

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 6
2023

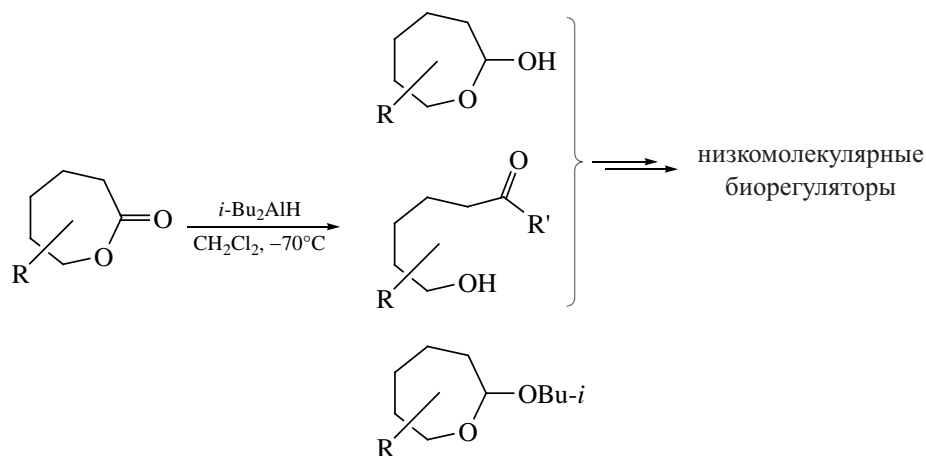


СОДЕРЖАНИЕ

Том 59, номер 6, 2023

Превращения 7-членных терпеновых лактонов в направлении низкомолекулярных биорегуляторов
Выдрина В.А., Яковлева М.П., Иимуратов Г.Ю.

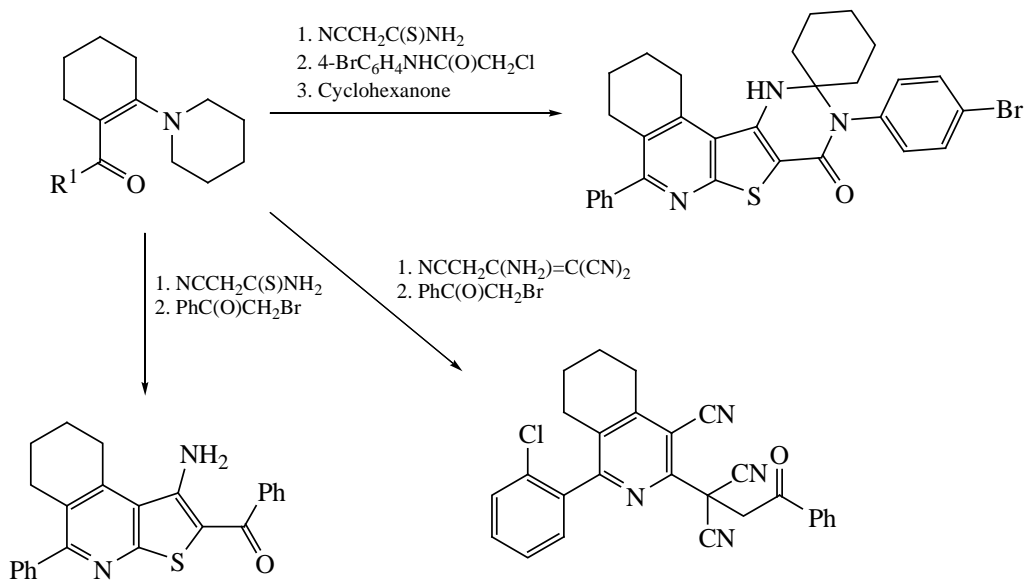
697

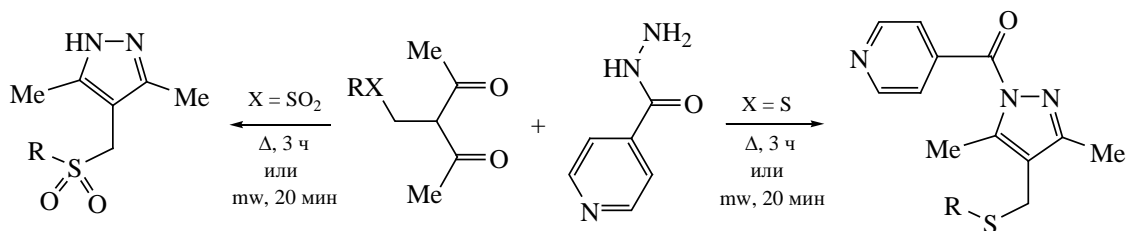
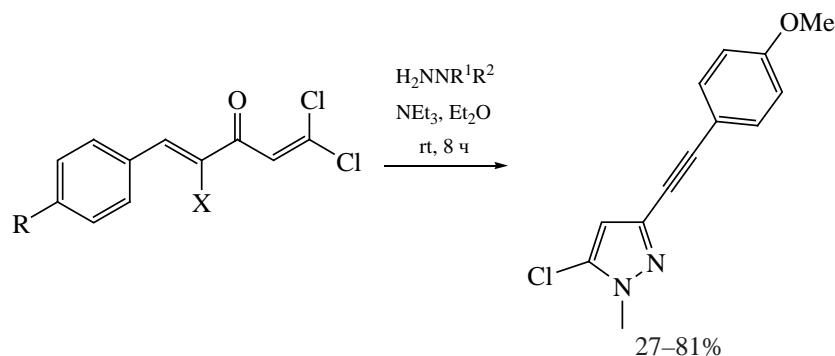
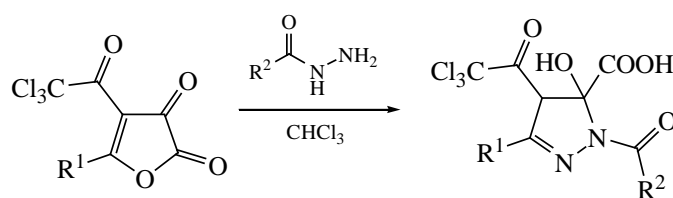
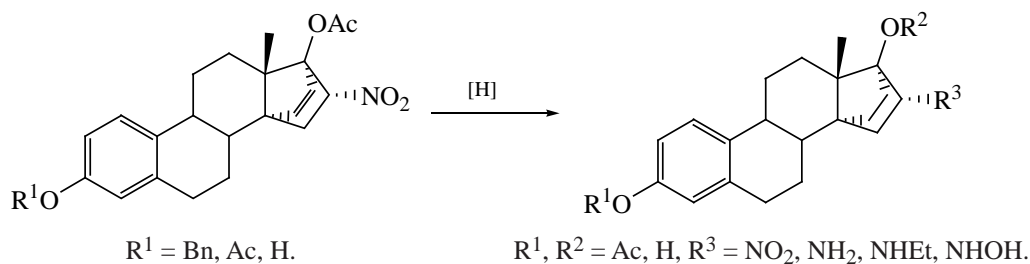


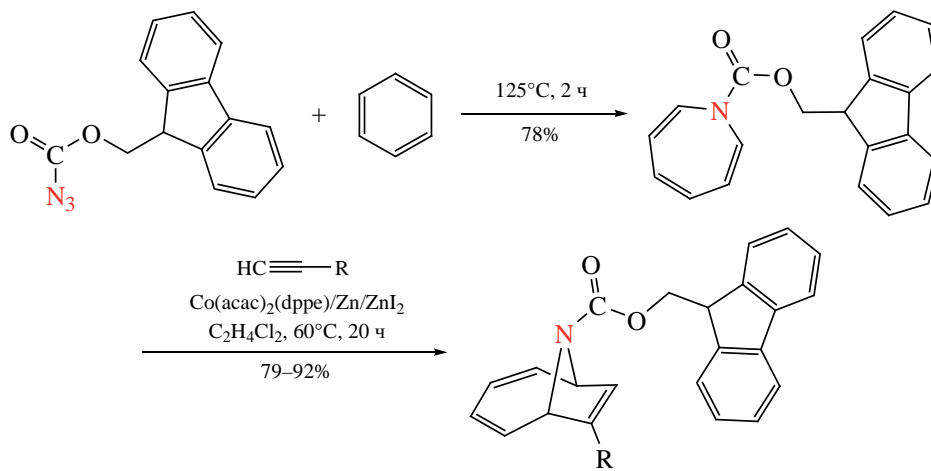
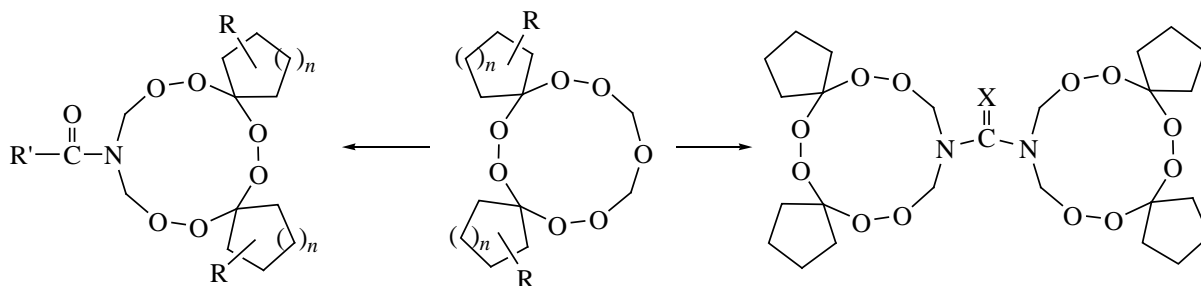
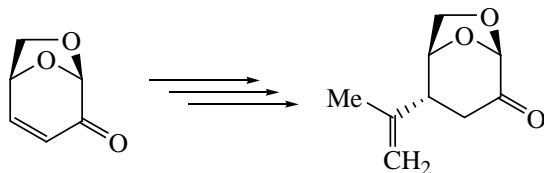
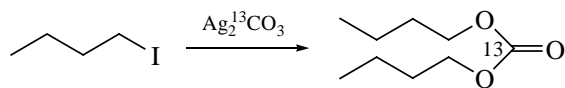
Новые синтезы производных циклоалка[с]никотиноамида и нитрила

Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Абакаров Г.М., Ненайденко В.Г.

734





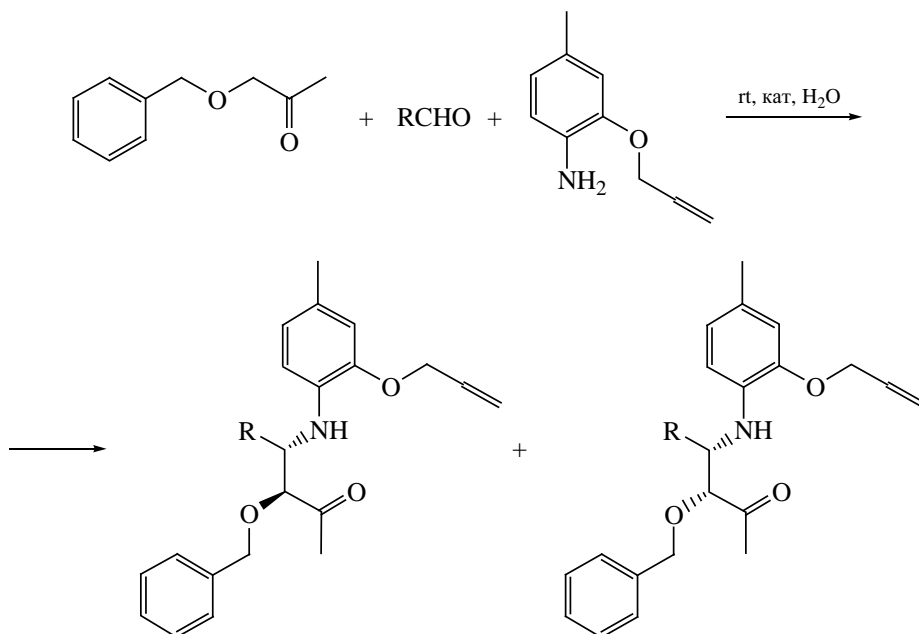


КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Энантиоселективное аминотилирование 1-(бензил-окси)пропан-2-она ароматическим C_{sp} -этилзамещенным пропаргиловым aminoэфиром

Талыбов Г.М.

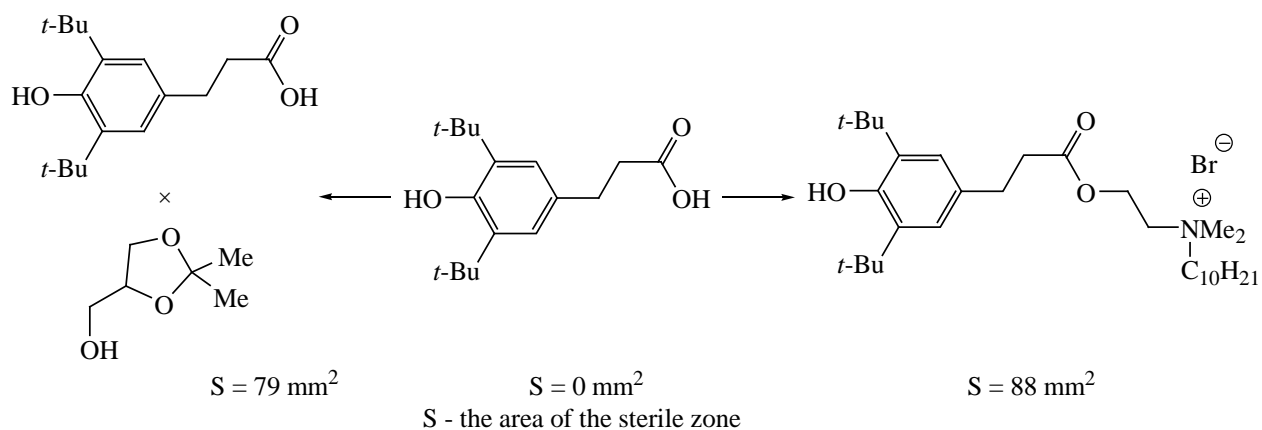
815

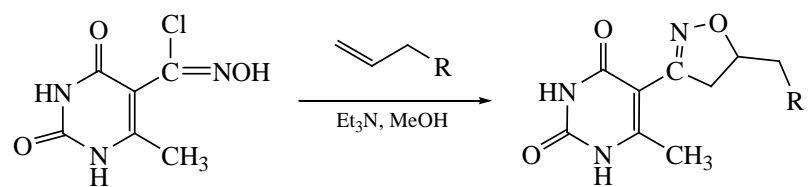


Синергические эффекты циклических кеталей в топливных композициях и антибактериальных агентах

Вольева В.Б., Овсянникова М.Н., Похолок Т.В., Рыжакова А.В.

819





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абакаров Г.М.	734	Иванов Д.В.	762	Рогожникова О.Ю.	790
Баева Л.А.	781	Ишмурагов Г.Ю.	697	Рыжакова А.В.	819
Барановский А.В.	747	Ишмухаметова И.Р.	802	Рябова А.С.	797
Бикташева Л.Ф.	781	Кадикова Г.Н.	807	Сальникова О.И.	790
Валеев Ф.А.	797	Кобелевская В.А.	772	Соколов С.Н.	747
Вольева В.Б.	819	Ладько А.С.	747	Талыбов Г.М.	815
Выдрина В.А.	697	Лисовенко Н.Ю.	762	Тормышев В.М.	790
Галимзянова Н.Ф.	797	Лобов А.Н.	824	Трухин Д.В.	790
Галимова Ю.С.	797	Махмудиярова Н.Н.	802	Файзуллина Л.Х.	797
Гатауллин Р.Р.	781	Насибуллина Е.Р.	762	Харитоновна С.С.	762
Дороватовский П.В.	734	Ненайденко В.Г.	734	Хрусталева В.Н.	734
Дьяконов В.А.	807	Нугуманов Т.Р.	781	Черникова И.Б.	824
Дяченко В.Д.	734	Овсянникова М.Н.	819	Юнусов М.С.	824
Дяченко И.В.	734	Попов А.В.	772	Яковлева М.П.	697
Зинченко С.В.	772	Похолок Т.В.	819		

УДК 547.891.1

ПРЕВРАЩЕНИЯ 7-ЧЛЕННЫХ ТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ В НАПРАВЛЕНИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ

© 2023 г. В. А. Выдрина, М. П. Яковлева*, Г. Ю. Ишмуратов

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

Поступила в редакцию 25.07.2022 г.

После доработки 11.08.2022 г.

Принята к публикации 12.08.2022 г.

Описано низкотемпературное восстановление (–)-ментолактона диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле, которое в зависимости от условий протекает с получением 3 продуктов: 7*S*-изо-пропил-4*R*-метилоксепан-2*S*-ола ((–)-ментолактола), 8-гидрокси-2,6*R*-диметиллоктан-3-она, 2*S*-изобу-токси-7*S*-изопропил-4*R*-метилоксепана. Для каждого продукта приведены вероятные пути и подобраны условия селективного образования. Рассмотрен метод синтеза изобутиловых ацеталей 2-оксепанолов при низкотемпературном (–70°C) восстановлении 7-членных лактонов диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле. Обсужден синтез ряда низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе оптически активных феромонов насекомых-вредителей сельского и лесного хозяйства на основе (–)-ментолактола, его алюмината и 8-гидрокси-2,6*R*-диметиллоктан-3-она

Ключевые слова: терпеновые семичленные лактоны, низкотемпературное гидридное восстановление, низкомолекулярные биорегуляторы, синтез

DOI: 10.31857/S0514749223050010, **EDN:** FAFPMS

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ ЧИСТОГО 3*R*-МЕТИЛЦИКЛОПЕНТАН-1-ОНА И ЕГО СЛОЖНОЭФИРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
2. СИНТЕЗ (4*R*)-МЕТИЛНОНАН-1-ОЛА – ОПТИЧЕСКИ ЧИСТОГО ПОЛОВОГО ФЕРОМОНА БОЛЬШОГО МУЧНОГО ХРУЩАКА
3. НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ 2-ОКСЕПАНОНОВ ДИИЗОБУТИЛАЛЮМИНИЙГИДРИДОМ В ХЛОРИСТОМ МЕТИЛЕНЕ
 - 3.1. СИНТЕЗ 2-ОКСЕПАНОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ
 - 3.2. ПРИМЕНЕНИЕ 2-ОКСЕПАНОЛОВ В СИНТЕЗЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ
 - 3.3. СИНТЕЗ 8-ГИДРОКСИ-2,6*R*-ДИМЕТИЛОКТАН-3-ОНА
 - 3.4. ПРИМЕНЕНИЕ 8-ГИДРОКСИ-2,6*R*-ДИМЕТИЛОКТАН-3-ОНА В СИНТЕЗЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ

3.5. НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЕ (-70°C) ВОССТАНОВЛЕНИЕ 7-ЧЛЕННЫХ ЛАКТОНОВ ДИИЗОБУТИЛ-АЛЮМИНИЙГИДРИДОМ В ХЛОРИСТОМ МЕТИЛЕНЕ

3.6. УСЛОВИЯ СИНТЕЗА ИЗОБУТИЛОВЫХ АЦЕТАЛЕЙ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкое распространение 7-членных лактонов в природных объектах, в органическом синтезе применение их достаточно ограничено. В первую очередь это связано с тем, что природные объекты в большинстве случаев являются эндемиками, во-вторых, содержание 7-членных лактонов в природных объектах невелико и, наконец, процесс выделения лактонов из природного сырья является сложным и многостадийным.

Высокий синтетический потенциал 7-членных лактонов, особенно терпеновых, обусловлен наличием в их составе циклических сложноэфирных групп и оптически активных центров известной конфигурации. Возможность легкого раскрытия лактонового цикла и вовлечение полученных соединений в реакции как восстановления, так и окисления делает их перспективными исходными соединениями в синтезе многих биологически активных соединений и стимулирует развитие методов их получения. Лактонизация соответствующих гидроксикислот – известный метод синтеза 2-оксепанонов [1, 2]. Однако наиболее удобной и часто применяемой реакцией при получении 7-членных лактонов является окисление по Байеру–Виллигеру соответствующих циклогексанонов. Для его осуществления обычно применяют мононадсерную, мононадфталевую, *мета*-хлор-

надбензойную (МХНБК), надуксусную, перфторнадбензойную и другие органические надкислоты [3]. Причем их использование не всегда приводит к удовлетворительным результатам (низкие конверсия и выход продуктов), к тому же большинство реагентов – дорогостоящие или малодоступные, для получения некоторых из них требуются специальные установки и оборудование.

Известны лишь некоторые примеры реакций с участием 7-членных лактонов [4]: полимеризация, α -алкилирование, образование енолэфиров, раскрытие цикла под действием аминов, реагентов Гриньяра, карбенов, производных ацетилена и восстановление алюмогидридом лития. Особый интерес представляют превращения моно-, ди- и тритерпеновых 7-членных лактонов, имеющих в своем составе асимметрические центры и способных служить хиральными матрицами для синтеза новых оптически активных соединений как с известной, так и с потенциальной биологической активностью.

Для получения энантимерно чистых феромонов насекомых и других биологически активных веществ чрезвычайно перспективными представляются производные *l*-ментола **1**, в частности оптически чистый (–)-ментолактон **2**. В литературе описаны некоторые превращения эфира **2** в направленном органическом синтезе. Его восста-

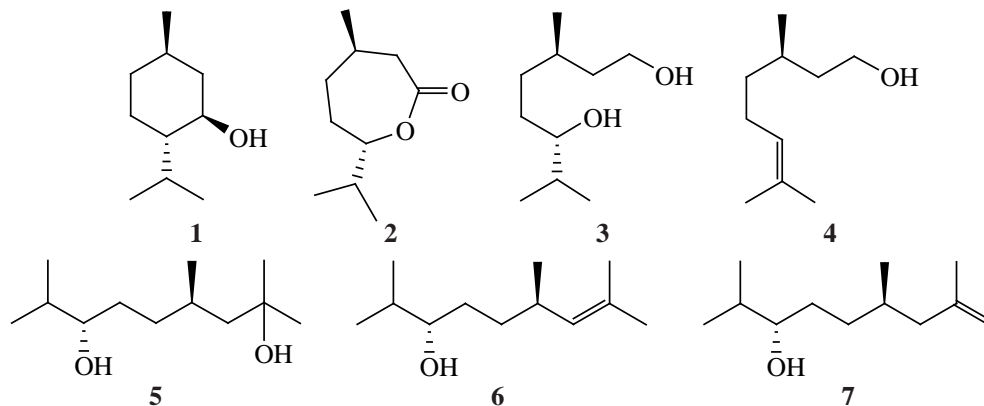


Рис. 1. Структурные формулы *l*-ментола **1**, (–)-ментолактона **2**, 3*R*,7-диметил-октан-1,6*S*-диола (**3**), (*R*)-цитронеллола **4**, 2,4*R*,8-триметилнонан-2,7*S*-диола (**5**), 2,6*R*-диметилнон-7-ен-6*S*-ола (**6**) и 2,6*R*-диметилнон-8-ен-6*S*-ола (**7**)

новление с помощью алюминийгидрида лития (LiAlH_4) до 3*R*,7-диметилгексан-1,6*S*-диола (**3**) использовано в синтезе (*R*)-цитронеллола **4** [5]. Сочетанием (–)-ментолактона **2** с 2 экв метилмагнийиодида (MeMgI) получен 2,4*R*,8-триметилнонан-2,7*S*-диол (**5**), дегидратация которого дает 2,6*R*-диметилнон-7- (**6**) и 2,6*R*-диметилнон-8- (**7**) -ен-6*S*-олы, используемые в парфюмерных композициях (рис. 1) [6]. Регио- и стереоселективное алкилирование соединения **2** аллилбромидом применено при построении одного из колец в синтезе витамина D_3 [7]. В настоящее время (–)-ментолактон **2** используют для получения термопластичных полимеров в реакциях поликонденсации его с β -бутиролактоном [8], а также с 3-окса- [9] и 3-аза- [10] -пентан-1,5-диолами.

Приведенные данные свидетельствуют об ограниченном использовании (–)-ментолактона **2** в направленном органическом синтезе.

В данном обзоре представлены сведения о превращениях 7-членных терпеновых лактонов в направлении к феромонам насекомых и другим низкомолекулярным биорегуляторам.

1. СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ ЧИСТОГО 3*R*-МЕТИЛЦИКЛОПЕНТАН-1-ОНА И ЕГО СЛОЖНОЭФИРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

В течение многих лет в литературе уделяется достаточное внимание оптически активным сложноэфирным производным 3-метилциклопентан-1-она **8**, **9** (рис. 2).

Соединения **8** и **9** использовали для синтеза многих лекарственных препаратов [11], а также ипомимарона **10** – фураноидного метаболита терпеноидного происхождения, вырабатываемого в стрессовых ситуациях сладким картофелем [12], (+)-актинидина **11** – основного алкалоида растения *Valeriana officinalis* [13], α -акорадиена **12** и δ -акорадиена **13**, содержащихся в маслах настоящих кедров [14], и ретигераниевой кислоты **14** как метаболита витамина А [15]. Кроме того, продукт декарбоксилирования кетоэфиров **8** и **9** – 3*R*-метилциклопентан-1-он (**15**) [16] – является искусственным ароматизатором (вносит вклад в мясной аромат вареной говядины). Он также нашел применение в синтезе компонента болгарского розового масла – 4*R*-розоксида **16** и его 4*S*-эпимера, и компонента масла бархатцев *Tagetes glandulifera* – (+)-дигидротаететона **18**. На основе циклопентанона (**15**) синтезирован ювабион **17** – биологически активный бисаболоновый метаболит, проявляющий активность ювенильного гормона для клопов семейства *Pyrrhocoridae* (рис. 3).

Ранее эфиры 2*R*-метил-5-оксоциклопентан-1-карбоновой **8** и 4*R*-метил-2-оксоциклопентан-1-карбоновой **9** кислот получали циклизацией диметилвых и диэтиловых эфиров 3*R*-метил-1,6-гександикарбоновой кислоты [17] из *R*-пулегона, а 3*R*-метилциклопентан-1-он (**15**) – их декарбоксилированием [18].

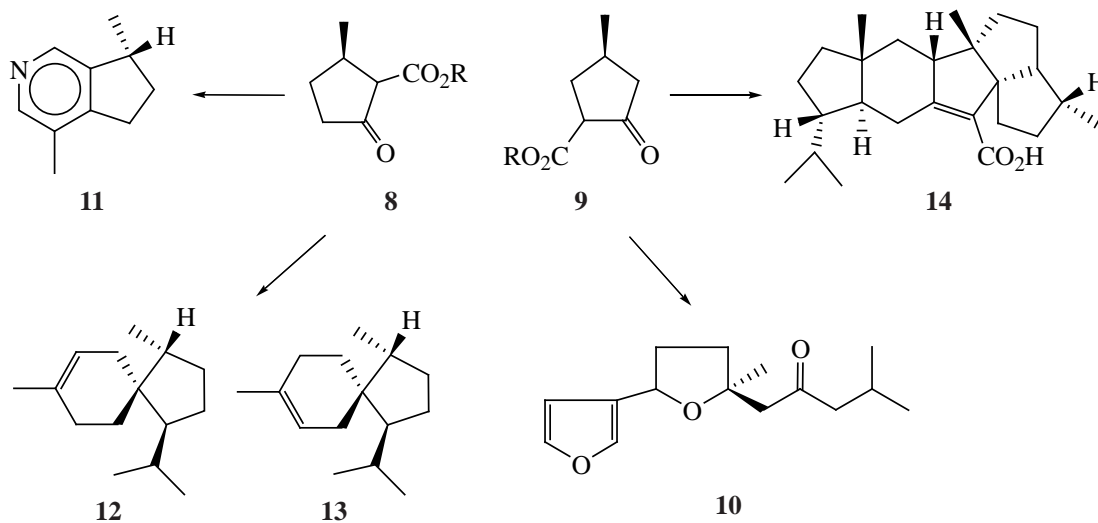


Рис. 2. Структурные формулы сложноэфирных производных 3-метилциклопентан-1-она **8**, **9** и полученных на их основе соединений **10–14**

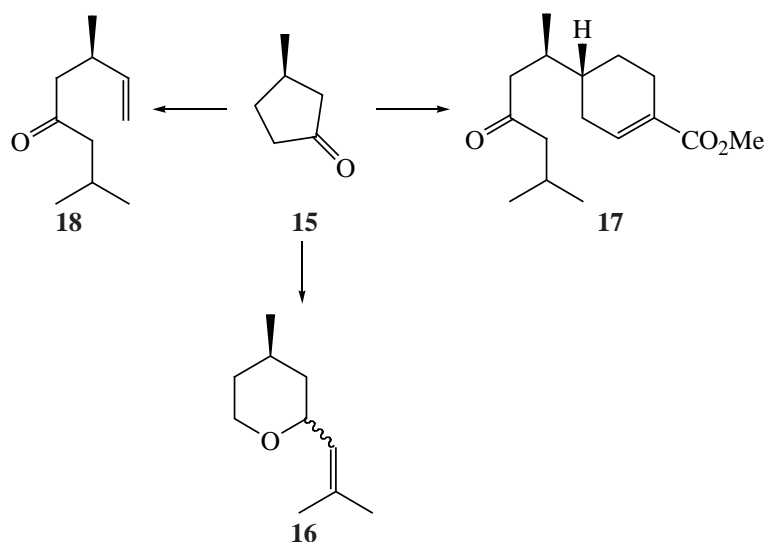


Рис. 3. Структурные формулы 3*R*-метилциклопентан-1-она (**15**) и полученных на его основе соединений **16–18**

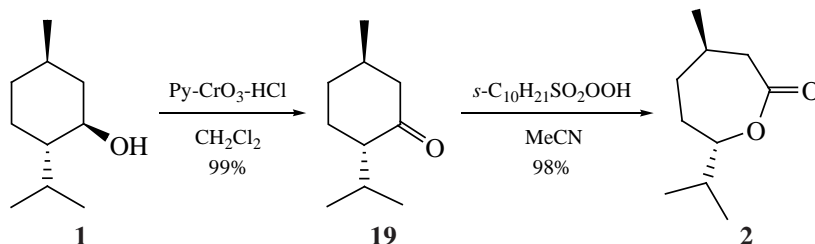
Нами разработан [16] новый подход к синтезу оптически чистого кетона **15** на основе (–)-ментолактона **2** [19], полученного окислением L-ментола **1** хлорхроматом пиридиния (Py·CrO₃·HCl) по Кори до (–)-ментона **19**, а затем окислением соединения **19** втор-декансульфонаткислотой (*s*-C₁₀H₂₁SO₂OOH) по Байеру–Виллигеру (схема 1) [20].

В литературе нами не найдены сведения о пространственном строении (–)-ментолактона **2**, которое мы изучили с использованием методов ЯМР-спектроскопии (двумерной корреляционной спектроскопии COSY (C–H) и COSY (H–H) и двойного резонанса). Установлено, что, как и в других лактонах [21], наличие уплощающей группы в 7-членном гетероцикле приводит к плоской конформации C⁷O¹C²(O)C³ фрагмента и жесткой, исключаяющей псевдовращение, кресловидной конформации 7-членного лактона (рис. 4). Для оценки конформационного состояния ментолактона **2** проведен анализ протон-протонных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) в интер-

вале температур –60–60°C. Большая величина (³*J* 9.2 Гц) вицинальной КССВ протона при атоме C⁷ указывает на его аксиальную ориентацию и, следовательно, на экваториальное положение Prⁱ-группы. Дублет дублетный сигнал протона при атоме C⁴ с геминальной КССВ (²*J* 13.3 Гц) имеет вицинальную КССВ (³*J* 10.9 Гц) с протоном при атоме C⁵, что указывает на аксиальную ориентацию протона при атоме C⁴ и, соответственно, – на экваториальное положение Me-группы при атоме C⁴. Величины протон-протонных КССВ подтверждают кресловидную конформацию лактона **2**. Величины КССВ при варьировании температуры изменяются незначительно, что указывает на конформационную устойчивость 7-членного лактона.

Переэтерификацией (–)-ментолактона (**2**) с помощью изопропанола в присутствии H₂SO₄ получен изопропил-3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктаноат (**20**). Последовательное его окисление по Кори до кетона **21**, а затем по Байеру–Виллигеру с помощью МХНБК, протекающее региоспецифично,

Схема 1



привело к диэфиру 3*R*-метилгексан-1,6-диовой кислоты (**22**) (схема 2).

Циклизация последнего по Дикману проведена несколькими способами. При использовании изопропилата натрия в качестве основания получена хроматографически трудноразделимая смесь (3.5:1) изопропиловых эфиров 4*R*-метил-2-оксо- (**23**) и 5*R*-метил-2-оксо- (**24**) -циклопентан-1-карбоновых кислот. Вовлечение в реакцию Дикмана диизопропилового эфира **22** позволяет повысить региоселективность процесса по сравнению с описанной в литературе [22] циклизацией соответствующего диэтилового эфира, приводящей к смеси изомерных эфиров в соотношении 2.5:1. Декарбоксилирование полученной смеси эфиров **23** и **24** нагреванием в ДМСО в присутствии NaCl приводит к единственному продукту – 3*R*-метилциклопентан-1-ону (**15**) (схема 3).

Циклизация соединения **22** в присутствии натрия сопровождается декарбоксилированием с образованием циклопентанона **15** (схема 4).

2. СИНТЕЗ (4*R*)-МЕТИЛНОНАН-1-ОЛА – ОПТИЧЕСКИ ЧИСТОГО ПОЛОВОГО ФЕРОМОНА БОЛЬШОГО МУЧНОГО ХРУЩАКА

Большой мучной хрущак *Tenebrio molitor* – злостный вредитель зерна и зернопродуктов. Развивающиеся личинки питаются хлебными зёрнами, мукой, отрубями и печеным хлебом. Помимо этого, они поедают крахмал, семена огородных культур, сушеные фрукты и сушеное мясо, ткани и шерсть. Вред, причиняемый мучными жуками, состоит главным образом в том, что они загрязняют муку своим калом и шкурками, сбрасываемыми при линьке.

Описаны схемы синтеза полового феромона большого мучного хрущака, имеющего строение (4*R*)-метилнонан-1-ола (**25**) [23].

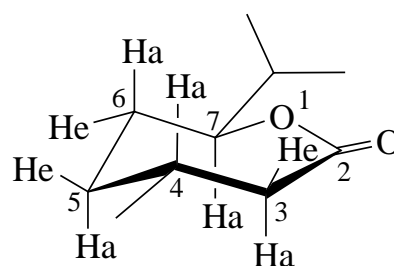
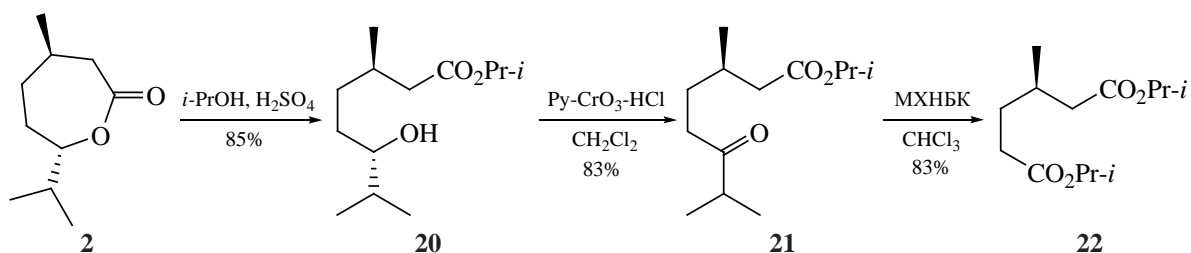
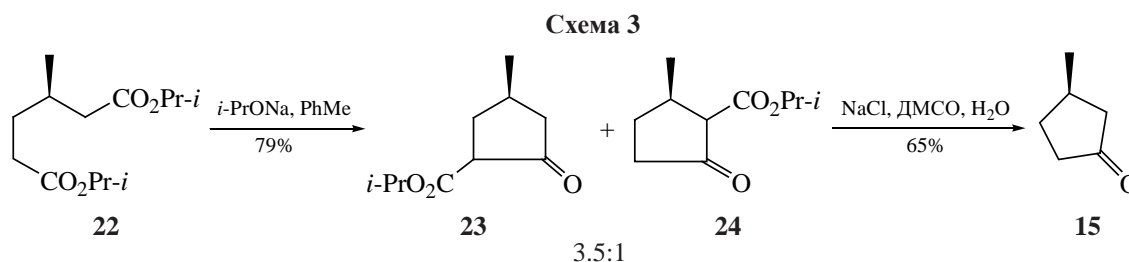


Рис. 4. Пространственное строение (–)-ментолактона (**2**)

Нами для синтеза хирального феромона **25** [24, 25] ключевой лактон **2** переэтерификацией метанолом превращен в (3*R*,6*S*)-гидроксиэфир (**26**). После окисления вторичной спиртовой группы в нем по Кори и защиты кетогруппы в соединении **27** полученный кеталь **28** восстановлен по сложной эфирной группе с помощью диизобутилалюминийгидрида (ДИБАГ, *i*-Bu₂AlH). Образовавшийся спирт **29** переведен в бензилоксипроизводное, снятие ацетальной защиты в котором дало бензилоксикетон **30**. Как и в случае циклического кетона **19**, окисление ациклического кетона **30** под действием *втор*-декансульфонаткислоты протекало региоспецифично с образованием ω-бензилоксиэфира **31** с (*R*)-конфигурацией. Гидридное восстановление эфира **31** дало 6-бензилокси-4*R*-метилгексан-1-ол (**32**), переведенный в соответствующий тозилат, который был вовлечен в сочетание с диэтиллитийкупратным реагентом с получением бензилового эфира (3*R*)-метилоктан-1-ола (**33**). Для завершения синтеза целевого феромона **15** требовалось удлинить углеродную цепь на один атом со стороны гидроксильной группы. Эта задача выполнена в 4 стадии, включающие гидрогенолиз эфира **33**, бромирование спирта **34** и гомологизацию бромида **35** в результате карбоксилирования соответствующего реагента Гриньяра и последующего гидридного восстановления промежуточной карбоновой кислоты (схема 5).

Схема 2





3. НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ 2-ОКСЕПАНОНОВ ДИИЗОБУТИЛАЛЮМИНИЙГИДРИДОМ В ХЛОРИСТОМ МЕТИЛЕНЕ

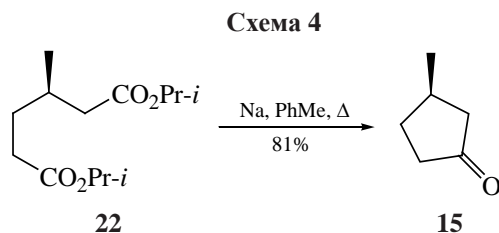
3.1. СИНТЕЗ 2-ОКСЕПАНОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Синтетический потенциал (–)-ментолактона **2** может быть существенно расширен превращением его в ментолактол **36**. Так как при использовании LiAlH_4 для восстановления сложного эфира **2** до диола **3** [26] остановить процесс на стадии лактола **36** невозможно, нами исследовано [27] его низкотемпературное (-70°C) гидридное восстановление с помощью ДИБАГ.

При использовании стандартных растворителей (Et_2O , толуол или ТГФ) при низкотемпературном (-70°C) восстановлении ментолактона **2** количественно образуется соответствующий лактол **36**.

Наиболее интересные результаты получены нами при исследовании низкотемпературного гидридного восстановления (–)-ментолактона **2** с помощью ДИБАГ в хлористом метиле. В зависимости от условий осуществления данной реакции нам удалось провести ее в 3 направлениях.

Нами показано, что в действительности этот процесс протекал неоднозначно, приводя к смеси ментолактола **36**, гидроксикетона **37** и полного ацетала ментолактола **38**. Варьированием температуры, соотношения реагентов, растворителя, продолжительности реакции и способа разложения подобраны условия преимущественного образования каждого из продуктов (схема 6).

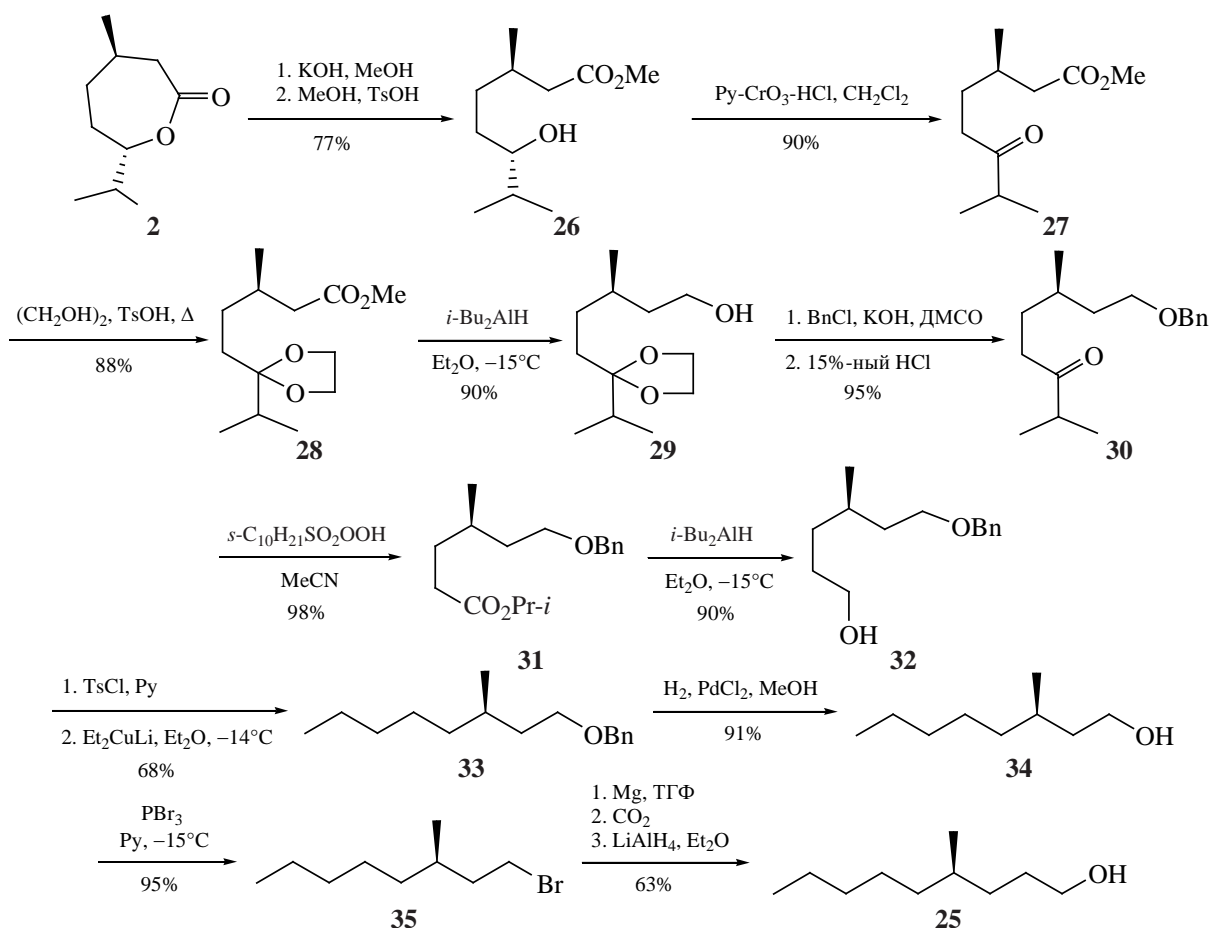


Установлено, что ментолактол **36** предпочтительно образуется при добавлении к ментолактону **2** эквимолярного количества ДИБАГ в режиме титрования при -70°C и быстрого разложения образующего алюмината **39** большим избытком воды при 0°C и представляет собой смесь (1:1, по данным ЯМР) оптически чистого (*S*)-эпимера лактола **36a** и оксиальдегида **36b** (схема 7).

