биологической активности и разработка новых эффективных методов их синтеза является актуальной задачей современной органической химии.

Ранее нами было показано, что нагревание в течение 1–5 мин 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1** в органическом растворителе с добавлением воды приводит к образованию смеси двух соединений: 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрила **2** и 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид **3** примерно в равном соотношении (схема 1) [13, 14]. Полученную смесь можно разделить путем перекристаллизации с горячим фильтрованием в ацетоне. Кроме того, известно, что 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилы **2** при кипячении в 40% растворе

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1

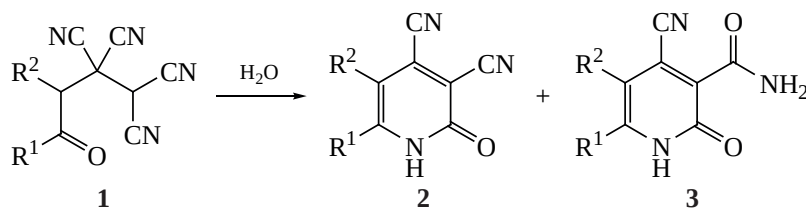
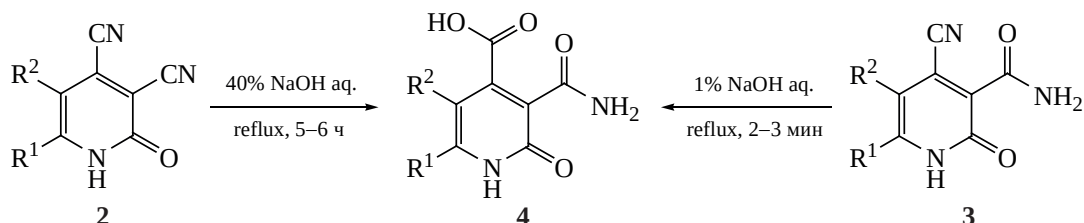


Схема 2



гидроксида натрия в течение 5–6 ч образуют 3-карбомойл-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновые кислоты **4**, также как и 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамиды **3** при нагревании в 1% растворе гидроксида натрия в течение 2–3 мин (схема 2) [15].

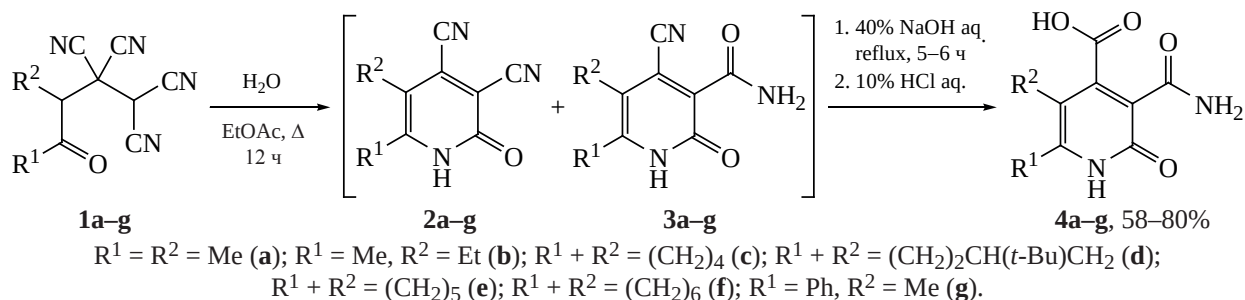
В связи с этим нами предложен одnoreакторный метод получения соединений **4** без предварительного выделения и разделения соединений **2** и **3**. Обнаружено, что нагревание 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов в этилацетате в присутствии воды, с последующим упариванием реакционной массы под вакуумом и гидролиз полученного остатка 40%-м раствором гидроксида натрия в течение 5–6 ч приводит к образованию 3-карбомойл-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновых кислот **4a–g** с выходом 58–80% (схема 3). При этом осаждение целевых соединений **4** происходит при подкислении реакционной массы 10% раствором хлористоводородной кислоты.

Разработанный метод осуществляется в одном реакционном сосуде и позволяет сократить время получения целевых структур **4** и снизить потери, сопутствующие выделению индивидуальных промежуточных соединений **2** и **3**.

Структура синтезированных соединений была доказана методами ИК, ЯМР 1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

Спектры ЯМР 1H соединений **4** характеризуются сигналами протонов алкильных заместителей в области 0.88–2.78 м.д. для соединений **4a–f**, протонов фенильного заместителя в области 7.45–7.54 м.д. для соединения **4g**, двух протонов карбоксамидной группы при 7.43–7.57 и 9.21–9.25 м.д., протона карбоксильной группы при 12.35–12.49 м.д. и уширенный сигнал протона при азоте пиридин-2-онового цикла в области 12.98–13.16 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы углерода карбоксамидной группы при 168.0–168.9 м.д., карбоксильного углерода при

Схема 3



164.3–164.6 м.д., углерода при карбонильной группе во 2-м положении пиридинового кольца 161.6–162.0 м.д., а также углеродов пиридинового цикла в области 108.2–155.9 м.д. и алкильных заместителей в области 12.6–43.1 м.д. Для соединения **4g** характерны сигналы углеродов фенильного заместителя в области 128.9–133.1 м.д. Для масс-спектров соединений **4a–g** свойственны пики молекулярных ионов с интенсивностью 2–67%.

3-Карбомил-5,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновая кислота (4a). К раствору 0.400 г (2 ммоль) 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил **1a** в 5 мл этилацетата добавляли 0.5 г (28 ммоль) воды и реакцию массу интенсивно перемешивали при температуре 60–65°C в течение 12 ч. Затем реакцию массу упаривали под вакуумом на ротационном испарителе, к остатку добавляли 5 мл этанола и 5 мл 40% водного раствора NaOH, реакцию массу кипятили в течение 5–6 ч. После окончания реакции массу охлаждали, разбавляли 25 мл воды, нейтрализовывали 10% водным раствором хлористоводородной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и пропан-2-олом, сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl₂. Выход 0.332 г (79%), т.пл. 249–251°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3204–3358 (NH, NH₂), 1715 (C=O), 1647 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.91 с (3H, CH₃), 2.28 с (3H, CH₃), 7.43 д (1H, CONH₂, ²J 3.8 Гц), 9.23 д (1H, CONH₂, ²J 3.8 Гц), 12.49 с (1H, COOH), 13.11 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 12.61, 17.20, 108.84, 112.63, 149.01, 152.17, 161.75, 164.25, 168.04. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 210 (6) [M]⁺. Найдено, %: C 51.32; H 4.78; N 13.40. C₉H₁₀N₂O₄. Вычислено, %: C 51.43; H 4.80; N 13.33. *M* 210.19.

3-Карбомил-6-метил-2-оксо-5-этил-1,2-дигидропиридин-4-карбоновая кислота (4b). Выход 0.310 г (69%), т.пл. 220–222°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3136–3360 (NH, NH₂), 1747 (C=O), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.01 т (3H, CH₃, ³J 7.4 Гц), 2.32 с (3H, CH₃), 2.34 к (2H, CH₂, ³J 7.4 Гц), 7.45 д (1H, CONH₂, ²J 4.0 Гц), 9.23 д (1H, CONH₂, ²J 4.0 Гц), 12.49 с (1H, COOH), 13.09 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 14.09, 16.65, 22.92, 108.17, 113.91, 149.03, 152.17,

161.76, 164.46, 168.60. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 (9) [M]⁺. Найдено, %: C 53.66; H 5.41; N 12.47. C₁₀H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 53.57; H 5.39; N 12.49. *M* 224.22.