Спектральные характеристики ЯМР ^{13}C и ^1H лактола **36a** [ацетального атома углерода C^2 (94.53 м.д., д) и протона H^2 (5.20 м.д., д.д., 3J 8.7 и 5.6 Гц)] и оксиальдегида **36b** [атома C^1 (203.21 м.д., д) и протона H^1 (9.75 м.д.)] соответствуют приведенным в литературе [28] для насыщенных полуацеталей и альдегидов. Величины химических сдвигов свидетельствуют о том, что свойственной для оксикарбонильных соединений кольчато-цепной таутомерии между полуацеталем **36a** и оксиальдегидом **36b** в данном случае нет, поскольку медленное (по шкале времени ЯМР) равновесие приводило бы к появлению в спектрах дополнительных со смещенными химическими сдвигами сигналов атомов углерода и протонов форм **36a** и **b** или в случае быстрого (по шкале времени ЯМР) обменного равновесия 2 форм к усредненному сигналу резонанса каждой пары соответствующих атомов углерода и протонов **36a** и **b**. Отсутствие сигнала рацемического атома C^2 , хорошо различимого в спектрах ЯМР диастереомерного гемацетала **36a**, неизбежно образующегося в случае равновесной циклизации оксиальдегида **36b**, также подтверждает отсутствие таутомерного равновесия (рис. 5).

Анализ спектров ЯМР ^1H лактола **36a** и алюмината **39** показывает, что протон при ацетальном углероде C^2 (д.д.) имеет вицинальные КССВ с 2 геминальными протонами при атоме C^3 , равные 3J 8.7 и 5.6 Гц. Из значений констант следует, что протон при ацетальном атоме C^2 имеет акси-

Схема 5



альную ориентацию, следовательно, заместитель (-OH или -Oal) – экваториальную. Исходя из этого, при известных конфигурациях атомов C⁴ и C⁷ образующийся оптически активный центр алюмината **39** имеет *R*-, а лактола **36a** – *S*-конфигурацию.

Образование смеси лактола **36a** и оксиальдегида **36b** можно объяснить превращениями на стадии разложения алюминиевого производного **39**. Продукт гидролиза **40** по связям C–Al имеет гораздо меньшие размеры, по сравнению с алюми-

Схема 6

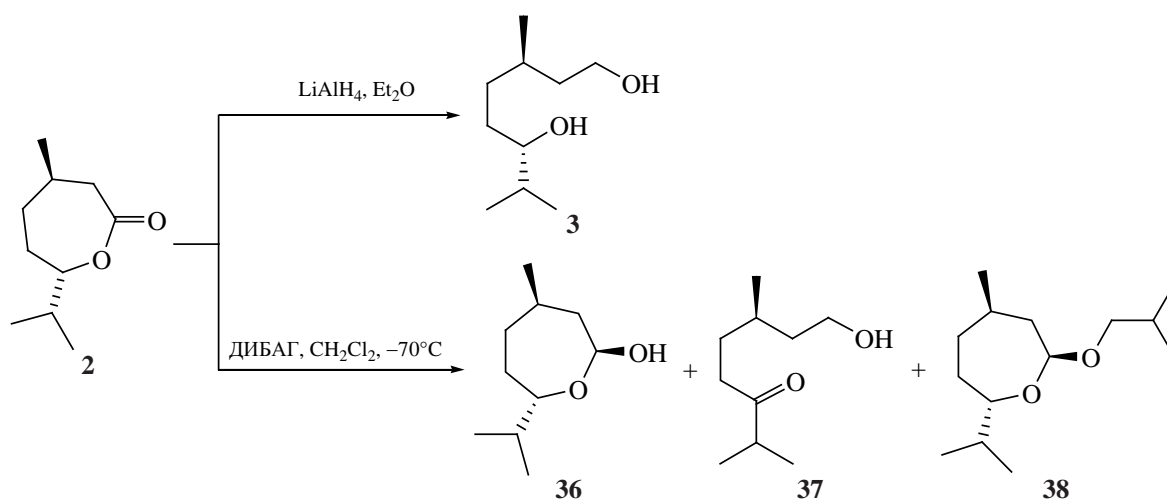
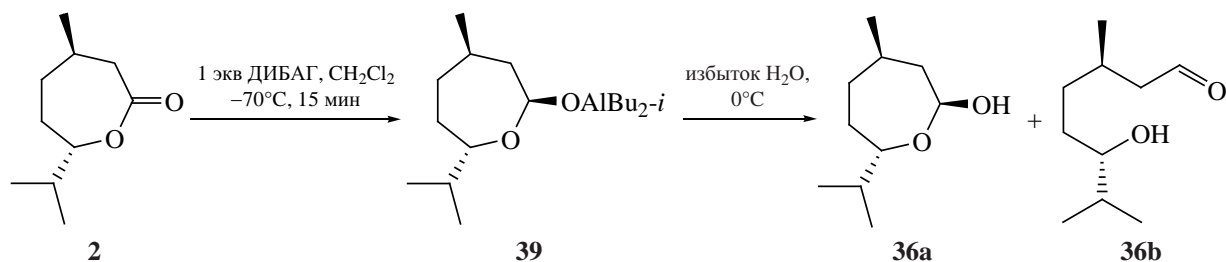


Схема 7



том **39**, и роль группы $-\text{Al}(\text{OH})_2$ как стереонаправляющей заметно уменьшена. Поэтому молекула воды может атаковать атом C^2 равновероятно с обеих сторон связи $\text{C}-\text{OAl}(\text{OH})_2$. В результате образуются стабильный *S*-лактол **36a** и оксиальдегид **36b**, вероятно, образующийся при раскрытии нестабильного *R*-эпимера лактола (схема 8).

Поскольку при обработке (–)-ментолактона **2** эквимолярным количеством ДИБАГ образуется единственный эпимер алюмината **39**, нами предложен метод синтеза [29] оптически чистых *O*-алкилпроизводных ментолактола **38**, **41–43**, основанный на низкотемпературной (-70°C) обработке алюмината **39** абсолютными спиртами (MeOH, EtOH, *i*-BuOH, *i*-AmOH), насыщенными газообразным HCl (схема 9).

Образовавшиеся ацетали **38**, **41–43** являются оптически чистыми. Поскольку в ходе реакции связь C^2-O не затрагивается, *O*-алкильный заместитель (как и в алюминате **39**) занимает экваториальное положение, и образующийся эпимер имеет *S*-конфигурацию. Алкилирование алкоголята **39** идет по схеме 10.

Мы предположили, что и изомерный ментолактону **2** карвоментолактон **44** будет вести себя в аналогичных условиях подобным образом. Установлено [30], что карвоментолактол **45a** и гидроксиальдегид **45b** предпочтительно образу-

ются при добавлении эквимолярного количества ДИБАГ к карвоментолактону **44** в режиме титрования и при быстром разложении образующегося алюмината **46** большим избытком воды (схема 11).

Так как ментолактол **36a** является циклической формой гидроксиальдегида **36b**, было изучено их олефинирование различными *n*-алкилидентрифенилфосфоранами, причем в реакцию Виттига вовлекали как заранее полученный ментолактол **36a** и гидроксиальдегид **36b**, так и алюминат **39** [31].

При взаимодействии с *n*- C_2-C_6 - и C_{16} -трифенилфосфоранами реакция протекала стандартно с образованием соответствующих непредельных спиртов **47–52** (схема 12), которые могут быть использованы в синтезе биологически активных веществ, в частности феромонов насекомых и ювеноидов [19, 32, 33].

Метилидентрифенилфосфоран ($\text{CH}_2=\text{PPh}_3$), синтезированный из MePPh_3I с помощью *n*-BuLi, в реакции олефинирования по Виттигу с лактолом **36** и его алюминатом **39** оказался инертным: образования (3*S*,6*R*)-2,6-диметилнон-8-ен-3-ола (**53**) не наблюдалось, что было необычным [34]. Из литературы [35] известно, что соли Li, образующиеся при депротонировании алкилтрифенилфосфонийгалогенидов, снижают активность фосфоранов, кроме того, метилидентрифенилфосфоран сам по себе является малоактивным. Для исклю-

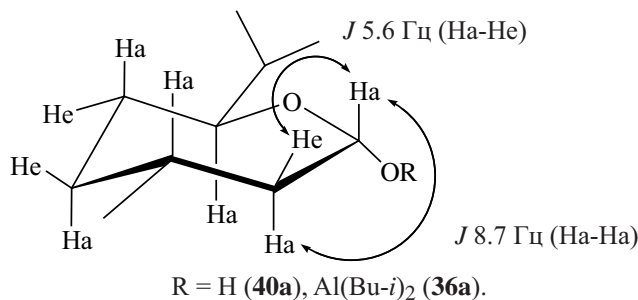


Рис. 5. Спектральные характеристики ЯМР ^{13}C и ^1H лактола **36a**

Схема 8

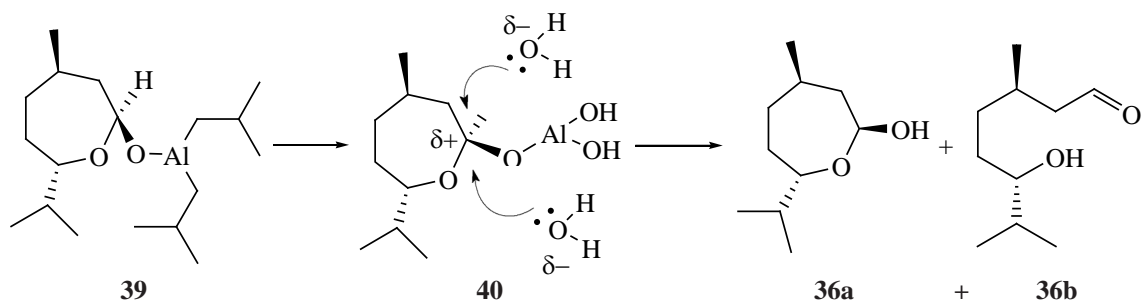


Схема 9

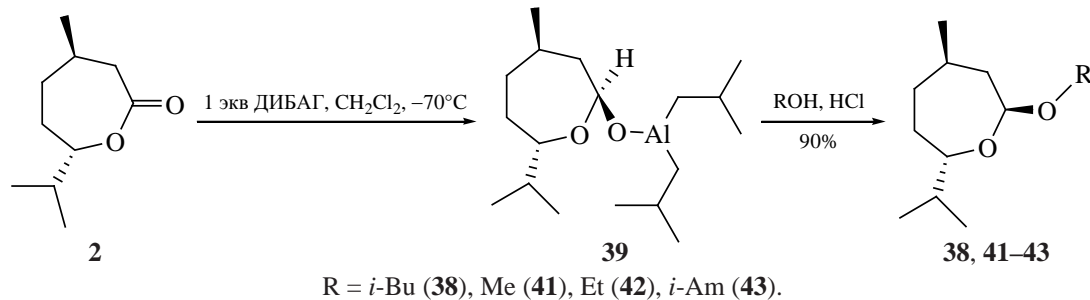
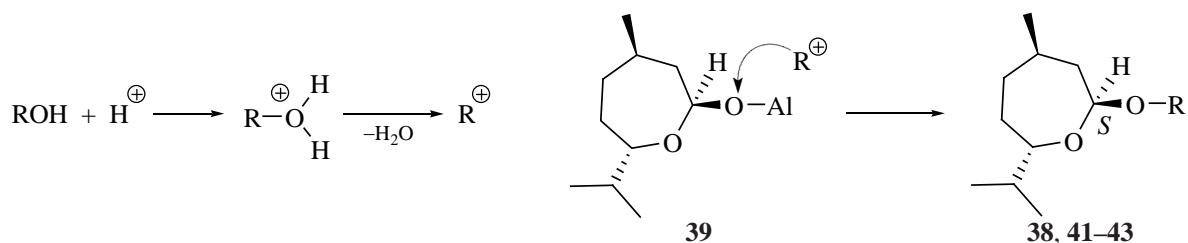


Схема 10



чения влияния иона Li⁺ осуществлена попытка олефинирования соединений **36** и **39** CH₂=PPh₃, полученным с помощью NaN(SiMe₃)₂. Но и при этом продукт олефинирования **53** не был обнаружен (схема 13).

Установлено, что при взаимодействии CH₂=PPh₃ с алюминатом **39** образуются продукты полного восстановления и изомеризации лактола **36** – диол **3** и гидроксикетон **37** соответственно в соотношении 3:1 (схема 14).

Из этих экспериментов следовало, что метилдентрифенилфосфоран может выступать в роли как восстановителя, так и способствовать перегруппировке. Однако оставалось невыясненным влияние еще одного компонента реакции – алюминийорганического соединения **39**. Для исключения его воздействия CH₂=PPh₃ вовлечен во взаимодействие с заранее полученным ментолактолом **36**. При этом образовался единственный продукт восстановления – диол **3** (схема 15).

Схема 11

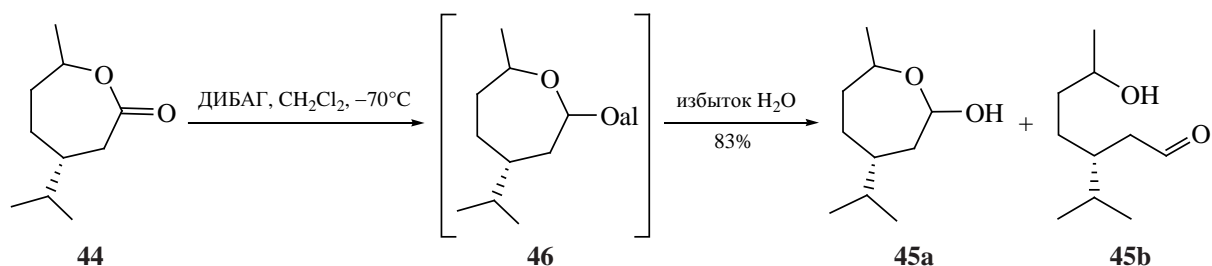


Схема 12

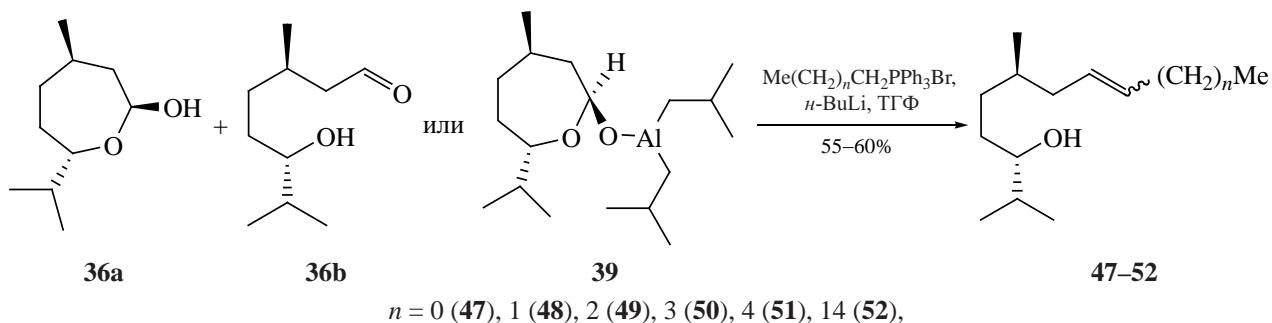
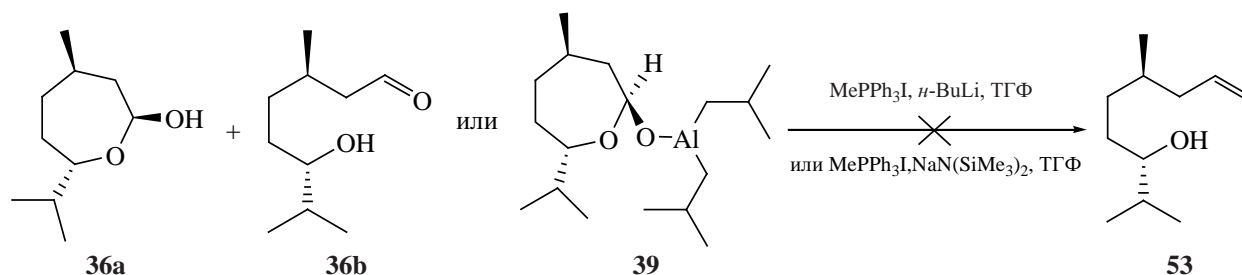


Схема 13



Нами предлагается схема восстановления ментолактола **36** (схема 16) под действием $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$, который выступает в качестве гидридного реагента.

Следовательно, в описанных превращениях $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ выступает только как восстанавливающий агент, что является крайне редким и интересным случаем и не противоречит известным фактам, что илиды фосфора могут окисляться (O_2 , периодаты и др.), выступая в качестве восстановителей [36]. Продукт перегруппировки ментолакто-

ла **36** – оксикетон **37**, вероятно, образуется в присутствии алюминиевого алколята по механизму Меервейна–Понндорфа–Верлея [37].

Нами также обнаружено [38], что реакция $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ с алуминатом карвоментолактола **46** протекает аналогично: образуется смесь (3:1) первично-вторичного диола **54** и гидроксикетона **55** (схема 17).

В то же время в реакции со смесью карвоментолактола **45a** и гидроксиальдегида **45b** (со

Схема 14

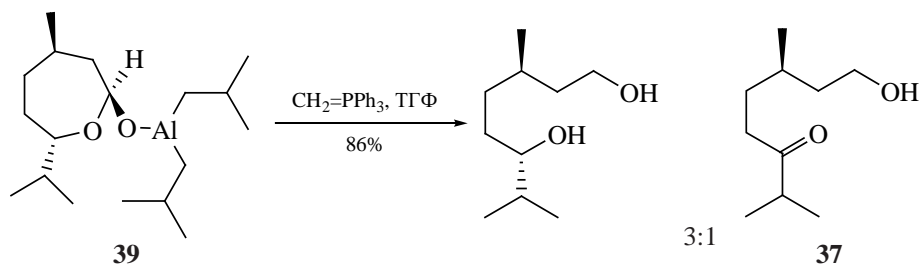
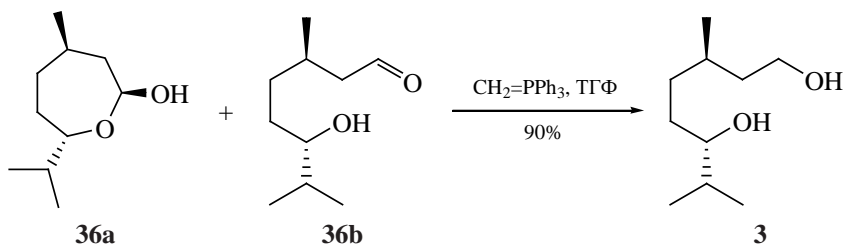
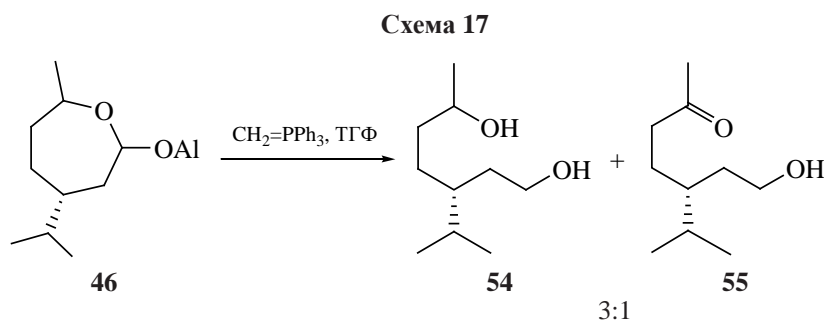
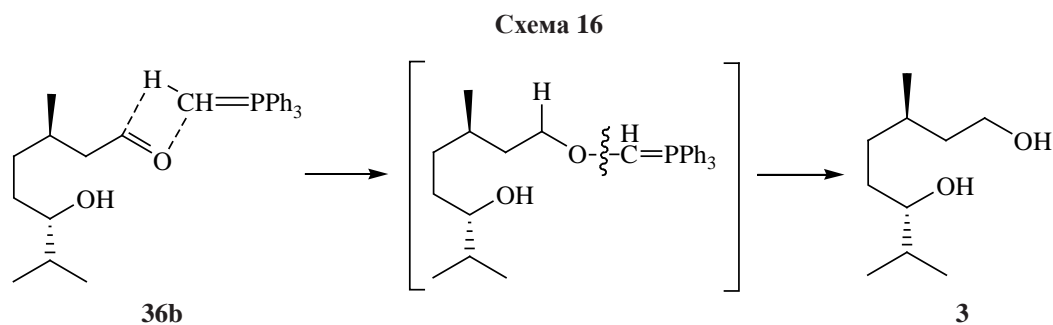


Схема 15





значительным преобладанием последнего) метилидентрифенилфосфоран является не только восстанавливающим до диола **54** (выход 37%), но и олефинирующим до непредельного спирта **56** (выход 13%) реагентом при суммарной конверсии субстрата 50% (схема 18).

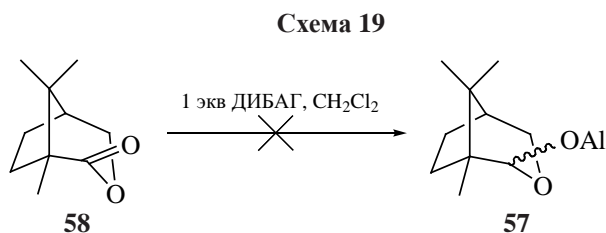
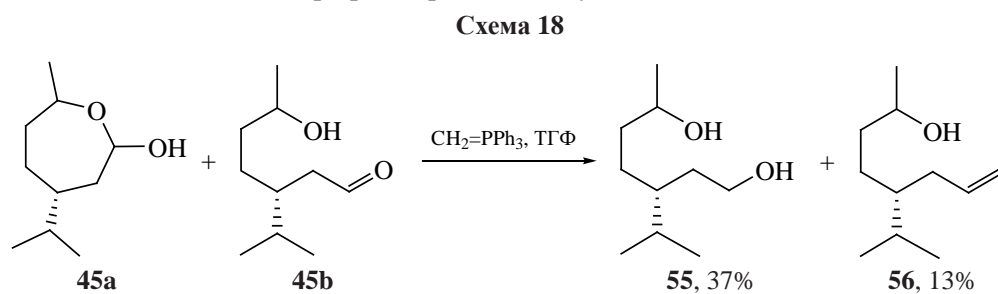
Попытки получения алюмината лактола **57** из α -камфолида **58** действием одного экв ДИБАГ в хлористом метиле с последующей обработкой метилидентрифенилфосфораном не увенчались успехом: практически количественно возвратился исходный лактон **58** (схема 19).

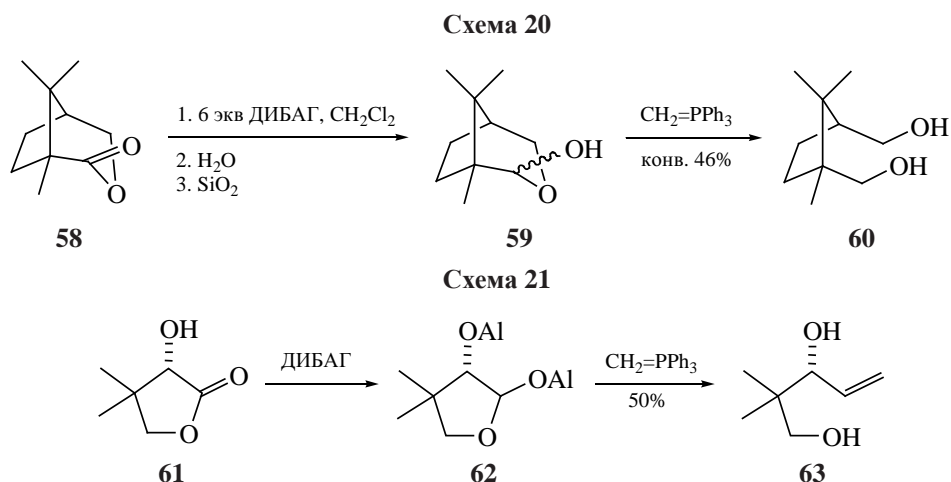
Вовлечение в реакцию заранее полученного камфолактола **59** с метилидентрифенилфос-

фораном привело к диолу **60** с конверсией 46% (схема 20).

Отмечаем, что при использовании стерически затрудненного пятичленного пантолактола **61** в виде диалюмината **62** метилидентрифенилфосфоран выступает только как олефинирующий агент до непредельного спирта **63** (схема 21).

Таким образом, нами продемонстрировано, что метилидентрифенилфосфоран в реакциях с рядом 7-членных лактолов, таких как (-)-ментолактол **36**, карвоментолактол **45**, 1,8,8-триметил-3-оксабицикло[3.2.1]октан-2-ол (**59**), и их алюминатов **39** и **46** может выступать как восстановитель до соответствующих диолов **3**, **54** и **60**.





3.2. ПРИМЕНЕНИЕ 2-ОКСЕПАНОЛОВ В СИНТЕЗЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ

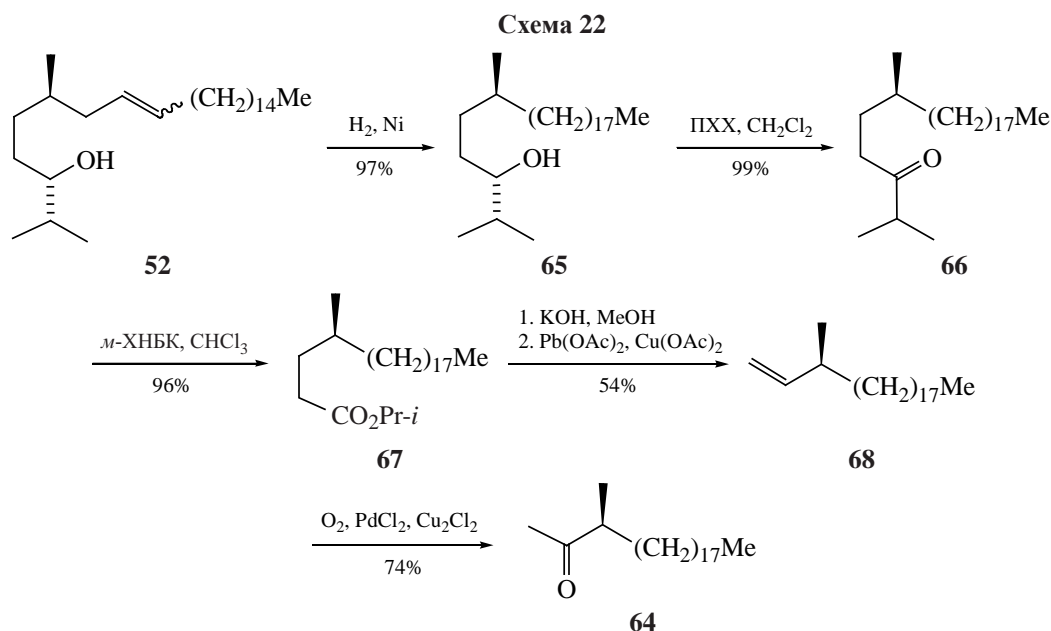
Рыжий таракан является основным из бытовых вредителей, так как всеяден: питается как остатками человеческой пищи, так и в случае её отсутствия бумагой, тканями, кожей обуви или книжных переплётов, мылом и т.д. Тараканы, имея контакт как с отбросами, скопившимся в щелях мусором, так и со свежими продуктами питания человека, могут становиться причиной распространения различных заболеваний, в особенности гастроэнтерита, диареи, дизентерии и т.д. Большое количество разрушающихся хитиновых покровов, оставляемых тараканами при линьках, в некоторых случаях приводит к возникновению у людей аллергических реакций.

Половым феромоном рыжего таракана-прусака *Blattella germanica* L. является 3*S*,11*S*-диметилнонакозан-2-он, а (*S*)-(+)-3-метилгенэйкозан-2-он (**64**) – его действующий оптически активный аналог. Известные методы синтеза соединения **64** [39] исходят из (*S*)-2-метил-4-пентеновой кислоты и (*S*)-(+)-дигидромирцена, причем оптическая чистота целевого кетона **64** не превышает 70%.

Нами осуществлен [40] синтез оптически чистого аттрактанта **64**, исходя из продукта олефинирования по Виттигу алюмината ментолактола **36** – (*Z*)-непредельного спирта **52** (содержание основного стереоизомера 78%, по данным капиллярной ГЖХ). Непредельный спирт **52** превращен каталитическим гидрированием в его насыщен-

ный аналог **65**. При создании структуры целевого α -метилкетона **64** (*S*)-конфигурации использована цепь протекающих без затрагивания C^6 асимметрического центра превращений: последовательное окисление хлорхроматом пиридиния в кетон **66**, а затем – по региоспецифичной (по данным капиллярной ГЖХ) реакции Байера–Виллигера в изопропиловый эфир **67**, окислительное декарбонилирование соответствующей кислоты и трансформация образующегося терминального алкена **68** по Ваккеру–Цудзи молекулярным кислородом в присутствии палладиевого катализатора (схема 22).

Наиболее опасным вредителем для хвойных деревьев можно назвать сосновых пилильщиков родов *Diprion* и *Neodiprion* – насекомых, которые могут нанести колоссальный вред хвойным растениям и даже погубить их. Если нападение пилильщика соснового произошло на молодую сосну, она неизбежно погибнет в течение 3–4 лет, а из-за ослабления растения оно становится легкой добычей других вредителей и подвержено множеству заболеваний. Наиболее предпочтительным аттрактантом для многих видов хвойных пилильщиков родов *Diprion* и *Neodiprion* является 2*S*-ацетокси-3*S*,7*S*-диметилпентадекан [(*S,S,S*)-диприонилацетат] (**69**). Все существующие схемы синтеза оптически чистого соединения **69** основываются на конвергентном подходе [39]. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что наиболее оптимальными являются методы синтеза на основе 2 пар хиральных синтонов **70** и **71** или **72** и **73** (схема 23). Ранее в качестве исходного субстрата для получения оптически чистых структур-



ных блоков **71** и **73** использовали дорогой и мало-доступный (*R*)-пулегон.

Нами разработаны 2 подхода [41, 42] к синтезу 1-бром-3*S*-метилундекана (**71**) и 1-бром-4*S*-метил-додекана (**73**) в виде единственных энантиомеров из относительно дешевого хирального сырья – *l*-ментола (**1**) после превращения его в ментолактон **2**. Трансформация последнего в целевые бромиды **71** и **73** проведена через общий промежуточный 2,6*S*-диметилтетрадекан-3-он (**74**).

Первый подход к кетону **74** предусматривает окисление ранее полученного гидроксикетала **29** в соответствующий альдегид **75**, который затем олефинировали по Виттигу с образованием (*Z*)-олефина **76** с выходом 86% (содержание

основного стереоизомера 78%, по данным ГЖХ и ЯМР). Образующийся непредельный кеталь **76** подвергали каталитическому гидрированию и последующей кислотной обработке с выходом на 2,6*S*-диметилтетрадекан-3-он (**74**) (схема 24).

Другой подход состоял в низкотемпературном восстановлении лактона **2** с использованием ДИБАГ и олефинировании *n*-гексилдентрифенилфосфораном промежуточного алюмината лактола **39**, сопровождающемся частичным восстановлением ментолактона **2** в диол **3**, что снижало выход целевого непредельного спирта **51** до 58%. Гидрирование полученного (*Z*)-алкенола **51** (содержание основного стереоизомера 75%, по данным ГЖХ и ЯМР) привело к предельному спир-

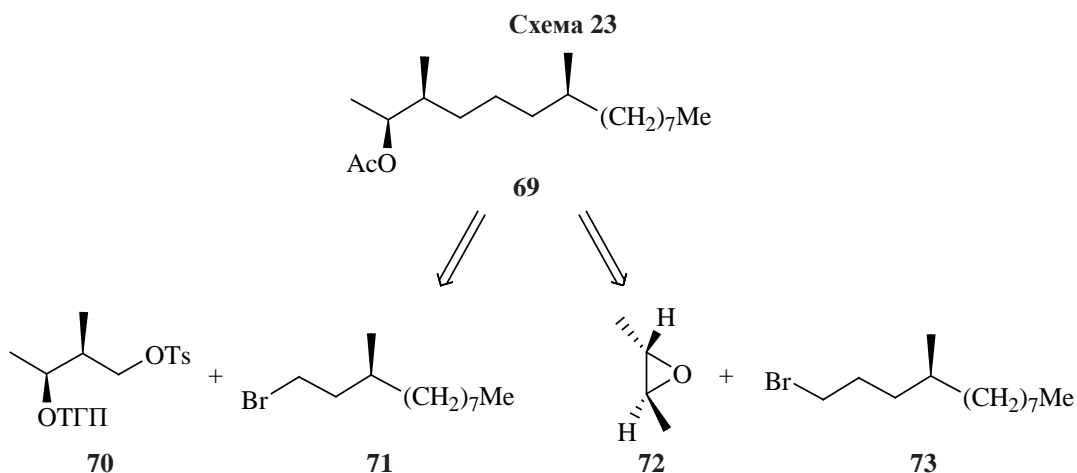
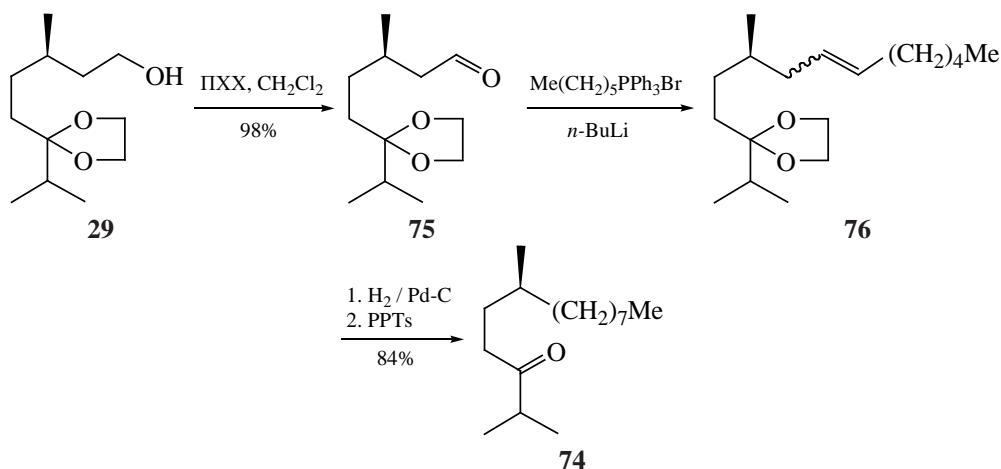


Схема 24



ту **77**, окисленному по Кори в изопропилкетон **74** (схема 25).

При дальнейшем построении углеродного скелета ключевых соединений **71** и **73** использовано региоспецифичное окисление кетона **74** по Байеру–Виллигеру в изопропиловый эфир **78**. Омыление последнего до кислоты **79** и вовлечение её в реакцию Хундиккера позволяют получить ключевое соединение **71**. Другой бромид **73** синтезирован через промежуточный спирт **80** – продукт гидридного восстановления сложного эфира **78**. Полученные хиральные синтоны **71** и **73** были использованы для введения асимметрического C^7 центра в молекулу *S,S,S*-**69** (схема 26) согласно [39].

Персиковый листовой минер *Lyonetia clerckella* L., повреждая листья яблонь, персиков и других

плодовых деревьев, является злостным вредителем садов. Его личинки выгрызают в тканях растения (под эпидермисом) полоски – мины. При этом уменьшается ассимиляционная площадь листа или стебля, растения ослабевают и могут погибнуть.

Половой феромон персикового листового минера идентифицирован как 14*S*-метил-1-октадецен (**81**). Ранее его получали [39] из дигидромирцена (*ee* ~ 50%), метилового эфира 3-гидрокси-2*R*-метилпропановой кислоты – продукта микробиологического окисления изомазляной кислоты штаммами дрожжей *Candida rugosa*, *R*-(+)-пулегона (*ee* 100%) и доступного из *L*-ментола (*R*)-4-ментенона.

Олефинированием [32] ментолактола **2** этилдицентрифенилфосфораном получен непредельный спирт – 2,6*R*-диметилдец-8-ен-3*S*-ол (**47**), его последовательное гидрирование до предельного

Схема 25

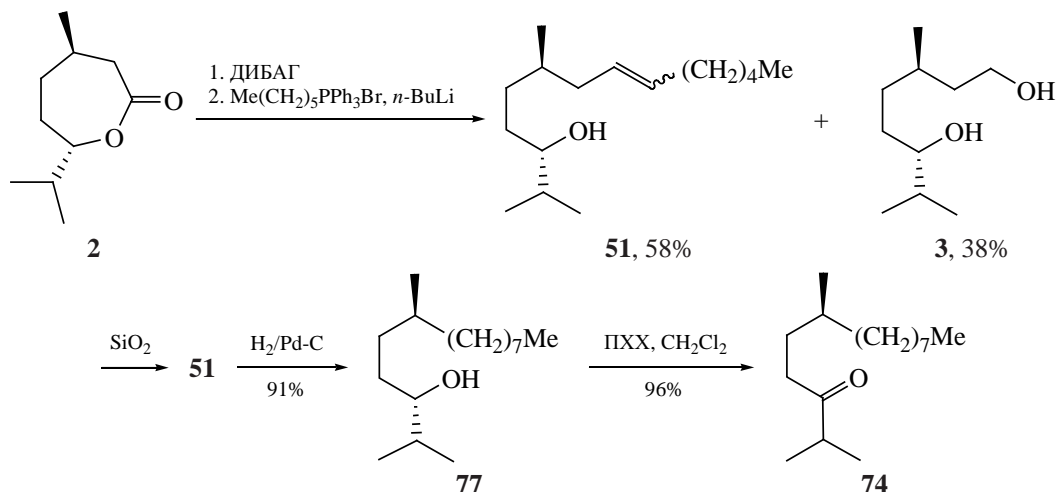
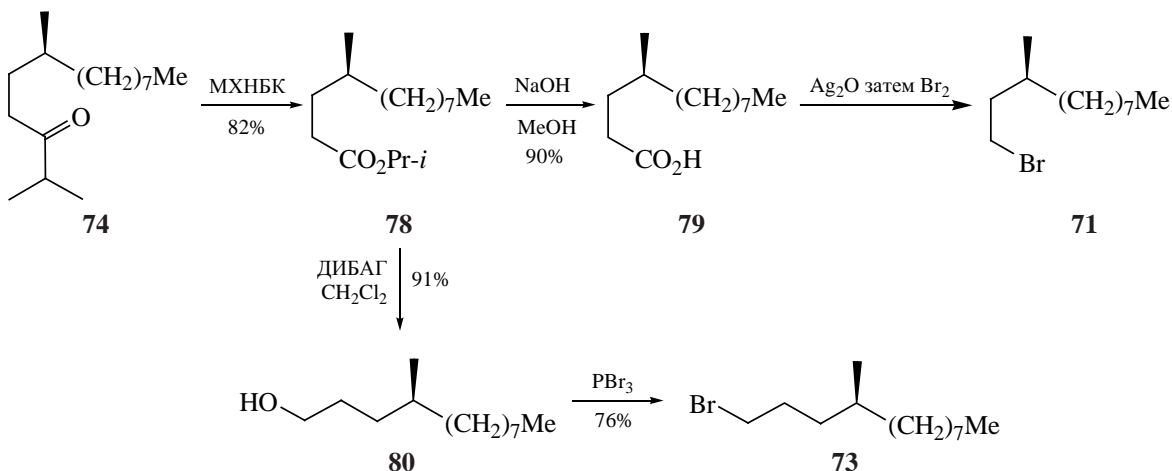


Схема 26



спирта **82**, окисление по Кори и вовлечение образующегося кетона **83** в реакцию Байера–Виллигера привели к изопропил-4*S*-метилоктаноату (**84**). Щелочным гидролизом последний переведен в соответствующую кислоту **85**, вовлеченную в реакцию Хундикера с выходом на 1-бром-3*S*-метилгептан **86**. Реакция кросс-сочетания соединения **86** с 10-ундецен-1-илмагнийбромидом при катализировании системой CuI–2,2'-бипиридил завершила синтез 14*S*-метилоктадец-1-ена (**81**) (схема 27).

3.3. СИНТЕЗ 8-ГИДРОКСИ-2,6*R*-ДИМЕТИЛОКТАН-3-ОНА

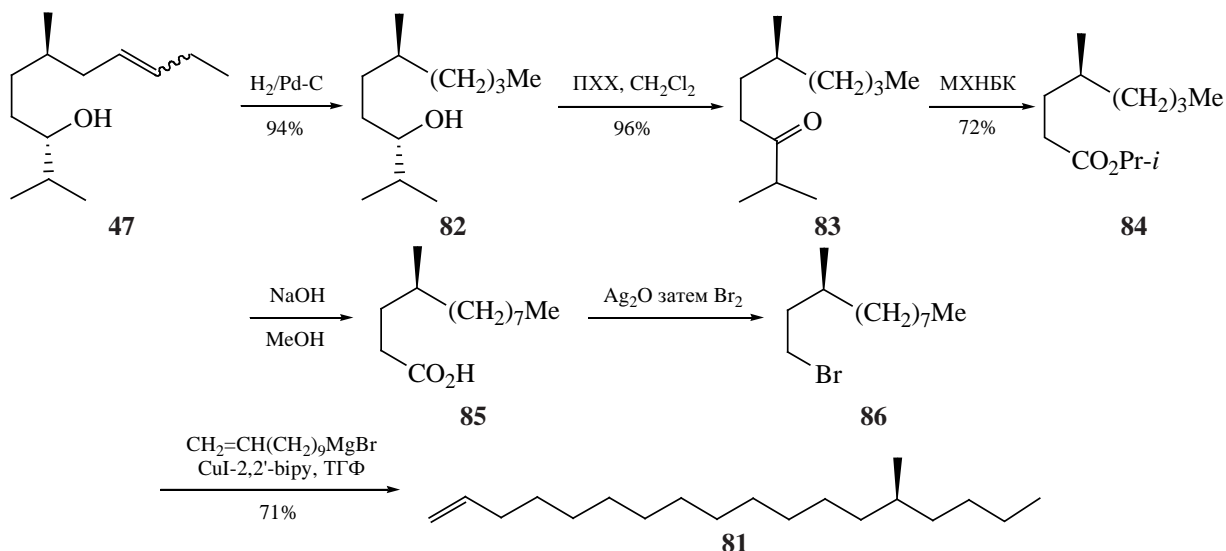
Низкотемпературное (–70°C) разложение алюмината ментолактола **39** небольшим количеством воды и выдерживание этой смеси при –60°C в те-

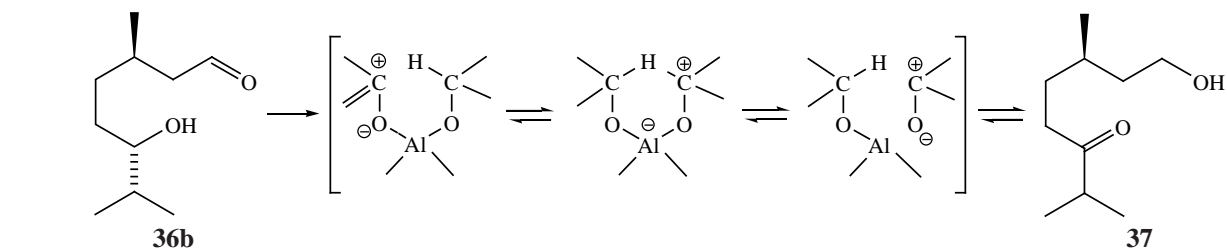
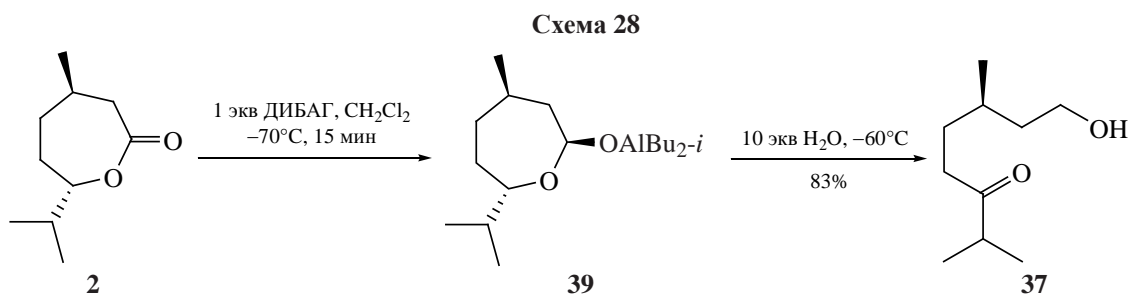
чение 1 ч преимущественно приводит к продукту перегруппировки – гидроксикетону **37** (схема 28) [27].

По-видимому, изомеризация промотируется алюмоксанами, возникающими при неполном разложении алюмината ментолактола **39**. Вероятный механизм реакции подобен механизму Меервейна–Понндорфа–Верлея [37], так как при разложении алюминиевого производного ментолактола **39** щелочным раствором метанола, исключая образование алюмооксидов, оксикетон **37** не обнаружен (схема 29).

Низкотемпературное (–70°C) разложение алюмината карвоментолактола **46** небольшим количеством воды и выдерживание этой смеси в течение

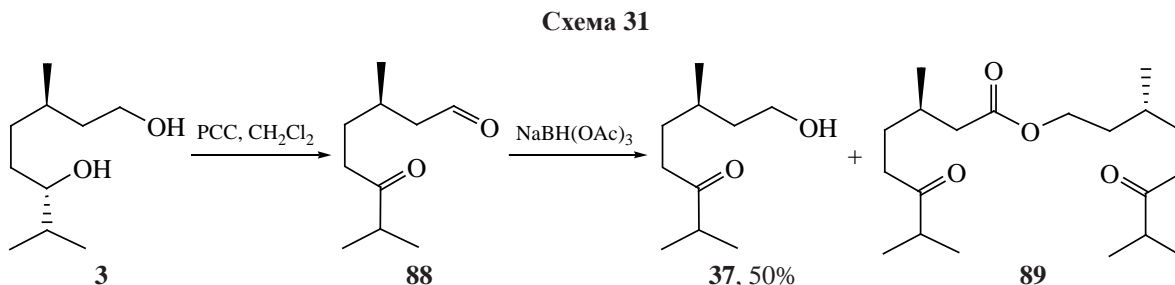
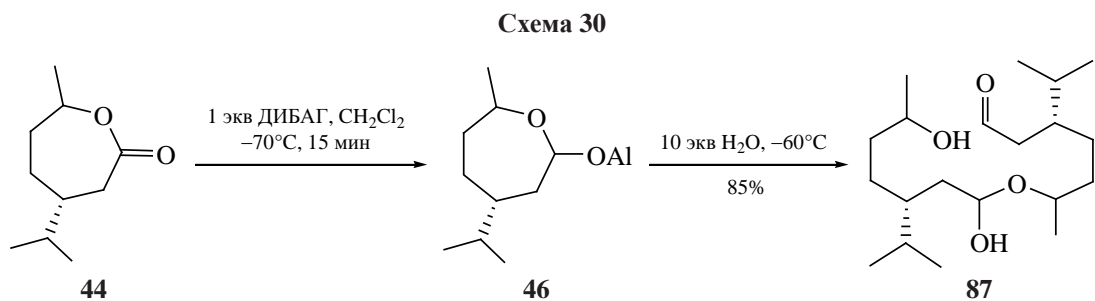
Схема 27

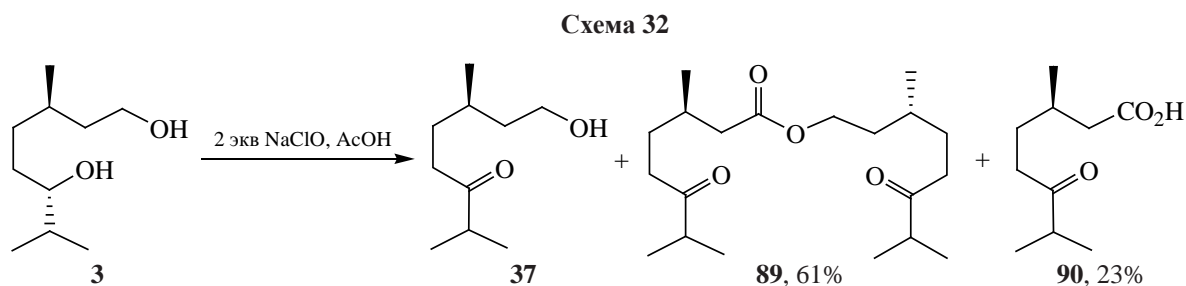




присутствии кетогруппы [44, 45], приводит к целевому продукту **37** с выходом лишь 50%. Низкий выход объясняется образованием значительных количеств (до 50% по данным ГЖХ) дикетоэфира **89** – продукта диспропорционирования по Тищенко кетоальдегида **88** (схема 31).

Использование в реакции другого окислителя – системы гипохлорит натрия– AcOH , широко применяемой для окисления вторичных спиртовых групп в присутствии первичных спиртовых групп, по описанной ранее методике [46] при соотношении реагентов диола **3** и NaClO 1:2.1 также осложняется образованием значительных коли-





ществ побочных продуктов: 61% того же дикето-эфира **89** и 23% кетокислоты **90** – продукта перекисления альдегида **88** (схема 32).

Наилучший результат достигнут при проведении процесса в режиме титрования (очень медленное прибавление окислителя) при эквимолярном количестве реагентов, что позволяет получить гидроксикетон **37** с выходом 87% без посторонних примесей (схема 33).

3.4. ПРИМЕНЕНИЕ 8-ГИДРОКСИ-2,6R-ДИМЕТИЛОКТАН-3-ОНА В СИНТЕЗЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ

Полученный при восстановлении метолактона **2** гидроксикетон **37** послужил в качестве исходного соединения для синтеза изопропилового эфира 4*R*-метил-6-йодгексановой кислоты (**91**) – функционального аналога метилового эфира 4*R*-метил-6-бромгексановой кислоты, доступного из *R*-(+)-пулегона и применяемого в синтезе биологически активных соединений, используемых в медицине, агрохимии, а также в парфюмерных

материалах и жидких кристаллах [47]. Кроме того, метиловый эфир 4*R*-метил-6-бромгексановой кислоты использовали [39] в синтезе 1-ацетокси-10*R*-метилдодекана, 3*S*,11*S*-диметилноакозан-2-она и 2*S*-ацетокси-3*S*,7*S*-диметилпентадекана – половых феромонов малой чайной листовертки, таракана-пруссак и сосновых пилильщиков соответственно.

Хемоселективное превращение оксикетона **37** в целевой йодэфир **91** включало защиту гидроксильной группы, окисление по Байеру–Виллигеру промежуточного тозилкоксикетона **92** и замену *para*-толуолсульфонатной группы в полученном диэфире **93** на йодидную (схема 34).

Остробрюхие муравьи родов *Crematogaster* и *Myrmica* относятся к подсемейству *Myrmicinae* и занимают промежуточное положение между муравьями и термитами. Они приносят огромный вред деревьям, поедая древесину, разводя тлей, ограждают дерево-хозяина от других насекомых-опылителей, прекращают плодоношение. В состав секрета мандибулярных желез различных видов муравьев рода *Myrmica* входит 6*S*-метилоктан-3-

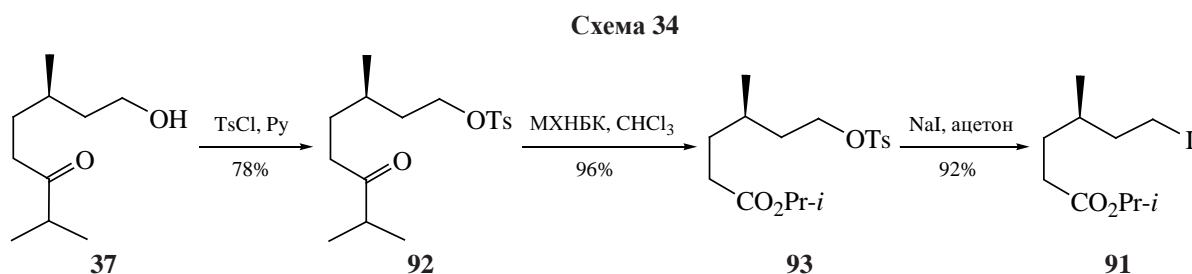
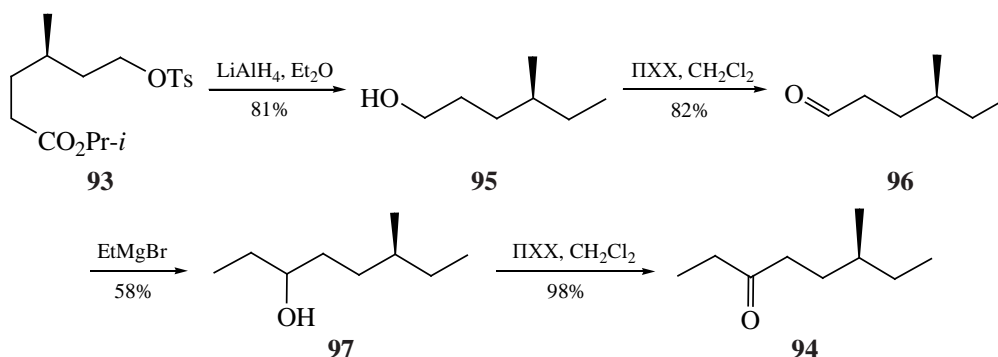


Схема 35



он (**94**), который проявляет активность феромона тревоги. Ранее соединение **94** получали [39] из этил-3*S*-гидроксибутианоата (*ee* 99%) – продукта восстановления ацетоуксусного эфира пекарскими дрожжами, *R*-пулегона, 2*S*-метилбутилбромида и диэтилмалоната.

Нами [32] для получения 6*S*-метилоктан-3-она (**94**) тозилоксиэфир **93** гидридным восстановлением, протекающим по обеим сложноэфирным группам, переведен в 4*S*-метилгексан-1-ол (**95**), далее окисленный по Кори. Вовлечение образующегося альдегида **96** в реакцию Гриньяра с этилмагнийбромидом позволило получить 6*S*-метилоктан-3*RS*-ол (**97**), окисление которого завершает синтез целевого феромона **94** (схема 35).

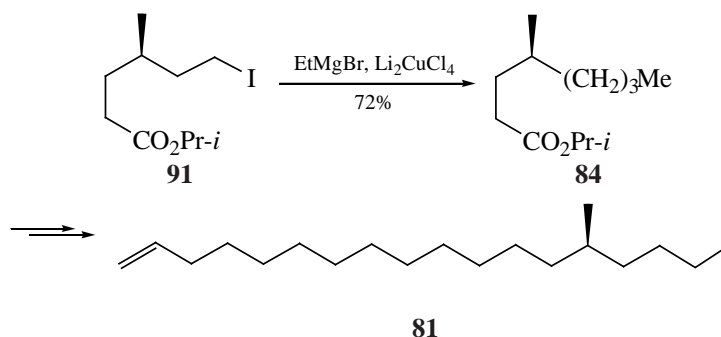
Для осуществления синтеза полового феромона персикового листового минера – 14*S*-метил-1-октадецена (**81**) – нами [32] использовано катализируемое Li_2CuCl_4 кросс-сочетание йодида **91** с этилмагнийбромидом при -10°C , протекающее лишь по галогенидной функции и приводящее к изопропил-4*S*-метилоктаноату (**84**). Дальнейшие превращения последнего идентичны описанным выше (схема 36).

Реакция катализируемого Li_2CuCl_4 кросс-сочетания йодида **91** с *n*-гексилмагнийбромидом привела к изопропиловому эфиру 4*S*-метилдодекановой кислоты (**78**) – промежуточному продукту в синтезе [32] 1-бром-3*S*-метилундекана (**71**) и 1-бром-4*S*-метилдодекана (**73**) (схема 37).

Выделенный из дерева *Ocotea caparrapi*, произрастающего в Колумбии, сесквитерпеноид 3,7*R*,11-триметилдодека-2*E*,4*E*,10-триен [(+)-капarrатриен, **98a**], обладающий биологической, в том числе противолейкемической активностью, ранее получали в рацемической и оптически активной формах с использованием в качестве субстратов (\pm)- и (+)-цитронеллалей **98** и тиглинового альдегида **99**. На ключевых стадиях формирования (2*E*,4*E*)-диенового фрагмента целевого капarrатриена **98a** чаще всего использовали различные варианты реакции Виттига, при этом углеродный остов тиглинового альдегида **99** внедряли после превращения его через стадии соответствующего спирта, бромида и фосфониевой соли в аллильный трифенилфосфоран.

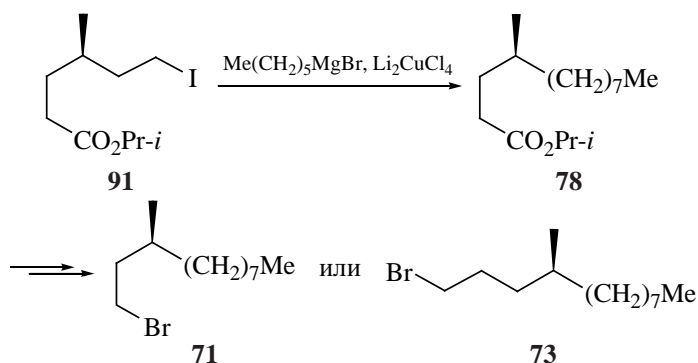
Нами разработан [48] новый метод синтеза аналога (+)-капarrатриена – 3,7*R*,11-триметилдодека-

Схема 36



81

Схема 37



2*E*,4,10-триена (**98**), базирующийся на реакции олефинирования по Виттигу, причем в качестве карбонильной компоненты выступает исходный сопряженный альдегид **99**, а необходимый ирид образуется из трифенилфосфониевой соли **100** (*R*)-(-)-цитронеллилбромида **101** при действии на нее *n*-бутиллития. В свою очередь оптически чистый бромид **101** получен в результате хемо- и региоселективных превращений кетоспирта **37**, включающих региоспецифичное окисление по Байеру–Виллигеру тетрагидропиранильного производного гидроксикетона **102**, одореакторное низкотемпературное (-70°C) гидридное восстановление полученного изопропилового эфира **103**

и олефинирование *in situ* образующегося альдегида изопропилидентрифенилфосфораном, снятие тетрагидропиранильной защиты в соединении **104** с получением (*R*)-(+)-цитронеллола **4**. Целевой капраттриен **98** получен в виде смеси (4:1) соединения 2*E*,4*E*- (**98a**) и 2*E*,4*Z*- (**98b**) стереоизомеров по данным ГЖХ и ЯМР ^1H (схема 38).

3.5. НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЕ (-70°C) ВОССТАНОВЛЕНИЕ 7-ЧЛЕННЫХ ЛАКТОНОВ ДИИЗОБУТИЛАЛЮМИНИЙГИДРИДОМ В ХЛОРИСТОМ МЕТИЛЕНЕ

При действии двукратного и более мольного количества ДИБАГ на ментолактон **2** в хлористом

Схема 38

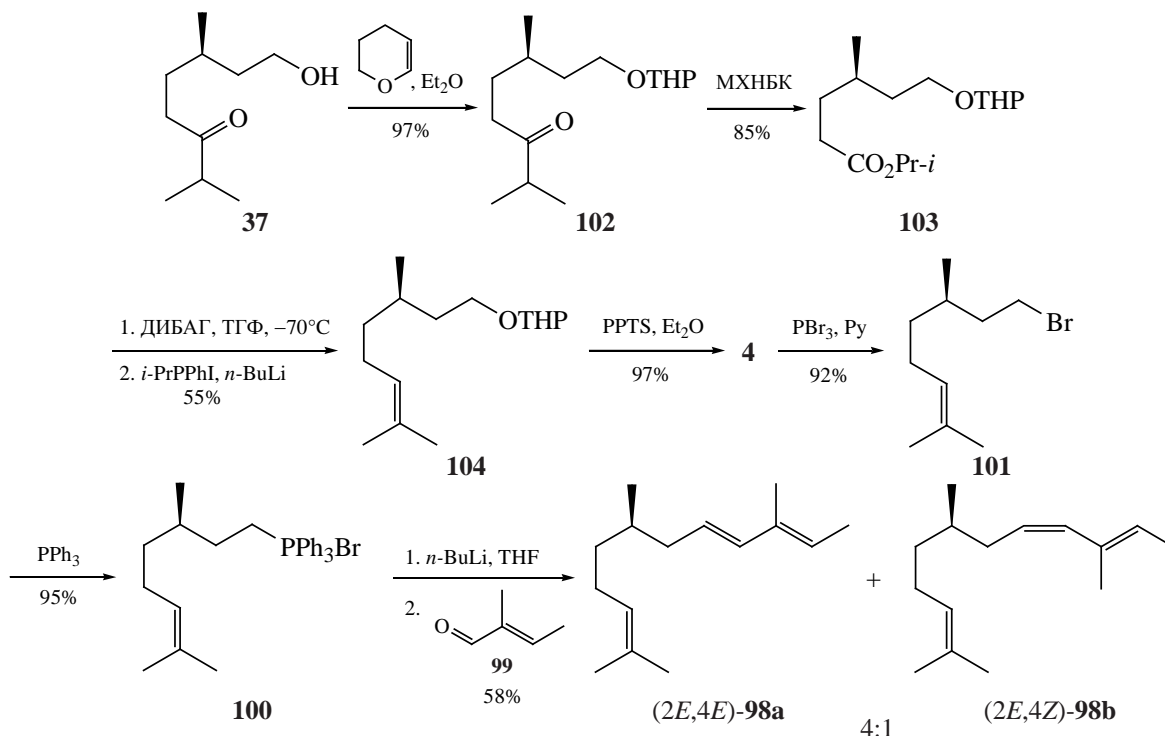


Схема 39

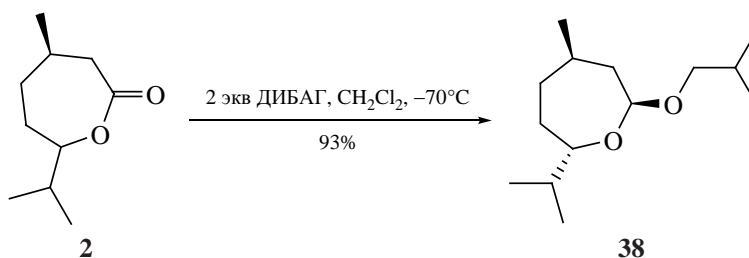
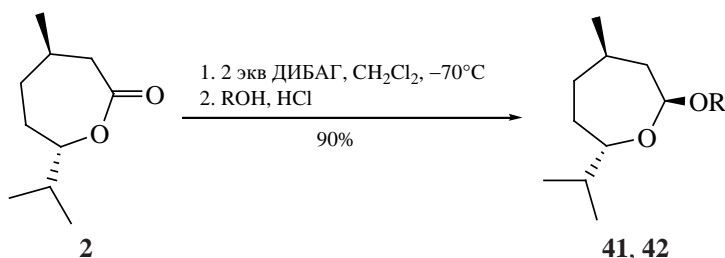


Схема 40



R = Me (**41**), Et (**42**).

метилена и выдерживании реакционной смеси при -70°C в течение 2 ч получается изобутильное производное ментолактола **38** [27]. Образование изобутилового ацетала оксепанона при низкотемпературном (-70°C) восстановлении 7-членного лактона с помощью ДИБАГ в хлористом метилена является новым методом синтеза в химии алюминийорганических соединений (АОС) (схема 39) [49].

Из литературы известно [50], что ацетали в избытке спирта и в присутствии кислот способны переалкилироваться. Нами это продемонстрировано на примерах получения оптически чистых метилового (**41**) и этилового (**42**) производных ментолактола. Синтез осуществлен последовательной обработкой ментолактона **2** при -70°C двукратным мольным количеством ДИБАГ и соответствующими абсолютными спиртами, насыщенными газобразным HCl (схема 40).

При использовании менее активного изопропилового спирта в вышеописанных условиях образу-

ется смесь (~ 1:1) изопропилового (**105**) и изобутилового (**38**) ацеталей, что доказывает протекание реакции *O*-алкилирования через промежуточное изобутильное производное **38** (схема 41).

Спектральные ЯМР ^1H и ^{13}C характеристики и величины КССВ протонов циклов полных ацеталей **38**, **41**, **42** и **105** практически совпадают с характеристиками и величинами соответствующих атомов C и H лактола **36a**. Аналогично расположению HO-группы в лактоле **36a** *O*-алкильный заместитель в ацеталах имеет экваториальное положение, образующийся оптически активный центр – *S*-конфигурацию. При любых конформационных переходах оксепанового цикла взаимная ориентация и конфигурация 3 оптически активных центров не меняются. При этом близкие ЯМР ^{13}C и ^1H спектральные характеристики свидетельствуют о конформационной однородности соединений **38**, **41**, **42** и **105** и экваториальном положении всех заместителей гетероцикла.

Схема 41

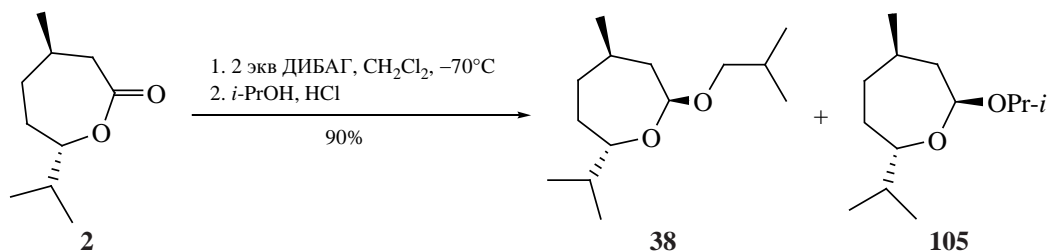


Схема 42

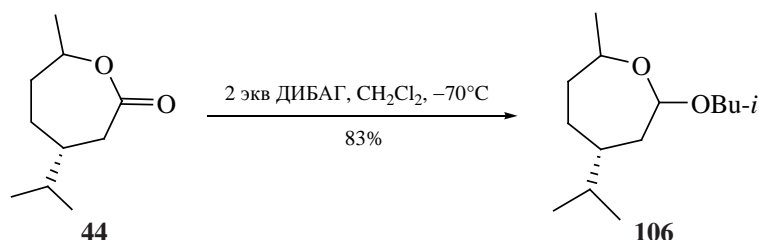
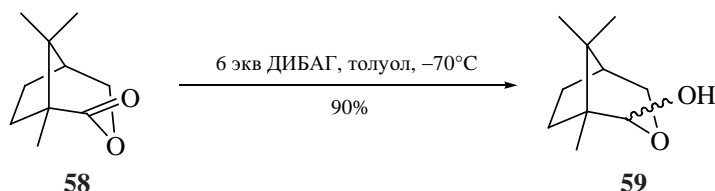


Схема 43



При действии двукратного мольного количества ДИБАГ на карвоментолактон **44** в хлористом метиле и выдерживании реакционной смеси при -70°C в течение 1 ч образуется изобутильное производное карвоментолактола **106** в виде смеси 2 основных диастереомеров в соотношении 7:3 (согласно данным ГЖХ и ЯМР ^1H , по соотношению интенсивности сигналов протонов при атоме C^2 : 4.58 и 4.72 м.д.) (схема 42) [51].

В литературе описано низкотемпературное восстановление α -камфолида **58** в толуоле 6-кратным мольным количеством ДИБАГ, которое протекает с образованием эквимолярной смеси экзо- и эндо-изомеров лактола **59** (схема 43) [52].

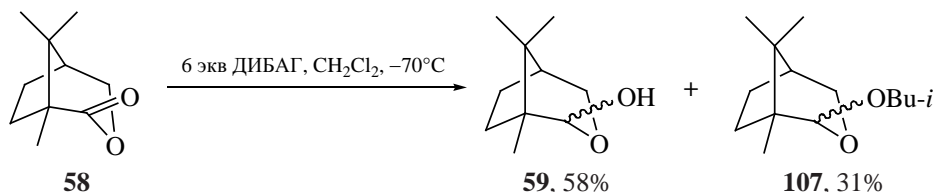
Нами установлено [53], что при восстановлении того же лактона **58** в хлористом метиле тем же количеством ДИБАГ образуются с выходами 58 и 31%, соответственно, лактол **26** и продукт *O*-алкилирования – изобутиловый ацеталь **107** – в виде смеси (2.5:1) стереоизомеров с экваториальным и аксиальным положением гидроксильной и *i*-BuO-групп, что свидетельствует о влиянии хлористого метилена на состав и стереохимию образующихся продуктов **59** и **107** (схема 44).

Для расширения ряда 7-членных лактонов, способных образовывать изобутиловые ацетали, исследованы и другие полученные нами 2-оксепаноны **108–114** в реакциях низкотемпературного (-70°C) восстановления ДИБАГ в хлористом метиле (рис. 6).

С целью изучения влияния асимметрического изопропилсодержащего центра на стереоселективность реакции образования изобутиловых ацеталей низкотемпературной обработке подвергали эпимер (–)-ментолактона **2** – изоментолактон **108** [54]. При его восстановлении образовалась смесь (1.1:1.0, по данным ЯМР ^1H) 2 возможных диастереомеров (2*S*,7*R*-**115** и 2*R*,7*R*-**115**) (схема 45).

Спектральные характеристики мажорного аномера (2*S*,7*R*-**115**) [большая величина КССВ 9.51 Гц ацетального протона (4.37 м.д., д.д.), а также более слабopольный сдвиг атома C^2 (105.66 м.д.)] указывают на экваториальную ориентацию *O*-изобутильной группы. Предположительно в соединении 2*S*,7*R*-**115** в оксепановом кольце 4*R*-метильная группа при атоме C^4 занимает экваториальное положение, так как в

Схема 44



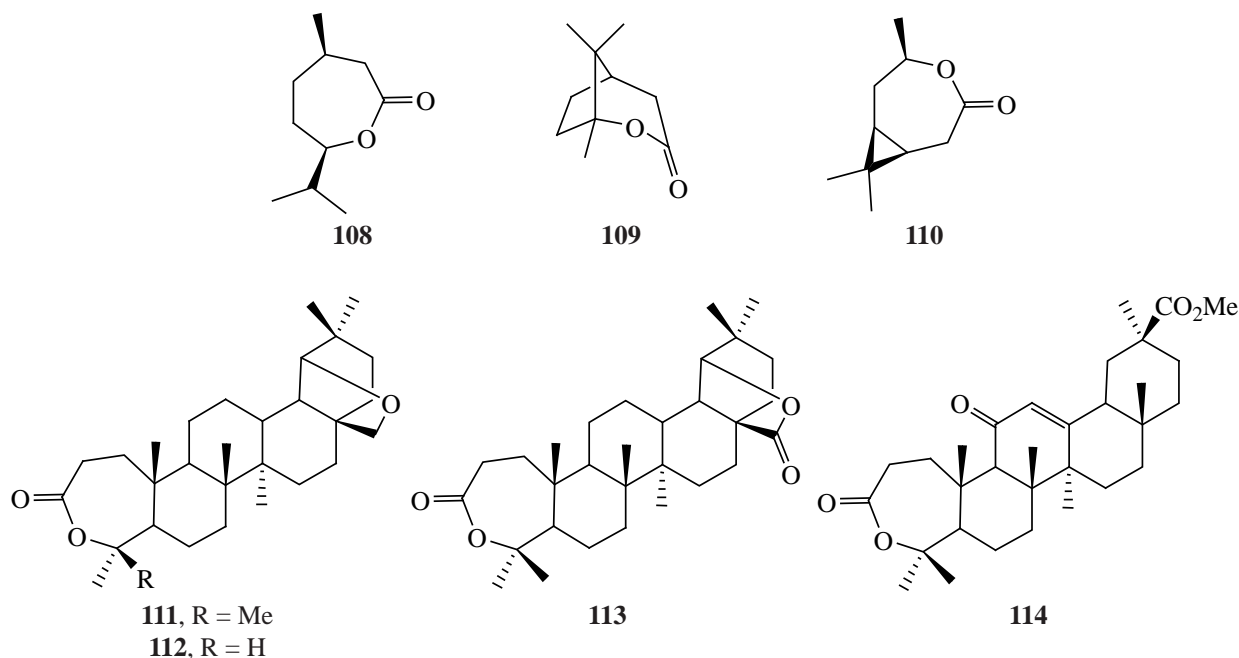
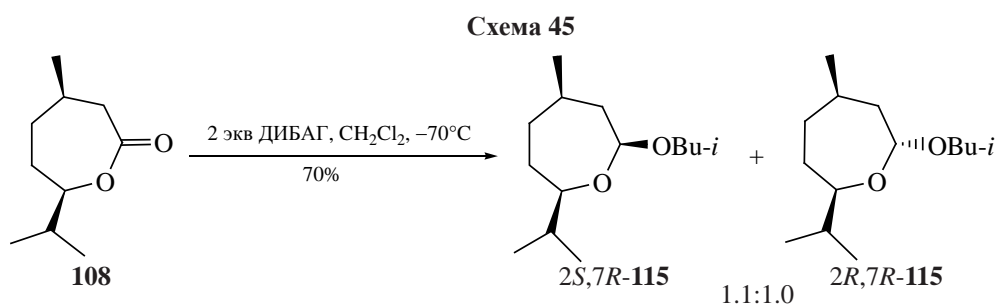


Рис. 6. Структурные формулы лактонов 108–114



углеродном спектре химический сдвиг метильной группы при атоме C⁴ (26.88 м.д.) близок химическому сдвигу (–)-ментолактона **2** (23.92 м.д.), в котором все заместители в кольце имеют экваториальную ориентацию. С учетом этого в соединении 2*S*,7*R*-115 образующийся ацетальный центр имеет *S*-конфигурацию (рис. 7).

Для объяснения образования одного диастереомера изобутилового ацетала **38** в случае (–)-ментолактона (**2**), а из изоментолактона **108** – 2 диастереомеров (2*S*,7*R*-115 и 2*R*,7*R*-115) нами проведен анализ конформаций исходных лактонов. Согласно квантово-химическим расчётам энергии Гиббса методом теории функционала плотности

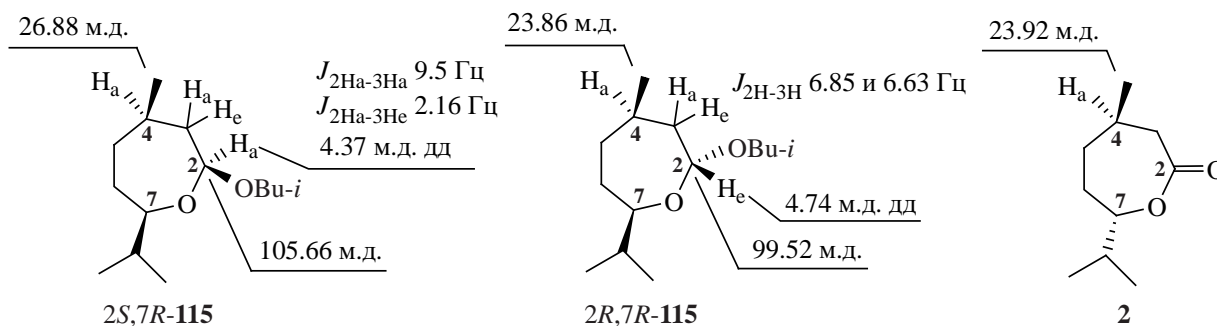
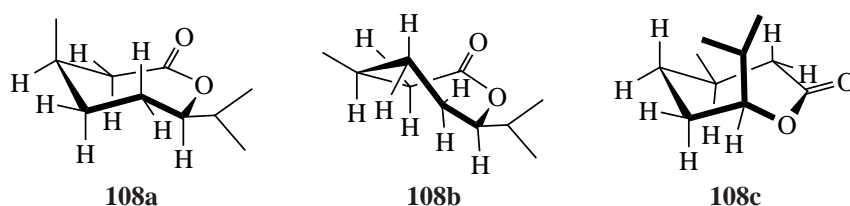


Рис. 7. Спектральные характеристики изобутиловых ацеталей изоментолактола и ментолактона

Рис. 8. Конформации изоментолактона **108a–c**

[M06-2X/6-31+G(d,p)] [55], устойчивость конформаций изоментолактона **108** убывает в ряду **108a** (0.0 кДж/моль) > **108b** (7.4 кДж/моль) > **108c** (8.5 кДж/моль), где в скобках приведена разница в свободной энергии. Из приведенных структур видно, что для изоментолактона **108** характерно наличие 3 конформаций с низким энергетическим барьером перехода. Несмотря на то, что структура **108** обладает гибкостью, наиболее устойчивой является конформация **108a** – кресло с экваториальным положением изопропильной группы и аксиальным положением метильной группы. Близкими к конформации **108a** по энергии являются конформации: **108b** – твист с экваториально расположенными заместителями и **108c** – кресло с аксиальным положением изопропильной группы и экваториальным положением метильной группы (рис. 8).

В случае (–)-ментолактона (**2**) наблюдаются 2 возможные конформации, причем, как по экспериментальным данным, так и согласно квантово-химическим расчётам, наиболее стабильной является кресловидная конформация с экваториальной ориентацией всех заместителей (рис. 9). Данные квантово-химических расчетов указывают на понижение устойчивости конформаций для (–)-ментолактона **2** при переходе от структуры **2a** (0.0 кДж/моль) к структуре **2b** (13.8 кДж/моль).

Таким образом, у (–)-ментолактона **2** устойчивой является одна конформация с экваториальной ориентацией заместителей, и поэтому образование изобутилового ацетала **38** протекает стереоспецифично. Тогда как у изоментолактона **108** устойчивы 3 конформации, поэтому образование изобутилового ацетала **115** менее стереоселективно.

При низкотемпературном восстановлении β-камфолида **109** 2 экв ДИБАГ в хлористом метиле образовалась диастереомерная смесь (1.3:1.0, по данным ЯМР ¹H) лактолов **116** [53]. При увели-

чении количества ДИБАГ до 4 экв удалось зафиксировать изобутилового ацеталь **117** (10%). При использовании 6 экв ДИБАГ образовалась смесь, состоящая из 65% диастереомерных пар лактолов **116** (1.3:1.0, по данным ЯМР ¹H) и 30% изобутилового ацетала **117** (1.4:1.0, по данным ЯМР ¹H) (схема 46). Наиболее информативными при стереохимическом отнесении спектров ЯМР соединений **116** и **117** являются величины химических сдвигов атомов углерода в голове мостика (C¹, C⁵) и в основании ванны (C⁶, C⁷), а также величины химических сдвигов и КССВ аномерного протона H³. Относительно слабополюсные сдвиги указанных атомов (1–2.5 м.д.), а также более сильнополюсный сдвиг аномерного протона H³ 5.06 м.д. и большая величина КССВ (J_{H³,H⁴} 5.3 Гц) указывают на экваториальную ориентацию *i*-BuO-группы в преобладающем *экзо*-изомере.

Еще одним объектом для низкотемпературного восстановления был выбран оксислактон **118** [53]. Реакция протекает (схема 47) как в традиционных (ТГФ, толуол) растворителях, так и в хлористом метиле с преимущественным образованием (3:1) *экзо*-изомера лактола **119** по каждому из центров независимо от избытка реагента и продолжительности реакции.

При низкотемпературном восстановлении каранового лактона **110** [51] с использованием 2 экв ДИБАГ также образовалась смесь (2.5:1) лактола **120** и ацетала **121** (схема 48). Причем, по данным ЯМР ¹H, полный ацеталь **121** существует в виде смеси (3:1) эпимеров по асимметрическому аце-

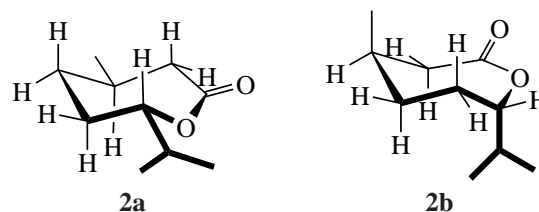
Рис. 9. Конформации ментолактона **2a, b**

Схема 46

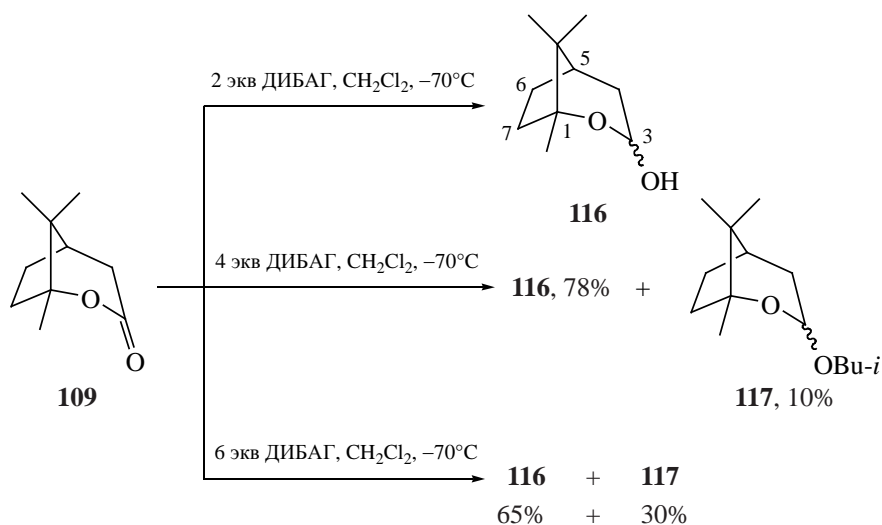
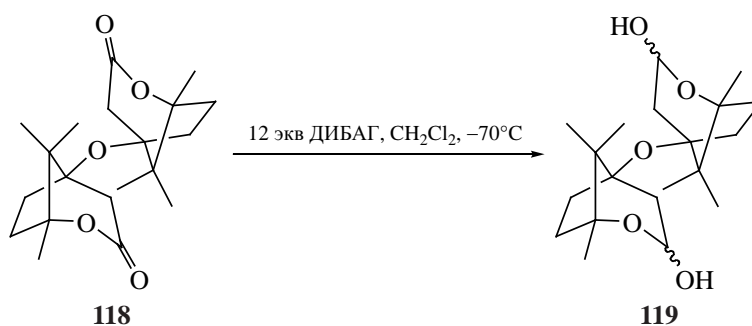


Схема 47



тальному центру. Величина КССВ ($J_{\text{H}2-\text{H}3}$ 8.9 Гц) аномерного протона в преобладающем стереоизомере указывает на его аксиальную ориентацию и, следовательно, на экваториальное положение *O*-изобутильной группы. Исходя из этого, при известной конфигурации атома C^5 с экваториальной ориентацией метильной группы [т.к. протон (д.д 3.62 м.д.) при нем имеет вицинальные КССВ с 2 геминальными протонами при C^6 , равные 9.6, 6.2 Гц] образующийся оптически активный центр C^3 преобладающего эпимера ацетала **121** имеет *R*-конфигурацию.

При низкотемпературном восстановлении лактона **111**, доступного из бетулина **122** [51], 2 экв ДИБАГ образовалась смесь лактола **123** (70%) и изобутилового ацетала **124** (15%). Выход последнего удалось повысить при увеличении количества ДИБАГ до 4 экв. Кроме того, изобутиловый ацеталь **124** получен встречным синтезом: последовательной низкотемпературной обработкой 1 экв ДИБАГ лактона **111** и затем изобутанолом, насыщенным газообразным HCl (схема 49).