3-Карбомил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-4-карбоновая кислота (4c). Выход 0.340 г (72%), т.пл. 238–239°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3198–3346 (NH, NH₂), 1709 (C=O), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.45–1.49 м (4H, 2CH₂), 2.56–2.59 м (2H, CH₂), 2.61–2.64 м (2H, CH₂), 7.43 д (1H, CONH₂, ²J 3.8 Гц), 9.23 д (1H, CONH₂, ²J 3.8 Гц), 12.49 с (1H, COOH), 13.16 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 20.61, 21.52, 22.65, 26.66, 109.87, 113.17, 148.96, 151.75, 161.68, 164.41, 168.28. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 236 (67) [M]⁺. Найдено, %: C 55.84; H 5.10; N 11.91. C₁₁H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 55.93; H 5.12; N 11.86. *M* 236.23.

6-(трет-Бутил)-3-карбомил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-4-карбоновая кислота (4d). Выход 0.468 г (80%), т.пл. 224–226°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3177–3382 (NH, NH₂), 1707 (C=O), 1682 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 0.88 с (9H, 3CH₃), 1.18–1.28 м (1H, CH₂), 1.31–1.39 м (1H, CH₂), 1.90–1.96 м (1H, CH₂), 2.03–2.09 м (1H, CH₂), 2.41–2.47 м (1H, CH₂), 2.53–2.64 м (1H, CH₂), 2.67–2.74 м (1H, CH₂), 7.46 д (1H, CONH₂, ²J 4.0 Гц), 9.21 д (1H, CONH₂, ²J 4.0 Гц), 12.35 с (1H, COOH), 13.05 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 22.04, 24.09, 26.99, 27.72, 32.07, 43.09, 109.82, 113.15, 148.89, 151.98, 161.67, 164.40, 168.28. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 (3) [M]⁺. Найдено, %: C 61.54; H 6.87; N 9.64. C₁₅H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: C 61.63; H 6.90; N 9.58. *M* 292.34.

3-Карбомил-2-оксо-2,5,6,7,8,9-гексагидро-1H-циклогепта[b]пиридин-4-карбоновая кислота (4e). Выход 0.315 г (63%), т.пл. 235–236°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3187–3338 (NH, NH₂), 1708 (C=O), 1630 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.45–1.49 м (2H, CH₂), 1.56–1.60 м (2H, CH₂), 1.72–1.77 м (2H, CH₂), 2.45–2.48 м (2H, CH₂), 2.56–2.65 м (1H, CH₂), 2.03–2.09 м (1H, CH₂), 7.43 д (1H, CONH₂, ²J 4.1 Гц), 9.24 д (1H, CONH₂, ²J 4.1 Гц), 12.49 с (1H, COOH), 12.98 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.19, 26.79, 27.81, 31.03, 32.17, 111.96, 115.97, 151.53, 155.93, 161.60, 164.52, 168.70. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 (5) $[M]^+$. Найдено, %: С 57.64; Н 5.65; N 11.21. $C_{12}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: С 57.59; Н 5.64; N 11.19. M 250.25.

3-Карбомил-2-оксо-1,2,5,6,7,8,9,10-октагидроциклоокта[b]пиридин-4-карбоновая кислота (4f). Выход 0.307 г (58%), т.пл. 231–233°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3178–3368 (NH , NH_2), 1717 (C=O), 1632 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.55–1.60 м (4H, 2CH_2), 1.63–1.65 м (4H, 2CH_2), 2.72 т (2H, CH_2 , 3J 6.2 Гц), 2.78 т (2H, CH_2 , 3J 6.2 Гц), 7.44 д (1H, CONH_2 , 2J 4.0 Гц), 9.24 д (1H, CONH_2 , 2J 3.9 Гц), 12.46 с (1H, COOH), 13.13 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.22, 25.32, 28.92, 29.34, 30.21, 30.35, 108.46, 116.30, 151.66, 155.93, 161.95, 164.37, 168.48. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 (2) $[M]^+$. Найдено, %: С 58.99; Н 6.07; N 10.67. $C_{13}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: С 59.08; Н 6.10; N 10.60. M 264.28.

3-Карбомил-5-метил-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-4-карбоновая кислота (4g). Выход 0.430 г (79%), т.пл. 296–299°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3142–3396 (NH , NH_2), 1711 (C=O), 1642 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.86 с (3H, CH_3), 7.45–7.49 м (2H, Ph), 7.51–7.54 м (3H, Ph), 7.57 д (1H, CONH_2 , 2J 3.7 Гц), 9.25 д (1H, CONH_2 , 2J 3.7 Гц), 12.60 уш.с (2H, NH , COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.99, 109.20, 115.11, 128.85, 129.47, 130.17, 133.06, 149.41, 152.97, 161.95, 164.59, 168.94. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272 (10) $[M]^+$. Найдено, %: С 61.67; Н 4.42; N 10.34. $C_{14}H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: С 61.76; Н 4.44; N 10.29. M 272.26.

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (элюент – этилацетат) на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли с помощью УФ облучения, паров иода, термического разложения. Температуру плавления определяли на приборе OptiMelt MPA100. ИК спектры снимали на приборе ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 МГц (для ^1H) и 125.76 МГц (для

^{13}C), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (электронный удар, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Perkin Elmer-2400.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан одnoreакторный метод синтеза 3-карбомил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновых кислот с выходом 58–80%, включающий взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в этилацетате, упаривание реакционной массы, последующий гидролиз полученного остатка раствором гидроксида натрия в течение 5–6 ч и осаждение целевых соединений подкислением реакционной массы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам СП-2768.2022.4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Федосеев Сергей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0749-2613>

Липин Константин Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3643-9387>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Crocetti L., Vergelli C., Guerrini G., Giovannoni M.P., Kirpotina L.N., Khlebnikov A.I., Ghelardini C., Di Cesare Mannelli L., Lucarini E., Schepetkin I.A., Quinn M.T. *Molecules*. **2021**, 26, 6583. doi 10.3390/molecules26216583
2. Eastwood P., Gonzalez J., Paredes S., Fonquerna S., Cardús A., Alonso J.A., Nueda A., Domenech T., Reinoso R.F., Vidal B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1634–1637. doi 10.1016/j.bmcl.2010.01.077
3. Fearon D., Westwood I.M., van Montfort R.L.M., Bayliss R., Jones K., Bavetsias V. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3021–3029. doi 10.1016/j.bmc.2018.04.033
4. Bryan M.C., Burdick D.J., Chan B.K., Chen Y., Clausen S., Dotson J., Eigenbrot C., Elliott R., Hanan E.J., Heald R., Jackson P., La H., Lainchbury M., Malek S.,

- Mann S.E., Purkey H.E., Schaefer G., Schmidt S., Seward E., Sideris S., Wang S., Yen I., Yu C., Heffron T.P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 100–104. doi 10.1021/acsmchemlett.5b00428
5. Jian Y., Hulpia F., Risseuw M.D.P., Forbes H.E., Munier-Lehmann H., Caljon G., Boshoff H.I.M., Van Calenbergh S. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 201, 112450. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112450
6. El-Gohary N.S., Shaaban M.I. *Arch. Pharm.* **2015**, 348, 666–680. doi 10.1002/ardp.201500037
7. Basu S., Middy S., Banerjee M., Ghosh R., Pryde D.C., Yadav D.B., Shrivastava R., Surya A. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 229, 114087. doi 10.1016/j.ejmech.2021.114087
8. Oza V., Ashwell S., Brassil P., Breed J., Ezhuthachan J., Deng C., Grondine M., Horn C., Liu D., Lyne P., Newcombe N., Pass M., Read J., Su M., Toader D., Yu D., Yu Y., Zabudoff S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2330–2337. doi 10.1016/j.bmcl.2012.01.043
9. Chonan T., Tanaka H., Yamamoto D., Yashiro M., Oi T., Wakasugi D., Ohoka-Sugita A., Io F., Koretsune H., Hiratate A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3965–3968. doi 10.1016/j.bmcl.2010.04.134
10. Dulla B., Wan B., Franzblau S.G., Kapavarapu R., Reiser O., Iqbal J., Pal M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4629–4635. doi 10.1016/j.bmcl.2012.05.096
11. Howard N.I., Dias M.V.B., Peyrot F., Chen L., Schmidt M.F., Blundell T.L., Abell C. *ChemMedChem.* **2015**, 10, 116–133. doi 10.1002/cmdc.201402298
12. Breda A., Machado P., Rosado L.A., Souto A.A., Santos D.S., Basso L.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 113–122. doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.031
13. Ershov O.V., Fedoseev S.V., Belikov M.Yu., Ievlev M.Yu. *RSC Adv.* **2015**, 5, 34191–34198. doi 10.1039/C5RA01642H
14. Ershov O.V., Fedoseev S.V., Ievlev M.Yu., Belikov M.Yu. *Dyes Pigm.* **2016**, 134, 459–464. doi 10.1016/j.dyepig.2016.07.037
15. Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Fedoseev S.V. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2189–2192. doi 10.1016/j.tetlet.2018.04.067

One-Pot Synthesis of 3-Carbomoyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-4-carboxylic Acid

S. V. Fedoseev*, K. V. Lipin, and O. V. Ershov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Moskovskii prosp. 15, Cheboksary, 428015 Russia

**e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com*

Received May 25, 2022; revised June 11, 2022; accepted June 13, 2022

A one-pot method for the synthesis of 3-carbomoyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-4-carboxylic acids has been developed, which consists in the interaction of 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles with water and the hydrolysis of the resulting mixture of 2-oxo-1, 2-dihydropyridine-3,4-dicarbonitrile and 2-oxo-4-cyano-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide with sodium hydroxide solution.

Keywords: cyano group, hydrolysis, isonicotinic acid, 2-oxo-1,2-dihydropyridine, nicotinamide

УДК 547.288.3

СЕМИКАРБАЗОНЫ АЦЕТИЛДИГИДРОПИРАНОВ: ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НА БАЗЕ АЦЕТИЛЕНА В ДВЕ СТАДИИ¹

© 2023 г. И. В. Татарина^а, Н. А. Лобанова^а, И. А. Ушаков^а,
Е. Ю. Шмидт^{а, б}, Б. А. Трофимов^{а, *}

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

^б ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», Россия, 665835 Ангарск, ул. Чайковского, 60

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

Поступила в редакцию 19.12.2022 г.

После доработки 26.12.2022 г.

Принята к публикации 29.12.2022 г.

2-Ацетил-3,4-дигидропираны, диастереоселективно синтезированные из ацетилена и ароматических кетонов в одну синтетическую стадию, при взаимодействии с гидрохлоридом семикарбазида стереоселективно образуют семикарбазоны *E*-конфигурации с выходом до 86%.

Ключевые слова: ацетилен, кетоны, 2-ацетил-3,4-дигидропираны, гидрохлорид семикарбазида, семикарбазоны

DOI: 10.31857/S0514749223030126, **EDN:** TMBRLV

В последние годы активно развиваются исследования реакций ацетилена (многоатомного промышленного продукта) в суперосновных средах. В этих реакциях ацетилен, как правило, участвует как иницирующая и движущая сила при построении сложных молекулярных систем [1–4]. Благодаря высокой и многогранной реакционной способности ацетилена, упрощаются условия реакции с одновременным повышением эффективности синтезов, сокращается число синтетических стадий, что зачастую приводит к одnoreакторным сборкам высоко функционализированных молекул, способных к дальнейшей легкой модификации [3, 4].

В настоящем сообщении мы кратко описываем диастереоселективный синтез семикарбазонов

2-ацетил-3,4-дигидропиранов из газообразного ацетилена, ароматических кетонов и гидрохлорида семикарбазида в две синтетические операции.

Первая синтетическая операция – это одnoreакторная диастереоселективная самоорганизация двух молекул ацетилена и двух молекул кетонов в замещенные 2-ацетил-3,4-дигидропираны **1a**, **b** (выход 75 и 73%, соответственно), которая реализуется в суперосновной системе КОН/ДМСО (70°C, 1 ч) с последующей обработкой реакционной смеси трифторуксусной кислотой при комнатной температуре в течение 2–5 мин (схема 1) [5]. 2-Ацетил-3,4-дигидропиран **1c** (выход 56%) был получен из 1,3,5-трифенилпентан-1,5-диона и ацетилена с использованием аналогичной последовательности.

Вторая синтетическая операция включает реакцию полученных дигидропиранов **1a–c** с гидрохлоридом семикарбазида, которая проводится в сухом

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1

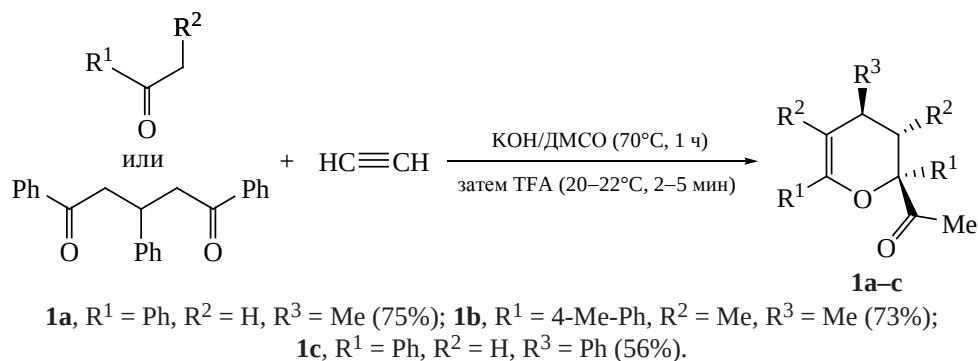
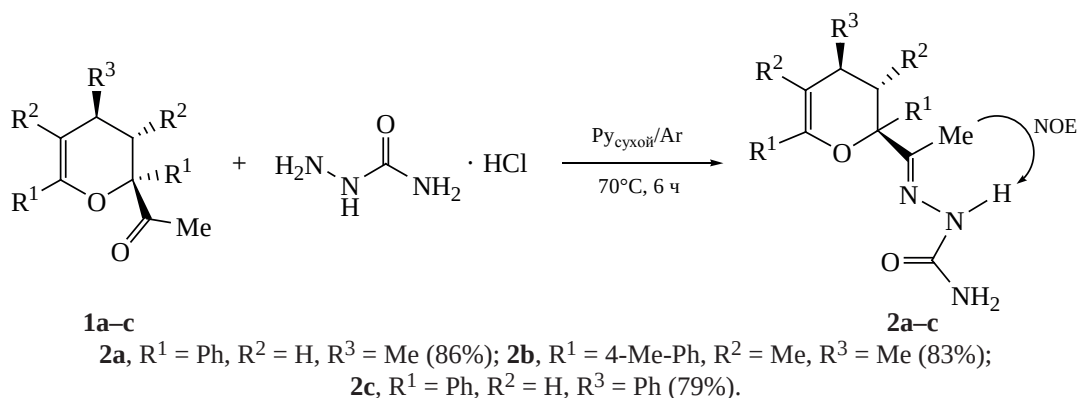