Восстановление монометиллактона **112** [51] 4 экв ДИБАГ в хлористом метиле при -70°C

Схема 48

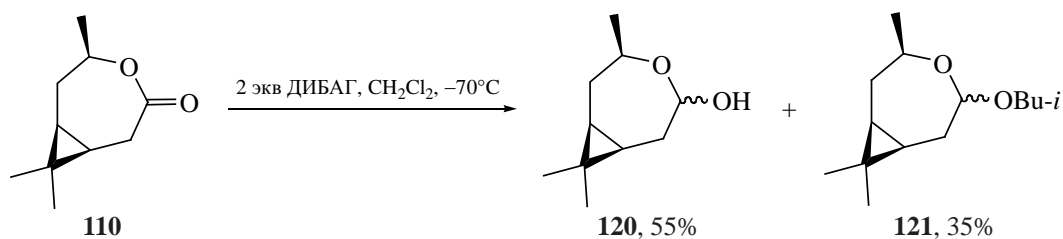
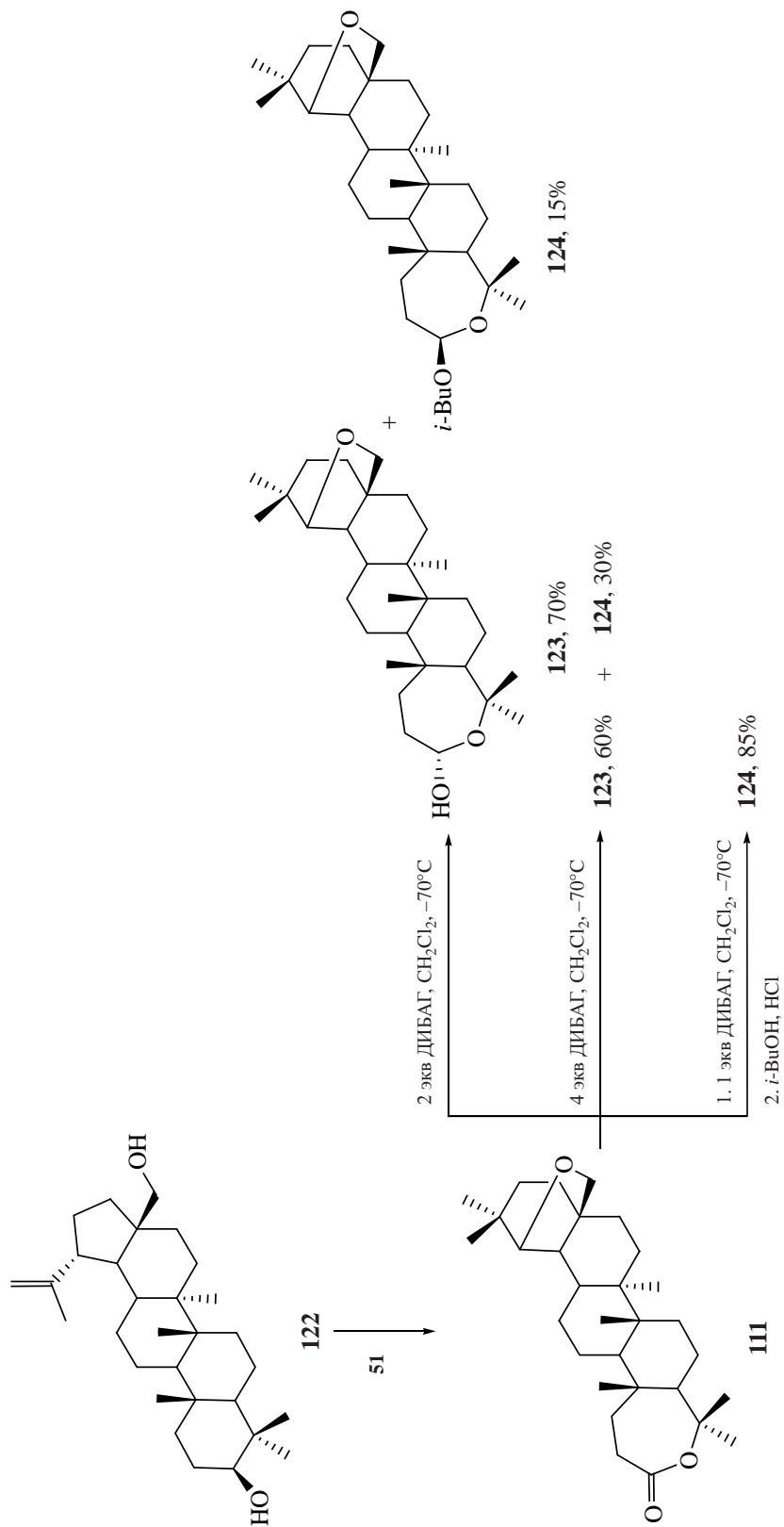


Схема 49



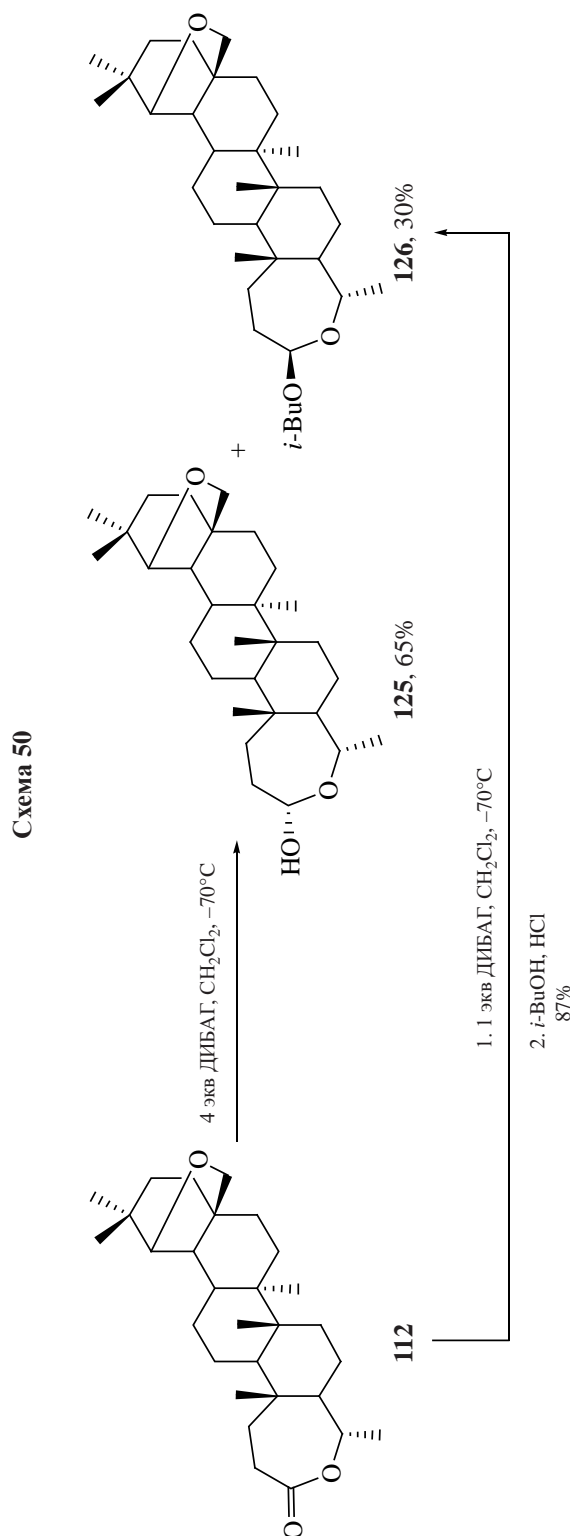
приводило к смеси лактола **125** (65%) и его изобутилового ацетала **126** (30%). Последний также получен вышеописанным встречным синтезом (схема 50).

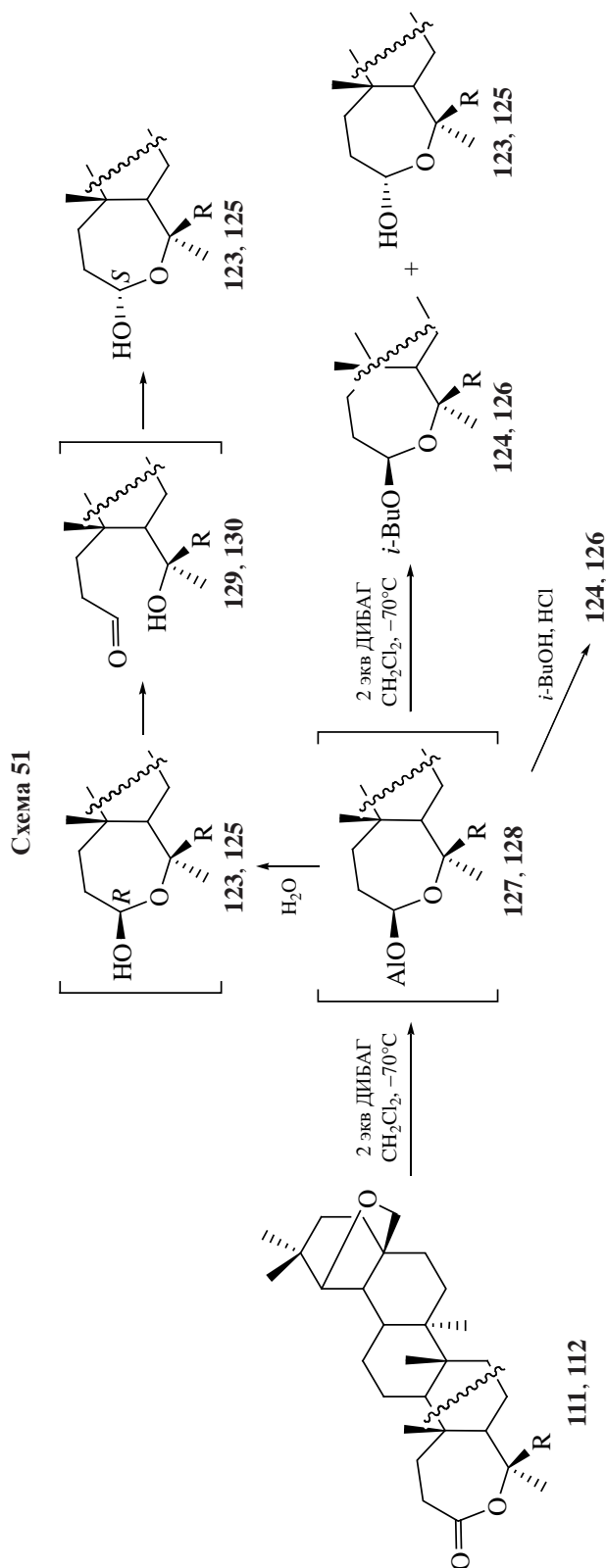
Ацетали **124** и **126**, как и изобутиловый ацеталь ментолактола **38**, существуют в виде единственного *R*-энантиомера по C^3 -асимметрическому центру: величины вицинальной КССВ протонов при атоме C^3 с H^{2a} (8.9 и 8.7 Гц, соответственно) указывают на аксиальную ориентацию ацетального протона, следовательно, на экваториальное положение *i*-BuO-группы. В лактолах **123** и **125**, в отличие от соединений **124** и **126**, величины вицинальных КССВ ацетальных протонов с геминальными протонами при атоме C^2 (6.8, 1.7 и 6.9, 1.8 Гц, соответственно) свидетельствуют об аксиальной ориентации гидроксильных групп при атоме C^3 . Таким образом, при восстановлении тритерпеновых лактонов **111** и **112** образуются *3R*-ацетали **124**, **126** и *3S*-лактолы **123** и **125**.

Образование эпимеров по ацетальному центру нами объясняется следующими вероятными превращениями. При низкотемпературной обработке лактонов **111**, **112** ДИБАГ вначале образуются *3S*-алюминаты лактолов **127**, **128** с экваториальной ориентацией AlO-группы. Это следует из структуры изобутиловых ацеталей **124**, **126**, образующихся при обработке алюминатов **127**, **128** спиртом, насыщенным газообразным HCl, которая идет с сохранением ориентации ацетального протона, как и в случае алюмината ментолактола. При разложении *3S*-алюминатов **127**, **128** водой образуются *3R*-лактолы **123**, **125**, однако последние, видимо, из-за стерических факторов являются неустойчивыми и за счет кольчато-цепной таутомерии через гидроксиальдегиды **129**, **130** полностью превращаются в устойчивые *3S*-эпимеры **123**, **125** (схема 51).

Образование одного энантиомера по ацетальному центру в алюминатах **127**, **128** и, следовательно, в изобутиловых ацеталах **124**, **126**, по-видимому, обусловлено внутримолекулярной асимметрической индукцией под влиянием углеродного остова молекулы лактонов **111** и **112**.

Соединение **113** имеет в своем составе 5- и 7-членные лактоновые фрагменты. Однако, не-





смотря на незначительные различия в кольце F, характерные для 2 однотипных соединений **111** и **113**, при низкотемпературном восстановлении соединения **113** в тех же условиях (4 экв ДИБАГ) образовался только дилактол **131**, причем также в виде единственного 3*S*-энантиомера (схема 52).

Одинаковые величины химических сдвигов атома C³ (93.19 м.д. в 7-членном кольце А соединения **123** и 94.58 м.д. в аллобетулинолактоле **131**), а также величины КССВ протона при атоме C³ (J_3^3 6.5 и 6.8 Гц соответственно) указывают на аксиальное положение гидроксильной группы. В спектрах ЯМР ¹³C и ¹H реакционной смеси восстановленного продукта **131** имеются единственные сигналы атома C²⁸ и протона при нем. Из этих данных можно заключить, что при восстановлении лактона по кольцу F проходит образование только одного стереоизомера. Отсутствие продуктов *O*-алкилирования, по-видимому, объясняется стерическими факторами.

Низкотемпературное гидридное восстановление тритерпенового 7-членного лактона **114** [56] протекает с образованием изобутилового ацетала **132** и диола **133** с выходами 20 и 45% соответственно, причем в обоих соединениях наблюдается превращение 1,3-еноновой системы в 1,3-диеновую в кольце С (схема 53).

Согласно данным ЯМР ¹³C спектроскопии, полученным ранее для низкотемпературного восстановления под действием ДИБАГ (–)-ментолактона **2**, вероятный путь формирования *O*-изобутилового производного **132** предполагает в качестве алкилирующего агента промежуточно выделяющийся изобутилен, активированный алюминиевыми производными в качестве кислот Льюиса. Триендиол **133** – продукт исчерпывающего гидридного восстановления по лактонному кольцу А и последующей дегидратации – предположительно образуется по маршруту соединений **114** → **134** → **135** (схема 54).

Ацеталь **132**, как и изобутиловый ацеталь олеанановой структуры **124**, существует в виде единственного *R*-энантиомера по C³-асимметрическому центру: величина вицинальной КССВ протона при атоме C³ с H^{2a} (9.0 Гц) указывает на аксиальную ориентацию ацетального протона и, следовательно, на экваториальную ориентацию *i*-BuO-группы.

Схема 52

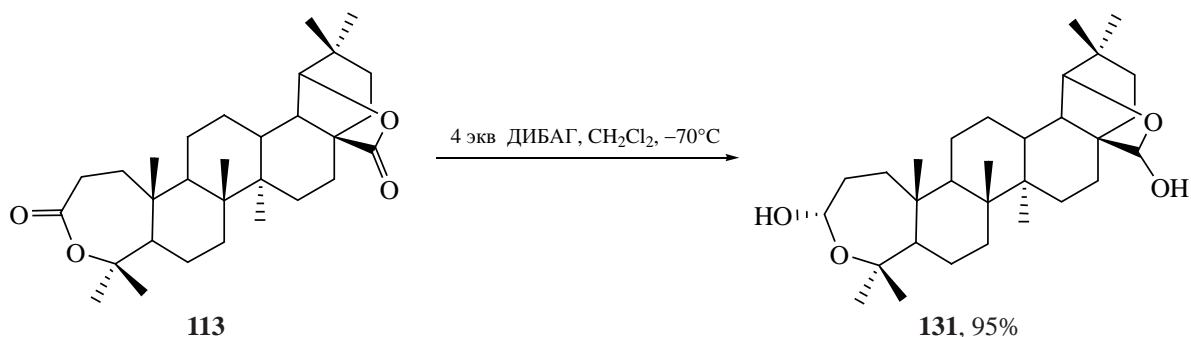
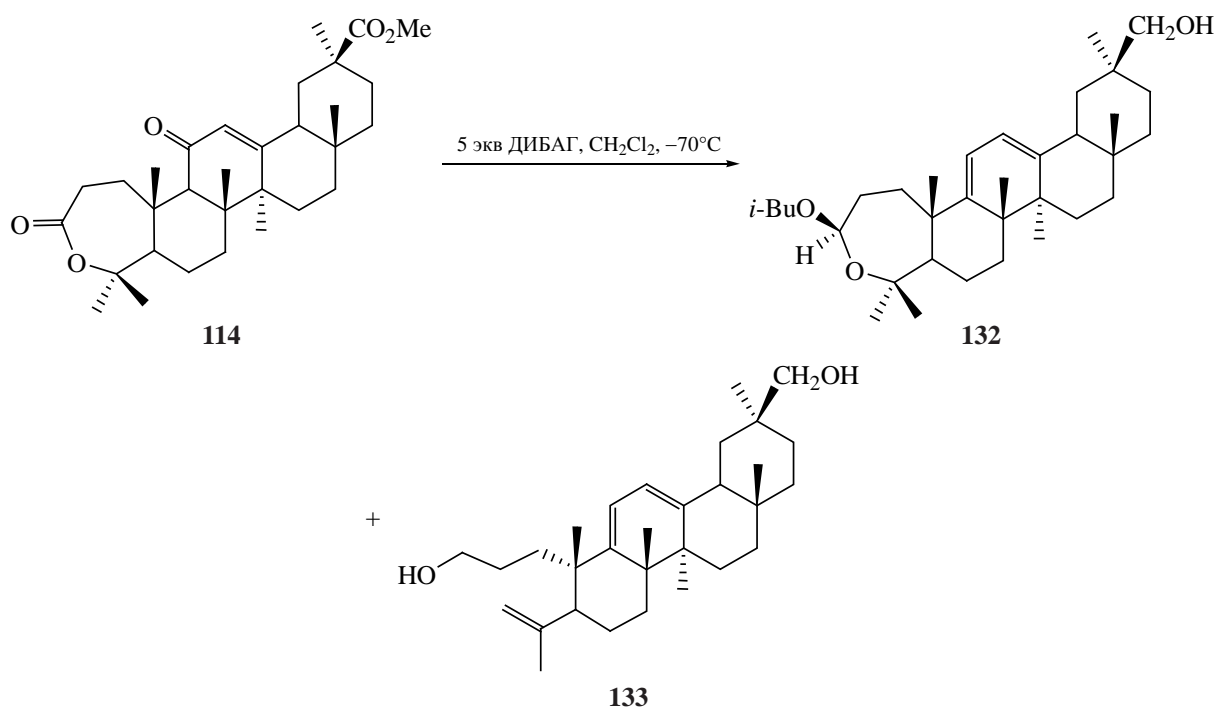


Схема 53



Таким образом, нами на примере (–)-ментолактона описана новая реакция в химии АОС – образование изобутилового ацетала ментолактола при низкотемпературном восстановлении (–)-ментолактона диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле, дополнительно подтвержденная еще 7 примерами. Отсутствие изобутиловых ацеталей при восстановлении дилактонов **113** и **118**, по-видимому, связано со стерической нагруженностью молекул.

3.6. УСЛОВИЯ ОБРАЗОВАНИЯ ИЗОБУТИЛОВЫХ АЦЕТАЛЕЙ

Для определения границ образования изобутиловых ацеталей [57] в зависимости от размера

цикла в реакцию низкотемпературного гидридного восстановления вовлечены 6- (**136**) и 8- (**137**) членные лактоны. Восстановление их двукратным мольным количеством ДИБАГ в хлористом метиле при -70°C проходило с образованием соответствующих лактолов **138**, **139** и оксиальдегидов **140**, **141**. При использовании даже 6 экв ДИБАГ изобутиловые ацеталей не обнаружены (схема 55).

Для определения границ образования изобутиловых ацеталей в зависимости от природы алюминийорганического реагента [56] нами использован триизобутилалюминий (ТИБА). Была проведена серия опытов взаимодействия ТИБА с (–)-ментолактоном **2** в различных температурных условиях: от -70°C до комнатной температуры. При этом ре-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 6 2023

Схема 54

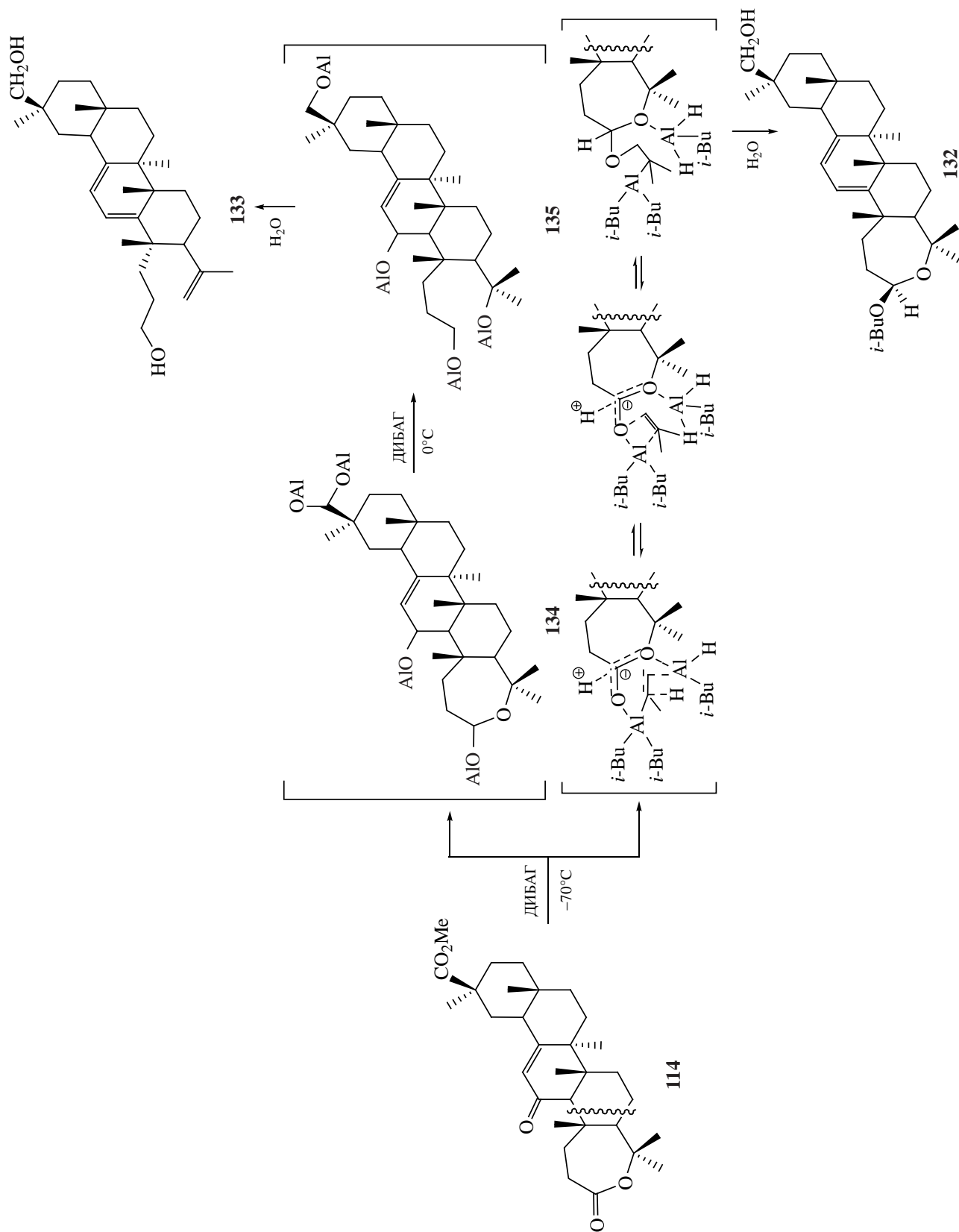


Схема 55

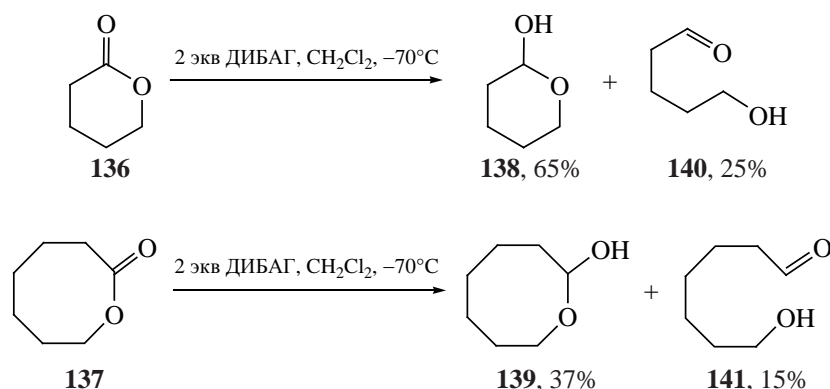
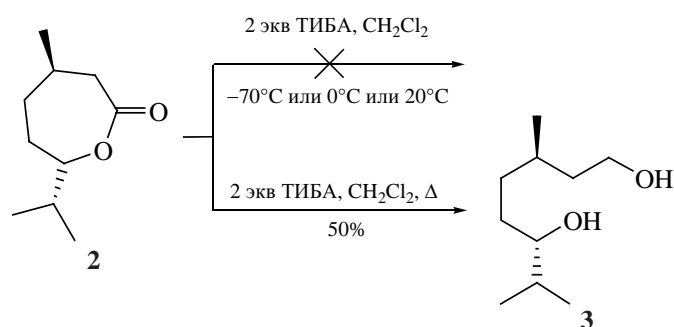


Схема 56



акция не шла – выделен лишь исходный (–)-ментолактон (**2**). При кипячении в CH_2Cl_2 с 50%-ной конверсией образовался продукт полного восстановления – диол **3**. Это, очевидно, объясняется тем, что при 40°C ТИБА превращается в ДИБАГ, который, в свою очередь, и является гидридным реагентом (схема 56).

Для определения влияния цикличности на образование изобутиловых ацеталей [57] в процессе низкотемпературного (-70°C) восстановления избытком ДИБАГ в CH_2Cl_2 в качестве субстрата был взят линейный сложный метиловый эфир пальмитиновой кислоты **142**. При этом с количественным выходом выделен продукт восстановления – аль-

дегид **143**) а ожидаемый полуацеталь **144** не обнаружен (схема 57).

С целью изучения свойства циклических производных 7-членных лактонов в условиях образования изобутиловых ацеталей в реакцию взаимодействия с диизобутилалюминийгидридом вовлекали доступный из (–)-ментолактона **2** гидроксиэфир **26** [58].

При действии 2 экв ДИБАГ на оксиэфир **26** реакция протекала с образованием смеси (1:1) лактола **36a** и гидроксильдегида **36b**. Использование 4 экв ДИБАГ позволяет получить преимущественно (60%) изобутиловый ацеталь **38** в виде единственного (2*S*,4*R*,7*S*)-эпимера [как и в случае

Схема 57

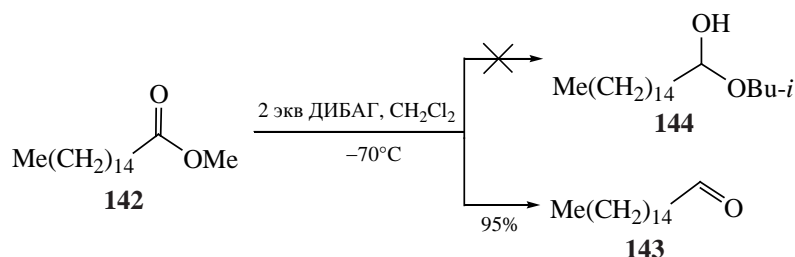
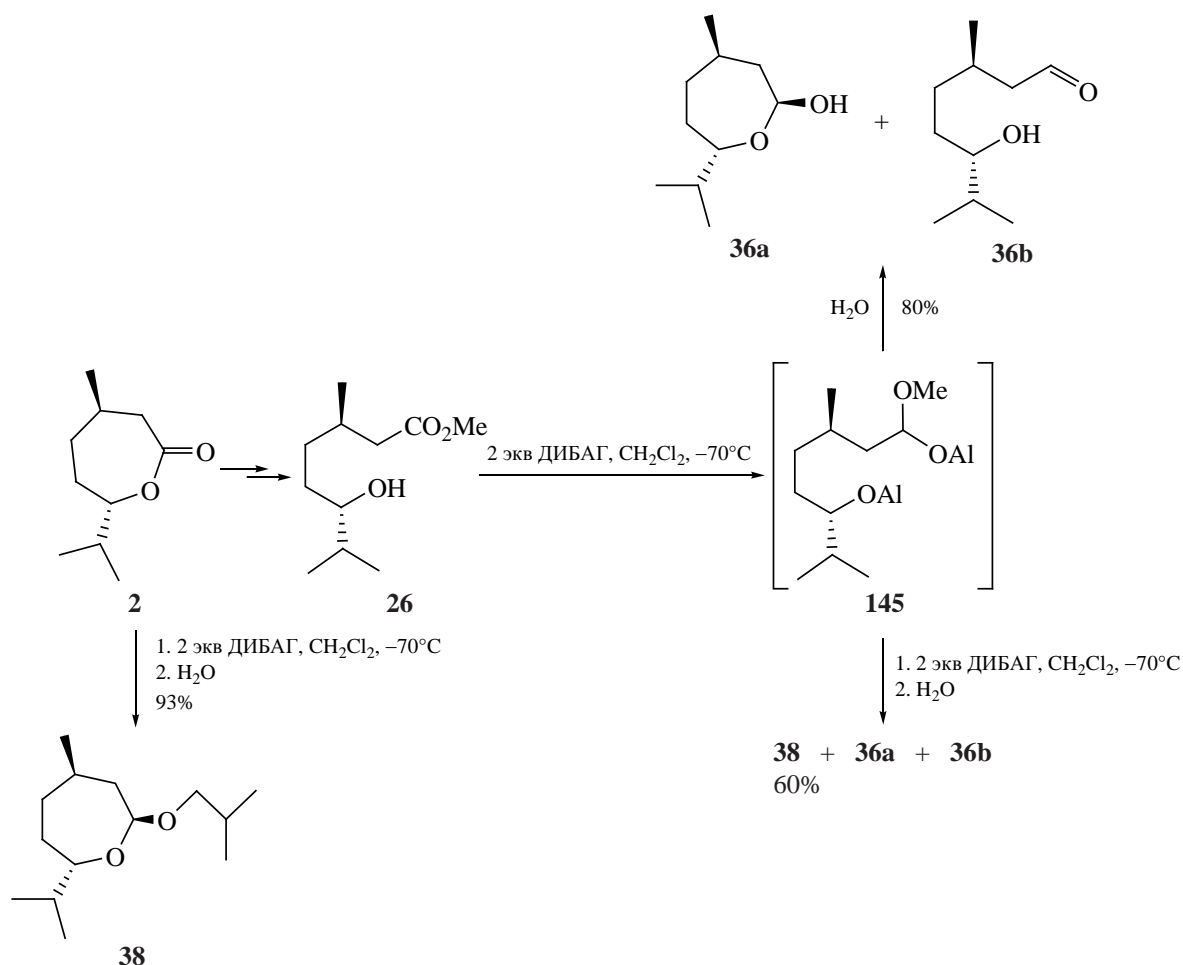


Схема 58



(-)-ментолактона (**2**), наряду с лактолом **36a** и гидроксиальдегидом **36b**. Таким образом, гидроксиэфир **26** в этой реакции ведет себя подобно его циклическому предшественнику **2** (схема 58).

Низкотемпературное восстановление продукта окисления гидроксиэфира **26** – кетоэфира **27** – 2 экв ДИБАГ приводило к смеси (1.4:1.0, по данным капиллярной ГЖХ) 2 эпимерных гидроксиальдегидов **36b** и *6R*-**36b** (схема 59). Первый из них **36b**, по данным ЯМР ^1H и ^{13}C , существует в равновесии с циклической формой **36a**. Отсутствие сигналов лактольной формы (*6R*)-гидроксиальдегида *6R*-**36b** объяснено нами полным смещением равновесия в сторону гидроксиальдегида *6R*-**36b**, что подтверждено низкотемпературным восстановлением изоментолактона **108** 1 экв ДИБАГ только в оксиальдегид *6R*-**36b**.

Обработка кетоэфира **27** 4 экв ДИБАГ в хлористом метиле и выдерживание смеси в течение

2 ч при -70°C приводили к смеси изобутиловых ацеталей **38**; *2S,7R*-**115**; *2R,7R*-**115** в соотношении 3.2:1.3:1.0 соответственно, по данным капиллярной ГЖХ (схема 60).

При восстановлении эфира **27** вначале образуются 2 диастереомерных АОС (**145** и *6R*-**145**) по центру с изопропильным заместителем в соотношении 1.4:1.0, что доказано превращением их в соответствующие диолы **3** и *6R*-**3** в результате нагревания реакционной массы до комнатной температуры и последующего гидролиза (схема 61).

Дальнейшая обработка 2 экв ДИБАГ *6S*-изомера АОС **145** ведет к образованию ацетала **38**, а *6R*-изомер (*6R*-**145**) в этих условиях превращается в диастереомерную пару *2S,7R*-**115** и *2R,7R*-**115** в соотношении 1.3:1.0. Таким образом, кетоэфир **27** проявляет себя в реакции низкотемпературного восстановления двойко – как (-)-ментолактон (**2**) и изоментолактон **108** (схема 62).

Схема 59

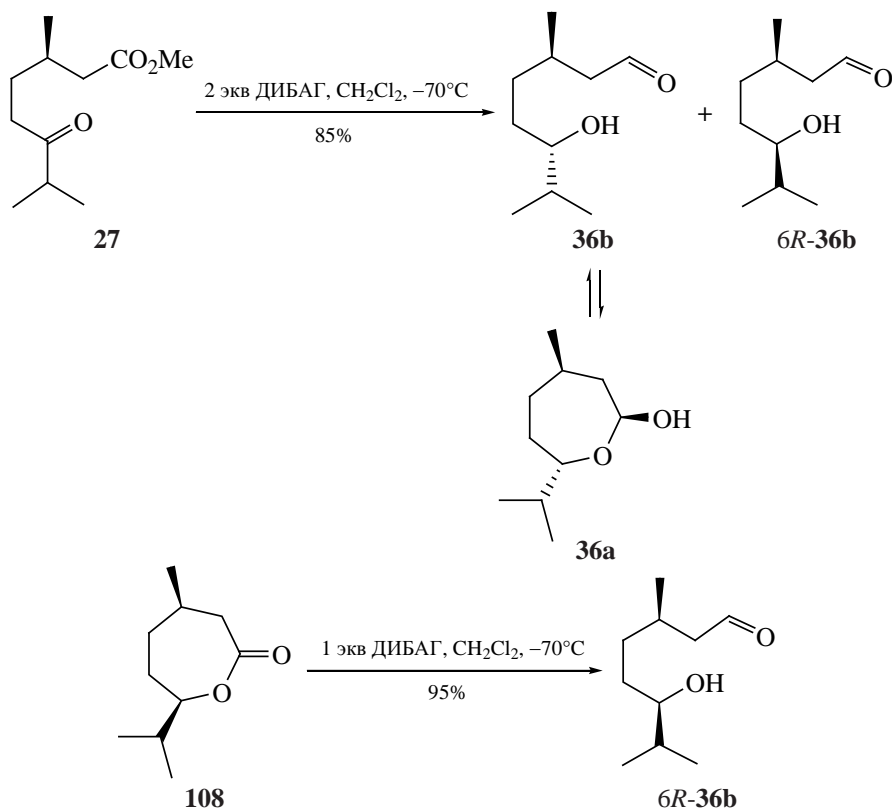


Схема 60

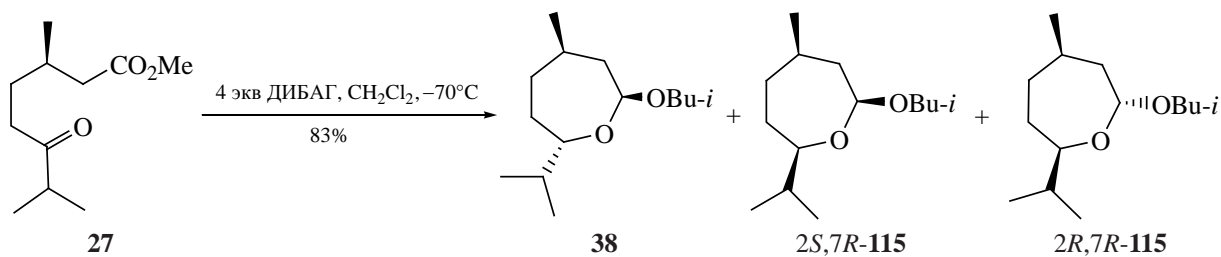


Схема 61

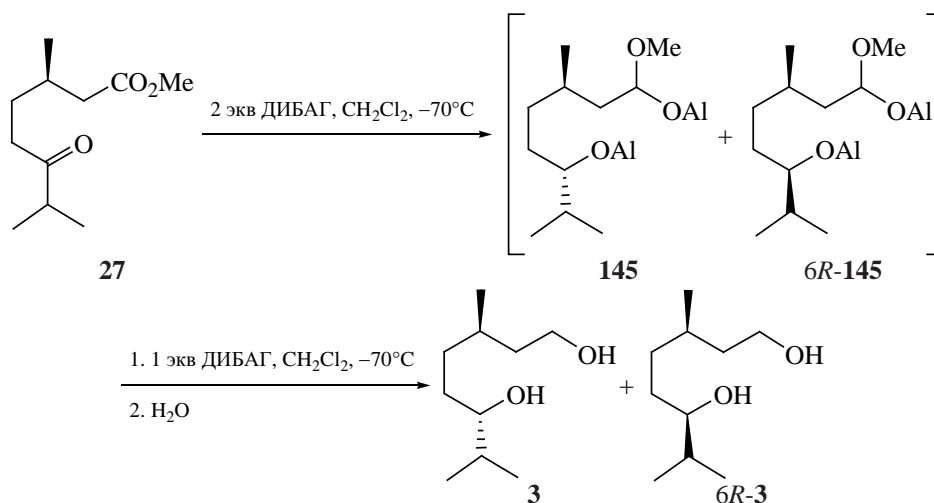
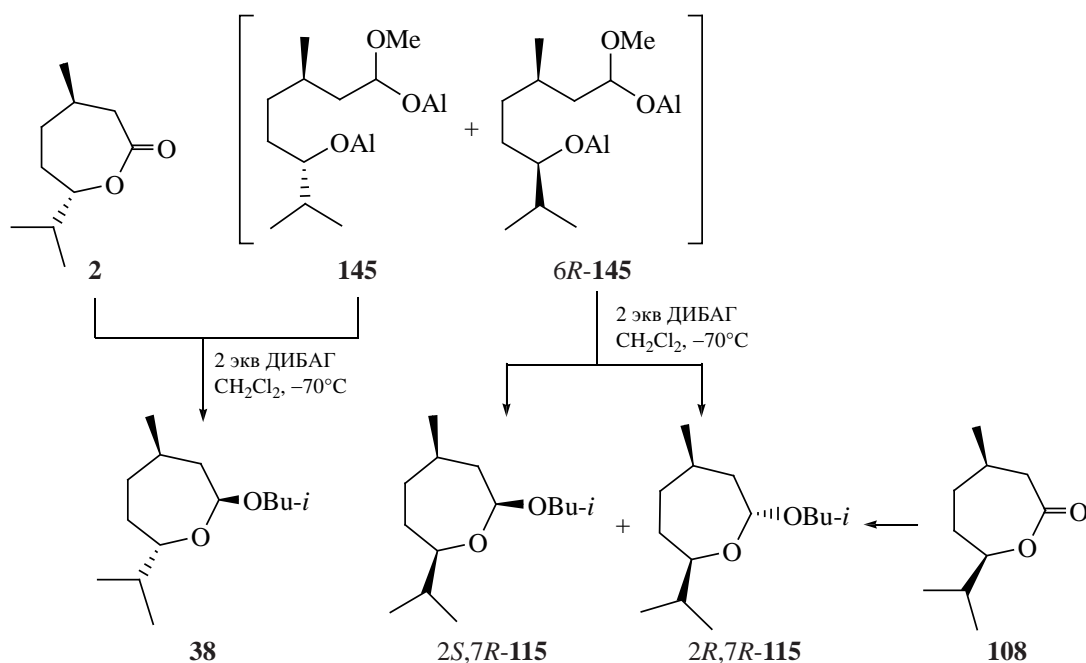


Схема 62



При вовлечении в данную реакцию региоизомерных эфиров 6-гидрокси- (**146**) и 6-кето- (**147**) кислот, доступных из карвоментолактона **44**, реакция протекала без образования изобутилового ацетала **148**, что, вероятно, объясняется заменой изопропильного заместителя на метильный в α -положении к оксо- или гидроксифункциям (схема 63) [59].

Низкотемпературное восстановление [56] метилового эфира 6-гидроксигексановой кислоты **149** 4 экв ДИБАГ проходило с преимущественным образованием оксальдегида **150**, изобутиловый ацеталь лактола **151** присутствовал в реакционной смеси в виде небольшой (3%) примеси, по данным ЯМР ^1H и ^{13}C (схема 64).

Схема 63

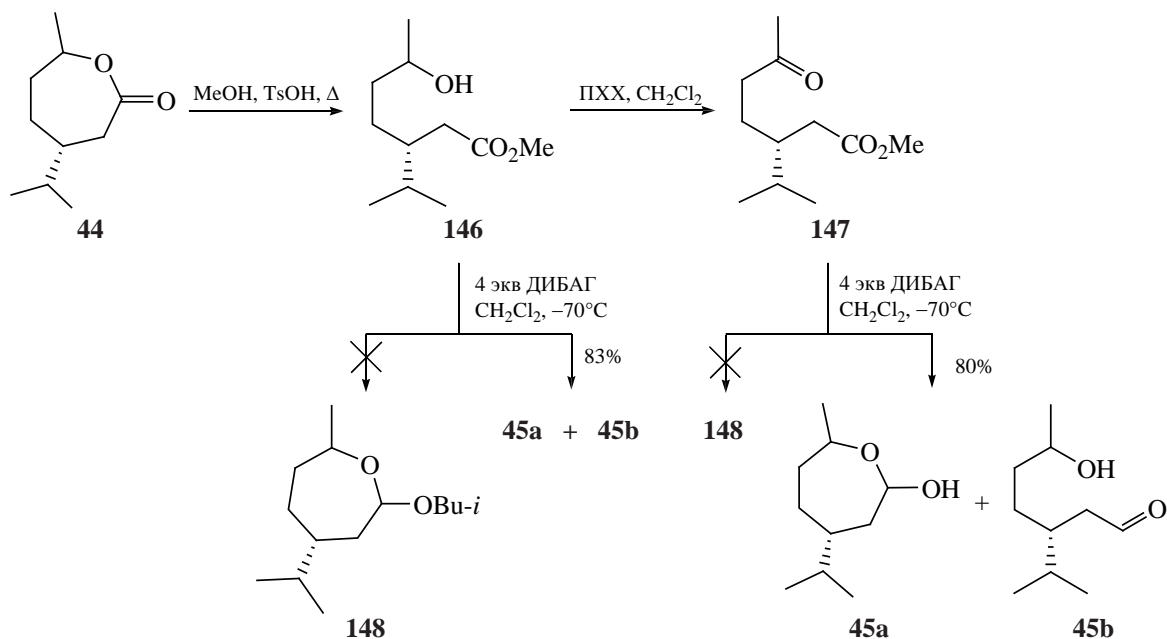


Схема 64

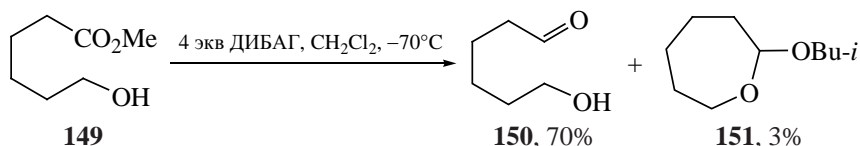
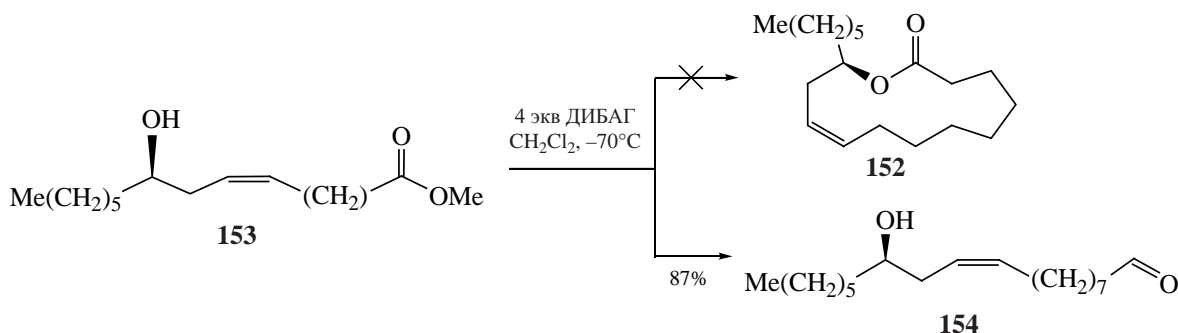


Схема 65



Полный ацеталь **152** не был обнаружен при восстановлении в вышеописанных условиях метилового эфира 12-гидроксикислоты **153**, с высоким выходом получен только соответствующий гидроксильдегид **154** (схема 65).

Итак, реакция образования изобутиловых ацеталей лактолов характерна для 7-членных лактонов, в том числе и для ациклических производных (–)-ментолактона: метиловых эфиров 6-гидрокси- и 6-оксо-3,7-диметилоктановых кислот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрено низкотемпературное восстановление (–)-ментолактона под действием ДИБАГ в хлористом метиле. В зависимости от условий реакция протекает с образованием 3 продуктов: 7*S*-изопропил-4*R*-метилоксепан-2*S*-ола [(–)-ментолактола], 8-гидрокси-2,6*R*-диметилоктан-3-она, 2*S*-изобутоксид-7*S*-изопропил-4*R*-метилоксепана, для каждого из которых приведены вероятные пути и подобраны условия селективного образования. Описано получение изобутиловых ацеталей 2-оксепанолов при низкотемпературном (-70°C) восстановлении 7-членных лактонов двукратным и более мольным количеством ДИБАГ в хлористом метиле. Проанализированы методы синтеза на основе (–)-ментолактола, его алюмината и 8-гидрокси-2,6*R*-диметилоктан-3-она ряда низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе оптически активных феромонов насекомых-вредителей сельского и лесного хозяйства.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН по теме «Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных превращений липидов, терпеноидов и стероидов» (№ государственной регистрации 122031400275-1, 2022 г.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Выдрина Валентина Афанасиевна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0359-7853>

Яковлева Марина Петровна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2932-7483>

Ишмуратов Гумер Юсупович. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7549-1874>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлева М.П., Денисова К.С., Выдрина В.А., Толстикова А.Г., Ишмуратов Г.Ю. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 607–660. [Yakovleva M.P., Denisova K.S., Vydrina V.A., Tolstikova A.G., Ishmuratov G.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 679–729.] doi 10.1134/S1070428021050018
2. Parenty A., Moreau X., Campagne J.-M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911–939. doi 10.1021/cr0301402
3. Krow R. *Tetrahedron*. **1981**, *37*, 2697–2724. doi 10.1016/S0040-4020(01)92337-3

4. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Ишмуратова Н.М., Толстикова А.Г. *XПС*. **2015**, 871–892. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Ishmuratova N.M., Tolstikov A.G. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, *51*, 1011–1034.] doi 10.1007/s10600-015-1483-5
5. Shono T., Matsumura Y., Hibino K., Mayawaki Sh. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1295–1298. doi 10.1016/s0040-4039(01)82471-0
6. Ochsner P.A., De Polo K.-F. Пат. 12936176 (**1979**). Швейцария. *РЖХим.* **1979**, 20P516.
7. Daniewski A.R., Warchol T. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 965–973. doi 10.1002/JLAC.1992199201159
8. Adams F., Pehl T.M., Kränzlein M., Kernbichl S., Kang J., Papadakis C.M., Rieger B. *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 4426–4437. doi 10.1039/d0py00379d
9. Wanamaker C.L., O’Leary L.E., Lynd N.A., Hillmyer M.A., Tolman W.B. *Biomacromolecules.* **2007**, *8*, 3634–3640. doi 10.1021/bm700699g
10. Gurusamy-Thangavelu S.A., Emond S.J., Kulshrestha A., Hillmyer M., Macosko C., Tolman W., Hove T. *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 2941–2948. doi 10.1039/C2PY20454A
11. Takahashi K., Komine K., Yokoi Y., Ishihara J., Hatakeyama S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7364–7330. doi 10.1021/jo301145r
12. Burka L.T., Bowen R.M., Wilson B.J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3241–3244. doi 10.1021/jo00936a014
13. Wuest J.D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2111–2113. doi 10.1021/jo00432a019
14. Marx J.N., Norman L.R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1602–1606. doi 10.1021/jo00899a018
15. Thorel J.-N. Пат. FR2622103 A1 (**1989**). Фр.
16. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева В.А., Гареева Г.Р., Муслухов Р.Р., Толстикова Г.А. *XПС*. **2005**, *41*, 18–20. [Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Ganieva V.A., Gareeva G.R., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, *41*, 549–551.] doi 10.1007/s10600-005-0203-y
17. Lochte H.L., Pittman A.G. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1462–1464. doi 10.1021/jo01078a620
18. Kokke W.C.M., Varkevisser F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1535–1539. doi 10.1021/jo00924a018
19. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Харисов Р.Я., Бозман Л.П., Ишмуратова Н.М., Толстикова Г.А. *Юбилейный сборник «50 лет Институту органической химии УНЦ РАН»*. Ред. М.С. Юнусов. Уфа: Гилем, **2001**, 167–176.
20. Сафиуллин Р.Л., Волгарев А.Н., Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Одинокоев В.Н., Комиссаров В.Д., Толстикова Г.А. *Докл. АН СССР*. **1991**, *316*, 640–642.
21. Верещагин А.Н., Катаев В.Е., Брединин А.А. *Конформационный анализ углеводов и их производных*. М.: Наука, **1990**.
22. Sandoz A.G. Пат. GB1004661 (**1965**). Брит.
23. Яковлева М.П., Выдрина В.А., Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. *Бутлеров. сообщ.* **2021**, *65*, 34–42. doi 10.37952/ROI-jbc-01/21-65-2-34
24. Одинокоев В.Н., Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Сафиуллин Р.Л., Волгарев А.Н., Комиссаров В.Д., Муслухов Р.Р., Толстикова Г.А. *Докл. АН СССР*. **1992**, *326*, 842–846.
25. Одинокоев В.Н., Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Сафиуллин Р.Л., Комиссаров В.Д., Толстикова Г.А. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1993**, *327*, 1301–1302. [Odinokov V.N., Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Safiullin R.L., Komissarov V.D., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 1244–1245.] doi 10.1007/BF00702016
26. Толстикова Г.А., Юрьев В.П. *Алюминийорганический синтез*. М.: Наука, **1979**.
27. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Хасанова Э.Ф., Муслухов Р.Р., Ишмуратова Н.М., Толстикова Г.А. *Хим. растит. сырья*. **2007**, 23–32.
28. Валтер Р.Э. *Кольчато-цепная изомерия в органической химии*. Рига: Зинатне, **1978**, 170–191.
29. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Муслухов Р.Р., Талипов Р.Ф. *Вестн. Башкирск. унта*. **2008**, 13–14.
30. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Яковлева М.П., Галкина Ю.А., Муслухов Р.Р., Толстикова Г.А. *XПС*. **2011**, 786–788. [Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Galkina Yu.A., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2012**, *47*, 896–898.] doi 10.1007/s10600-012-0098-3
31. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Назаров И.С., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Лобко И.Ф., Муслухов Р.Р., Толстикова А.Г. *XПС*. **2012**, *48*, 869–872. [Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Nazarov I.S., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Lobko I.F., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, *48*, 981–984.] doi 10.1007/s10600-013-0444-0
32. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева В.А., Амирханов Д.В., Толстикова Г.А. *XПС*. **2005**, *41*, 592–593. [Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Ganieva V.A., Amirkhanov D.V., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, *41*, 719–721.] doi 10.1007/s10600-006-0019-4
33. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ишмуратова Н.М., Выдрина В.А., Муслухов Р.Р., Толстикова Г.А. *Хим.*

- в интересах устойчивого развития. **2008**, 16, 721–725.
34. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *Бутлеров.сообщ.* **2007**, 12, 31–33.
35. *Органические реакции*. Ред. И.Ф. Луценко. М.: Мир, **1967**, 14.
36. *Общая органическая химия*. Ред. Н.К. Кочетков, В.А. Смит. М.: Химия, **1983**, 5.
37. Ли Дж.Дж. *Именные реакции. Механизмы органических реакций*. Ред. В.М. Демьянович. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, **2006**.
38. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Яковлева М.П., Валеева Э.Ф., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2011**, 47, 1127–1129. [Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Valeeva E.F., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1142–1145.] doi 10.1134/S1070428011080045
39. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ишмуратова Н.М., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. *Монотерпеноиды в химии оптически активных феромонов насекомых*. М.: Наука, **2012**.
40. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Харисов Р.Я., Муслимова И.М., Сафиуллин Р.Л., Толстиков Г.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 46, 1071–1073. [Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Kharisov R.Y., Muslimova I.M., Muslukhov R.R., Safiullin R.L., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1033–1035.] doi 10.1007/BF02496144
41. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева В.А., Харисов Р.Я., Газетдинов Р.Р., Толстиков Г.А. *ХПС*. **2006**, 42, 73–76. [Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Ganieva V.A., Kharisov R.Y., Gazetdinov R.R., Abulkaramova A.M., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2006**, 42, 92–95.] doi 10.1007/s10600-006-0043-4
42. Яковлева М.П., Хасанова Э.Ф., Выдрина В.А., Ишмуратова Н.М., Талипов Р.Ф., Ишмуратов Г.Ю. *Вестн. Башкирск. ун-та*. **2008**, 13, 891–894.
43. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ХПС*. **2005**, 41, 33–36. [Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Ganieva V.A., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, 41, 41–44.] doi 10.1007/s10600-005-0070-6
44. Ишмуратов Г.Ю., Харисов Р.Я., Яковлева М.П., Ботцман О.В., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **1999**, 48, 198–199. [Ishmuratov G.Y., Kharisov R.Y., Yakovleva M.P., Botsman O.V., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Bull.* **1999**, 48, 197–198.] doi 10.1007/BF02494428
45. Ишмуратов Г.Ю., Харисов Р.Я., Яковлева М.П., Ботцман О.В., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2001**, 37, 49–50. [Ishmuratov G.Y., Kharisov R.Y., Yakovleva M.P., Botsman O.V., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 37–39.] doi 10.1023/A:1012313114674
46. Stevens R.V., Chapman K.T., Stubbs C.A., Tam W.W., Albizati K.F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4647–4650. doi 10.1016/S0040-4039(00)85677-4
47. Yoshimoto H. Пат. 01 261 347 (**1989**). Яп. С.А. **1990**, 112, 197633u.
48. Выдрина В.А., Кравченко А.А., Яковлева М.П., Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. *ХПС*. **2018**, 54, 391–393. [Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Yakovleva M.P., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Yu. *Chem. Nat. Compd.* **2018**, 54, 461–463.] doi 10.1007/s10600-018-2379-y
49. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Яковлева М.П., Валеева Э.Ф., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2011**, 47, 471–472. [Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Valeeva E.F., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 47, 472–473.] doi 10.1134/S1070428011030304
50. *Общая органическая химия*. Ред. Д. Бартон, У.Д. Оллис. М.: Химия, **1986**, 11.
51. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2014**, 50, 1714–1717. [Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Galkina Y.A., Yakovleva M.P., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1704–1707.] doi 10.1134/S1070428014110311
52. Suginome H., Yamada S. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1985**, 58, 3055–3056. doi 10.1246/bcsj.58.3055
53. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Кравченко А.А., Муслухов Р.Р., Толстиков А.Г. *ХПС*. **2015**, 51, 617–621. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Kravchenko A.A., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, 51, 716–720.] doi 10.1007/s10600-015-1391-8
54. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Муслухов Р.Р., Сабиров Д.Ш., Кравченко Л.В., Толстиков А.Г. *ЖОрХ*. **2015**, 51, 1199–1201. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Sabirov D.Sh., Muslukhov R.R., Kravchenko L.V., Tolstikov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1180–1182.] doi 10.1134/S1070428015080205
55. Marell D.J., Emond S.J., Kulshrestha A., Hoye T.R. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 752. doi 10.1021/jo402627s

56. Выдрина В.А., Кравченко А.А., Сатараев Д.А., Саяхов Р.Р., Яковлева М.П., Толстиков А.Г., Ишмуратов Г.Ю. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 248–252. [Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Satarayev D.A., Sayakhov R.R., Yakovleva M.P., Tolstikov A.G., Ishmuratov G.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 251–251.] doi 10.1134/S1070428020020116
57. Яковлева М.П., Выдрина В.А., Ишмуратов Г.Ю. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1187–1193. [Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Ishmuratov G.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1353–1358.] doi 10.1134/S1070428020080047
58. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Кравченко А.А., Муслухов Р.Р., Толстиков А.Г. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 967–970. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Kravchenko A.A., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 947–950.] doi 10.1134/S1070428015070106
59. Яковлева М.П., Выдрина В.А., Саяхов Р.Р., Ишмуратов Г.Ю. *Бутлеров. сообщ.* **2020**, *61*, 24–28. doi 10.37952/ROI-jbc-01/20-61-2-24

Conversions of Seven-Membered Terpene Lactones towards Low-Molecular Bioregulators

V. A. Vydrina, M. P. Yakovleva*, and G. Yu. Ishmuratov

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

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

Received July 25, 2022; revised August 11, 2022; accepted August 12, 2022

The review describes the low-temperature reduction of (–)-mentholactone with diisobutylaluminum hydride in methylene chloride studied by the authors. It was found that, depending on the reaction conditions, it proceeds with the formation of three products: 7*S*-isopropyl-4*R*-methyloxepan-2*S*-ol [(–)-mentholactol], 8-hydroxy-2,6*R*-dimethyloctan-3-one or 2*S*-isobutoxy-7*S*-isopropyl-4*R*-methyloxepane, for each of which the probable routes are given and the conditions for selective formation are selected. A new reaction in the chemistry of organoaluminum compounds has been discovered - the formation of isobutyl acetals of 2-oxepanols during low-temperature (–70°C) reduction of 7-membered lactones with two-fold or more molar amounts of diisobutylaluminum hydride in methylene chloride. On the basis of (–)-mentholactol, its aluminate, and 8-hydroxy-2,6*R*-dimethyloctan-3-one, a number of low molecular weight bioregulators, including optically active pheromones of insect pests in agriculture and forestry, have been synthesized.

Keywords: terpene seven-membered lactones, low-temperature hydride reduction, low molecular weight bioregulators, synthesis

НОВЫЕ СИНТЕЗЫ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОАЛКА[с]НИКОТИНОАМИДА И НИТРИЛА

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

^a Луганский государственный педагогический университет, Россия, 291011 Луганск, ул. Оборонная, 2

^b Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
Россия, 123182 Москва, ул. Акад. Курчатова, 1

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

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

^e ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный технический университет»,
Россия, 367026 Махачкала, просп. Имама Шамиля, 70

^f ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1с3

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 18.03.2023 г.

После доработки 19.04.2023 г.

Принята к публикации 20.04.2023 г.

На основе реакций Кнёвенагеля, нуклеофильного винильного замещения (S_NVin) и алкилирования синтезированы нитрилы и амиды никотиновой кислоты. Строение (1-амино-5-фенил-5,6,7,8-тетрагидроптериено[2,3-с]изохинолин-2-ил)(фенил)метанола изучено методом РСА.

Ключевые слова: циклоалка[с]пиридин, никотиновая кислота, реакция S_NVin , реакция Кнёвенагеля, цианотиоацетамид, конденсация, алкилирование, енаминокетоны, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749223060022, **EDN:** FAFQAW

ВВЕДЕНИЕ

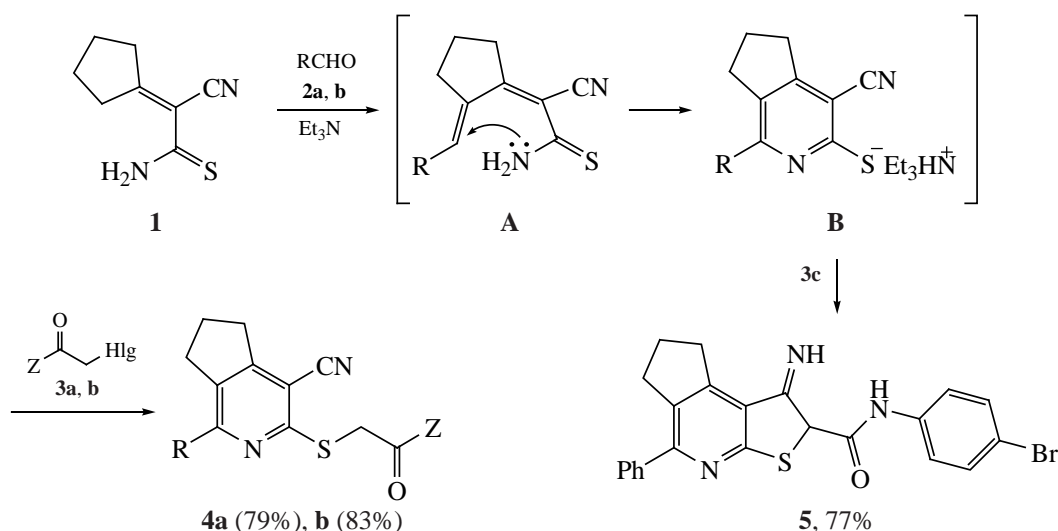
Органические соединения, содержащие циклоалка[с]пиридиновый фрагмент, широко представлены в природе. По численности открытых их производных они уступают только алкалоидам индольного типа [1]. Среди соединений ряда циклоалка[с]пиридина обнаружены вещества, обладающие противораковыми [2], противомикробными [3, 4], и противомаларийными [5] свойствами. Они используются для лечения лямблиоза [6], а также в качестве материалов для пленок Ленгмюра–Блоджетт [7–9], антагонистов калиевых рецепторов [10] и ингибиторов киназ [11]. Приведенные результаты использования циклоалка[с]пиридинов указывают на высокий практический потенциал этих соединений. Основные методы синтеза соединений данного класса состоят в достройке

пиридинового гетероцикла к циклоалкановому, или циклоалканового к пиридиновому [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение работ по химии карбоциклоконденсированных пиридинов, получаемых многокомпонентными реакциями с участием халькогенамидов цианоуксусной кислоты [13], нами разработаны новые варианты синтеза циклоалка[с]пиридинов на основе многокомпонентной методологии [14]. Показано, что конденсация циклопентилиденцианотиоацетамида **1**, 2-фурфуrola **1a**, или бензальдегида **1b**, с алкилирующими реагентами **3a**, **b** катализируется триэтиламинем и протекает в кипящем этаноле. Образование в качестве конечных продуктов сульфидов **4a**, **b** реализуется вероятно, вследствие возникновения интермедиатов **A** (алкены Кнёвенагеля) и солей **B** (результ-

Схема 1



2, R = фур-2-ил (**a**), Ph (**b**); **3**, Hlg = Br, Z = кумарин-3-ил (**a**); Hlg = Cl, Z = 4-МеОС₆Н₄Н (**b**); Hlg = Cl, Z = 4-BrС₆Н₄Н (**c**); **4**, R = Ph, Z = 4-МеОС₆Н₄Н (**a**); R = фур-2-ил, Z = кумарин-3-ил (**b**).

тат внутримолекулярной реакции *aza*-Михаэля). Последующее алкилирование последних α -галогенкетонами **3a, b** приводит к образованию тиоэфиров **4a, b**. Применение в качестве алкилирующего реагента *N*-(4-бромфенил)- α -хлорацетамида **3c** в аналогичных условиях привело к образованию *N*-(4-бромфенил)-1-имино-5-фенил-2,6,7,8-тетрагидро-1*H*-циклопента[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид **5** (схема 1). Отметим, что такого рода структуры получены только в случае 2,2-дизамещенного положения тиофенового цикла. Во всех других вариантах реализуется образование 3-амино[2,3-*b*]пиридина [15]. По-видимому, реакция останавливается на этой стадии вследствие низкой растворимости соединения **5**.

2-(Пиперидин-1-ил)циклогекс-1-ен-1-ил(фенил)метанон **6a** реагирует с цианотиоацетамидом **7** и α -хлорацетамидом **3d** с образованием 2-(1-фенил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил-тио)ацетамида **8**. Взаимодействие протекает в абсолютном этаноле при комнатной температуре и катализируется этилатом натрия. Вероятный механизм реакции состоит в следующем. На первой стадии взаимодействия осуществляется нуклеофильное винильное замещение ($S_N\text{Vin}$) [16] с образованием интермедиата **C**, который внутримолекулярно циклизуется в соль **D**. Дальнейшее ее алкилирование α -хлорацетамидом **3d** приводит к тиоэфиру **8**. Кипячение соединения **8** в уксусном

ангидриде привело к дегидратации амидного фрагмента до нитрильного с образованием соединения **9** (метод *a*). Полученный таким путем 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил **9** синтезирован также по методу *b* – трехкомпонентной конденсацией енаминокетона **6a**, цианотиоацетамида **7** и α -хлорацетонитрила **10** в аналогичных описанным выше условиях метода *a*.

Енаминокетоны **6a, b** взаимодействуют с цианотиоацетамидом **7** и алкилирующими реагентами **3c, e, f** в указанных выше условиях с образованием сульфидов **11a, b**. Последние под действием КОН легко переходят в замещенные тиено[2,3-*c*]изохинолины **12a, b**. Отметим, что при $R^1 = Z = \text{Ph}$ выделить соответствующий тиоэфир типа **11** не удалось вследствие его легкой циклизации в условиях реакции в (1-амино-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-*c*]изохинолин-2-ил)(фенил)метанон **12c**.

Четырехкомпонентная конденсация енаминокетона **6a**, СН-кислоты **7**, алкилирующего реагента **3c** и циклогексанона, приводит к образованию спиропроизводного **13**. Реакция протекает в аналогичных описанным выше условиях и включает образование в ходе реакции интермедиатов **C, D** и соответствующего тиоэфира типа **11** и тиено[2,3-*c*]изохинолина типа **12**. Последняя стадия реакции – конденсация с циклогексаноном, подтверждает вицинальное расположение карбониль-

ной и аминогрупп. При конденсации енаминокетон **6a, b** с цианоацетамидом **14** и *n*-хлорфенацилбромидом **3g**, или бензилхлоридом **15**, в условиях реакции S_NVip синтезированы соответствующие простые эфиры **16a, b** (схема 2). 2-(Пиперидин-1-ил)циклогекс-1-ен-1-ил(2-хлорфенил)метанон **6c** взаимодействует с 2-амино-проп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрилом **17** и фенацилбромидом **3f** в абсолютном этаноле и катализируется этилатом натрия. Вероятная схема реакции включает образование в качестве интермедиата соли **E**, региоселективное алкилирование которой приводит к конечному продукту **18** (схема 2).

Трехкомпонентная конденсация енаминокетона **6a**, 3-амино-3-тиоксо-*N*-фенилпропанамида **19a** и акрилонитрила **20** протекает в абсолютном этаноле при 20°C в присутствии этилата натрия с образованием *N*,1-дифенил-3-[(2-цианоэтил)тио]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоксамид **21**. Последняя стадия реакции – цианэтилирование, осуществляется при кипячении реакционной смеси. Дальнейшее алкилирование соединения **21** аллилбромидом **22** в ДМФА в присутствии водного раствора КОН привело к образованию сульфида **23**. Вероятно, в основной среде происходит отщепление акрилонитрила, после чего происходит аллилирование. В целом, этот процесс можно трактовать как переалкилирование [17] (схема 3). Взаимодействие енаминокетона **6a**, СН-кислоты **19b** и 1,2-дибромэтана **24** приводит к образованию димерного продукта **25** (схема 3).

1-[2-(Пиперидин-1-ил)циклогепт-1-ен-1-ил]-этанон **26** взаимодействует с цианотиоацетамидом **7** и α -хлорацетамидом **3d** с образованием 2-[(1-метил-4-циано-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[с]пиридин-3-ил)тио]ацетамида **27** (схема 4). Конденсация протекает в абсолютном этаноле при 20°C и катализируется EtONa. Соединение **27** под действием КОН в ДМФА внутримолекулярно циклизуется в 1-амино-5-метил-7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-циклогепта[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид **28** – перспективный продукт при создании ингибиторов киназ [18–21].

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **4a,b**, **5**, **8**, **9**, **11a,b**, **12a–c**, **13**, **16a,b**, **18**, **19a,b**, **21**, **23**, **25**, **27**, **28** (см. экспериментальную часть). С целью од-

нозначного установления строения ее продуктов (1-амино-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]изохинолин-2-ил)(фенил)метанон **12c** изучен методом РСА.

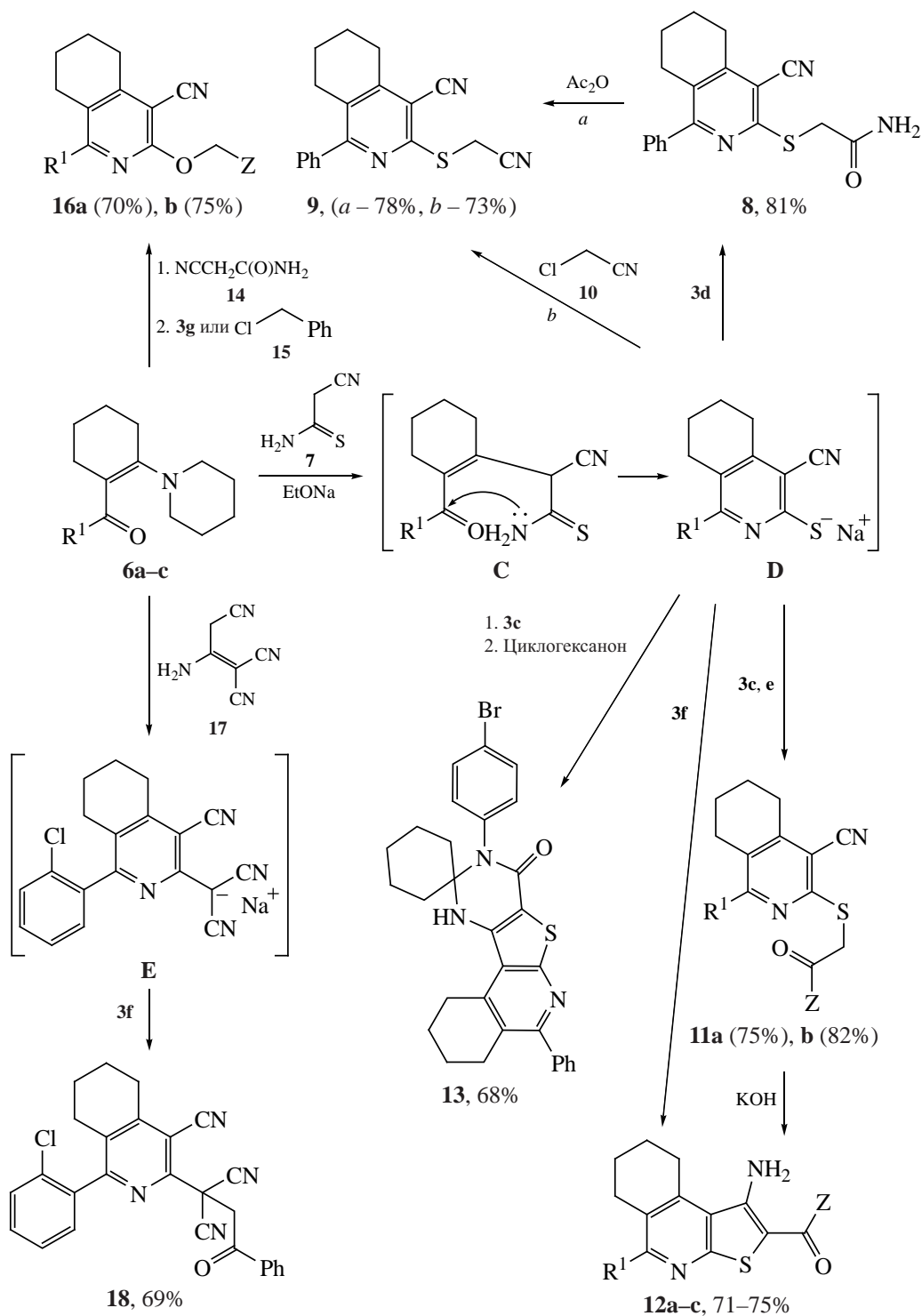
Строение молекулы соединения **12c** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1. Циклогексеновый цикл в центральном трициклическом фрагменте соединения **12c** принимает конформацию *соффы* – атом углерода C^6 выходит из плоскости, проведенной через остальные атомы цикла, на 0.718(2) Å. Карбонильная и амино-группы практически копланарны плоскости центрального бициклического тиено[2,3-*c*]пиридинового фрагмента (среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.051 Å). Подобная конформация стабилизирована как наличием длинной цепи сопряженных связей $C^{3B}=C^{7A}-C^8=N^9-C^{9A}=C^{3A}-C^3(-NH_2)=C^2-C^1=O^1$, так и прочной внутримолекулярной водородной связью $N^3-H^{3A}\cdots O^1$ [$N\cdots O$ 2.668(2) Å, $H\cdots O$ 1.94(2) Å, угол $N-H\cdots O$ 135.3(17)°] (рис. 1). Фенильные заместители развернуты относительно плоскости центрального бициклического тиено[2,3-*c*]пиридинового фрагмента на углы 42.09(5) и 37.97(5)°, соответственно.

В кристалле, молекулы соединения **12c** образуют зигзагообразные цепочки вдоль кристаллографической оси *c* за счет межмолекулярных водородных связей $N^3-H^{3B}\cdots\pi(C^{13}=C^{14})$ [$N\cdots C$ 3.291(2)/3.542(2) Å, $H\cdots C$ 2.77(2)/2.79(2) Å, угол $N-H\cdots C$ 119.9(15)/145.4(16)°] и $C^4-H^{4B}\cdots S^1$ [$C\cdots S$ 3.5750(16) Å, $H\cdots S$ 2.74 Å, угол $C-H\cdots S$ 142.6°] (рис. 2). Цепочки расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

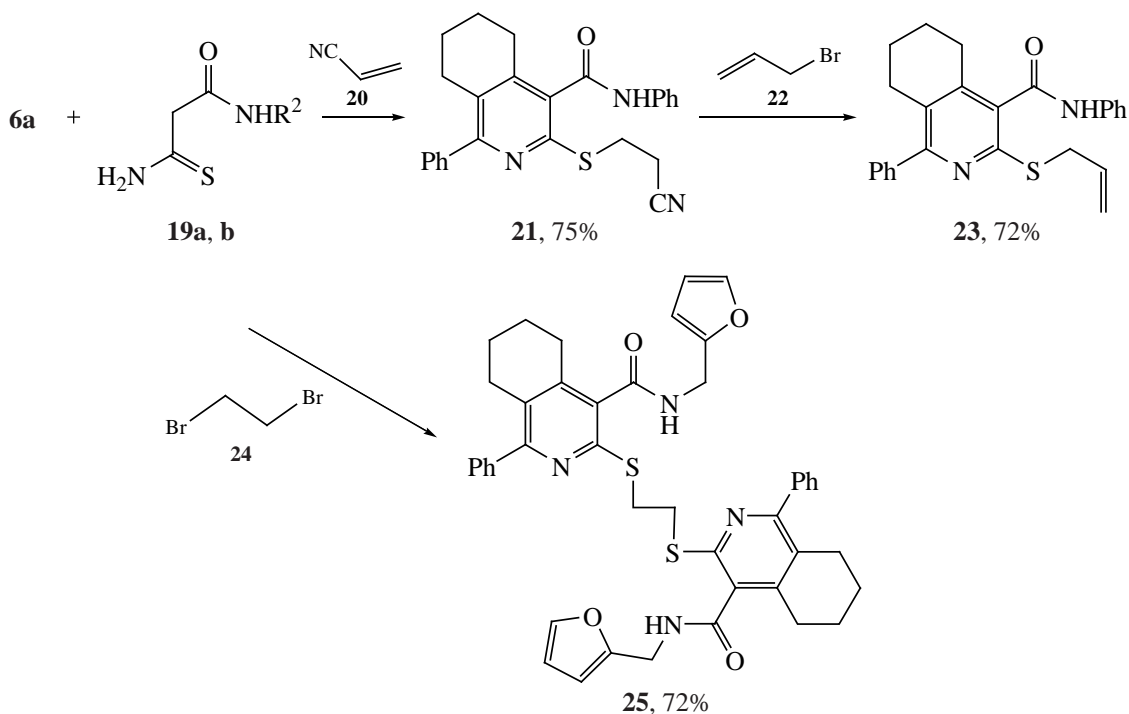
Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для кристалла соединения **12c** измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST, оснащенном двухкоординатным детектором PHOTON-III (λMoK_α -излучение, T 100 К, графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирование). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [22]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [23]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 1. Структура определена прямы-

Схема 2



3, Hlg = Cl, Z = NH₂ (**d**); Hlg = Br, Z = 4-BrC₆H₄ (**e**); Hlg = Br, Z = Ph (**f**); Hlg = Br, Z = 4-ClC₆H₄ (**g**);
6, R¹ = Ph (**a**), *i*-Pr (**b**), 2-ClC₆H₄ (**c**); **11**, **12**, R¹ = *i*-Pr, Z = 4-BrC₆H₄NH (**a**); R¹ = *i*-Pr, Z = 4-BrC₆H₄ (**b**);
 R¹ = Ph, Z = Ph (**c**); **16**, R¹ = *i*-Pr, Z = 4-ClC₆H₄CO (**a**); R¹ = Ph, Z = Ph (**b**).

Схема 3

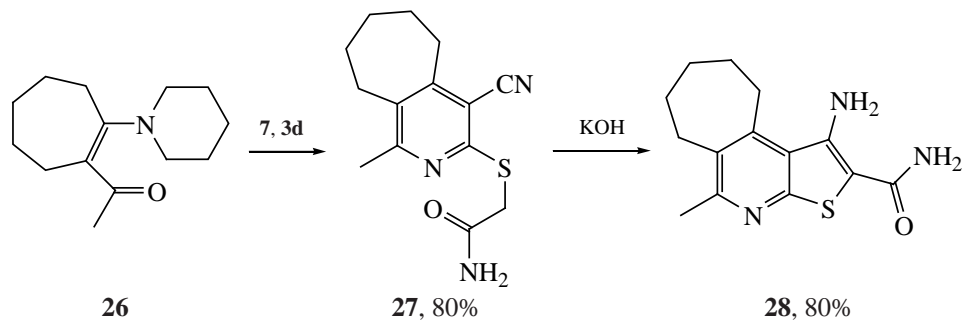


ми методами и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Кристалл соединения **12c** содержит две сольватные молекулы диоксана, которые значительно разупорядочены относительно оси симметрии второго порядка. Попытки уточнить позиции этих молекул оказались безуспешными. Поэтому, их вклад в общее рассеяние рентгеновского излучения кристаллом был учтен с помощью программы SQUEEZE, входящей в комплекс программ PLATON [24]. Атомы водорода амино-группы выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения

$[U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эКВ}}(\text{N})]$. Положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездника*) и изотропными параметрами смещения $[U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эКВ}}(\text{C})]$. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [25]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединения **12c** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номер депонирования – CCDC 2249013.

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле и КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C ре-

Схема 4



гистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах DMSO- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Для соединения **4b** – в растворе CDCl₃. Масс-спектры снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице CH₃COOH, ионизация ЭУ, 70 эВ) (соединения **5**, **8**, **11b**, **12a**, **c**, **16a**, **b**, **18**, **21**, **27**). Для остальных соединений масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH₃CN, вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потoki газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион 2ДМСО+H⁺ (m/z 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в отрицательных ионах. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

N-(4-Метоксифенил)-2-(1-фенил-4-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-3-илтио)ацетамид (4a). Смесь 1.7 г (10 ммоль) циклопентилденцианотиоацетамида **1**, 1.0 мл

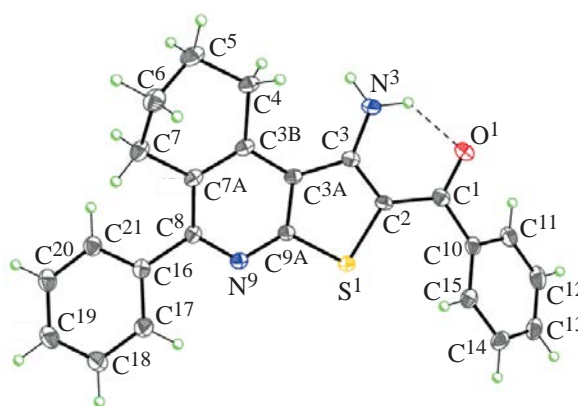


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **12c** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховой линией показана внутримолекулярная водородная связь

(10 ммоль) бензальдегида **2b** и 1.4 мл (10 ммоль) триэтиламина в 20 мл абсолютного этанола кипятили с обратным холодильником 2 ч, прибавляли 2.0 г (10 ммоль) α -хлор-*N*-(*n*-метоксифенил)ацетамида **3b** и кипятили 1 ч. После остывания реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Выход 3.3 г (79%), бесцветный порошок, т.пл. 172–174°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300 (NH), 2224 (C≡N), 1662 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.95–2.18 м (2H, CH₂), 2.83–3.15 м [4H, (CH₂)₂], 3.68 с (3H, Me), 4.16 с (2H, SCH₂), 6.84 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 7.27 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.38 т (1H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.46 д (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.76 д (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 10.17 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.1, 32.4, 32.7, 35.4, 55.6, 101.5, 114.3 (2C), 115.5, 120.8 (2C), 128.7 (2C),

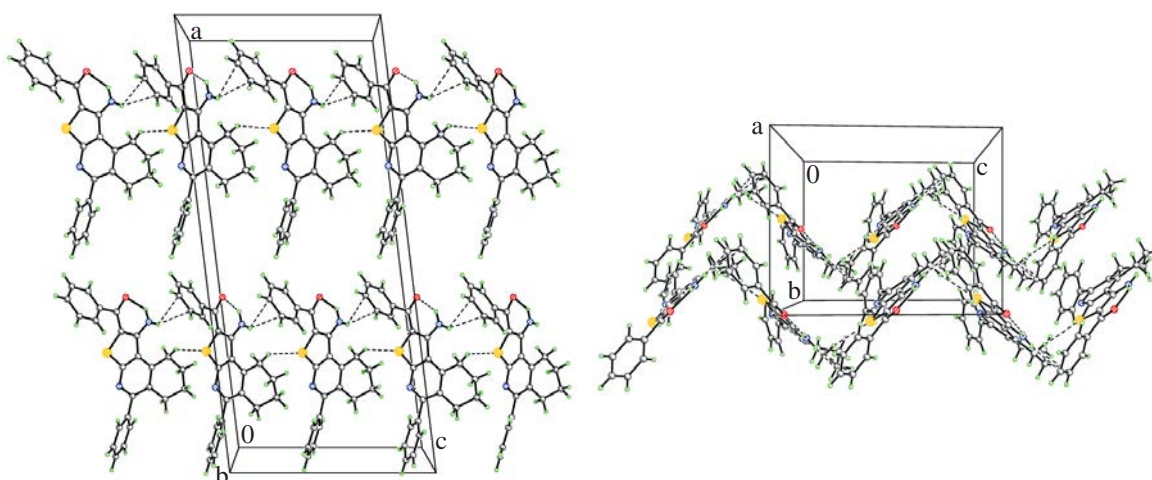


Рис. 2. Зигзагообразные цепочки в кристалле соединения **12c** (две проекции). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

Кристаллоструктурные данные для соединения **12c**

Соединение	12c
Элементный состав	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ OS
Молекулярная масса	384.48
λ , Å	0.71073
T , К	100(2)
Размеры монокристалла, мм	0.06×0.25×0.28
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
a , Å	29.5385(7)
b , Å	10.6586(3)
c , Å	13.2475(3)
α , град	90
β , град	96.931(1)
γ , град	90
V , Å ³	4140.35(18)
Z	8
d_c , г·см ⁻³	1.234
$F(000)$	1616
μ , мм ⁻¹	0.172
$\theta_{\text{макс}}$, град	3.10–32.60
Измеренных отражений	36910
Независимых отражений, R_{int}	7533, 0.0937
Наблюденных отражений [$I > 2\sigma(I)$]	4927
Уточняемых параметров	259
R_1/wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0523/0.1067
R_1/wR_2 (все данные)	0.0984/0.1275
GOF по F^2	1.014
$T_{\text{мин}}$; $T_{\text{макс}}$	0.945; 0.981
$\Delta\rho_{\text{макс}}$; $\Delta\rho_{\text{мин}}$, eÅ ⁻³	0.427; -0.395

129.2 (2C), 130.0, 132.8, 134.3, 138.1, 155.3, 155.6, 158.1, 161.8, 165.7. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 416.1427 [$M + H$]⁺. C₂₄H₂₁N₃O₂S. M 416.1354.

3-[2-Оксо-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этил-тио]-1-(фуран-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*c*]пиридин-4-карбонитрил (4b) получали ана-

логично соединению **4a** исходя соответственно из 1.7 г (10 ммоль) алкена **1**, 0.83 мл (10 ммоль) фурфурола **2a** и 2.7 г (10 ммоль) α -бромкетона **3a**. Выход 3.6 г (83%), желтые кристаллы, т.пл. 235–237°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2224 (C≡N), 1722, 1695 (CO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.:

2.01 т (2H, CH₂, *J* 7.4 Гц), 2.78 т (2H, CH₂, *J* 7.4 Гц), 3.02 т (2H, CH₂, *J* 6.8 Гц), 4.76 с (2H, SCH₂), 6.79 с (1H, H⁴_{фурил}), 7.27 с (1H, H³_{фурил}), 7.42 т (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.49 д (1H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.76 т (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.95 д (1H, H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 8.03 с (1H, H⁵_{фурил}), 8.72 с (1H, H⁴_{кумаринил}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.3, 31.4, 33.5, 38.6, 69.9, 78.6, 94.6, 102.1, 104.2, 114.5, 126.9, 127.8, 131.3, 132.6, 138.7, 145.1, 145.5, 150.0, 154.2, 160.1, 161.4, 173.3, 180.0, 181.1. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 427.0750 [*M* – H]⁺. C₂₄H₁₆N₂O₄S. *M* 427. 0831.