Схема 2



пиридине в атмосфере аргона при 70°C в течение 6 ч. Реакция протекает стереоселективно с образованием семикарбазонов **2a–c** *E*-конфигурации с выходами 79–86% (схема 2). Снижение температуры (до 50°C) и сокращение времени реакции (до 4 ч) приводят к меньшей конверсии 2-ацетил-3,4-дигидропиранов **1a–c**.

E-Конфигурация связи C=N в аддуктах **2a–c** установлена на основании анализа их 2D NOESY спектров (наличие корреляции между протонами NH- и Me-групп). Относительная конфигурация

асимметрических центров дигидропиранового цикла определена путем сравнения спектров ЯМР ^1H и ^{13}C продуктов **2a–c** с известными данными [5].

При проведении реакции 2-ацетил-3,4-дигидропирана **1a** с гидрохлоридом семикарбазида в пиридине, содержащем 0.5% воды, неожиданно обнаружено образование дисемикарбазона 5-гидрокси-1,6-дикетона **3a** (наряду с моноаддуктом **2a**). Использование двух эквивалентов семикарбазида в этих же условиях позволило выделить

Схема 3

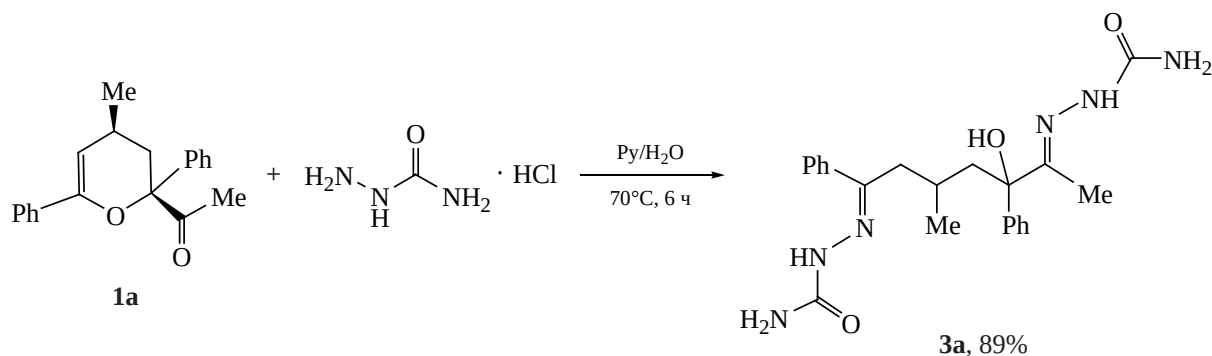
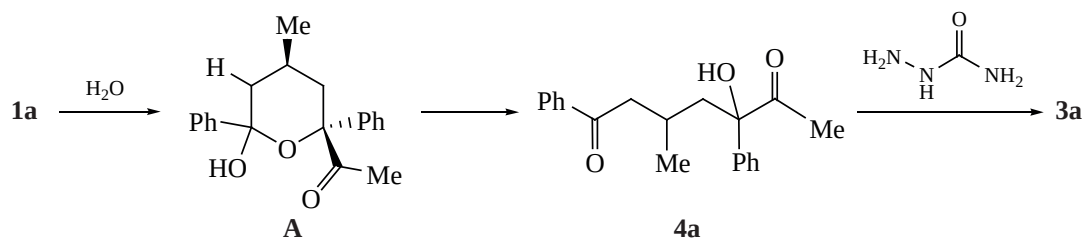


Схема 4



диаддукт **3a** *Z,E*-конфигурации (по данным ЯМР спектроскопии [6]) с выходом 89% (схема 3).

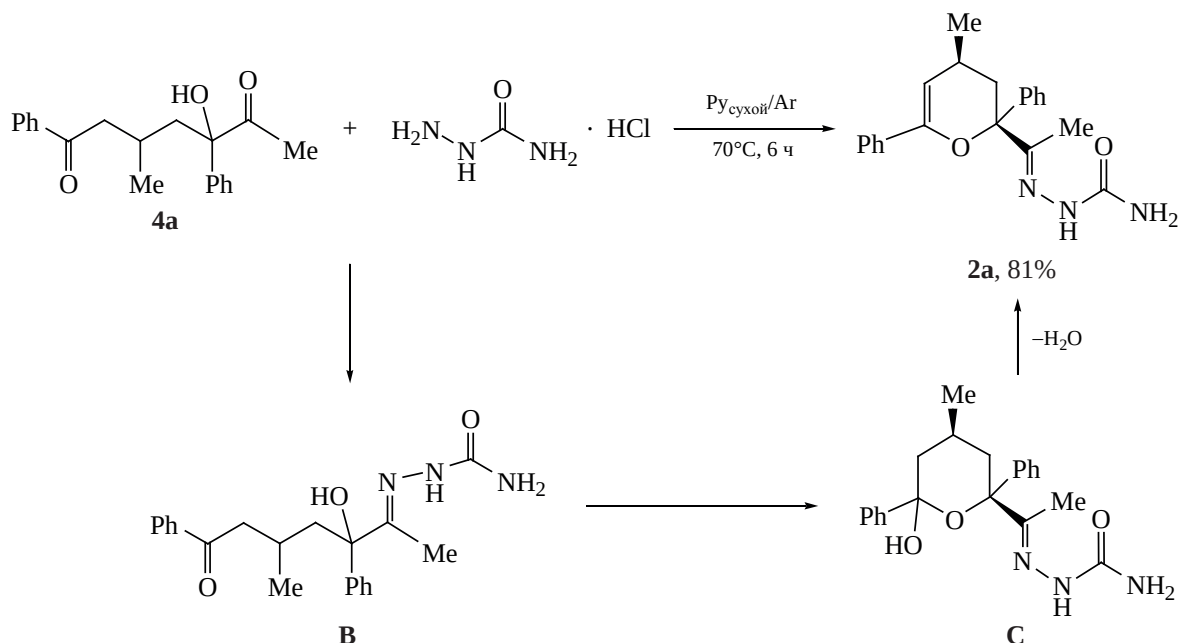
Вероятно, в данном случае, происходит присоединение воды к эндоциклической двойной связи дигидропирана **1a**, раскрытие цикла в полуацетале **A** с образованием 5-гидрокси-1,6-дикетона **4a**, который затем присоединяет две молекулы семикарбазида по обеим карбонильным группам (схема 4).

Интересно, что при попытке присоединить семикарбазид к специально синтезированному дикетону **4a** был выделен только семикарбазон 2-ацетил-3,4-дигидропирана **2a**, т.е., образующийся моносемикарбазон с участием ацетильной группы **B** претерпевает циклизацию в дигидропирановый цикл путем присоединения гидроксильной группы к свободной карбонильной функции с последующим отщеплением молекулы воды от образующегося полуацетала **C** (схема 5).