***N*-(4-Бромфенил)-1-имино-5-фенил-2,6,7,8-тетрагидро-1*H*-циклопента[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (5)** получали аналогично соединению **4a** исходя соответственно из 1.7 г (10 ммоль) алкена **1**, 1.0 мл (10 ммоль) бензальдегида **2b** и 2.5 г (10 ммоль) *N*-(*n*-бромфенил)- α -хлорацетамида **3c**. Выход 3.5 г (77%), желтый порошок, т.пл. 195–197°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330 (NH), 1665 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.84–2.17 м (2H, CH₂), 2.74–2.88 м (2H, CH₂), 3.06 т (2H, CH₂, *J* 7.4 Гц), 5.04 с (1H, H²), 7.25–7.53 м (8H_{аром}), 7.74 д (1H_{аром}, *J* 7.4 Гц), 10.47 уш.с (1H, =NH), 12.26 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.3, 30.3, 33.7, 65.9, 115.1, 115.5, 116.3, 121.6, 128.9 (2C), 129.0 (2C), 130.8 (2C), 132.1 (2C), 137.9, 138.5, 152.8, 160.9, 161.5, 164.6, 167.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 465.0 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 59.33; H 3.80; N 8.96. C₂₃H₁₈BrN₃OS. Вычислено, %: C 59.49; H 3.91; N 9.05. *M* 464.4.

2-[(1-Фенил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)тио]ацетамид (8). К перемешиваемой смеси 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **7** в 20 мл абсолютного этанола при 20°C прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г металлического натрия и 20 мл абсолютного этанола, перемешивали 2 ч и прибавляли 0.94 г (10 ммоль) α -хлорацетамида **3d**. После двухчасового перемешивания реакционную смесь оставляли на 24 ч, разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.6 г (81%), бесцветный порошок, т.пл. 170–172°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3408, 3315, 3288 (NH₂), 2218 (C≡N), 1666 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.61–1.73 м (2H, CH₂), 1.77–1.82 м (2H, CH₂), 2.70 т (2H, CH₂, *J* 6.3 Гц), 2.88 т (2H,

CH₂, *J* 6.4 Гц), 3.85 с (2H, SCH₂), 7.10 уш.с (1H, NH₂), 7.38 уш.с (1H, NH₂), 7.40–7.49 м (3H_{аром}), 7.55 т (2H_{аром}, *J* 6.4 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 324.1 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 66.74; H 5.22; N 12.86. C₁₈H₁₇N₃OS. Вычислено, %: C 66.85; H 5.30; N 12.99. *M* 323.4.

1-Фенил-3-цианометилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (9). а. Смесь 3.2 г (10 ммоль) тиоэфира **8** кипятили 2 ч с обратным холодильником в 20 мл Ac₂O. После остывания реакционной смеси образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 2.8 г (78%), бесцветный мелкокристаллический порошок, т.пл. 152–154°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2249, 2219 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.54–1.62 м (2H, CH₂), 1.73–1.82 м (2H, CH₂), 2.67 т (2H, CH₂, *J* 6.1 Гц), 2.91 т (2H, CH₂, *J* 6.5 Гц), 4.29 с (2H, SCH₂), 7.39–7.54 м (3H_{аром}), 7.65 т (2H_{аром}, *J* 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.9, 21.2, 22.2, 27.4, 28.5, 105.7, 114.9, 118.3, 128.6 (2C), 128.9, 129.6 (3C), 138.7, 153.4, 154.6, 160.7. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 306.1080 [*M* + H]⁺. C₁₈H₁₅N₃S. *M* 306. 0987.

б. Соединение **9** получали аналогично тиоэфиру **8** исходя из 0.63 мл (10 ммоль) α -хлорацетонитрила **10**. Выход 2.2 г (73%).

***N*-(4-Бромфенил)-2-[(1-изопропил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)тио]ацетамид (11a)** получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.4 г (10 ммоль) енаминокетона **6b** и 2.5 г (10 ммоль) *n*-бромфенил- α -хлорацетанилида **3c**. Выход 3.3 г (75%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 200–202°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3315 (NH), 2218 (C≡N), 1665 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.00 д [6H, (Me)₂, *J* 6.4 Гц], 1.55–1.76 м [4H, (CH₂)₂], 2.59 т (2H, CH₂, *J* 6.2 Гц), 2.76 т (2H, CH₂, *J* 6.5 Гц), 3.05–3.21 м [1H, CH(Me)₂], 4.13 с (2H, SCH₂), 7.42 д (2H_{аром}, *J* 6.9 Гц), 7.50 д (2H_{аром}, *J* 6.9 Гц), 10.36 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.1, 21.2, 21.4 (2C), 24.1, 28.5, 30.9, 34.9, 103.9, 115.1, 115.5, 121.3 (2C), 126.4, 131.9 (2C), 139.0, 151.3, 157.0, 166.3, 168.3. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 444.0744 [*M* + H]⁺. C₂₁H₂₂BrN₃OS. *M* 444.0667.

3-[[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]тио]-1-изопропил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбо-

нитрил (11b) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.4 г (10 ммоль) енаминокетона **6b** и 4-бромфенацилбромида **3e**. Выход 3.5 г (82%), желтый порошок, т.пл. 175–177°C (AcOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2220 (C≡N), 1712 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.85 д [6H, (CH₃)₂, J 6.5 Гц], 1.57–1.72 м [4H, (CH₂)₂], 2.62 уш.с (2H, CH₂), 2.81 уш.с (2H, NH₂), 3.03–3.19 м [1H, CH(Me)₂], 4.89 с (2H, SCH₂), 7.78 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 8.02 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2, 21.3 (2C), 22.2, 24.3, 28.6, 30.8, 37.7, 104.1, 115.5, 126.5, 128.1, 130.7 (2C), 132.3 (2C), 135.3, 151.4, 156.4, 168.1, 192.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 430.1 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 58.66; H 4.85; N 6.46. C₂₁H₂₁BrN₂OS. Вычислено, %: C 58.74; H 4.93; N 6.52. M 429.4.

1-Амино-*N*-(4-бромфенил)-5-изопропил-6,7,8,9-тетрагидро-2,3-с]изохинолин-2-карбоксамид (12a). К перемешиваемой смеси 4.4 г (10 ммоль) тиоэфира **11a** в 15 мл ДМФА прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.3 г (75%), желтый порошок, т.пл. 248–250°C (BuOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3448, 3320, 2939, 2863 (NH, NH₂), 1658 (CONH), 1597 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20 д [6H, (CH₃)₂, J 6.4 Гц], 1.71–1.83 м [4H, (CH₂)₂], 2.61–2.66 уш.с (2H, CH₂), 2.78 уш.с (2H, CH₂), 3.05–3.16 м [1H, CH(Me)₂], 7.03 уш.с (2H, NH₂), 7.49 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.66 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 9.42 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.7, 22.2 (2C), 25.5, 27.2, 28.1, 30.8, 96.8, 115.6, 123.0, 123.6 (2C), 126.1, 127.8, 131.7 (2C), 138.8, 144.6, 150.4, 164.9, 166.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 445.0 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 56.68; H 4.85; N 9.33. C₂₁H₂₂BrN₃OS. Вычислено, %: C 56.76; H 4.99; N 9.46. M 444.4.

(1-Амино-5-изопропил-6,7,8,9-тетрагидро-2,3-с]изохинолин-2-ил)(4-бромфенил)метанон (12b) получали аналогично соединению **12a** используя соответственно 4.3 г (10 ммоль) тиоэфира **11b**. Выход 3.0 г (71%), желтый порошок, т.пл. 195–197°C (AcOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3405, 3339, 3245 (NH₂), 1711 (C=O), 1644 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 д [6H, (Me)₂, J 6.5 Гц],

1.69–1.77 м [4H, (CH₂)₂], 2.73 уш.с (2H, CH₂), 3.14–3.28 уш.с [3H, CH₂+CH(Me)₂], 7.67 уш.с (4H_{аром}), 8.15 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.1, 21.6 (3C), 25.0, 27.1, 30.6, 102.2, 121.2, 124.7, 125.9, 129.5 (2C), 134.4 (2C), 140.0, 145.4, 153.5, 159.0, 168.0, 187.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 431.0648 [$M + 2$]⁺. C₂₁H₂₁BrN₂OS. M 431.0558.

(1-Амино-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-2,3-с]изохинолин-2-ил)(фенил)метанон (12c) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a** и 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромида **3f**. Выход 2.8 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. 186–188°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3412, 3345, 3211 (NH₂), 1698 (C=O), 1642 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.61–1.72 м (2H, CH₂), 1.82–1.93 м (2H, CH₂), 2.64 т (2H, CH₂, J 7.9 Гц), 3.41 т (2H, CH₂, J 7.8 Гц), 7.43–7.58 м (8H_{аром}), 7.74 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 8.20 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.5, 26.7, 32.1, 33.1, 71.5, 108.2, 127.3, 132.0, 132.5 (2C), 133.2 (2C), 133.6 (2C), 134.0 (2C), 136.2, 144.8, 146.2, 151.4, 158.1, 164.0, 166.2, 194.3. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 385.1380 [$M + \text{H}$]⁺. C₂₄H₂₀N₂OS. M 385.1296.

9'-(4-Бромфенил)-5'-фенил-3',4',9',11'-тетрагидро-1'*H*-спиро(циклогексан-1,10'-пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин)-8'(2'*H*)-он (13) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a**, 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **7** и 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромида **3f**. Выделенный осадок кипятили 2 ч с обратным холодильником в 20 мл ледяной AcOH с 1 мл (10 ммоль) циклогексанона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Выход 2.8 г (68%), красный порошок, т.пл. 205–207°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3312 (NH), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.02–1.26 м [4H, (CH₂)₂], 1.28–1.74 м [8H, (CH₂)₄], 1.88–2.04 м (2H, CH₂), 2.53–2.61 м (2H, CH₂), 2.72–2.78 м (1H, H_{циклогексан}), 2.98–3.06 м (1H, H_{циклогексан}), 7.04–7.48 м (7H_{аром}), 7.69 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 9.68 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2, 21.3, 21.9, 23.2, 25.2, 26.6, 28.8, 34.0, 57.7 (2C), 98.6, 122.5, 123.3 (2C), 126.2, 128.5 (2C), 128.9 (2C),

129.4, 131.6 (2С), 138.8, 139.4, 142.3, 144.4, 154.0, 160.1, 164.0, 178.1. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 558.1230 $[M + H]^+$. $C_{30}H_{28}BrN_3OS$. M 558.1136.

1-Изопропил-3-[2-(2-оксоэтокси)-4-хлорфенил]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (16a) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.3 г (10 ммоль) енаминокетона **6b**, 0.84 г (10 ммоль) цианоацетамида **14** и 2.3 г (10 ммоль) 4-хлорфенацилбромаида **3g**. Выход 2.6 г (70%), бесцветный порошок, т.пл. 152–154°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2200 (C≡N), 1707 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.91 д [6H, (Me)₂, J 6.6 Гц], 1.68–1.79 м [4H, (CH₂)₂], 2.62 т (2H, CH₂, J 6.5 Гц), 3.04 т (2H, CH₂, J 6.3 Гц), 3.01–3.22 м [1H, CH(Me)₂], 5.67 с (2H, OCH₂), 7.56 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.98 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (2C), 21.4, 22.5, 24.4, 28.8, 30.6, 68.3, 96.1, 124.2, 129.3 (2C), 129.8 (2C), 133.2, 139.7, 144.8, 156.6, 160.2, 164.4, 173.2. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 369.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 68.29; Н 5.60; N 7.50. $C_{21}H_{21}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 68.38; Н 5.74; N 7.59. M 368.9.

3-Бензилокси-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (16b) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a**, 0.84 г (10 ммоль) цианоацетамида **14** и 1.15 мл (10 ммоль) бензилхлорида **15**. Выход 2.6 г (75%), бесцветный порошок, т.пл. 162–164°C (AcOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2203 (C≡N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.52–1.74 м (2H, CH₂), 1.77–1.82 м (2H, CH₂), 2.63 т (2H, CH₂, J 6.5 Гц), 2.94 т (2H, CH₂, J 6.4 Гц), 5.48 с (2H, CH₂), 7.34 д (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.41 т (2H_{аром}, J 6.8 Гц), 7.44–7.59 м (7H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.4, 22.6, 27.2, 28.7, 68.1, 94.5, 95.9, 115.0, 125.1 (2C), 128.3, 128.4 (2C), 128.9 (2C), 129.3, 129.4 (2C), 137.1, 139.1, 155.0, 159.1, 161.1. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 341.0 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 81.04; Н 5.87; N 8.18. $C_{23}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 81.15; Н 5.92; N 8.23. M 340.4.

2-(2-Оксо-2-фенилэтил)-2-[1-(2-хлорфенил)-4-циано-5,6,7,8-тетраизохинолин-3-ил]малонитрил (18) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 3.0 г (10 ммоль) енаминокетона **6c**, 1.3 г (10 ммоль) СН-кислоты **17** и 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромаида **3f**. Выход 3.1 г (69%), желтый порошок, т.пл. 173–175°C (BuOH).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2245, 2222 (C≡N), 1717 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.62–1.71 м (2H, CH₂), 1.76–1.83 м (2H, CH₂), 2.33–2.48 (2H, CH₂), 3.01–3.17 м (2H, CH₂), 4.62 с (2H, CH₂C=O), 7.23 д (1H_{аром}, J 5.6 Гц), 7.34 т (1H_{аром}, J 6.0 Гц), 7.44 т (1H_{аром}, J 5.8 Гц), 7.46–7.53 м (3H_{аром}), 7.64 т (1H_{аром}, J 5.9 Гц), 7.96 д (2H_{аром}, J 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.1, 21.4, 26.3, 28.8, 38.6, 43.8, 108.6, 113.7, 113.8, 127.8, 128.6 (2C), 129.1 (2C), 129.9, 130.7, 131.2, 131.3, 131.5, 134.4, 134.9, 135.5, 136.7, 146.8, 155.1, 158.9, 193.9. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 451.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 71.80; Н 4.15; N 12.39. $C_{27}H_{19}ClN_4O$. Вычислено, %: С 71.92; Н 4.25; N 12.43. M 450.9.

N,1-Дифенил-3-(2-цианоэтилтио)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоксамид (21). К перемешиваемой смеси 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a** и 1.94 г (10 ммоль) СН-кислоты **19a** в 20 мл абсолютного этанола при 20°C прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г Na и 20 мл абсолютного этанола, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч прибавляли 0.66 мл (10 ммоль) акрилонитрила **20** и оставляли. Через 48 ч реакционную смесь нагрели до кипения, отфильтровывали через складчатый фильтр, после остывания до комнатной температуры при перемешивании разбавляли 10%-ной HCl до pH 5, прибавляли равный объем воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, который последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.1 г (75%), бесцветные игольчатые кристаллы, т.пл. 160–162°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3434 (NH), 2252 (C≡N), 1662 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.61–1.68 м (2H, CH₂), 1.71–1.79 м (2H, CH₂), 2.68 т (2H, CH₂, J 6.2 Гц), 2.77 т (2H, CH₂, J 6.6 Гц), 2.94 т (2H, CH₂, J 6.5 Гц), 3.37 т (2H, CH₂, J 6.5 Гц), 7.14 т (1H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.37 т (2H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.42–7.61 м (5H_{аром}), 7.72 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 10.64 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.0, 21.2, 22.1, 25.2, 26.1, 27.0, 119.3, 119.5 (2C), 123.9, 127.2, 128.1 (2C), 128.2, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 130.9, 138.8, 139.6, 144.3, 148.8, 157.5, 164.4. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 414.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 72.54; Н 5.55; N 10.07. $C_{25}H_{23}N_3OS$. Вычислено, %: С 72.61; Н 5.61; N 10.16. M 413.5.

3-Аллилтио-N,1-дифенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоксамид (23). К переме-

шиваемой смеси 4.1 г (10 ммоль) тиоэфира **21** в 15 мл ДМФА при 20°C последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромид **22**, перемешивали 2 ч и оставляли. Через 48 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, последовательно промывали этанолом и гексаном. Выход 2.3 г (72%), бесцветный порошок, т.пл. 194–196°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420 (NH), 1670 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52–1.59 м (2H, CH₂), 1.61–1.72 м (2H, CH₂), 2.62 т (2H, CH₂, *J* 6.1 Гц), 2.72 т (2H, CH₂, *J* 6.2 Гц), 3.77 д (2H, SCH₂, *J* 6.6 Гц), 5.00 д (1H, =CH₂, *J*_{цис} 9.1 Гц), 5.15 д (1H, =CH₂, *J*_{транс} 23.2 Гц), 5.76–6.94 м (1H, CH=), 7.10 т (1H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.32 т (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.41–7.52 м (5H_{аром}), 7.67 д (2H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 10.56 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.7, 22.6, 26.5, 27.4, 32.5, 117.9, 119.8, 119.9 (2C), 124.3, 127.3, 128.6 (2C), 129.2 (4C), 131.4, 134.9, 139.3, 140.2, 144.4, 149.9, 157.8, 165.1. HRMS (ESI), *m/z*: Найдено 401.1685 [*M* + H]⁺. C₂₅H₂₄N₂OS. Вычислено 401.1609.

3,3'-Этан-1,2-диилбис(сульфандиил)бис[1-фенил-N-(фуран-2-илметил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоксамид] (25) получали аналогично соединению **8** исходя соответственно из 2.7 г (10 ммоль) енаминокетона **6a**, 2.0 г (10 ммоль) СН-кислоты **19b** и 0.45 мл (5 ммоль) 1,2-дибромэтана **24**. Выход 2.7 г (72%), бесцветный порошок, т.пл. 275–277°C (ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1668 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52–1.56 м [4H, (CH₂)₂], 1.58–1.74 м [4H, (CH₂)₂], 2.52–2.66 м [8H, (CH₂)₄], 3.35 с [4H, (SCH₂)₂], 4.41 д [4H, (CH₂N)₂, *J* 5.6 Гц], 6.32 д [2H, (H⁴_{фурил})₂, *J* 3.1 Гц], 6.38 д [2H, (H³_{фурил})₂, *J* 1.2 Гц], 7.33–7.49 м (10H_{аром}), 7.57 с [2H, (H⁵_{фурил})₂], 8.92 т [2H, (CH₂NH)₂, *J* 5.6 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.3 (2C), 22.2 (2C), 26.4 (2C), 27.1 (2C), 29.8 (2C), 35.8 (2C), 106.9 (2C), 110.5 (2C), 115.1 (2C), 127.2 (2C), 128.1 (4C), 128.8 (4C), 130.7 (2C), 139.8 (2C), 142.1 (2C), 144.1 (2C), 148.8 (2C), 151.9 (2C), 157.1 (2C), 165.9 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 755.2730 [*M* + H]⁺. C₄₄H₄₂N₄O₄S₂. *M* 755.2647.

2-[(1-Метил-4-циано-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с]пиридин-3-ил)тио]ацетамид (27) получали аналогично соединению **8** исходя соот-

ветственно из 2.2 г (10 ммоль) енаминокетона **26**, 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **7** и 0.94 г (10 ммоль) α-хлорацетамида **3d**. Выход 2.2 г (80%), желтый порошок, т.пл. 207–209°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3404, 3190, 3015 (NH₂), 2219 (C≡N), 1665 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.43–1.56 м [4H, (CH₂)₂], 1.73–1.82 м (2H, CH₂), 2.42 с (3H, Me), 2.77 т (2H, CH₂, *J* 7.8 Гц), 3.01 т (2H, CH₂, *J* 8.2 Гц), 3.91 с (2H, SCH₂), 6.98 уш.с (1H, NH₂), 7.42 уш.с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.1, 25.7, 26.2, 27.5, 31.3, 33.6, 38.7, 104.6, 115.8, 133.0, 148.9, 156.8, 166.3, 169.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 276.1 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 60.96; Н 6.14; N 15.15. C₁₄H₁₇N₃OS. Вычислено, %: С 61.06; Н 6.22; N 15.26. *M* 275.4.

1-Амино-5-метил-7,8,9,10-тетрагидро-6H-циклопента[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (28) получали аналогично соединению **12a** исходя соответственно из 2.8 г (10 ммоль) тиоэфира **27**. Выход 2.2 г (80%), бесцветный порошок, т.пл. 252–254°C (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3404, 3338, 3240 (NH₂), 1660 (CONH), 1643 (δNH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.42–1.61 м [4H, (CH₂)₂], 1.72–1.80 м (2H, CH₂), 2.65 с (3H, Me), 2.83 т (2H, CH₂, *J* 7.8 Гц), 2.99 т (2H, CH₂, *J* 8.2 Гц), 6.84 уш.с (2H, NH₂), 7.07 уш.с (2H, CONH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.7, 26.6, 27.3, 27.4, 31.6, 38.9, 98.2, 124.0, 133.1, 141.6, 149.0, 156.2, 164.3, 167.9. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 276.1170 [*M* + H]⁺. C₁₄H₁₇N₃OS. *M* 276.1092.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циклопентилиденцианотиоацетамид конденсируется с ароматическими альдегидами и алкилирующими реагентами с образованием 3-алкилсульфанил-1-арил(гетарил)-4-цианоциклопента[с]-пиридинов.

Взаимодействие енаминокетонов с СН-кислотами и α-галогенкетонами осуществляется в мягких условиях и приводит к новым производным циклоалка[с]никотинамида и нитрила – потенциальным полупродуктам синтеза фармацевтических препаратов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проведено в рамках Госзадания кафедры органической химии химического факультета МГУ по теме: «Синтез и исследование

физических, химических и биологических свойств органических и элементоорганических соединений» – Номер ЦИТИС – АААА-А21-121012290046-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шкляев Ю.В. *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщ.* **2002**, 7, 21–33.
- Zhang L., Song X., Wang N., Zhao L., Feng Q., You X., Peng C., Gao T., Xiong M., He B., Gao C., Luo Y., Xu Y., Zhang Q., Yu L. *RSC Adv.* **2015**, 5, 25967–25978. doi 10.1039/c5ra02365c
- Issac Y.A., Ali M.S., Erian A.W. *Sci. Pharm.* **2000**, 68, 389–401. doi 10.3797/scipharm.aut-00-36
- Kamal A.M., Radwan S.M., Zaki R.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 567–578. doi 10.1016/j.ejmech.2010.11.036
- Alman E.L., Painter H.I., Samra J., Carrasquilla M., Llinas M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, 60, 6635–6649. doi 10.1128/AAC.01224-16
- Hart C.J.S., Munro T., Andrews K.T., Ryan J.H., Riches A.G., Skinner-Adams T.S. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug. Resist.* **2017**, 7, 83–89. doi 10.1016/j.ijpddr.2017.01.005
- Ashwell G.J., Gandolfo D.S. *J. Mater. Chem.* **2002**, 12, 411–415. doi 10.1039/b109872c
- Ashwell G.J., Maxwell A.A., Green A. *J. Mater. Chem.* **2002**, 12, 2192–2196. doi 10.1039/b200565b
- Ashwell G.J., Ranjan R., Whittam A.J., Gandolfo D.S. *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 63–68. doi 10.1039/a902954k
- Hsin L.-W., Chang L.-T., Rothman R.B., Dersch C.M., Fishback J.A., Matsumoto R.R. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1392–1396. doi 10.1021/jm901503e
- Coumar M.S., Tsai M.-T., Chu C.-Y., Uang B.-J., Lin W.-H., Chang C.-Y., Chang T.-Y., Leou J.-S., Teng C.-H., Wu J.-S., Fang M.-Y., Chen C.-H., Hsu J.T.-A., Wu S.-Y., Chao Y.-S., Hsieh H.-P. *Chem. Med. Chem.* **2010**, 5, 255–267. doi 10.1002/cmdc.200900339
- Дяченко И.В., Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 1735–1754. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1769–1787.] doi 10.1134/S1070428017120016
- Дяченко И.В., Калашник И.Н., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Г., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1273–1286. [Dyachenko I.V., Kalashnik I.N., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1177–1188.] doi 10.1134/S1070428019080177
- Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2020**, 89, 1274–1336. [Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, 89, 1274–1336.] doi 10.1070/RCR5010.
- Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем.* М.: Наука, **2006**.
- Rappoport Z. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 474–479. doi 10.1021/ar00022a007
- Химическая энциклопедия. В 5 т. Т. 3.* Ред. И.Л. Кнунянц. М.: Большая Российская энциклопедия, **1992**.
- Lockman J.W., Reeder M.D., Suzuki K., Ostanin K., Hoff R., Bhoite, L., Austin H., Baichwal V., Willardsen J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2283–2286. doi 10.1016/j.bmcl.2010.02.005
- Simard J.R., Grütter C., Pawar V., Aust B., Wolf A., Rabiller M., Wulfert S., Robubi A., Klüter S., Ottmann C., Rauh D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18478–18488. doi 10.1021/ja907795q
- Schnute M.E., Cuotahy M.M., Brideau R.J., Homa F.L., Hopkins T.A., Knechtel M.L., Oien N.L., Pitts T.W., Poorman R.A., Wathen M.W., Wieber J.L. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5794–5804. doi 10.1021/jm050162b
- Mermerian A.H., Case A., Stein R.L., Cuny G.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3729–3732. doi 10.1016/j.bmcl.2007.04.027
- Bruker, SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, **2013**.
- Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
- Spek A.L. *PLATON. A Multipurpose Crystallographic Tool.* The Netherlands: Utrecht University, **2015**.
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

New Synthesis of Cycloalka[*c*]nicotinoamide and Nitrile Derivatives

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

^a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 291011 Russia

^b National Research Center "Kurchatov Institute", prosp. Acad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

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

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

^e Dagestan State Technical University, prosp. Imam Shamil, 70, Makhachkala, 367026 Russia

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

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received March 19, 2023; revised April 19, 2023; accepted April 20, 2023

Nitriles and amide of nicotinic acid were synthesized by Knoevenagel reactions, nucleophilic vinyl substitution (S_NVin), and alkylation. The structure of (1-amino-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*c*]isoquinolin-2-yl)-(phenyl)methanone was studied by X-ray analysis.

Keywords: cycloalka[*c*]pyridine, nicotinic acid, S_NVin reaction, Knoevenagel reaction, cyanothioacetamide, condensation, alkylation, enamino ketones, X-ray analysis

ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ 16-НИТРО- И 16-АМИНО-14,17-ЭТАНОСТЕРОИДОВ ЭСТРАНОВОГО РЯДА

© 2023 г. А. В. Барановский*, А. С. Ладыко, С. Н. Соколов

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Беларусь, 220084 Минск, ул. Купревича, 5/2

*e-mail: baranovsky@iboch.by

Поступила в редакцию 01.06.2022 г.

После доработки 13.06.2022 г.

Принята к публикации 14.06.2022 г.

Изучено гидрирование 16-нитро-14,17-этеностероидов с использованием различных катализаторов, установлены критерии хемоселективности, получены новые мостиковые аналоги эстрадиола с нитро-, amino- и гидроксиламиногруппами в цикле D. Выполнено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР полученных продуктов.

Ключевые слова: модифицированные стероиды, хемоселективность, аддукты Дильса–Альдера, гидролиз, восстановление нитрогруппы, гидрирование с переносом водорода

DOI: 10.31857/S0514749223060034, **EDN:** FAGCJR

ВВЕДЕНИЕ

Продукты Дильса–Альдера стероидных диенов с различными диенофилами интенсивно исследовали в конце 80-х и начале 90-х гг. XX века. Обширный материал был представлен как по химическому синтезу и трансформациям аддуктов, так и по их биологической активности. Ряд полученных соединений проявил высокую активность и некоторые из них предлагались в качестве лекарственных средств в терапии различных гормонозависимых заболеваний [1–7].

Наши исследования подобных структур показали, что аддукт диенилацетата и нитроэтилена легко подвергается разнообразным химическим трансформациям, давая набор, в ряде случаев селективно, совершенно неожиданных продуктов [8]. В процессе изучения были установлены механизмы превращений (показано участие нитрилоксидов [9]), отдельные продукты превращений проявили интересные биологические свойства. В частности, цитостатическая активность 14-метилнитрилов – аналогов эстрадиола – оказалась на уровне микромолярных концентраций для некото-

рых солидных опухолей женской половой сферы [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Будучи полезными источниками различных азотсодержащих соединений для скрининга биологической активности, сами же нитросоединения выпали из круга биологических тестов. Хотя, как уже упоминалось, аддукты Дильса–Альдера являлись наиболее перспективными объектами исследования с биологической точки зрения. Стараясь исправить этот пробел, мы попытались получить нитроаддукты со свободной 3-гидроксигруппой и/или восстановленной двойной связью (схема 1). Параллельно ожидалось выделение и мостиковых соединений, содержащих азот в более низком валентном состоянии, также, по нашему мнению, представляющих интерес с биологической точки зрения.

Нитроаддукты **3**, **4** были получены по ранее описанным методам из соответствующих диенилацетатов **1** [11] и **2** [12]. Выбор в пользу этих соединений был сделан, исходя из возможности

селективного удаления защитной группы при C^3 у таких структур.

Предыдущие эксперименты с 3-метоксигруппой или 3-бензоатом оказались неудачны по ряду причин и, в первую очередь, из-за неустойчивости бициклической системы в условиях снятия защиты. При выборе соединения **3** предполагалось, что бензильная защита будет удаляться в процессе гидрирования двойной связи, а для стероида **4** добиться гидролиза фенольного 3-ацетата можно в очень мягких основных или кислых средах. Наряду с соединением **4**, при работе со смесью, полученной после отделения кристаллизацией основного продукта, были получены и 2 минорных ацетата **6** с нитрогруппой при атоме C^{15} . Гидролиз ацетильных групп аммиаком в водно-метанольной среде позволил получить неразделяемую смесь диолов **7**, **8** и гидроксилактон **9** как минорный продукт гидролиза. Структура соединения **9** была установлена методами двумерной спектроскопии ЯМР. Конфигурация лактонного цикла подтверждается наличием кросс-пика 1β -протона с протонами при C^{18} и гидроксильной группы в спектре NOESY. Там же наблюдаются кросс-пики 20α -протона с протонами при C^{12} . Источником образования этого соединения, вероятнее всего, служил диол **7**. Возможный путь формирования лактона изображен на схеме 2. Трансформация включает сигматропную перегруппировку и последующую реакцию Нефа циклического нитроната.

Выход к 3-гидрокси- и 3,17-дигидрокси-14,17-этаностероидам предполагалось осуществить, исходя из нитроаддукта **3**, учитывая результаты, полученные при восстановлении двойной связи в аналоге стероида **3**, имеющего 3-метоксигруппу [8]. При каталитическом гидрировании соединения над палладием в смеси этанол–ТГФ наблюдалась высокая региоселективность реакции, двойная связь восстанавливалась, а сколь заметного восстановления нитрогруппы не наблюдалось в течение 24 ч. С учетом этих данных предполагалось, что в условиях каталитического гидрирования удастся селективно удалить защитную группу и насытить двойную связь без восстановления нитрогруппы.

Однако, когда такие условия были применены к стероиду **3**, получили смесь продуктов, состоя-

щую из стероидов **5**, **11**, **12**. Изменение растворителя, времени реакции и температуры не привели к существенному улучшению селективности образования стероида **11**. При некотором сокращении времени реакции вместо амина в смеси был обнаружен гидроксиламин **16**. Фактически только исчерпывающее гидрирование в течение 48 ч при повышенной температуре позволило получить малостабильный амин **12** как единственный продукт реакции. В попытках получения нитросоединения **11** были опробованы еще 2 метода – гидрирование водородом (катализатор 10%-ный Pd/C), полученным *in situ* из формиата аммония в этаноле при комнатной температуре, и аналогичный процесс гидрирования под действием микроволнового излучения в пропиленгликоле [13]. К сожалению, ни один из методов не дал желаемого результата. В обоих вариантах получали смесь соединений, состоящую из продуктов гидрогенолиза бензильной группы, восстановления 14,17-этенотруппы или нитрогруппы в различных соотношениях и сочетаниях. Единственным наблюдаемым отличием между методами является быстрое, в течение 2–3 мин, образование продуктов реакции под действием микроволнового излучения. Использование 5%-ного Pd/C в вариантах как классического гидрирования, так и с формиатом аммония позволяло получить (при удачном стечении обстоятельств) продукт гидрогенолиза бензильной группы **5**, но продолжение гидрирования образовавшегося фенола протекало медленно и только в одном эксперименте удалось довести насыщение двойной связи без существенного восстановления нитрогруппы.

Одним из объяснений отсутствия избирательности было предположение о том, что образующиеся достаточно быстро 3-гидроксипроизводные хуже растворимы и оседают на катализаторе, таким образом нарушая направление и скорость гидрирования.

Гидрирование диацетата **4** тоже не оказалось легким, так как потребовался достаточно длительный процесс подбора условий, включая варьирование соотношения субстрат–катализатор, субстрат–растворитель и время реакции. Так, например, проведение реакции гидрирования свыше 7 ч приводило к образованию гидроксилamina **16**

Схема 1

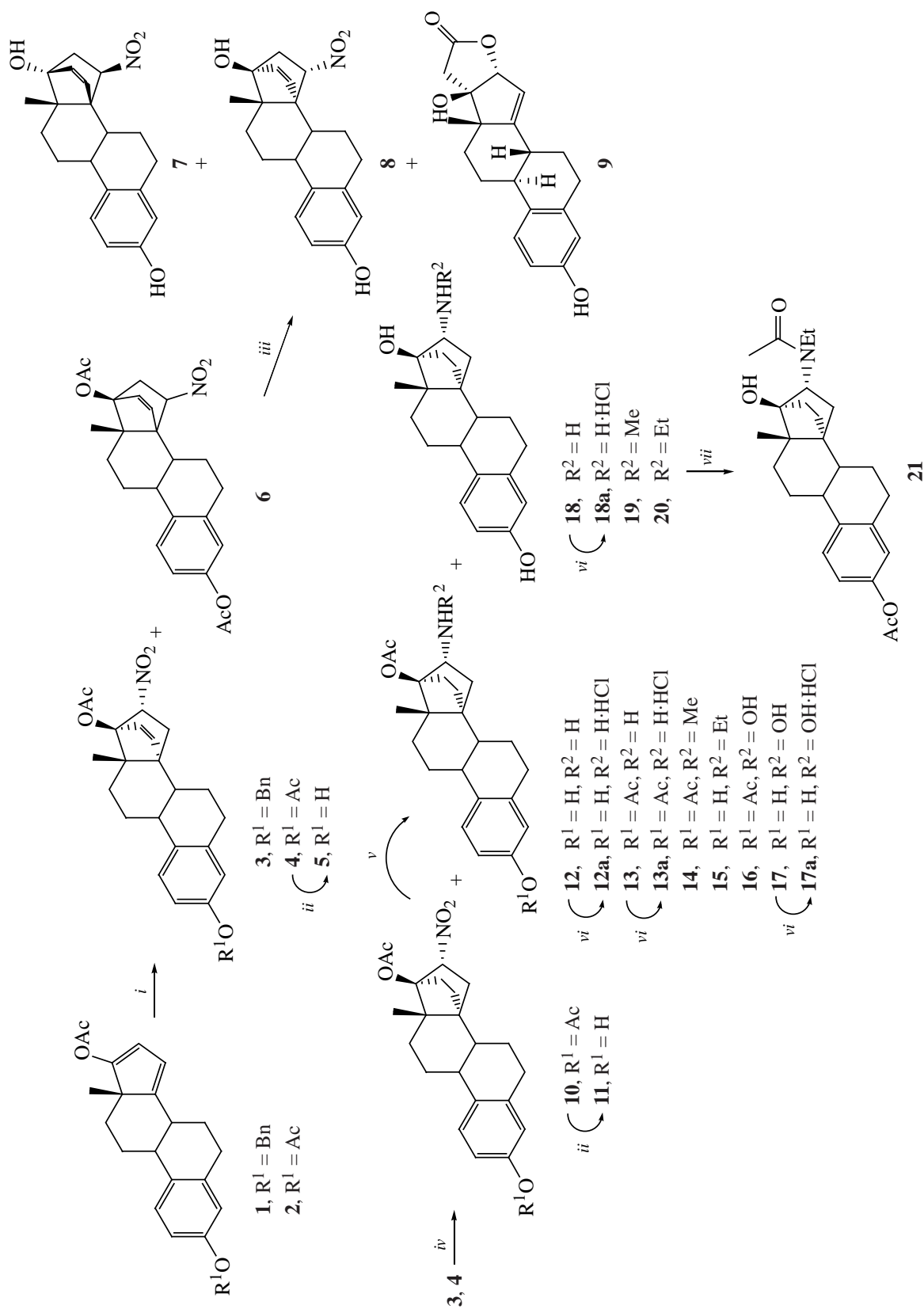
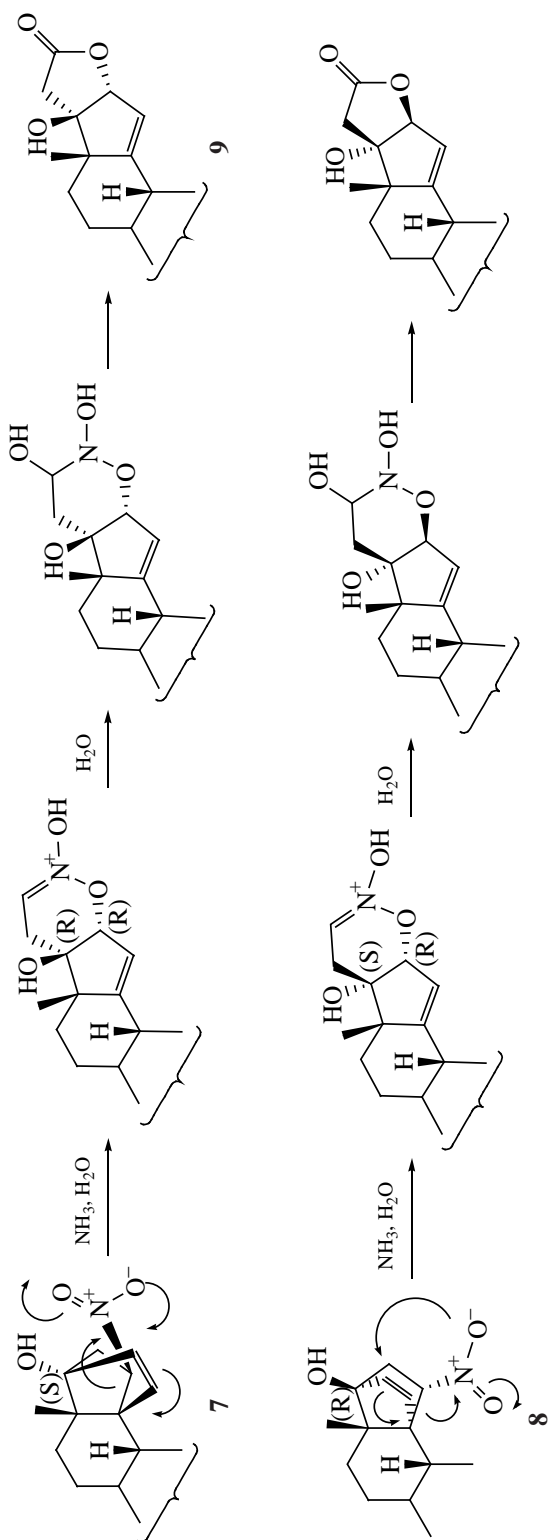


Схема 2



или смеси аминов **12** и **13**, а через 33 ч процесс заканчивался формированием амина **18**. При сокращении времени гидрирования, скажем до 6 ч, в растворе содержался исходный олефин в значительном количестве.

Замена палладиевого катализатора на никель Ренея ожидаемо привела к изменению состава получаемых продуктов. Гидрирование ацетата **4** над никелем Ренея в этаноле вызывало быстрое восстановление нитрогруппы, а затем постепенное насыщение двойной связи, которое одновременно сопровождалось частичным гидролизом 3-ацетата и образованием, вследствие этого, смеси аминов **12** и **13**. При анализе данных ВЭЖХ–МС было обнаружено формирование и 2 других продуктов, составляющих до 10% в смеси, а при продолжительном (более 24 ч) гидрировании – и больше. Этими продуктами оказались этиламини **15** и **20** – результат алкилирования интермедиатов восстановления нитрогруппы этанолом. Подобный результат был зафиксирован и при проведении гидрирования над палладием в метаноле – там метиламины **14** и **19** были зафиксированы при длительной реакции, хотя и в значительно меньшем количестве. Образующиеся *N*-этиламини оказались трудноотделяемым побочным продуктом реакции гидрирования. Один такой продукт – этиламин **20** – удалось выделить при манипуляциях по очистке аминов в достаточно чистом виде и затем получить его ацильное производное **21**.

Кардинальным решением проблемы образования алкилированных продуктов явилась замена субстрата, растворителей и метода гидрирования. В итоге применение метода гидрирования с формиатом аммония и никелем Ренея [14, 15] к стероиду **10** в смеси изопропанол–диоксан позволило получить амины **12** и **13** без примеси *N*-алкиламинов.

Гидролиз диацетата **10** водным аммиаком (в отличие от диацетата **4**) сопровождался заметной эпимеризацией хирального центра при C¹⁶. Так, за время (6 ч), необходимое для гидролиза 3-ацетильной группы, соотношение 3-гидрокси-16-эпимеров составило 16 α :16 β = 5:1 при общем выходе 82%. При более длительном выдерживании смеси в водном аммиаке (24 ч) соотношение изомеров значительно увеличивалось в пользу 16 α -эпимера **11**, однако при этом наблюдалось существенное

снижение его выхода до 34%, вероятно, за счет образования побочного продукта, структуру которого достоверно установить не удалось. Выход неустановленного компонента ориентировочно оценивался в 30%. Во избежание нежелательных процессов удаление 3-ацетата из стероида **10** выполнено в условиях кислотного сольволиза, что позволило получить соединение **11** с выходом 81%.

Для стабилизации малоустойчивые амины и гидроксиламины были превращены в солевые формы под действием хлористого водорода в изопропанол. При длительном выдерживании субстратов в таком растворе (более 5 ч) ожидаемо наблюдался сольволиз ацетильной группы при C³.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на автоматическом аппарате для определения температуры плавления WRS-2 Bestscope (КНР) и не корректировались. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре Avance 500 (Bruker-Biospin, ФРГ) с рабочей частотой 499.93 и 125.70 МГц для ядер ¹H и ¹³C, соответственно, с использованием 5 мм широкополосного датчика (ВВО) с Z-градиентом. Спектры регистрировали при температуре образца 293 К для растворов в CDCl₃, (CD₃)₂SO или (CD₃)₂CO, в качестве внутреннего стандарта использовали остаточный сигнал растворителя δ 7.26 [¹H, CDCl₃], 2.50 [¹H, (CD₃)₂SO], 2.05 [¹H, (CD₃)₂CO], 77.16 [¹³C, CDCl₃], 39.52 [¹³C, (CD₃)₂SO], 29.84 [¹³C, (CD₃)₂CO] м.д. Корреляционные спектры (HSQC, COSY, TOCSY, HMBC, NOESY) зарегистрированы и обработаны с использованием стандартного программного обеспечения фирмы Bruker-Biospin. ИК спектры получены на ИК Фурье-спектрометре Perkin Elmer Spectrum 100 (ФРГ) в пленке, растворе CHCl₃ или таблетках KBr. Масс-спектры регистрировали на комплексе ВЭЖХ Accela с масс-детектором LCQ-Fleet (США) в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) или электроспрея (ESI), детектирование положительных ионов. Отношения *m/z* и относительные интенсивности (%) приведены для наиболее интенсивных пиков. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на масс-спектрометре 6550 iFunnel Q-TOF (Agilent Technologies, США) в режиме ESI.

Эстрон был приобретен у Xian Natural Field Bio-Technique LTD, другие химикаты были произведены компаниями Aldrich, Acros Organics и Flasher Chemicals, чистотой не менее 97% и использовались в том виде, в каком они были получены. Подготовку растворителей осуществляли по общепринятой методике [16], все реакции проводили в атмосфере аргона. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄). Визуализация – УФ лампа и/или подкисленный раствор анисового альдегида в спирте. Хроматографическое разделение реакционных смесей осуществляли на силикагеле 40/60 (Kieselgel 60, Merck).

3-Бензилоксиэстра-1,3,5(10),14,16-пентаен-17-илацетат (1) получен из бензилового эфира эстрона по методу [11] с модификациями [17]. Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2.

3-Ацетоксиэстра-1,3,5(10),14,16-пентаен-17-илацетат (2) получен ацетилизацией [12] 3-гидроксиэстра-1,3,5(10),14-тетраен-17-она, который синтезирован из его 3-бензоилового эфира [10]. Прямое бромирование 3-ацетата эстрона в положении C¹⁶ бромидом меди приводит к значительному образованию 2-бром- и 2,4-дибромпроизводных. Т.пл. 147–148°C (петролейный эфир–толуол, лит. [12] 149–150.5°C). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2.

16а-Нитро-14а,17а-этенэстра-1,3,5(10)-триен-3,17-диилдиацетат (4). К раствору 4.23 г (12 ммоль) стероида **2** в 5 мл сухого бензола прибавляли 2.7 мл 9 М раствора нитроэтилена в бензоле. Реакционную смесь кипятили 2 ч, прибавляли еще 0.67 мл 9 М раствора нитроэтилена в бензоле и продолжали кипячение 1 ч. По окончании реакции к теплой смеси (40–50°C) прибавляли при перемешивании 6 мл гексана и затем медленно охлаждали до 5°C. Выпавшие кристаллы аддукта **4** отфильтровывали, промывали охлажденной смесью бензол–гексан (1:1) и сушили в вакууме. Выход 3.29 г (64%) аддукта **4**, т.пл. 190–192°C (бензол–гексан). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2. ИК спектр (CHCl₃), ν, см⁻¹: 2935, 2870, 1750 (CO), 1550 (NO₂), 1370, 1240, 1015. Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 425.9 (10) [M]⁺, 365.9 (100) [M + H – AcOH]⁺, 347.9 (24), 323.9 (25). Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 426.1922. C₂₄H₂₈NO₆⁺.

Таблица 1. Спектры ЯМР ^1H соединений **1–5** и **10–12** в CDCl_3 (м.д.)

№ атома	Соединение							
	1^a	2	3^a	4	5^b	10	11	12
Ac-3	–	2.29	–	2.28	–	2.28	–	–
Ac-17	2.23	2.23	2.17	2.17	2.12	2.09	2.09	2.06
1	7.23	7.30	7.19	7.27	7.06	7.28	7.14	7.12
2	6.80	6.86	6.79	6.86	6.51	6.85	6.64	6.64
4	6.77	6.84	6.73	6.82	6.45	6.80	6.57	6.57
6	2.96, 3.01	2.96, 3.01	2.88	2.90	2.74	2.88	2.83	2.77
7 α	1.82	1.80	1.70	1.71	1.63	1.48	1.44	1.34
7 β	2.21	2.20	1.84	1.85	1.74	1.76	1.74	1.66
8 β	2.22	2.22	1.44	1.46	1.36	1.48	1.45	1.35
9 α	2.19	2.19	2.53	2.56	2.36	2.71	2.66	2.58
11 α	2.34	2.32	2.26	2.27	2.18	2.38	2.35	2.30
11 β	1.55	1.55	1.30	1.33	1.14	1.48	1.47	1.43
12 α	1.27	1.25	2.32	2.33	2.14	1.94	1.92	1.78
12 β	2.08	2.08	1.21	1.22	1.10	1.53	1.52	1.47
15 α	5.86	5.87	2.10	2.10	1.89	2.40	2.40	1.23
15 β	–	–	2.21	2.21	2.22	2.04	2.04	2.03
16 β	6.17	6.16	5.39	5.40	5.62	5.31	5.31	3.55
18	1.11	1.10	1.01	1.01	0.97	1.02	1.03	0.88
14 ¹	–	–	6.29	6.28	6.39	1.67 _{endo} 2.11 _{exo}	1.65 _{endo} 2.12 _{exo}	1.35 2.05
14 ²	–	–	6.23	6.24	6.11	2.42 _{endo} 2.21 _{exo}	2.42 _{endo} 2.20 _{exo}	2.62 _{endo} 1.79 _{exo}

^a Бензильная группа: CH₂ 5.04±0.01, *o*-Ph 7.43±0.01, *m*-Ph 7.385±0.005, *n*-Ph 7.325±0.005

^b В ДМСО-*d*₆

M 426.1911. Маточник после кристаллизации упаривали, остаток делили на колонке с силикагелем, элюируя смесью толуол–EtOAc (от 100:1 до 30:1). Фракция 1 – аддукт **4** (0.86 г). Дальнейшее элюирование привело к выделению смеси аддуктов **6** (0.90 г, 17%). Суммарный выход продукта **4** составил 81%.

17 β -Ацетокси-3-бензилокси-16 α -нитро-14 α ,17 α -этеностра-1,3,5(10)-триен (3). По вышеизложенной методике из 8.04 г (20.1 ммоль) стероида **1** после кристаллизации из изопропанола получали 5.42 г (57%) нитроаддукта. Колоночная

хроматография остатка после кристаллизации позволила получить дополнительно 2.47 г аддукта, доводя суммарный выход основного продукта реакции до 83%. Т.пл. 144–148°C (*i*-PrOH). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2. Масс-спектр (ESI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 496.2 (100) [*M* + Na]⁺, 414.2 (27) [*M* + H – AcOH]⁺. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 496.2097. C₂₉H₃₁NNaO₅⁺. *M* 496.2094.

17 β -Ацетокси-3-гидрокси-16 α -нитро-14 α ,17 α -этеностра-1,3,5(10)-триен (5). К суспензии 0.20 г (0.47 ммоль) стероида **4** в 6 мл MeOH прибавляли 0.7 мл (9.4 ммоль) 25%-ного раствора

Таблица 2. Спектры ЯМР ^{13}C соединений 1–5 и 10–12 в CDCl_3 (м.д.)

№ атома	Соединение							
	1 ^a	2	3 ^a	4	5 ^b	10	11	12
Ac-3	–	169.95	–	169.91	–	169.96	–	–
Ac-3	–	21.26	–	21.25	–	21.27	–	–
Ac-17	168.23	168.21	169.81	169.78	169.22	170.09	170.26	172.58
Ac-17	21.37	21.36	21.59	21.56	21.17	21.63	21.63	21.76
1	127.10	127.15	127.09	127.14	126.71	126.64	126.73	126.69
2	112.60	118.87	112.81	119.09	112.96	118.97	113.05	113.29
3	157.06	148.76	156.98	148.70	154.99	148.73	153.77	154.49
4	115.08	121.88	114.92	121.75	114.89	121.75	115.44	115.63
5	138.09	138.32 ^c	137.75	137.98	137.15	137.92 ^c	137.89	137.76
6	29.84	29.59	30.08	29.82	29.32	29.73	29.80	30.03
7	25.35	25.13	23.90	23.70	23.10	23.71	23.85	23.92
8	38.67	38.28	38.83	38.50	38.17	39.58	39.95	40.36
9	47.47	47.59	40.11	40.34	39.47	37.46	37.14	37.15
10	132.26	137.33 ^c	132.04	137.17	129.70	137.82 ^c	132.34	132.10
11	26.63	26.49	26.73	26.57	26.22	25.71	25.89	25.91
12	35.23	35.17	29.23	29.22	29.03	28.36	28.37	28.63
13	50.55	50.50	62.34	62.28	61.89	51.66	51.73	50.45
14	151.10	150.79	55.58	55.57	54.84	45.73	45.73	45.04
15	116.47	116.69	34.53	34.51	33.73	38.49	38.52	43.76
16	111.25	111.25	87.55	87.50	87.75	89.23	89.29	55.13
17	162.62	162.64	96.02	95.97	95.55	92.15	92.25	93.45
18	18.04	17.99	15.17	15.15	14.59	14.38	14.40	13.62
14 ¹	–	–	134.57	134.39	134.86	26.40	26.44	27.22
14 ²	–	–	129.74	129.94	128.79	23.19	23.21	21.62

^a Бензильная группа: CH_2 70.09±0.01, C^1 137.35±0.04, C^2 127.575±0.005, C^3 128.685±0.005, C^4 128.015±0.015

^b В ДМСО- d_6

^c Возможно, наоборот

NH_3 в воде. Полученную суспензию перемешивали в течение 20 ч, затем осадок отфильтровывали, промывали 50%-ным водным метанолом и сушили в вакууме. Выход 0.16 г (89%), т.пл. 244–245°C (гексан–EtOAc). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384.0 (5) [$M + \text{H}$]⁺, 323.9 (100) [$M + \text{H} - \text{AcOH}$]⁺, 306.0 (26) [$M + \text{H} - \text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$]⁺, 250 (75). Масс-спектр АРСИ-

MS^2 , CID 75% (384) m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342.0 (100), 323.9 (40), 282.9 (95), 250.8 (26), 212.9 (21).

Гидролиз соединений 6. Смесь 0.55 г (1.29 ммоль) стероидов **6** и 55 мл 25%-ного раствора NH_3 в воде выдерживали в ультразвуковой бане при температуре 40–50°C в течение 11 ч. По окончании реакции смесь упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с сили-

Таблица 3. Спектры ЯМР ^1H соединений **7–9** и **18, 18a, 20** (м.д.)

№ атома	Соединение						
	18^a	18a^a	20^b	20^{a,c}	7^d	8^d	9^d
1	7.04	7.04	7.29	7.05	7.15	7.11	7.16
2	6.51	6.52	7.10	6.52	6.62	6.60	6.63
4	6.42	6.44	6.99	6.44	6.54	6.52	6.56
6	2.67	2.69	2.73	2.69	2.75	2.69, 2.75	2.81, 2.87
7 α	1.22	1.27	1.23	1.24	1.67 ^e	1.54 ^e	1.54
7 β	1.57	1.57	1.56	1.58	1.93 ^e	1.79 ^e	2.14
8 β	1.20	1.28	1.37	1.26	1.84	1.79	2.12
9 α	2.50	2.52	2.55	2.52	3.05	2.45	2.36
11 α	2.22	2.27	2.21	2.26	2.40	2.23	2.44
11 β	1.29	1.29	1.42	1.27	1.42	1.26	1.54
12 α	1.66	1.71	1.73	1.68	1.73	2.17	1.76
12 β	1.24	1.27	1.45	1.26	1.46	1.22	1.76
15 α	0.97	1.42	1.98 ^e	1.43	5.80	–	5.39
15 β	1.76	1.84	2.10 ^e	1.82	–	5.21	–
16	3.13	3.37	3.79	3.26	2.03, 2.60	1.89, 2.62	5.24
18	0.80	0.83	1.05	0.82	0.99	1.04	1.25
14 ¹ /20 α	1.09 ^{endo} 1.82 ^{exo}	1.34 1.91	2.06 2.72	1.37 ^{endo} 1.90 ^{exo}	5.99	6.04	2.98
14 ² /20 β	1.97 ^{endo} 1.41 ^{exo}	1.79 ^{endo} 1.69 ^{exo}	1.94 (2)	1.89 ^{endo} 1.66 ^{exo}	6.24	6.26	2.34
3-ОН	9.03	9.06	11.16 уш.	9.04 уш.	8.02	8.01	8.05
17-ОН	4.46	5.28	nd	nd	4.70	4.71	4.76
NH	nd	8.32	nd	nd	–	–	–

^a В ДМСО- d_6 ^b В $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, группа NEt: CH_3 1.49 м.д., CH_2 3.34 м.д.^c Группа NEt: CH_3 1.21 м.д., CH_2 2.90 м.д.^d В дейтероацетоне^e Возможно, наоборот; nd – не обнаружен

кагелем, элюируя смесью толуол–этилацетат (от 10:1 до 1:1), что дало в порядке элюирования: фракцию, содержащую стероиды **7** и **8** (0.165 г, 37%). Спектры ЯМР приведены в табл. 3, 4. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 341.9 (100) [$M + \text{H}$]⁺, 323.9 (78) [$M + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$]⁺, 305.9 (11). Масс-спектр APCI-MS², CID 75% (342): 323.9 (100), 277.0 (34); фракцию, содержащую 3,17 β -дигидрокси-19-нор-16 β -прегна-1,3,5(10),14-тетраен-21,16-лактон (**9**)

(0.052 г, 12%). Т.пл. 254–255°C (толуол–EtOAc). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3420 (ОН), 2935, 1740 (СО), 1620, 1585, 1500, 1355, 1210, 985. Спектры ЯМР приведены в табл. 3, 4. Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 675.2 (100) [$2M + \text{Na}$]⁺, 349.0 (73) [$M + \text{Na}$]⁺, 344.1 (80) [$M + \text{NH}_4$]⁺, 327.1 (75) [$M + \text{H}$]⁺, 309.1 (73) [$M + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$]⁺. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 327.1587. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4^+$. M 327.1591.

Таблица 4. Спектры ЯМР ^{13}C соединений **7–9** и **18, 18a, 20** (м.д.)

№ атома	Соединение						
	18^a	18a^a	20^b	20^{a,c}	7^d	8^d	9^d
1	126.10	126.11	127.10	126.13	127.86	127.90	127.79
2	112.71	112.79	114.01	112.75	113.98	113.90	113.96
3	154.80	154.92	156.75	154.88 уш.	156.07	156.07	156.21
4	114.85	114.88	116.32	114.86	115.99	115.71	116.02
5	136.95	136.88	138.01	136.91	138.44	138.28	138.35
6	29.44	29.30	30.23	29.32	31.53	30.38	30.22
7	23.42	23.40	24.21	23.42	25.38	24.16	25.72
8	40.51	40.13	40.88	40.07	39.47	41.13	40.06
9	36.66	36.51	37.46	36.55	37.93	41.13	43.42
10	131.09	130.70	131.76	130.83	131.76	131.33	130.82
11	25.62	25.47 ^c	26.30	25.48	27.37	27.54	28.03
12	27.74	26.84	27.35	26.78	27.99	29.21	33.44
13	47.50 ^e	48.01	49.44	48.36	63.36 ^e	63.05 ^e	49.83
14	45.86 ^e	46.10	46.93	45.80	62.43 ^e	62.74 ^e	158.79
15	42.30	37.43	37.58	37.42	85.73	89.40	116.72
16	55.06	54.94	63.45	61.57	38.32	42.62	93.21
17	84.89	83.44	84.84	83.98	89.46	89.44	89.67
18	13.29	13.21	13.77	13.28	16.07	15.13	21.93
14 ¹ /20	26.10	25.49 ^c	26.43	25.68	129.94	129.34	41.06
14 ² /21	23.71	24.57	26.64	24.81	142.15	139.76	176.31

^a В ДМСО- d_6 ^b В $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, группа NEt: CH_3 11.61 м.д., CH_2 43.36 м.д.^c Группа NEt: CH_3 уш. 11.95 м.д., CH_2 42.36 м.д.; N^{15} 52.3 м.д.^d В дейтероацетоне^e Возможно, наоборот**Каталитическое гидрирование аддуктов **3** и **4**.**

а. К суспензии 0.25 г 10%-ного палладия на угле в 50 мл метанола прибавляли раствор 1.00 г (2.35 ммоль) нитростероида **4** в 550 мл метанола, реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 6 ч. Катализатор отфильтровывали и промывали тёплым метанолом (2×50 мл), объединенный фильтрат упаривали, получали остаток (1.00 г, соотношение **4**:**10** = 5:95, кривая интегрирования в спектре ЯМР ^1H), перекристаллизация которого из метанола дала 0.90 г (90%) 16 α -нитро-14 α ,17 α -этаностероидов.

эстра-1,3,5(10)-триен-3,17 β -диилдиацетата (**10**). Т.пл. 181–182°C (MeOH). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 427.9 (5) $[M + \text{H}]^+$, 384.9 (18), 367.9 (100) $[M + \text{H} - \text{AcOH}]^+$. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 428.2065. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_6^+$. M 428.2068.

Аналогично методу гидрирования **а** 0.50 г (1.18 ммоль) нитростероида **4** гидрировали в течение 33 ч. После обработки объединенный фильтрат упаривали до остаточного объема в 20 мл, прибавляли к нему 4.41 мл (3.63 ммоль HCl) 3%-ного раствора HCl в изопропанолу и перемешивали.

Таблица 5. Спектры ЯМР ^1H соединений **12–13а**, **16–17а**, **21** в ДМСО- d_6 (м.д.)

№ атома	Соединение							
	12	12а	13	13а	16^а	17	17а	21^{а,б}
Ac-3		–	2.23	2.23	2.27	–	–	2.28
Ac-17	1.98	2.06	1.99	2.07	2.08	2.01	2.06	–
1	7.04	7.05	7.30	7.31	7.28	7.05	7.05	7.31
2	6.51	6.52	6.85	6.86	6.85	6.51	6.53	6.86
4	6.42	6.44	6.78	6.80	6.78	6.43	6.44	6.79
6	2.69	2.71	2.78	2.80	2.85	2.71	2.72	2.87
7 α	1.24	1.29	1.30	1.32	1.40	1.27	1.28	1.42
7 β	1.60	1.59	1.64	1.62	1.70	1.63	1.62	1.76
8 β	1.25	1.33	1.32	1.41	1.47	1.30	1.34	1.49
9 α	2.50	2.54	2.62	2.66	2.66	2.52	2.53	2.68
11 α	2.24	2.28	2.30	2.36	2.33	2.26	2.28	2.35
11 β	1.30	1.30	1.37	1.39	1.52	1.29	1.31	1.53
12 α	1.80	1.82	1.84	1.85	1.79	1.78	1.85	1.78
12 β	1.34	1.35	1.38	1.38	1.47	1.31	1.34	1.48
15 α	1.06	1.50	1.06	1.51	1.39	1.46	1.75	1.70
15 β	1.90	2.03	1.90	2.05	1.95	1.73	1.96	1.88
16 β	3.42	3.76	3.42	3.77	3.65	3.46	3.95	4.89
18	0.90	0.94	0.92	0.95	1.01	0.93	0.94	1.03
14 ¹	1.25 _{endo} 1.94 _{exo}	1.48 _{endo} 2.07 _{exo}	1.28 _{endo} 1.96 _{exo}	1.48 _{endo} 2.09 _{exo}	1.37 _{endo} 2.01 _{exo}	1.27 _{endo} 1.97 _{exo}	1.46 _{endo} 2.08 _{exo}	1.23 _{endo} 2.05 _{exo}
14 ²	2.57 _{endo} 1.77 _{exo}	2.36 _{endo} 1.97 _{exo}	2.59 _{endo} 1.78 _{exo}	2.37 _{endo} 1.97 _{exo}	2.83 _{endo} 1.68 _{exo}	2.52 _{endo} 1.73 _{exo}	2.34 _{endo} 2.15 _{exo}	1.62 _{endo} 1.73 _{exo}
3-OH	nd	9.03	–	–	–	8.97	9.02	–
NH	nd	8.16	nd	8.18	nd	7.18	10.86 уш.	–
NOH	–	–	–	–	nd	6.09 уш.	11.77 уш.	–

^a В CDCl₃^b Группа NEt: CH₃ 1.20 м.д., CH₂ 3.35 и 3.64 м.д.; группа AcN 2.23. nd – не обнаружен

шивали реакционную смесь в течение 8 ч в атмосфере аргона. Растворитель упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 10 мл диэтилового эфира. Полученные кристаллы хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ–метанол (от 50:1 до 2:1), что дало в порядке элюирования 0.204 г (47%) гидроксиламина **17**, 0.043 г (9%) 3-гидроксиамина **12** и 0.153 г (41%) дигидроксиамина **18**.

16а-Гидроксиламино-14а,17а-этанозстра-1,3,5(10)-триен-3,17-диилдиацетат (16). Аналогично методу *a* в течение 16 ч из 0.50 г (1.18 ммоль) нитроадукта **4** были получены стероиды **16** и **13** в соотношении 10:1 (0.46 г, 95%) в виде масла. Спектры ЯМР стероида **16** приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 414.0 (100) [$M + H$]⁺. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 414.2287. C₂₄H₃₂NO₅⁺. M 414.2275.

Таблица 6. Спектры ЯМР ^{13}C соединений **12–13а**, **16–17а**, **21** в ДМСО- d_6 (м.д.)

№ атома	Соединение							
	12	12а	13	13а	16^а	17	17а	21^{а,б}
Ac-3	–	–	169.31	169.32	169.98	–	–	170.00
Ac-3	–	–	20.82	20.82	21.27	–	–	21.28
Ac-17	170.99	171.87	170.95	171.92	172.86	171.33	171.23	–
Ac-17	21.51	21.30	21.51	21.29	21.95	21.49	21.44	–
1	126.18	126.13	126.37	126.36	126.64	126.16	126.12	126.77
2	112.73	112.81	118.80	118.90	118.80	112.74	112.79	118.86
3	154.82	154.95	148.16	148.25	148.59	154.84	154.93	148.57
4	114.85	114.88	121.40	121.46	121.67	114.87	114.87	121.60
5	136.96	136.83	137.57	137.48	138.17	136.96	136.81	137.96
6	29.38	29.18	29.16	28.99	29.88	29.34	29.18	29.93
7	23.38	23.38	23.06	23.07	23.72	23.37	23.29	23.84
8	40.10	39.34	39.58	38.83	39.88	40.08	39.34	40.05
9	36.44	36.24	36.77	36.58	37.63	36.49	36.20	37.71
10	130.81	130.37	138.05	137.67	138.43	130.76	130.37	138.71
11	25.56	25.34	25.33	25.11	25.73	25.56	25.39	25.75
12	28.82	27.54	28.82	27.50	27.98	27.78	27.40	26.70 ^с
13	49.57	49.96	49.49	49.93 ^с	51.03	50.03	50.19 ^с	48.62 ^с
14	44.52	44.66	44.51	44.65 ^с	44.36	44.02	44.47 ^с	46.68 ^с
15	43.36	38.49	43.35	38.45	40.63	40.73	35.57	35.03
16	54.66	53.65	54.61	53.56	65.31	64.27	65.03	60.18
17	93.37	90.15	93.38	90.09	92.00	91.27	89.22	88.51
18	13.55	13.48	13.50	13.44	14.00	13.91	0.94	13.54
14 ¹	26.42	26.01	26.35	25.96	27.37	26.60	26.05	26.77 ^с
14 ²	20.68	21.57	20.62	21.57	22.80	21.95	21.93	25.68

^а В CDCl_3 ^б Группа NEt: CH_3 15.74 м.д., CH_2 41.72 м.д.; группа AcN: CH_3 22.57 м.д., CO 175.11 м.д.^с Возможно, наоборот**3-Гидрокси-16а-гидроксиамино-14а,17а-этанэстра-1,3,5(10)-триен-17-илацетат (17).**

Аналогично методу *a* гидрировали 0.50 г (1.18 ммоль) нитростероида **4** в течение 19 ч. После обработки объединенный фильтрат упаривали до остаточного объема в 20 мл, прибавляли к нему 4.41 мл (3.63 ммоль HCl) 3%-ного раствора HCl в изопропанол и перемешивали

реакционную смесь в течение 5 ч в атмосфере аргона. Растворитель упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 10 мл смеси толуол–гексан (1:1). Образовавшиеся кристаллы наносили на колонку с силикагелем и хроматографировали, элюируя смесью хлороформ–метанол (от 50:1 до 10:1), что дало в порядке элюирования 0.063 г (14%) нитростероида **11** и 0.30 г (69%) 17β-ацетокси-3-

гидрокси-16 α -гидроксиламино-14 α ,17 α -этанозэстра-1,3,5(10)-триена (**17**) и 0.073 г (17%) 3-гидроксиамина **12**. Соединение **17**: спектры ЯМР приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371.9 (100) $[M + H]^+$ (100), 354.0 (8) $[M + H - H_2O]^+$, 312.0 (9) $[M + H - AcOH]^+$.

b. К дегазированному раствору 0.50 г (1.06 ммоль) нитростероида **3** в 65 мл этанола прибавляли 0.5 г 5%-ного палладия на угле и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 4 сут при 30°C. Катализатор отфильтровывали, остаток промывали 150 мл горячего этанола, объединенный фильтрат упаривали, получали остаток (0.49 г), состоящий из смеси стероидов **11** и **5** в соотношении 10:1, согласно данным масс-спектрометрии (HPLC-MS).

c. К раствору 0.10 г (0.21 ммоль) нитростероида **3** в 15 мл изопропилацетата прибавляли 10%-ного палладия на угле (0.10 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 48 ч при 70°C, затем охлаждали, катализатор отфильтровывали, остаток промывали 50 мл ТГФ, объединенный фильтрат упаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем (флэш-хроматография, элюент хлороформ–метанол, 10:1). Получали 0.051 г (68%) **16 α -амино-17 β -ацетокси-3-гидрокси-14 α ,17 α -этанозэстра-1,3,5(10)-триена (12)**. Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2, 5, 6. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356.0 (100) $[M + H]^+$.

b. К раствору 0.20 г (0.47 ммоль) нитростероида **4** в 40 мл этанола прибавляли никель Ренея (0.4 г) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (1 атм) при 40°C в течение 24 ч. Катализатор отфильтровывали, остаток промывали горячим этанолом (2 \times 10 мл), объединенный фильтрат упаривали, получали 0.197 г маслообразного остатка, к которому прибавляли 10 мл EtOH и 10 мл 25%-ного водного раствора NH₃. Полученную смесь перемешивали 5 ч при 85°C, после чего охлаждали, растворители упаривали в вакууме, остаток промывали водой (2 \times 15 мл), после чего сушили в вакууме. Получали 0.131 г (89%) **16 α -амино-3,17 β -дигидрокси-14 α ,17 α -этанозэстра-1,3,5(10)-триена (18)**. Спектры ЯМР приведены в табл. 3, 4. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 313.9 (100) $[M + H]^+$.

3,17 β -Дигидрокси-16 α -этиламино-14 α ,17 α -этанозэстра-1,3,5(10)-триен (20). Аналогично методу *d* гидрировали 0.20 г (0.47 ммоль) нитростероида **4** в течение 48 ч. После гидрирования и удаления растворителя получали остаток, состоящий (по данным HPLC-MS) из: амина **12**; 3-гидрокси-16-этиламина **15**, масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384.1 (100) $[M + H]^+$, и 3,17 β -дигидрокси-16 α -этиламина **20**. Соотношение соединений **12**:**15**:**20** составило соответственно 60:24:16 (HPLC-MS, полный ионный ток). Последующий гидролиз привел к смеси (0.22 г) амина **18** и 16-этиламина **20** в соотношении **18**:**20** = 57:43. Для выделения соединения **20** смесь дважды соницировали по 10 мин с 5 мл воды, воду отделяли от осадка центрифугированием. После выпаривания воды остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью CHCl₃–MeOH (2:1). Выход 0.049 г (30%). Спектры ЯМР приведены в табл. 3, 4. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342.0 (100) $[M + H]^+$. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 342.2419. C₂₂H₃₂NO₂⁺. *M* 342.2428.

e. К раствору 0.060 г (0.13 ммоль) стероида **3** в 3 мл EtOH прибавляли 0.029 г (0.46 ммоль) формиата аммония, раствор дегазировали и в атмосфере аргона прибавляли 0.035 г 5%-ного палладия на угле. Реакционную смесь кипятили 1 ч, затем охлаждали и отфильтровывали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали, остаток (0.057 г) очищали на колонке с силикагелем (элюент толуол–этилацетат, 95:5). Получали 0.043 г (88%) стероида **5**. Аналогичная реакция с использованием в качестве катализатора 10%-ного палладия на угле привела к смеси продуктов **5**, **11**, **12** и других минорных соединений.

16 α -Амино-3,17 β -диацетокси-14 α ,17 α -этанозэстра-1,3,5(10)-триен (13). К суспензии 0.65 г никеля Ренея в 15 мл смеси изопропанола и 1,4-диоксана (2:1) прибавляли 0.10 г (0.23 ммоль) нитроаддукта **10**, 0.15 г (2.38 ммоль) формиата аммония и перемешивали полученную смесь при 60°C. Через 2.5 ч прибавляли снова 0.07 г формиата аммония, 0.33 г никеля Ренея, продолжая перемешивание смеси еще в течение 1.5 ч. По окончании реакции катализатор отфильтровывали, промывали его 15 мл смеси изопропанола и 1,4-диоксана (2:1), фильтрат упаривали в вакууме, а остаток обра-

батывали 10 мл изопропанола и 0.34 мл 3%-ного раствора HCl в изопропаноле. Реакционную смесь снова упаривали в вакууме, а остаток сразу хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ–метанол (от 10:1 до 3:1), что дало в порядке элюирования 0.01 г исходного стероида **10** и 0.046 г (50%) аминодиацетата **13** и 0.027 г (27%) соединения **12**. Соединение **13**: спектры ЯМР приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 398.0 (100) $[M + H]^+$, 356.0 (4) $[M + H - \text{кетен}]^+$.

17β-Ацетокси-3-гидрокси-16α-нитро-14α,17α-этанозэстра-1,3,5(10)-триен (11). К суспензии 0.03 г (0.07 ммоль) стероида **10** в 4 мл MeOH прибавляли 0.27 мл (3.5 ммоль) 25%-ного раствора NH₃ в воде. Полученную суспензию перемешивали в течение 6 ч, затем: а) нейтрализовали добавлением 1 мл 1н HCl, после чего реакционную смесь упаривали в вакууме, а остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью толуол–этилацетат, 95:5. Получали 0.022 г (82%) эпимерной смеси моноацетатов (соотношение эпимеров 16α:16β = 5:1). Продукт **11** был выделен кристаллизацией из водного метанола (0.013 г, 48%); б) К раствору 0.03 г (0.07 ммоль) диацетата **10** в 6 мл MeOH прибавляли по каплям при перемешивании 20 мкл (0.28 ммоль) ацетилхлорида. Через 4.5 ч реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из 1 мл смеси MeOH–CH₂Cl₂, промывали охлажденным MeOH и сушили в вакууме. Выход 0.022 г (0.06 ммоль, 81%), т.пл. 231–232°C (MeOH). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384.9 (34) $[M]^+$, 368.0 (6) $[M + H - H_2O]^+$, 326.0 (100) $[M + H - \text{AcOH}]^+$, 308.0 (7) $[M + H - \text{AcOH} - H_2O]^+$. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 326.1756. C₂₀H₂₄NO₃⁺. $[M + H - \text{AcOH}]^+$ 326.1751.

16α-Амино-17β-ацетокси-3-гидрокси-14α,17α-этанозэстра-1,3,5(10)-триена гидрохлорид (12а). К суспензии 0.073 г (0.20 ммоль) стероида **12** в 3 мл изопропанола прибавляли при перемешивании 0.27 мл (0.23 ммоль HCl) 3%-ного раствора HCl в изопропаноле. Через 10 мин реакционную смесь упаривали в вакууме, маслообразный остаток сразу обрабатывали 3 мл диэтилового эфира. Выпавшие кристаллы отфиль-

тровывали, промывали эфиром (2×2 мл), сушили в вакууме. Выход 0.077 г (96%), т.пл. 198–204°C. Спектры ЯМР приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI, $M = \text{st-NH}_3^+$): 356.0 (100) $[M]^+$, 314.1 (6) $[M - \text{кетен}]^+$. Найдено, %: С 67.77; Н 7.69; N 3.52. C₂₂H₂₉NO₃·HCl. Вычислено, %: С 67.42; Н 7.72; N 3.57. M 392.

16α-Амино-3,17β-диацетокси-14α,17α-этанозэстра-1,3,5(10)-триена гидрохлорид (13а). К суспензии 0.046 г (0.12 ммоль) аминодиацетата **13** в 10 мл изопропанола прибавляли 0.15 мл 3%-ного раствора HCl в изопропаноле и нагревали реакционную смесь при перемешивании до 40°C. Через 5 мин гомогенную реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из диэтилового эфира. Выход 0.042 г (84%), т.пл. 216–217°C. Спектры ЯМР приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI, $M = \text{st-NH}_3^+$), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 397.9 (100) $[M]^+$, 355.9 (16) $[M - \text{кетен}]^+$. Найдено, %: С 66.50; Н 7.43; N 3.41. C₂₄H₃₁NO₄·HCl. Вычислено, %: С 66.42; Н 7.43; N 3.23. M 434.

17β-Ацетокси-3-гидрокси-16α-гидроксиламино-14α,17α-этанозэстра-1,3,5(10)-триена гидрохлорид (17а). К суспензии 0.204 г (0.55 ммоль) гидроксиламина **17** в 1.5 мл метанола прибавляли при перемешивании 0.84 мл (0.69 ммоль HCl) 3%-ного раствора HCl в изопропаноле. Через 10 мин реакционную смесь упаривали в вакууме, маслообразный остаток сразу обрабатывали 5 мл диэтилового эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали эфиром (3×2мл), сушили в вакууме. Выход 0.209 г (93%), т.пл. 166–170°C. Спектры ЯМР приведены в табл. 2, 5. Масс-спектр (APCI, $M = \text{st-NH}_2^+\text{OH}$), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 372.0 (100) $[M]^+$, 356.1 (8) $[M - O]^+$, 354.1 (8) $[M - H_2O]^+$, 312.0 $[M - \text{AcOH}]^+$. Найдено, %: С 64.06; Н 7.53; N 2.98. C₂₂H₂₉NO₄·HCl. Вычислено, %: С 64.77; Н 7.41; N 3.43. M 408.

16α-Амино-3,17β-дигидрокси-14α,17α-этанозэстра-1,3,5(10)-триена гидрохлорид (18а) получали по вышеприведенному для соединения **17а** методу из 0.153 г (0.49 ммоль) стероида **18**. Выход 0.149 г (88%). Спектры ЯМР приведены в табл. 3, 4. Масс-спектр (APCI, $M = \text{st-NH}_3^+$), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 313.9 (100) $[M]^+$, 297.0 (5) $[M - \text{NH}_3]^+$. Найдено, %: С 68.43; Н 8.01; N 3.59. C₂₀H₂₇NO₂·HCl. Вычислено, %: С 68.65; Н 8.07; N 4.00. M 350.

N-Ацетил-3-ацетокси-17β-гидрокси-16α-этиламино-14α,17α-этаноестра-1,3,5(10)-триен (21). К раствору 0.009 г (0.03 ммоль) диола **20** в смеси 2 мл дихлорметана и 0.2 мл 1,4-диоксана прибавляли при перемешивании 0.052 г (0.46 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 34 мкл (0.46 ммоль) ацетилхлорида. Через 72 ч реакционную смесь разбавляли 20 мл дихлорметана, промывали насыщенным раствором NaCl (2×5 мл) и сушили над Na₂SO₄. После удаления растворителя остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью толуол–этилацетат (от 20:1 до 1:1). Выход 0.003 г (22%). Спектры ЯМР приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 426.2 (100) [*M* + H]⁺, 408.2 (5) [*M* + H – H₂O]⁺. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 426.2641. C₂₆H₃₆NO₄⁺. *M* 426.2639.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены критерии для селективного гидрирования нитроаддуктов, получены образцы стабильных солевых форм стероидных аминов и гидроксиламинов, а также нитросоединений, родственных эстрадиолу. Результаты применения микроволнового излучения для ускорения реакций каталитического гидрирования над палладием и никелем Ренея будут представлены отдельно, как и результаты воздействия полученных соединений на выживаемость опухолевых клеточных линий.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках задания 2.3.1.1 Государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия», подпрограмма 2.3 «Химические основы процессов жизнедеятельности (Биооргхимия)».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Барановский Александр Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3463-4936>

Ладько Алеся Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7340-5650>

Соколов Сергей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8283-0945>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirsch G., Neef G., Laurent H., Wiechert R., Beier S., Elger W., Bull J.R. Пат. DE 3838779 A1 (1990). ФРГ. С.А. 1990, 113, 231776.
- Laurent H., Esperling P., Krattenmacher R., Elger W. Пат. DE 4114635 A1 (1992). ФРГ. С.А. 1993, 118, 124872
- Kirsch G., Neef G., Laurent H., Wiechert R., Bull J.R., Elger W., Beier S. Пат. DE 3939894 (1991). ФРГ. С.А. 1991, 115, 136493.
- Bull J.R., Elger W., Fritzeimer K.-H., Krattenmacher R. Пат. EP 511727 A1 (1992). Евр. С.А. 1993, 118, 124871.
- Bohlmann R., Kuenzer H., Wiechert R., Henderson D., Schneider M., Nishino Y. Пат. US 5145847 (1992). США. С.А. 1991, 115, 29717.
- Leysen D., Cals J.M.G.B. Пат. WO 03053993 A1 (2003). Межд. С.А. 2003, 139, 69427.
- Schoellkopf K., Halfbrodt W., Kuhnke J., Schwede W., Fritzeimer K.-H., Drattenmacher R., Muhn H.-P. Пат. DE 4447401 A1 (1996). ФРГ. С.А. 1996, 125, 143131.
- Baranovsky A.V., Bolibrukh D.A., Bull J.R. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 445–454. doi 10.1002/ejoc.200600629.
- Baranovsky A.V., Bolibrukh D.A., Schneider B. *Steroids*. 2015, 104, 37–48. doi 10.1016/j.steroids.2015.08.009.
- Барановский А.В., Бильдюкевич В.Н., Голубева М.Б., Кузьмицкий Б.Б., Мамчиц Ю.Ю. *Биоорг. хим.* 2016, 42, 94–103. [Baranovsky A.V., Bil'dyukevich V.N., Golubeva M.B., Kuzmitsky B.B., Mamchits Yu.Yu. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2016, 42, 83–92.] doi 10.1134/S1068162015060023
- Kirsch G., Neef G., Laurent H., Wiechert R., Bull J.R., Esperling P., Elger W., Beier S. Пат. EP 430386 A1 (1991), Евр. С.А. 1991, 115, 136493.
- Pataki J., Siade G. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2127–2131. doi 10.1021/jo00978a014
- Dayal B., Ertel N.H., Rapole KR., Asgaonkar A., Salen G. *Steroids*. 1997, 62, 451–454. doi 10.1016/S0039-128X(97)00010-X
- Ram S., Ehrenkauf R.E. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3415–3418. doi 10.1016/S0040-4039(01)91034-2
- Buchanan J.G., Flinn A., Mundill P.H.C., Wightman R.H. *Nucleosides Nucleotides*. 1986, 5, 313–323. doi 10.1080/07328318608069980
- Armarego W.L.F., Chai C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*. 5th Ed. Oxford: Butterworth-Heinemann. 2003.
- Барановский А.В., Ладько А.С., Шатская В.А., Щербakov А.М. *ЖОрХ.* 2019, 55, 252–265 [Russ. J. Org. Chem. 2019, 55, 202–214.] doi 10.1134/S107042801902012X

Peculiarities of 16-Nitro- and 16-Amino-14,17-ethanosteroids Preparation in the Estrane Series

A. Baranovsky*, A. Ladyko, and S. Sokolov

*Institute of bioorganic chemistry of the National Academy of Sciences,
ul. Kuprevicha, 5/2, Minsk, 220084 Belarus
e-mail: baranovsky@iboch.by

Received June 1, 2022; revised June 13, 2022; accepted June 14, 2022

The hydrogenation of 16-nitro-14,17-ethanosteroids over various catalysts was studied, chemoselectivity criteria have been established, new bridged estradiol analogs bearing nitro, amino and hydroxylamino groups in the D ring have been prepared. A complete assignment of signals in the NMR spectra of the synthesized products was fulfilled

Keywords: modified steroids, chemoselectivity, Diels-Alder adducts, hydrolysis, nitro group reduction, transfer hydrogenation

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-(2,2,2-ТРИХЛОРАЦЕТИЛ)ФУРАН-2,3-ДИОНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ (ГЕТ)АРИЛГИДРАЗИДОВ

© 2023 г. С. С. Харитонова, Е. Р. Насибуллина, Д. В. Иванов, Н. Ю. Лисовенко*

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: lisovn@mail.ru

Поступила в редакцию 12.05.2022 г.
После доработки 01.06.2022 г.
Принята к публикации 11.06.2022 г.

При взаимодействии 5-замещенных 4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-дионов с арил- или тиеноил гидразидами в среде безводного хлороформа при перемешивании в течение нескольких часов образовывались в виде смеси диастериомеров А и В (соотношение примерно 70:30) 1-замещенные 3-(гет)арил-4,5-дигидро-5-гидрокси-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1*H*-пиразол-5-карбоновые кислоты.

Ключевые слова: 5-замещенные 4-трихлорацетилфуран-2,3-дионы, 1-замещенные 3-(гет)арил-4,5-дигидро-5-гидрокси-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1*H*-пиразол-5-карбоновые кислоты, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749223060046, **EDN:** FALZXA

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что производные пиразолов находят широкое применение в медицине. Так, препараты цефекоксид, лоназолак, анальгин являются противовоспалительными средствами, а римонобант применяется при ожирении [1–3]. Имеются данные по противомикробной активности соединений **1**, **2**, а также противоопухолевой и противотуберкулёзной активности ряда недавно полученных пиразолов [4–7] (рис. 1). Поэтому разработка простых и эффективных способов синтеза замещенных пиразолов имеет важное значение для органической, фармацевтической и медицинской химии.

Существует несколько путей синтеза пиразольного остова: получение из 1,3-дикетонов [8–11], реакции [3+2] циклоприсоединения 4-галогенсиднонов с галогеналкинами, этилдиазоацетата с терминальными алкинами, соответствующих замещенных α -хлоргидразонов с 2-метилена-1,3,3-триметиллиндолином [12–14], образование пиразолов

из пиранонов [15, 16] или на основе замещенных фуран-2,3-дионов [17, 18].