Синтез семикарбазонов 2a–с. Семикарбазоны **2a–с** получали из 2 ммоль 2-ацетил-3,4-дигидропиранов **1a–с** и 0.22 г (2 ммоль) гидрохлорида семикарбазида в 5 мл сухого пиридина в атмосфере аргона при перемешивании при 70°C в течение 6 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в холодную воду (20 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакууме, перекристаллизовывали из гексана.

(E)-2-[1-(4-Метил-2,6-дифенил-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)этилиден]гидразин-1-карбоксамид (2a). Выход 0.60 г (86%), кремовый порошок, т.пл. 182–184°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3515 пл, 3475 ср, 3348 пл, 3264 пл, 3203 ср, 3143 пл, 3061 ср, 3031 пл, 2959 ср, 2920 ср, 2872 ср, 1952 сл, 1838 сл, 1696 о.с, 1573 с, 1488 ср, 1442 с, 1399 ср, 1374 сл, 1342 ср, 1283 ср, 1225 ср, 1182 сл, 1131 ср, 1079 с, 996 сл, 944 сл, 909 с, 846 сл, 762 с, 732 с, 697 с, 649 ср, 556 сл, 524 пл, 486 сл. Спектр ЯМР

Схема 5



^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.10 д (3H, 4- CH_3 , J 6.5 Гц), 1.55–1.60 м (1H, H^3), 1.73 с (3H, CH_3CN), 2.75–2.83 м (2H, H^3 , H^4), 5.38 с (1H, H^5), 6.00 уш. с (2H, NH_2), 7.41–7.31 м (6H, Ph), 7.55–7.57 м (2H, H^{O}), 7.71–7.74 м (2H, H^{O}), 8.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.4 (CH_3CN), 21.4 (CHCH_3), 25.5 (C^4), 40.7 (C^3), 83.1 (C^2), 105.0 (C^5), 124.3, 125.1 (C^{O} , C^{O}), 127.6, 128.0 (C^{n} , C^{n}), 128.3, 128.5 (C^{m} , C^{m}), 135.6 (C^{u}), 143.0 (C^{u}), 148.5 (C^6), 150.3 ($\text{C}=\text{N}$), 158.2 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –74.4 ($\text{C}=\text{N}$), –235.0 (NH), –308.1 (NH_2). Найдено, %: C 72.41; H 6.55; N 12.28. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.18; H 6.63; N 12.03.

(E)-2-[1-(3,4,5-Триметил-2,6-ди-*n*-толил-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)этилиден]гидразин-1-карбоксамид (2b). Выход 0.67 г (83%), кремовый порошок, т.пл. 206–209°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3478 ср, 3343 пл, 3268 пл, 3210 ср, 3150 пл, 3028 сл, 2972 ср, 2923 ср, 2879 ср, 1910 сл, 1694 о.с, 1578 с, 1511 ср, 1441 с, 1371 сл, 1315 сл, 1254 сл, 1181 сл, 1128 с, 1095 пл, 1053 сл, 1018 ср, 950 сл, 910 с, 824 пл, 814 ср, 762 сл, 733 с, 665 сл, 647 сл, 622 сл, 561 сл, 542 сл, 5411 сл, 465 сл. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.00 д (3H, 3- CH_3 , J 6.9 Гц), 1.04 д (3H, 4- CH_3 , J 6.9 Гц), 1.67 с (3H, 5- CH_3), 1.73 с (3H, CH_3CN), 1.83–1.90 м (1H, H^3), 2.20–2.24 м (1H, H^4), 2.28 с (3H, ArCH_3), 2.30 с (3H, ArCH_3), 5.95 уш. с (2H, NH_2), 7.06–7.10 м (4H, H^{u} , H^{u}), 7.17–7.19 м (2H, H^{O}), 7.27–7.29 м (2H, H^{O}), 7.86 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7 (CH_3CN), 16.0 (3- CH_3), 17.6 (5- CH_3), 18.6 (4- CH_3), 21.3 (ArCH_3), 21.11 (ArCH_3), 39.2 (C^4), 47.1 (C^3), 85.2 (C^2), 111.9 (C^5), 126.8, 128.6 (C^{O} , C^{O}), 128.7, 129.0 (C^{m} , C^{m}), 133.8, 137.2 (C^{n} , C^{n}), 137.5 (C^{u}), 138.9 (C^{u}), 144.7 (C^6), 150.1 ($\text{C}=\text{N}$), 157.8 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –72.1 ($\text{C}=\text{N}$), –234.9 (NH), –308.3 (NH_2). Найдено, %: C 73.81; H 7.67; N 10.62. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.04; H 7.71; N 10.36.

(E)-2-[1-(2,4,6-Трифенил-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)этилиден]гидразин-1-карбоксамид (2c). Выход 0.65 г (79%), кремовый порошок, т.пл. 192–195°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3514 пл, 3476 с, 3396 пл, 3344 пл, 3258 пл, 3207 с, 3145 пл, 3086 ср, 3061 ср, 3027 ср, 2969 ср, 2926 ср, 2888 ср, 1955 сл, 1885 сл, 1808 сл, 1691 о.с, 1596 пл, 1575 с, 1492 с, 1447 с, 1430 пл, 1371 ср, 1351 сл, 1332 ср,

1288 ср, 1208 ср, 1182 ср, 1138 ср, 1118 с, 1077 с, 1053 с, 1001 сл, 968 сл, 950 сл, 909 с, 851 сл, 763 с, 733 с, 700 с, 649 ср, 612 сл, 569 сл, 546 сл, 509 сл, 482 сл. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.79 с (3H, CH_3CN), 1.97 д.д (1H, H^3 , J 13.7, 11.3 Гц), 3.03 д.д (1H, H^3 , J 13.7, 6.5 Гц), 3.94–3.99 м (1H, H^4), 5.58 с (1H, H^5), 6.16 уш.с (2H, NH_2), 7.23–7.41 м (11H, Ph), 7.56–7.59 м (2H, H^{O}), 7.77–7.79 м (2H, H^{O}), 8.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.7 (CH_3CN), 37.4 (C^4), 41.3 (C^3), 83.2 (C^2), 102.3 (C^5), 124.5, 125.1, 126.7, 127.6, 127.8, 128.4, 128.4, 128.5, 128.7, 135.34, 142.4, 144.7 (18C, Ph), 149.9 (C^6), 150.4 ($\text{C}=\text{N}$), 158.1 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –74.4 ($\text{C}=\text{N}$), –243.6 (NH), –308.5 (NH_2). Найдено, %: C 75.74; H 6.18; N 10.29. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.89; H 6.12; N 10.21.

Синтез дисемикарбазона 3a. Смесь 0.58 г (2 ммоль) дигидропирана **1a** и 0.44 г (4 ммоль) гидрохлорида семикарбазида в 5 мл пиридина (содержание воды 0.5%) перемешивали при 70°C в течение 6 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в холодную воду (20 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакууме и перекристаллизовывали из гексана.

(2Z,2'E)-2,2'-(5-Гидрокси-3-метил-1,5-дифенилгептан-1,6-диилиден)бис(гидразин-1-карбоксамид) (3a). Выход 0.76 г (89%), белый порошок, т.пл. 154–156°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3472 ср, 3402 пл, 3274 пл, 3217 с, 3062 ср, 2958 ср, 2924 ср, 2871 сл, 1957 сл, 1687 о.с, 1571 с, 1447 с, 1376 ср, 1344 сл, 1316 сл, 1257 сл, 1182 ср, 1158 сл, 1136 ср, 1100 ср, 1072 ср, 1026 сл, 984 сл, 909 ср, 853 сл, 764 ср, 732 с, 698 ср, 647 сл, 607 сл, 554 сл, 470 сл. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.82 д (3H, 3- CH_3 , J 6.2 Гц), 1.59 с (3H, CH_3CN), 1.67–1.75 м (1H, H^3), 2.11 д.д (1H, H^4 , J 14.5, 5.7 Гц), 2.25 д.д (1H, H^4 , J 14.5, 5.2 Гц), 2.63–2.74 м (2H, H^2 , H^2), 5.75 с (1H, OH), 6.47–6.62 м (4H, 2NH_2), 7.22–7.42 м (8H, Ph), 7.63–7.66 м (2H, H^{O}), 9.10, 9.48 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 12.5 (CH_3CN), 20.6 (3- CH_3), 27.6 (C^3), 33.1 (C^2), 43.9 (C^4), 78.7 (C^5), 125.6, 126.1 (C^{O} , C^{O}), 126.5 (C^{n}), 127.8, 128.1 (C^{m} , C^{m}), 128.2 (C^{n}), 137.3 (C^{u}), 144.9 (C^{u}), 146.7 (C^1), 151.8 (C^6), 157.2, 157.7 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{15}N ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: –68.6 ($\text{C}^1=\text{N}$), –77.4 ($\text{C}^6=\text{N}$), –234.6 (NH), –230.9 (NH), –304.1 (NH_2). Найдено, %: C 62.11; H 6.73; N 19.69.

C₂₂H₂₈N₆O₃. Вычислено, %: С 62.25; Н 6.65; N 19.80.

ИК спектры получали на спектрометре Varian 3100 FT-IR. Спектры ЯМР записаны на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 (400.1 МГц для ¹H, 100.6 МГц для ¹³C и 40.5 МГц для ¹⁵N) в CDCl₃ или DMSO-*d*₆. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H выполнено с использованием экспериментов COSY, NOESY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC и 2D ¹H-¹⁵N HMBC. Микроанализы выполнены на анализаторе FlashEA 1112 Series. Температуры плавления (без поправок) измеряли на приборе Кофлера с микротермальной площадкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как известно, семикарбазоны обладают широким спектром биологических свойств [7–9] и активно используются в медицинской практике [10–12]. В то же время, дигидропирановый цикл входит в состав природных продуктов, таких как феромоны, углеводы, алкалоиды и антибиотики [13–15]. Отметим, что поиск новых удобных подходов к синтезу и функционализации дигидропиранов непрерывно продолжается [16]. Как показано выше, новые молекулярные гибриды, объединяющие семикарбазонную функцию и дигидропирановый цикл, сейчас можно получать с высокими выходами в две простые синтетические стадии из доступных исходных соединений (ацетилен, кетоны и семикарбазид).

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121021000199-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Татаринова Инна Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-8533>

Лобанова Наталья Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-1034>

Ушаков Игорь Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0176-1699>

Шмидт Елена Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0188-3015>

Трофимов Борис Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0430-3215>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rodygin K.S., Werner G., Kuchero F.A., Ananikov V.P. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 965–976. doi 10.1002/asia.201501323
2. Voronin V.V., Ledovskaya M.S., Bogachenkov A.S., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Molecules*. **2018**, *23*, 2442. doi 10.3390/molecules23102442
3. Trofimov B.A., Schmidt E.Yu. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1117–1130. doi 10.1021/acs.accounts.7b00618
4. Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А. *Докл. РАН. Химия, науки о материалах*. **2022**, *505*, 5–24. doi 10.31857/S268695352270008X
5. Schmidt E.Yu., Trofimov B.A., Zorina N.V., Mikhaleva A.I., Ushakov I.A., Skital'tseva E.V., Kazheva O.N., Alexandrov G.G., Dyachenko O.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6727–6730. doi 10.1002/ejoc.201001229
6. Афонин А.В., Ушаков И.А., Тарасова О.А., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И., Воронов В.К. *ЖОрХ*. **2000**, *36*, 1831–1837. [Afonin A.V., Ushakov I.A., Tarasova O.A., Schmidt E.Yu., Mikhaleva A.I., Voronov V.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 1777–1783.]
7. Venkatachalam T.K., Bernhardt P.V., Noble Ch.J., Fletcher N., Pierens G.K., Thurecht K.J., Reutens D.C. *J. Inorg. Biochem.* **2016**, *162*, 295–308. doi 10.1016/j.jinorgbio.2016.04.006.
8. Jaiswal Sh., Akhilesh, Uniyal A., Tiwari V., Ayyanar S.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, *60*, 116698. doi 10.1016/j.bmc.2022.116874
9. Rajmohan G., Shanmugam R., Elangovan A., Ravindran G., Sangeetha T., Arivazhagan G. *Mater. Today Proc.* **2022**, *60*, 1310–1319. doi 10.1016/j.matpr.2021.09.305
10. Cocco M.T., Cogiv C., Onnis V., Pellerano M.L., de Logu A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 501–506. doi 10.1016/S0968-0896(01)00310-8
11. Jia X., Liu Q., Wang Sh., Zeng B., Du G., Zhang Ch., Li Y. *Bioorg Med. Chem.* **2020**, *28*, 115557. doi 10.1016/j.bmc.2020.115557

12. Pósa V., Hajdu B., Tóth G., Dömötör O., Kowol Ch.R., Keppler B.K., Spengler G., Gyurcsik B., Enyedy É.A. *J. Inorg. Biochem.* **2022**, *231*, 111786. doi 10.1016/j.jinorgbio.2022.111786
13. Kumar S., Malachowski W.P., DuHadaway J.B., LaLonde J.M., Carroll P.J., Jaller D., Metz R., Prendergast G.C., Muller A.J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1706–1718. doi 10.1021/jm7014155
14. Yoo N.H., Jang D.S., Yoo J.L., Lee Y.M., Kim Y.S., Cho J.-H., Kim J.S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 713–716. doi 10.1021/np070489a
15. Cao J., Yu H., Wu Y., Wang X. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2019**, *19*, 292–309. doi 10.2174/1389557518666181026091449
16. Desimoni G., Faita G., Quadrelli P. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2080–2248. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00322

Semicarbazones of Acetyldihydropyrans: Diastereoselective Acetylene-based Two-step Synthesis

I. V. Tatarinova^a, N. A. Lobanova^a, I. A. Ushakov^a, E. Yu. Schmidt^{a, b}, and B. A. Trofimov^{a, *}

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

^b Angarsk State Technical University, ul. Tchaikovskogo, 60, Angarsk, 665835 Russia

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

Received December 19, 2022; revised December 26, 2022; accepted December 29, 2022

2-Acetyl-3,4-dihydropyrans (diastereoselectively synthesized from acetylene and aromatic ketones in a one synthetic operation) reacted with semicarbazide hydrochloride to stereoselectively form semicarbazones of *E*-configuration in up to 86% yield.

Keywords: acetylene, ketones, 2-acetyl-3,4-dihydropyrans, semicarbazide hydrochloride, semicarbazones

УДК 547.541.1 + 547.412.12

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N-СУЛЬФИНИЛТРИФТОРМЕТАНСУЛЬФОНИДА С СУКЦИНИЛХЛОРИДОМ

© 2023 г. Л. Л. Толстикова*, И. В. Стерхова, Б. А. Шаинян

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

*e-mail: tolstikova@iriokh.irk.ru

Поступила в редакцию 22.09.2022 г.

После доработки 25.10.2022 г.

Принята к публикации 27.10.2022 г.

N-Сульфинилтрифторметансульфонамид реагирует с сукцинилхлоридом, образуя с высоким выходом 1-[(трифторметил)сульфонил]пирролидин-2,5-дион, строение которого доказано методом РСА. Последний раскрывается этанолом в мягких условиях селективно по связи C–N с образованием (1E)-4-этоксис-4-оксо-N-[(трифторметил)сульфонил]бутанимидиновой кислоты.

Ключевые слова: N-сульфинилтрифторметансульфонамид, 1-[(трифторметил)сульфонил]-пирролидин-2,5-дион, селективное расщепление связи C–N, РСА

DOI: 10.31857/S0514749223030138, **EDN:** TQOSNR

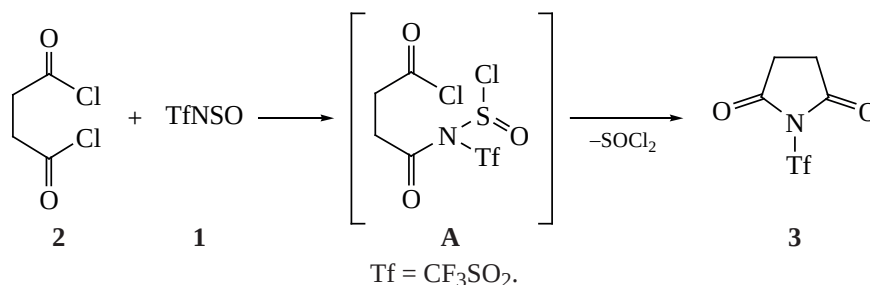
N-Сульфиниламины (RNSO) реагируют с карбонильными соединениями с выделением SO₂ и широко используются в органическом синтезе [1–3]. В настоящей работе, продолжая исследования в области химии трифламида и его производных, мы изучили взаимодействие N-сульфинилтрифторметансульфонамида **1** с сукцинилхлоридом **2**.

Реакция N-сульфинилтрифторметансульфонамида **1** с сукцинилхлоридом **2** в хлористом ме-

тилене (хлороформе) при комнатной температуре приводит к образованию 1-[(трифторметил)сульфонил]пирролидин-2,5-диона **3** (схема 1).

ЯМР мониторинг позволяет заключить, что реакция протекает через промежуточное образование моноаддукта **A**, о чем свидетельствует наличие в спектре ЯМР ¹H реакционной смеси, помимо синглета групп CH₂ соединения **3**, сигнала двух диастереотопных групп CH₂ в области 2.6–2.7 м.д. в соотношении ~ 1:4. В спектре ЯМР ¹⁹F присут-

Схема 1



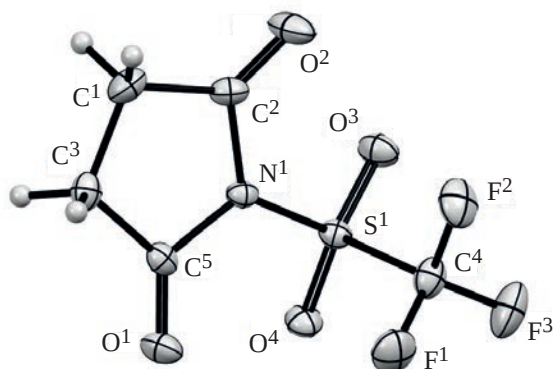


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **3** (ORTEP, 20% тепловые эллипсоиды). Некоторые длины связей (Å) и углы (град): C¹–C³ 1.507(5), C¹–C² 1.498(5), C²–O² 1.188(4), N¹–S¹ 1.653(2), S¹–O³ 1.413(2), S¹–C⁴ 1.836(3), C⁴–F¹ 1.311(4), N¹–S¹–C⁴ 103.1(1), O⁴–S¹–O³ 121.6(1), N¹–C²–O² 123.5(3), C²–C¹–C³ 107.4(2), C²–N¹–S¹–C⁴ 93.4(2)

ствуют сигналы -76.94 и -77.38 м.д. Последний, по-видимому, относится к аддукту **A**, поскольку по своему значению он близок к сигналу исходного *N*-сульфинилтрифламида **1** (-77.34 м.д.).

При длительном стоянии из раствора выпадают кристаллы конечного продукта **3**. Его строение подтверждено методами ИК, ЯМР спектроскопии, элементного анализа и доказано методом РСА. ИК спектр соединения **3** содержит интенсивную полосу $\nu_{\text{C=O}}$ 1773 см^{-1} , практически совпадающую с полосой 1771 см^{-1} в сукцинимиде. Симметричная структура **3** подтверждается наличием в спектре ЯМР ^1H одного сигнала CH_2 при 2.89 м.д., сдвинутого в сильное поле на ~ 0.4 м.д. относительно сигнала CH_2 в сукцинилхлориде **2**. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал CH_2 при 29.9 м.д. сдвинут в слабое поле на ~ 10 м.д. относительно сигнала CH_2 в соединении **2**. Сигнал карбонильного углерода в продукте **3** при 170 м.д. совпадает с соответствующими сигналами у смешанных имидов карбоновых и трифторметансульфоновой кислот $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHC(O)R}$. Такое же совпадение наблюдается и для сигналов CF_3 при -76 м.д. в спектрах

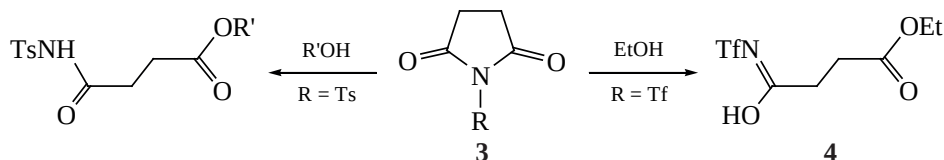
ЯМР ^{19}F [4, 5]. Молекулярная структура продукта **3** и избранные геометрические параметры приведены на рис. 1.

Недавно описано раскрытие пирролидинового кольца в тозилном аналоге соединения **3** (схема 2) путем селективного расщепления связи C–N под действием различных реагентов в присутствии аллилбромида [6]. При действии спиртов ($\text{R}' = \text{Et}$, *i*-Pr, All, $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$, 80°C , 8 ч) образуются соответствующие эфиры 4-(тозиламино)-4-оксобутановой кислоты. В случае продукта **3**, аналогичное раскрытие цикла под действием этанола гладко протекает уже при комнатной температуре, давая (1*E*)-4-этоксид-4-оксо-*N*-[(трифторметил)сульфонил]бутанимидиновую кислоту **4** с выходом, близким к количественному (схема 2).

Соединение **4** представляет собой кристаллическое вещество с т.пл. $57\text{--}60^\circ\text{C}$. Его строение доказано методами ИК, ЯМР спектроскопии и элементного анализа. ИК спектр содержит полосы поглощения $\nu_{\text{C=O}}$ при 1713 и $\nu_{\text{C=N}}$ при 1586 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H в CDCl_3 присутствует уширенный сигнал OH при ~ 11 м.д., два триплета несимметричного фрагмента $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, кватерн CH_2 и триплет CH_3 групп с соответствующими константами. В спектре ЯМР ^{13}C , помимо двух сигналов групп CH_2 при 28.98 и 30.09 м.д. и двух сигналов при 177.10 и 177.90 м.д., отвечающих атомам углерода азометиновой и карбонильной групп, сдвинутых в слабое поле относительно сигнала C=O в исходном **2**, присутствует два сигнала этокси группы (13.20 и 67.24 м.д.). Наличие сигнала OH группы в спектре ЯМР ^1H указывает на существование продукта **4** в иминной форме ($\text{TfN}=\text{C}-\text{OH}$), а не в амидной ($\text{TsNH}-\text{C}=\text{O}$), как утверждалось в работе [6] (схема 2).

1-[(Трифторметил)сульфонил]пирролидин-2,5-дион (3). Смесь 0.155 г (1 ммоль) сукцинилхлорида и 0.20 г (1.02 ммоль) соединения **1** в 4 мл хлористого метилена или хлороформа пере-

Схема 2



мешивали при комнатной температуре в течение 10 ч, выдерживали еще 16 ч, затем упаривали досуха. Выход 0.20 г (90%), т.пл. 117°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3007, 2951, 1773, 1425, 1215, 1179, 1131, 1071, 1010, 938, 814, 670, 606, 576, 525. Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN), δ , м.д.: 2.89 с (2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN), δ , м.д.: 29.92 (CH₂), 123.21 к (CF₃, ¹J_{CF} 321.8 Гц), 171.79 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CD₃CN), δ , м.д.: -76.97. Найдено, %: С 25.49; Н 1.83; N 6.00; S 13.63. C₅H₄F₃NO₄S. Вычислено, %: С 25.98; Н 1.74; N 6.06; S 13.87.

Рентгеноструктурный анализ соединения **3** выполнен на дифрактометре Bruker D8 Venture при T 293 К, MoK α -излучение (λ 0.71073 Å), сканирование по углам ϕ и ω . Структура решена и уточнена прямым методом с помощью программного комплекса SHELX [7]. Поглощение излучения веществом учитывали с помощью программы SADABS. Кристаллографические данные соединения **3** депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif), CCDC 2162755.

РСА соединения **3**. C₅H₄F₃NO₄S, *M* 231.15, белые призматические кристаллы, 0.18×0.23×0.25 мм. Ромбическая сингония, пространственная группа *Fdd*2; $\theta_{\text{мин}}/\theta_{\text{макс}}$ 2.68/30.16; *a* 17.040(1), *b* 22.105(2), *c* 9.192(1) Å; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, *V* 3462.2(4) Å³, *Z* 16, $d_{\text{выч}}$ 1.774 г/см³, *F*(000) 1856; μ 0.414 мм⁻¹; 22292 отражений, из них 2552 независимых; 127 уточняемых параметров; *R* 3.45, *R*_w (по всем накоплениям) 0.085; критерий согласия по *F*² 1.043; $\Delta\rho_{\text{макс}}/\Delta\rho_{\text{мин}}$ 0.181/-0.326 е/Å³; весовая схема $w = [\sigma^2(F_0^2) + (0.0473P)^2 + 1.3723P]^{-1}$, где $P = (F_0^2 + 2F_c^2)/3$.

(1E)-4-Этоксi-4-оксо-N-[(трифторметил)сульфонил]бутанимидиновая кислота (4). Смесь 0.052 г (0.252 ммоль) соединения **3** в 2 мл этанола перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, выдерживали еще 16 ч, упаривали досуха. Выход соединения **4** 0.059 г (93%), т.пл. 57–60°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3002, 2953, 1713, 1586, 1338, 1224, 1197, 1148, 937, 659. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.36 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.79 т (2H, CH₂, *J* 6.8 Гц), 3.21 т (2H, CH₂, *J* 6.7 Гц), 4.36 к (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 10.98 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 13.20, 28.89, 30.09, 67.24, 118.82 к (CF₃SO₂, ¹J_{CF} 322.0 Гц), 177.10, 177.90. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: -79.11. Найдено, %: С

29.96; Н 3.78; N 5.09. C₇H₁₀F₃NO₅S. Вычислено, %: С 30.33; Н 3.64; N 5.05.

ИК спектры регистрировали на приборе Varian 3100 FT-IR в тонком слое. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker DPX-400 на рабочих частотах 400 (¹H), 100 (¹³C), 376 (¹⁹F) МГц. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы остаточных протонов (¹H), или атомов углерода (¹³C) растворителя, химические сдвиги приведены относительно ТМС (¹H, ¹³C), CCl₃F (¹⁹F).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По реакции *N*-сульфинилтрифторметансульфонамида и сукцинилхлорида в мягких условиях с количественным выходом синтезирован 1-[(трифторметил)сульфонил]-пирролидин-2,5-дион и установлена его структура методом РСА. Полученный продукт при обработке этанолом претерпевает раскрытие цикла с образованием (1E)-4-этоксi-4-оксо-N-[(трифторметил)сульфонил]бутанимидиновой кислоты с высоким выходом.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-13-00036). Структурные исследования выполнены с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Толстикова Людмила Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0530-7429>

Стерхова Ирина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9660-915X>

Шаинян Баграт Арменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4296-7899>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Davies T.Q., Willis M.C. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 8918–8927. doi 10.1002/chem.202100321
2. Shainyan B.A., Tolstikova L.L. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 699–733. doi 10.1021/cr300220h

3. Kresze G., Wucherpfennig W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 149–167. doi 10.1002/anie.196701491
4. Шаинян Б.А., Толстикова Л.Л., Бельских А.В. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1136–1140. [Tolstikova L.L., Shainyan B.A., Bel'skikh A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1121–1125.] doi 10.1134/S1070428008080022
5. Толстикова Л.Л., Шаинян Б.А., Стерхова И.В., Беловежец Л.А. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 83–87. [Tolstikova L.L., Shainyan B.A., Sterkhova I.V., Belovezhets L.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 63–67.] doi 10.1134/S107042802001011X
6. Govindan K., Chen N.-Q., Chuang Y.-W., Lin W.-Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9419–9424. doi 10.1021/acs.orglett.1c03541
7. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930

Reaction of *N*-Sulfinyltrifluoromethanesulfonamide with Succinyl Chloride

L. L. Tolstikova*, I. V. Sterkhova, and B. A. Shainyan

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
e-mail: tolstikova@irioch.irk.ru

Received September 22, 2022; revised October 25, 2022; accepted October 27, 2022

N-Sulfinyltrifluoromethanesulfonamide reacts with succinyl chloride to form 1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-pyrrolidine-2,5-dione in high yield. The structure of the product was proved by X-ray diffraction analysis. The product is opened with ethanol under mild conditions selectively at the C–N bond to form (1*E*)-4-ethoxy-4-oxo-*N*-[(trifluoromethyl)sulfonyl]butanimidic acid.

Keywords: *N*-sulfinyltrifluoromethanesulfonamide, 1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-pyrrolidine-2,5-dione, selective C–N bond cleavage, X-ray diffraction analysis