Вышеописанные способы получения замещенных пиразолов, как правило, требуют присутствия катализаторов, большого количества времени для проведения реакции, соблюдения жестких условий реакции или специального оборудования, также эти методы не имеют широких возможностей варьирования заместителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Мы разработали способ получения замещенных пиразолов, содержащих трихлорметильную группу, из коммерчески доступных реагентов, которые могут быть полезны для медицинской химии. Хорошо известно, что введение трихлорметильной группы в гетероциклическое ядро приводит к изменениям физических, химических и биологических свойств гетероциклов. В частности, трихлорметилзамещенные соединения могут проявлять лучшую фармакологиче-

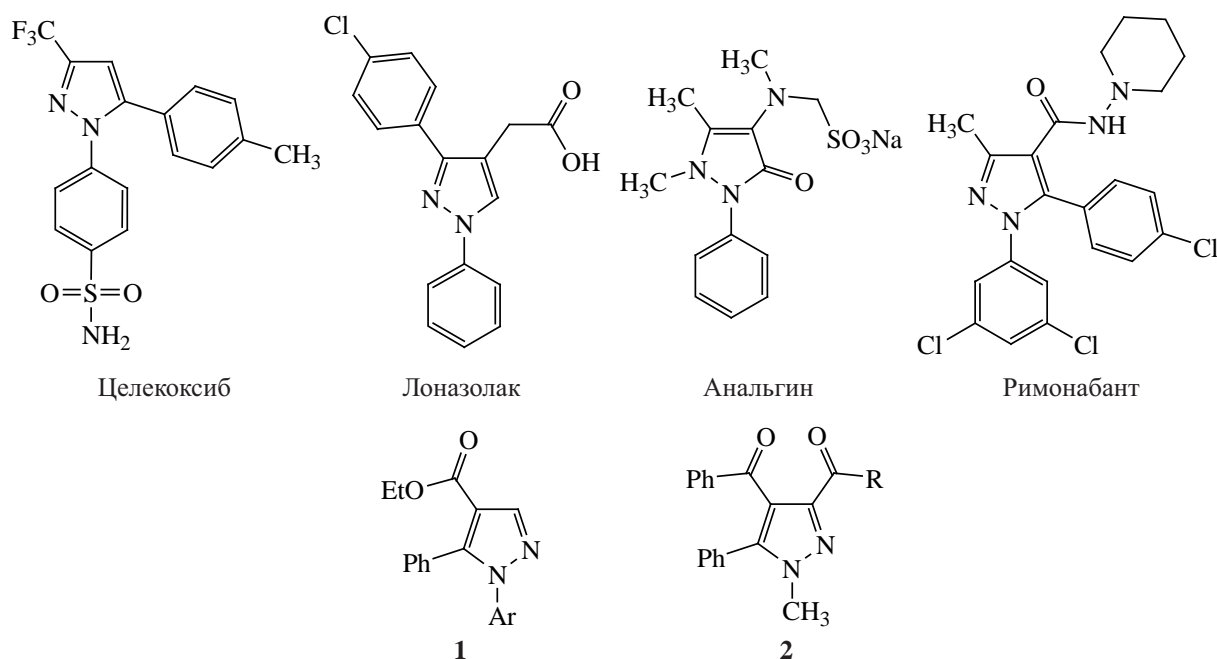


Рис. 1. Некоторые производные пиразолов

скую активность, чем трифторированные аналоги [19–25].

В качестве исходных веществ для синтеза целевых соединений мы использовали 5-замещенные 4-(2,2,2-трихлорацетил)фуран-2,3-дионы **4** [26]. Нами установлено, что при взаимодействии фуран-2,3-дионов **4** с арилгидразидами или тиеноил гидразидом в среде абсолютного хлороформа при комнатной температуре образуются соответствующие производные **5**, существующие в виде смеси диастериомеров **A** и **B** (соотношение примерно 70:30). Схема данной реакции, по-видимому, аналогична схеме реакции 5-замещенных 4-(2,2,2-трихлорацетил)-фуран-2,3-дионов **4** с гидразидом ацетилсалициловой кислоты [27] и включает на первом этапе атаку атома углерода C⁵ фуранового цикла первичным атомом азота гидразида с образованием интермедиата **Int** и последующую его циклизацию в соединения **5** (схема 1).

Соединения **5a–o** – бледно-желтые кристаллические вещества с высокими температурами разложения, хорошо растворимые в ДМСО, малорастворимые в этаноле и ацетонитриле и нерастворимые в хлороформе, гексане и толуоле.

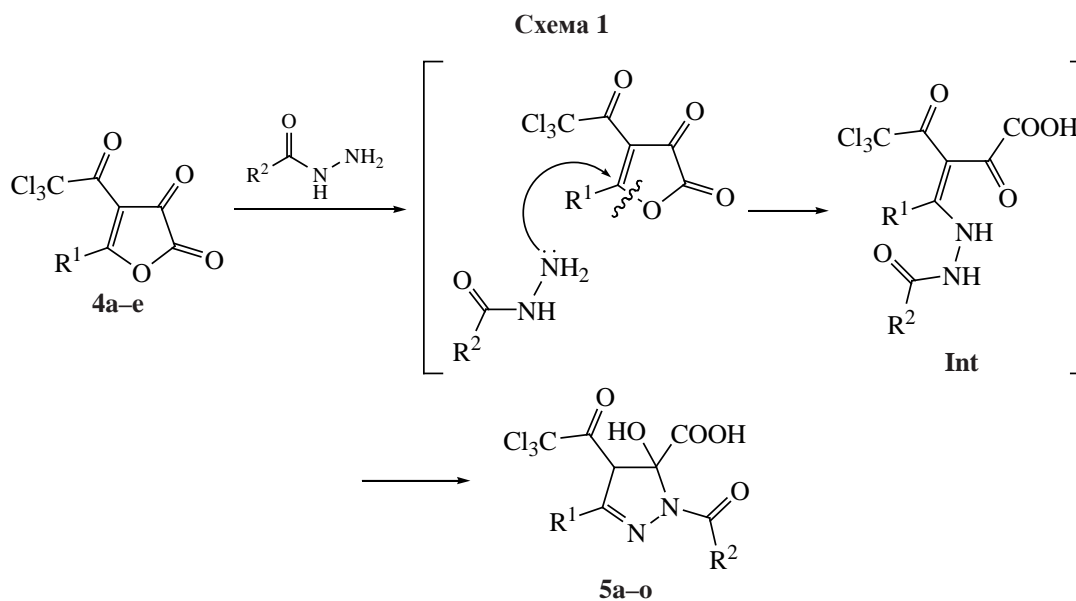
В ИК спектрах полученных соединений (для смеси изомеров) присутствуют валентные колеба-

ния гидроксильной группы в области 3389–3445 и карбонильных групп в области 1736–1778 (трихлорацетильный), 1632–1758 (кетонный), 1618–1635 (карбоксильный) см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединения **5a–o**, снятых в ДМСО-*d*₆ (для смеси изомеров), кроме сигналов протонов метиленовой группы, ароматических колец и связанных с ними групп присутствует уширенный сигнал протонов гидроксильной группы и –ОН группы карбонильной группы в области 14.16–14.70 м.д.

Структура соединения **5k** была подтверждена также методом РСА.

По данным РСА, соединение **5k** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде моногидрата (рис. 2). Кристалл состоит из одного диастереомера с транс-расположением карбоксовой и трихлорацетильной группы. Пиразольный цикл плоский в пределах 0.03 Å. Метоксифенильный и бромбензоильный заместители развернуты по отношению к пиразольному циклу под небольшими углами: торсионные углы N¹C¹C⁶C¹¹ –7.1(5)°, N¹N²C¹⁴C¹⁵ 6.3(4)°. В кристалле молекулы соединения **5k** и молекулы воды связаны в бесконечные цепи за счет системы межмолекулярных водородных связей вида O–H…O.



- 4**, R¹ = Ph (**a**), 4-MeC₆H₄ (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**), 2-тиенил (**d**), 2-нафтил (**e**);
5, R¹ = Ph, R² = Ph (**a**); R¹ = Ph, R² = 4-MeC₆H₄ (**b**); R¹ = Ph, R² = 2-тиенил (**c**);
R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = Ph (**d**); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = 4-MeC₆H₄ (**e**); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = 4-BrC₆H₄ (**f**);
R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = Ph (**g**); R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = Bn (**h**); R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = MeC₆H₄ (**i**);
R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = 4-EtOC₆H₄ (**j**); R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = 4-BrC₆H₄ (**k**);
R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = 2-тиенил (**l**); R¹ = 2-тиенил, R² = Ph (**m**);
R¹ = 2-тиенил, R² = 4-EtOC₆H₄ (**n**); R¹ = 2-нафтил, R² = 2-тиенил (**o**).

Мы изучили реакцию дегидратации соединений **5** (схема 2) в различных растворителях (хлороформ, ацетонитрил, толуол) и при различной температуре (61, 81, 110°C). Во всех случаях, нами были выделены лишь соединения **5**, вместо ожилаемых пиразолов **6**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали ароматические и тиеноил гидразиды производства «Alfa Aesar»

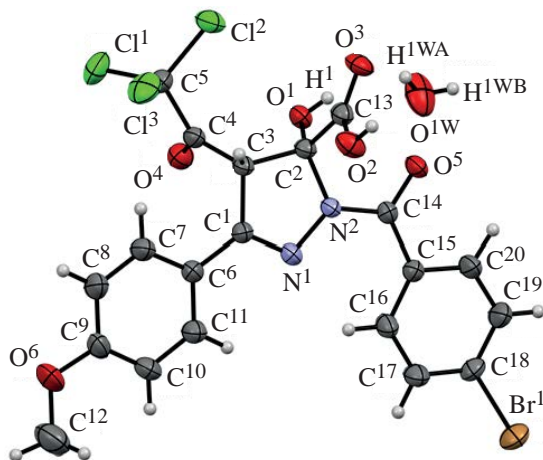


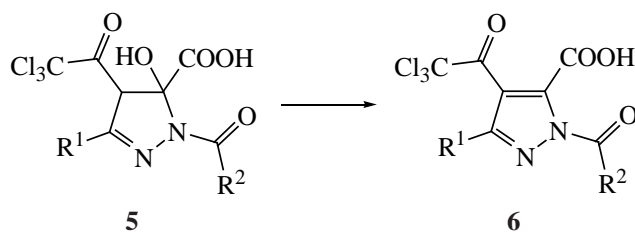
Рис. 2. Общий вид моногидрата соединения **5k** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

(Великобритания), хлороформ и толуол квалификации «х.ч.» после дополнительной очистки [28]. Контроль за протеканием реакции и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Merck TLC 20×20 см Silica gel 60 F₂₅₄ в системах диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), гексан–этилацетат, 5:4 и 1:1, детектируя парами йода.

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H, ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [¹H), 100 (¹³C) МГц], внутренний стандарт – ТМС, шкалу δ калибровали относительно сигналов растворителей – ДМСО-*d*₆ (δ_H 2.50, δ_C 39.5 м.д.).

Рентгеноструктурный анализ соединения 5k выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Великобритания) с CCD-детектором по стандартной методике [MoK_α-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [29]. Сингония кристалла (C₂₀H₁₄BrC₁₃N₂O₆·H₂O, *M* 582.61) триклинная,

Схема 2



пространственная группа P-1, a 7.8865(11) Å, b 10.5457(18) Å, c 14.0588(19) Å, α 85.712(12)°, β 82.140(12)°, γ 77.330(13)°, V 1128.8(3) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.714 г/см³, μ 2.222 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SUPERFLIP [30] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [31] с графическим интерфейсом OLEX2 [32]. Атомы водорода групп OH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника. Окончательные параметры уточнения: R^1 0.0493 [для 3899 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR^2 0.1272 (для всех 5294 независимых отражений, R_{int} 0.0397), S 1.045. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2168688 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

Соединения 5 (общая методика). 1 ммоль соответствующего фуран-2,3-диона **4** [26] растворяли при перемешивании в 4 мл абсолютного хлороформа, к полученному раствору прикапывали в течение 15 мин 1 ммоль соответствующего гидразида, растворённого в 3 мл абсолютного хлороформа. Смесь перемешивали в течение 1.5–2 ч, контролируя протекание реакции методом ТСХ. Образовавшийся осадок бледно-желтого цвета отфильтровывали и перекристаллизовывали из толуола.

4,5-Дигидро-1-бензоил-5-гидрокси-4-(2,2,2-трихлорацетил)-3-фенил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (5a). Выход 0.33 г (72%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 172–174°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A**:**B**, 70:30. ИК спектр, ν , см⁻¹ для смеси изомеров: 3434 (ОН), 1742 (C=O), 1669 (C=O), 1632 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO- d_6), δ , м.д. для смеси

изомеров: 6.00 с (1H+1H, C⁴H, **A**, **B**), 7.45–8.12 м (10H_{аром}+10H_{аром}, **A**, **B**), 14.35 уш.с (2H+2H, OH, COOH, **A**, **B**). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 59.4 (C+C, пиразол, **A**, **B**), 91.2 (C+C, пиразол, **A**, **B**), 94.3 (CCl₃, **A**), 95.6 (CCl₃, **B**), 126.7 (2CH+2CH, аром, **A**, **B**), 127.7 (2CH+2CH, аром, **A**, **B**), 128.5 (2CH+2CH, аром, **A**, **B**), 128.7 (2CH+2CH, аром, **A**, **B**), 129.0 (CH, аром, **A**), 129.1 (CH_{аром}, **B**), 129.6 (CH_{аром}, **A**), 129.7 (CH_{аром}, **B**), 130.3 (C+C, аром, **A**, **B**), 130.5 (C+C, аром, **A**, **B**), 149.9 (C+C, пиразол, **A**, **B**), 165.3 (CO+CO, **A**, **B**), 168.8 (CO+CO, **A**, **B**), 184.4 (CO+CO, **A**, **B**). Найдено, %: C 50.08; H 2.88; N 6.15. C₁₉H₁₃Cl₃N₂O₅. Вычислено, %: C 50.04; H 2.85; N 6.14. M 455.67.

4,5-Дигидро-5-гидрокси-1-(4-метилбензоил)-3-фенил-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (5b). Выход 0.34 г (72%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 168–170°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A**:**B**, 70:30. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3389 (ОН), 1778 (C=O), 1752 (C=O), 1632 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH₃, **A**), 2.45 с (3H, CH₃, **B**), 5.98 с (1H+1H, C⁴H, **A**, **B**), 7.17–7.83 м (9H_{аром}+9H_{аром}, **A**, **B**), 14.28 уш.с (2H+2H, OH, COOH, **A**, **B**). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 21.0 (CH₃, **A**), 21.3 (CH₃, **B**), 59.3 (C+C, пиразол, **A**, **B**), 91.2 (C+C, пиразол, **A**, **B**), 94.3 (CCl₃, **A**), 95.6 (CCl₃, **B**), 126.7 (2CH+2CH, аром, **A**, **B**), 127.4 (2CH+2CH, аром, **A**, **B**), 128.4 (2CH+2CH, аром, **A**, **B**), 129.0 (2CH+2CH, аром, **A**, **B**), 129.2 (CH+CH, аром, **A**, **B**), 129.6 (C_{аром}, **A**), 129.7 (C_{аром}, **B**), 130.5 (C+C, аром, **A**, **B**), 141.6 (C+C, аром, **A**, **B**), 149.6 (C+C, пиразол, **A**, **B**), 165.1 (CO+CO, **A**, **B**), 168.9 (CO+CO, **A**, **B**), 184.4 (CO+CO, **A**, **B**). Найдено, %: C 51.14; H 3.22; N 5.96. C₂₀H₁₅Cl₃N₂O₅. Вычислено, %: C 51.10; H 3.19; N 5.96. M 469.70.

4,5-Дигидро-5-гидрокси-1-(2-тиеноил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-3-фенил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (5c). Выход 0.30 г (53%),

бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 185–187°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420 (ОН), 1745 (C=O), 1672 (C=O), 1618 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 6.06 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.19 т (1H, C₄H₃S, *J* 4.0 Гц, **B**), 2.27 т (1H, C₄H₃S, *J* 4.0 Гц, **A**), 7.35–8.34 м (7H_{аром+тиофен}+7H_{аром+тиофен}, **A, B**), 14.28 уш.с (2H+2H, ОН, COOH, **A, B**). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 59.5 (C+C, пиразол, **A, B**), 91.0 (C+C, пиразол, **A, B**), 94.2 (CCl₃, **A**), 94.7 (CCl₃, **B**), 126.9 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 127.3 (2CH_{аром}, **A**), 127.4 (2CH_{аром}, **B**), 127.7 (CH, тиофен, **A**), 127.9 (CH, тиофен, **B**), 129.6 (CH+CH, тиофен, **A, B**), 130.1 (CH_{аром}, **A**), 130.3 (CH_{аром}, **B**), 133.6 (CH+CH тиофен, **A, B**) 135.2 (C_{аром}, **A**), 135.3 (C_{аром}, **B**), 139.6 (C, тиофен, **A**), 139.7 (C, тиофен, **B**), 150.1 (C+C, пиразол, **A, B**), 157.8 (CO+CO, **A, B**), 168.6 (CO+CO, **A, B**), 184.5 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: С 44.23; Н 2.40; N 6.07; S 6.94. C₁₇H₁₁Cl₃N₂O₅S. Вычислено, %: С 44.19; Н 2.38, N 6.06; S 6.93. *M* 461.69.

4,5-Дигидро-1-бензоил-5-гидрокси-3-(4-метилфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (5d). Выход 0.37 г (79%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 150–151°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3414 (ОН), 1759 (C=O), 1697 (C=O), 1632 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 2.33 с (3H, CH₃, **A**), 2.37 с (3H, CH₃, **B**), 5.99 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.25–7.97 м (9H_{аром}+9H_{аром}, **A, B**), 14.24 уш.с (2H+2H, ОН, COOH, **A, B**). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 20.8 (CH₃, **B**), 20.9 (CH₃, **A**), 59.3 (C+C, пиразол, **A, B**), 91.0 (C+C, пиразол, **A, B**), 94.3 (CCl₃, **A**), 95.3 (CCl₃, **B**), 126.8 (2CH_{аром}, **A**), 126.9 (2CH_{аром}, **B**), 127.2 (2CH_{аром}, **B**), 127.4 (2CH_{аром}, **A**), 127.9 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 129.2 (2CH_{аром}, **B**), 129.3 (2CH_{аром}, **A**), 131.4 (CH_{аром}, **B**), 131.5 (CH_{аром}, **A**), 131.9 (C_{аром}, **A**), 132.1 (C_{аром}, **B**), 133.2 (C_{аром}, **A**), 133.5 (C_{аром}, **B**), 140.3 (C_{аром}, **A**), 140.5 (C_{аром}, **B**), 150.0 (C+C, пиразол, **A, B**), 165.1 (CO+CO, **A, B**), 168.9 (CO+CO, **A, B**), 184.5 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: С 51.14; Н 3.22; N 5.96. C₂₀H₁₅Cl₃N₂O₅. Вычислено, %: С 51.10; Н 3.19; N 5.96. *M* 469.70.

4,5-Дигидро-5-гидрокси-1-(4-метилбензоил)-3-(4-метилфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1H-

пиразол-5-карбоновая кислота (5e). Выход 0.33 г (69%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 210–211°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3445 (ОН), 1749 (C=O), 1681 (C=O), 1630 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 2.34 с (3H, CH₃, **A**), 2.37 с (3H, CH₃, **B**), 2.40 с (3H, CH₃, **A**), 2.44 с (3H, CH₃, **B**), 5.94 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.27 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 7.30 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 7.34 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 7.46 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 7.64–8.00 м (4H_{аром}+4H_{аром}, **A, B**), 14.35 уш.с (2H+2H, ОН, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 20.7 (CH₃, **B**), 20.8 (CH₃, **A**), 21.9 (CH₃, **A**), 21.0 (CH₃, **B**), 59.3 (C+C, пиразол, **A, B**), 91.1 (C+C, пиразол, **A, B**), 94.4 (CCl₃, **A**), 95.0 (CCl₃, **B**), 126.7 (2H_{аром}, **A**), 126.8 (2H_{аром}, **B**), 127.0 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 128.5 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 129.0 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 129.3 (C_{аром}, **A**), 129.4 (C_{аром}, **B**), 130.4 (C+C, аром, **A, B**), 140.4 (C+C, аром, **A, B**), 141.6 (C+C, аром, **A, B**), 149.7 (C+C, пиразол, **A, B**), 165.0 (CO+CO, **A, B**), 168.9 (CO+CO, **A, B**), 184.4 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: С 52.14; Н 3.54; N 5.79. C₂₁H₁₇Cl₃N₂O₅. Вычислено, %: С 52.10; Н 3.51; N 5.79. *M* 483.73.

4,5-Дигидро-1-(4-бромбензоил)-5-гидрокси-3-(4-метилфенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (5f). Выход 0.30 г (55%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 148–150°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3406 (ОН), 1736 (C=O), 1693 (C=O), 1635 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 2.34 с (3H, CH₃, **A**), 2.40 с (3H, CH₃, **B**), 5.98 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.25–8.03 м (8H_{аром}+8H_{аром}, **A, B**), 14.45 уш.с (2H+2H, ОН, COOH, **A, B**). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 20.9 (CH₃, **A**), 21.2 (CH₃, **B**), 59.4 (C+C, пиразол, **A, B**), 91.1 (C+C, пиразол, **A, B**), 94.3 (CCl₃, **A**), 95.1 (CCl₃, **B**), 125.3 (C+C, аром, **A, B**), 126.8 (2CH_{аром}, **A**), 127.0 (2CH_{аром}, **B**), 127.3 (2CH_{аром}, **A**), 127.4 (2CH_{аром}, **B**), 129.0 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 129.3 (C_{аром}, **A**), 129.4 (C_{аром}, **B**), 131.1 (2CH_{аром}, **A**), 131.2 (2CH_{аром}, **B**), 131.5 (C_{аром}, **A**), 131.6 (C_{аром}, **B**), 140.6 (C+C, аром, **A, B**), 150.4 (C+C, пиразол, **A, B**), 164.2 (CO+CO, **A, B**), 168.7 (CO+CO, **A, B**), 184.3 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: С 43.79; Н 2.57; N 5.11. C₂₀H₁₄BrCl₃N₂O₅. Вычислено, %: С 43.74; Н 2.55; N 5.10. *M* 548.60.

4,5-Дигидро-1-бензоил-5-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота (5g). Выход 0.25 г (52%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 173–175°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3445 (ОН), 1740 (C=O), 1666 (C=O), 1625 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O, **A**), 3.88 с (3H, CH₃O, **B**), 5.95 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.01 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 7.09 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 7.53–8.11 м (7H_{аром}+7H_{аром}, **A, B**), 14.69 уш.с (2H+2H, ОН, COOH, **A, B**). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 55.3 (CH₃O, **A**), 55.5 (CH₃O, **B**), 59.3 (C+C, пиразол, **A, B**), 91.0 (C+C, пиразол, **A, B**), 94.4 (CCl₃, **A**), 95.0 (CCl₃, **B**), 113.8 (2CH_{аром}, **B**), 114.2 (2CH_{аром}, **A**), 122.0 (C+C, аром, **A, B**), 127.9 (2CH_{аром}, **A**), 128.0 (2CH_{аром}, **B**), 128.3 (2CH_{аром}, **B**), 128.5 (2CH_{аром}, **A**), 129.4 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 131.4 (CH+CH, аром, **A, B**), 131.9 (C_{аром}, **A**), 132.1 (C_{аром}, **B**), 149.7 (C+C, пиразол, **A, B**), 161.0 (C+C, аром, **A, B**), 165.1 (CO+CO, **A, B**), 168.9 (CO+CO, **A, B**), 184.4 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: С 49.46; Н 3.11; N 5.77. C₂₀H₁₅Cl₃N₂O₆. Вычислено, %: С 49.41; Н 3.09; N 5.76. *M* 485.70.

4,5-Дигидро-1-бензоил-5-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота (5h). Выход 0.28 (57%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 160–162°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390 (ОН), 1750 (C=O), 1681 (C=O), 1619 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 4.05 к (2H+2H, CH₂, *J* 8.0 Гц, **A, B**), 3.80 с (3H, CH₃O, **B**), 3.81 с (3H, CH₃O, **A**), 5.90 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.02–7.34 м (7H_{аром}+7H_{аром}, **A, B**), 7.49 д (2H_{аром}, **B**), 7.76 д (2H_{аром}, **A**), 14.15 уш.с (2H+2H, ОН, COOH, **A, B**). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 55.1 (CH₂, **B**), 55.2 (CH₂, **A**), 55.3 (CH₃O, **B**), 55.4 (CH₃O, **A**), 60.2 (C+C, пиразол, **A, B**), 89.9 (C+C, пиразол, **A, B**), 94.3 (CCl₃, **A**), 95.0 (CCl₃, **B**), 114.2 (2CH_{аром}, **A**), 114.3 (2CH_{аром}, **B**), 122.2 (C+C, аром, **A, B**), 126.5 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 128.1 (2CH_{аром}, **A**), 128.4 (2CH_{аром}, **B**), 128.8 (2CH_{аром}, **A**), 128.9 (2CH_{аром}, **B**), 129.2 (CH_{аром}, **B**), 129.3 (CH_{аром}, **A**), 134.8 (C_{аром}, **A**), 134.9 (C_{аром}, **B**), 148.9 (C+C, пиразол, **A, B**), 161.0 (C_{аром}, **A**), 161.4 (C_{аром}, **B**), 168.9 (CO+CO, **A, B**), 172.5 (CO+CO, **A, B**), 184.2 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: С 50.47; Н 3.43; N 5.61. C₂₁H₁₇Cl₃N₂O₆. Вычислено, %: С 50.43; Н 3.40; N 5.60. *M* 499.73.

4,5-Дигидро-5-гидрокси-1-(4-метилбензоил)-3-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота (5i). Выход 0.32 г (65%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 148–150°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3444 (ОН), 1751 (C=O), 1680 (C=O), 1621 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH₃, **A**), 2.45 с (3H, CH₃, **B**), 3.80 с (3H, CH₃O, **A**), 3.82 с (3H, CH₃O, **B**), 5.92 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.01 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 7.11 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 7.34 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 7.46 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 7.50 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 7.70 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 7.82 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 7.98 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 14.66 уш.с (2H+2H, ОН, COOH, **A, B**). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 21.5 (CH₃, **A**), 21.8 (CH₃, **B**), 55.7 (CH₃O, **B**), 55.8 (CH₃O, **A**), 59.8 (C+C, пиразол, **A, B**), 91.6 (C+C, пиразол, **A**), 95.0 (CCl₃, **A**), 95.6 (CCl₃, **B**), 114.8 (2CH_{аром}, **A**), 115.1 (2CH_{аром}, **A**), 122.7 (C+C, аром, **A, B**), 129.0 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 129.4 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 129.8 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 130.2 (C+C, аром, **A, B**), 142.1 (C+C, аром, **A, B**), 150.0 (C+C, пиразол, **A, B**), 161.6 (C+C, аром, **A, B**), 165.5 (CO+CO, **A, B**), 169.5 (CO+CO, **A, B**), 184.9 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: С 50.47; Н 3.43; N 5.61. C₂₁H₁₇Cl₃N₂O₆. Вычислено, %: С 50.43; Н 3.40; N 5.60. *M* 499.73.

4,5-Дигидро-5-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1-(4-этоксифенил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота (5j). Выход 0.31 г (59%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 194–195°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3387 (ОН), 1774 (C=O), 1758 (C=O), 1620 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.37 т (3H+3H, CH₃, *J* 8.0 Гц, **A, B**), 3.80 с (3H, CH₃O, **A**), 3.82 (3H, CH₃O, **B**), 4.14 к (2H+2H, CH₂, *J* 8.0 Гц, **A, B**), 5.90 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.01–7.15 м (8H_{аром}, **A, B**), 7.50 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 7.73 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 7.97 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 8.03 (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 14.40 уш.с (2H+2H, ОН, COOH, **A, B**). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 14.4 (CH₃O+CH₃O, **A, B**), 55.3 (CH₃O+CH₃O, **A, B**), 59.1 (C+C, пиразол, **A, B**), 63.3 (CH₃CH₂O+CH₃CH₂O, **A, B**), 91.2 (C+C, пиразол, **A, B**), 94.4 (CCl₃, **A**), 95.4 (CCl₃, **B**), 113.7 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 114.1 (2CH_{аром}, **B**),

114.2 (2CH_{аром}, **A**), 115.1 (C+C, аром, **A, B**), 122.1 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 124.9 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 131.9 (C+C, аром, **A, B**), 149.2 (C+C, пиразол, **A, B**), 161.0 (C+C, аром, **A, B**), 161.1 (C+C, аром, **A, B**), 164.2 (CO+CO, **A, B**), 169.0 (CO+CO, **A, B**), 184.4 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: C 49.88; H 3.62; N 5.29. C₂₂H₁₉Cl₃N₂O₇. Вычислено, %: C 49.83; H 3.59; N 5.29. *M* 529.75.

4,5-Дигидро-1-(4-бромбензил)-5-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота (5k). Выход 0.45 г (82%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 147–148°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3434 (ОН), 1750 (C=O), 1632 (C=O), 1619 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O, **A**), 3.82 с (3H, CH₃O, **A**), 5.97 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.01 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 7.06 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 7.48–8.03 м (6H_{аром}+6H_{аром}, **A, B**), 14.13 уш.с (2H+2H, ОН, COOH, **A, B**). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 55.2 (CH₃O, **B**), 55.3 (CH₃O, **A**), 59.4 (C+C, пиразол, **A, B**), 91.1 (C+C, пиразол, **A, B**), 94.4 (CCl₃, **A**), 94.7 (CCl₃, **B**), 114.4 (2CH_{аром}, **A**), 114.5 (2CH_{аром}, **B**), 121.9 (C+C, аром, **A, B**), 125.2 (C_{аром}, **A**), 125.6 (C_{аром}, **B**), 128.6 (2CH_{аром}, **A**), 128.8 (2CH_{аром}, **B**), 129.5 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 131.0 (2CH_{аром}, **A**), 131.2 (2CH_{аром}, **B**), 131.5 (C_{аром}, **A**), 131.6 (C_{аром}, **B**), 150.1 (C+C, пиразол, **A, B**), 161.1 (C+C, аром, **A, B**), 164.1 (CO+CO, **A, B**), 168.8 (CO+CO, **A, B**), 184.3 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: C 42.55; H 2.50; N 4.96. C₂₀H₁₄BrCl₃N₂O₆. Вычислено, %: C 42.50; H 2.48; N 4.96. *M* 564.59.

4,5-Дигидро-5-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-(2-тиеноил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота (5l). Выход 0.42 г (85%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 152–153°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435 (ОН), 1755 (C=O), 1735 (C=O), 1620 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O, **B**), 3.83 с (3H, CH₃O, **A**), 6.00 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.08 м (2H_{аром}+2H_{аром}, **A, B**), 7.26 т (1H+1H, C₄H₃S, *J* 4.0 Гц, **A, B**), 7.35–8.34 м (4H_{аром}+4H_{аром}, **A, B**), 14.70 уш.с (2H+2H, ОН, COOH, **A, B**). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 55.3 (CH₃O, **B**), 55.4 (CH₃O, **A**), 59.5 (C+C, пира-

зол, **A, B**), 90.9 (C+C, пиразол, **A, B**), 94.3 (CCl₃, **A**), 94.8 (CCl₃, **B**), 114.4 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 122.0 (C+C, аром, **A, B**), 127.3 (2CH+2CH, аром, **A, B**), 128.7 (CH+CH, тиофен, **A, B**), 129.2 (CH+CH, тиофен, **A, B**), 133.7 (CH, тиофен, **A**), 133.9 (CH, тиофен, **B**), 135.0 (C, тиофен, **A**), 135.2 (C, тиофен, **B**), 149.9 (C+C, пиразол, **A, B**), 157.6 (C+C, аром, **A, B**), 161.2 (CO+CO, **A, B**), 168.7 (CO+CO, **A, B**), 184.4 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: C 43.97; H 2.66; N 5.70; S 6.52. C₁₈H₁₃Cl₃N₂O₆S. Вычислено, %: C 43.93; H 2.64; N 5.69; S 6.51. *M* 491.72.

4,5-Дигидро-1-бензил-5-гидрокси-3-(2-тиенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота (5m). Выход 0.29 г (62%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 178–180°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3398 (ОН), 1750 (C=O), 1675 (C=O), 1619 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 5.90 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.12–7.27 м (2H_{аром}+2H_{аром}, **A, B**), 7.45–8.11 м (6H_{аром}+6H_{аром}, **A, B**), 14.35 уш.с (2H+2H, ОН, COOH, **A, B**). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 59.7 (C+C, пиразол, **A, B**), 91.4 (C+C, пиразол, **A, B**), 94.4 (CCl₃, **A**), 95.3 (CCl₃, **B**), 127.4 (2CH_{аром}, **A**), 127.5 (2CH_{аром}, **B**), 127.8 (2CH_{аром}, **B**), 127.9 (2CH_{аром}, **A**), 128.1 (CH, тиофен, **A**), 128.4 (CH, тиофен, **B**), 129.1 (C, тиофен, **A**), 129.3 (C, тиофен, **B**), 129.4 (CH_{аром}, **A**), 129.8 (CH_{аром}, **B**), 131.6 (CH, тиофен, **A**), 131.8 (CH, тиофен, **B**), 132.6 (CH, тиофен, **A**), 137.2 (CH_{аром}, **B**), 133.1 (CH_{аром}, **A**), 133.3 (CH, тиофен, **B**), 145.3 (C+C, пиразол, **A, B**), 164.9 (CO+CO, **A, B**), 168.6 (CO+CO, **A, B**), 183.9 (CO+CO, **A, B**). Найдено, %: C 44.23; H 2.40; N 6.07; S 6.94. C₁₇H₁₁Cl₃N₂O₅S. Вычислено, %: C 44.20; H 2.38; N 6.06; S 6.93. *M* 461.69.

4,5-Дигидро-5-гидрокси-3-(2-тиенил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1-(4-этоксibenzoил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота (5n). Выход 0.39 г (77%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 175–177°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3390 (ОН), 1751 (C=O), 1654 (C=O), 1618 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.37 т (3H+3H, CH₃, *J* 8.0 Гц, **A, B**), 4.14 к (2H+2H, CH₂, *J* 8.0 Гц), 5.88 с (1H+1H, C⁴H, **A, B**), 7.00 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **B**), 7.06 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц, **A**), 7.13 т (1H, C₄H₃S, *J* 4.0 Гц, **A**), 7.26 т (1H, C₄H₃S, *J* 4.0 Гц, **B**), 7.45–8.04

м ($4H_{\text{аром}}+4H_{\text{аром}}$, **A, B**), 14.41 уш.с ($2H+2H$, OH , $COOH$, **A, B**). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMSO-d_6$), δ , м.д.: 14.4 (CH_3O , **B**), 14.5 (CH_3O , **A**), 59.3 ($C+C$, пиразол, **A, B**), 63.4 ($CH_3CH_2O+CH_3CH_2O$, **A, B**), 91.5 ($C+C$, пиразол, **A, B**), 94.3 (CCl_3 , **A**), 95.1 (CCl_3 , **B**), 113.6 ($2CH+2CH$, аром, **A, B**), 124.6 ($C+C$, тиофен, **A, B**), 128.1 ($CH+CH$, тиофен, **A, B**), 129.3 (CH , тиофен, **B**), 129.4 (CH , тиофен, **A**), 129.7 ($CH+CH$, тиофен, **A, B**), 131.9 ($2CH+2CH$, аром, **A, B**), 132.7 ($C+C$, аром, **A, B**), 144.9 ($C+C$, пиразол, **A, B**), 161.2 ($C+C$, аром, **A, B**), 164.0 ($CO+CO$, **A, B**), 168.8 ($CO+CO$, **A, B**), 184.1 ($CO+CO$, **A, B**). Найдено, %: C 45.12; H 2.99; N 5.54; S 6.34. $C_{19}H_{15}Cl_3N_2O_6S$. Вычислено, %: C 45.08; H 2.97; N 5.54; S 6.33. M 505.75.

4,5-Дигидро-5-гидрокси-3-(2-нафтил)-1-(2-тиеноил)-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (5o). Выход 0.32 г (63%), бледно-желтое кристаллическое вещество, т.разл. 184–185°C. Смесь диастереоизомеров в соотношении **A:B**, 70:30. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3440 (OH), 1750 ($C=O$), 1670 ($C=O$), 1623 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$), δ , м.д.: 6.21 с ($1H+1H$, C^4H , **A, B**), 7.19 т ($1H$, C_4H_3S , J 4.0 Гц, **B**), 7.29 т ($1H$, C_4H_3S , J 4.0 Гц, **A**), 7.36–8.36 м ($9H_{\text{аром}}+9H_{\text{аром}}$, **A, B**), 14.49 уш.с ($2H+2H$, OH , $COOH$, **A, B**). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMSO-d_6$), δ , м.д.: 59.6 ($C+C$, пиразол, **A, B**), 91.1 ($C+C$, пиразол, **A, B**), 94.3 (CCl_3 , **A**), 95.3 (CCl_3 , **B**), 123.3 ($2CH+2CH$, аром, **A, B**), 127.0 ($CH_{\text{аром}}$, **A**), 127.1 ($CH_{\text{аром}}$, **B**), 127.4 ($2CH_{\text{аром}}$, **A**), 127.5 ($2CH_{\text{аром}}$, **B**), 127.6 ($C_{\text{аром}}$, **B**), 127.7 ($C_{\text{аром}}$, **A**), 128.1 ($CH_{\text{аром}}$, **A**), 128.2 ($CH_{\text{аром}}$, **B**), 128.4 ($CH_{\text{аром}}$, **A**), 128.5 ($CH_{\text{аром}}$, **B**), 128.7 (CH , тиофен, **A**), 128.8 (CH , тиофен, **B**), 130.4 ($CH+CH$, тиофен, **A, B**), 132.3 (CH , тиофен, **A**), 132.5 (CH , тиофен, **B**), 133.1 ($C_{\text{аром}}$, **A**), 133.2 ($C_{\text{аром}}$, **B**), 133.6 ($C_{\text{аром}}$, **A**), 133.8 ($C_{\text{аром}}$, **B**), 135.2 (C , тиофен, **A**), 135.4 (C , тиофен, **B**), 150.1 ($C+C$, пиразол, **A, B**), 157.9 ($CO+CO$, **A, B**), 168.6 ($CO+CO$, **A, B**), 184.8 ($CO+CO$, **A, B**). Найдено, %: C 49.29; H 2.56; N 5.47; S 6.27. $C_{21}H_{13}Cl_3N_2O_5S$. Вычислено, %: C 49.24; H 2.54; N 5.47; S 6.25. M 511.75.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе был показан простой синтез 1-замещенных 3-(гет)арил-4,5-дигидро-5-гидрокси-4-(2,2,2-трихлорацетил)-1H-пиразол-5-карбоновых кислот.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Пермского НОЦ мирового уровня «Рациональное недропользование», 2023 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Харитоновна Светлана Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1255-9728>

Насибуллина Екатерина Рамилевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2329-3240>

Иванов Дмитрий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3707-9977>

Лисовенко Наталья Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-4598>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2012** 164, 185.
2. Sun Y, Chen J.D.Z. *Curr. Neuropharm.* **2012**, 10, 212–218. doi 10.2174/157015912803217297
3. Karrouchi K., Radi S., Ramli Y., Taoufik J., Mabkhot Y.N., Al-aizari F.A., Ansar M. *Molecules*. **2018**, 23, 134–220. doi 10.3390/molecules23010134
4. Chandrakantha B., Isloor A.M., Shetty P., Isloor S., Malladi S., Fun H.K. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 2702–2708. doi 10.1007/s00044-011-9796-9
5. Akbas E., Berber I., Sener A., Hasanov B. *Farmaco*. **2005**, 60, 23–26. doi 10.1016/j.farmac.2004.09.003
6. Viale M., Anzaldi M., Aiello C., Fenoglio C., Albicini F., Emionite L., Gangemi R., Balbi A. *Pharm. Rep.* **2013**, 65, 717–723. doi 10.1016/S1734-1140(13)71050-8
7. Castagnolo D., De Logu A., Radi M., Bechi B., Manetti F., Magnani M., Supino S., Meleddu R., Chisu L., Botta M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8587–8591. doi 10.1016/j.bmc.2008.08.016
8. Girish Y.R., Kumar K.S.S., Manasa H.S., Shashikanth S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, 61, 1175–1179. doi 10.1002/jccs.201400170
9. Gosselin F., O’Shea P.D., Webster R.A., Reamer R.A., Tillyer R.D., Grabowski E.J.J. *Synlett*. **2006**, 19, 3267–3270. doi 10.1055/s-2006-956487
10. Ohtsuka Y., Uraguchi D., Yamamoto K., Tokuhisa K., Yamakawa T. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 2636–2649. doi 10.1016/j.tet.2012.01.075

11. Martins M.A.P., Pereira C.M.P., Beck P., Machado P., Moura S., Teixeira M.V.M., Bonacorso H.G., Zanatta N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669–6672. doi 10.1016/S0040-4039(03)01633-2
12. He S., Chen L., Niu Y.-N., Wu L.-Y., Liang Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2443–2445. doi 10.1016/j.tetlet.2009.03.030
13. Delaunay T., Genix P., Es-Sayed M., Vors J.-P., Monteiro N., Balme G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3328–3331. doi 10.1021/ol101087j
14. Dadiboyena S., Valente E.J., Hamme A.T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 291–294. doi 10.1016/j.tetlet.2008.10.145
15. Yadav J.S., Subba Reddy B.V., Srinivas M., Prabhakar A., Jagadeesh B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6033–6036. doi 10.1016/j.tetlet.2004.06.031
16. Xie F., Cheng G., Hu Y. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 286–288. doi 10.1021/cc050159d
17. Ilhan Ö.I., Sarıpinar E., Akçamur Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 117–120. doi 10.1002/jhet.5570420117
18. Sener A., Kasimogullari R., Sener M.K., Genc H. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1039–1046. doi 10.1023/B:COHC.0000046695.00178.79
19. Souza F.R., Figuera M.R., Lima T.T.F., Bastiani J., Barcellos I.B., Almeida C.E., Oliveira M.R., Bonacorso H.G., Flores A.E., Mello C.F. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2001**, *68*, 525–530. doi 10.1016/S0091-3057(01)00453-1
20. Souza F.R., Souza V.T., Ratzlaff V., Borges L.P., Oliveira M.R., Bonacorso H.G., Zanatta N., Martins M.A.P., Mello C.F. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *451*, 141–147. doi 10.1016/S0014-2999(02)02225-2
21. Clark E.L. Пат. 3636214 (**1969**). США. С.А. **1972**, 9/12, A01n.
22. Si Sh., Li Zh., Zheng Zh., Yang Y., Liu Z., Shao H., Guo H., Jiang W., He X. Пат. CN 101711760A (**2010**). КНР.
23. Лисовенко Н.Ю., Чемадуров Д.Г., Баландина С.Ю., Махмудов Р.Р. *Хим.-фарм. ж.* **2017**, *41*, 29–30. [Lisovenko N.Yu., Chemadurov D.G., Balandina S.Yu., Makhmudov R.R. *Pharm. Chem. J.* **2017**, *51*, 191–192.] doi 10.1007/s11094-017-1580-9
24. Баландина С.Ю., Максимов А.Ю., Лисовенко Н.Ю., Шилова А.В. *Биофарм. ж.* **2019**, *11*, 62–66. [Balandina S.Yu., Maksimov A.Yu., Lisovenko N.Yu., Shi-lova A.V. *Russ. J. Biopharm.* **2019**, *11*, 63–67.]
25. Мышкина О.А., Баландина С.Ю., Махмудов Р.Р., Дмитриев М.В., Лисовенко Н.Ю. *Изв. Ан. Сер. Хим.* **2021**, *70*, 1408–1414. [Myshkina O.A., Balandina S.Yu., Makhmudov R.R., Dmitriev M.V., Lisovenko N.Yu. *Russ. Chem. Bul.* **2021**, *70*, 1408–1414.] doi 10.1007/s11172-021-3232-1
26. Lisovenko N.Yu., Nasibullina E.R., Kharitonova S.S., Myshkina O.A. *Synthesis.* **2021**, *53*, 1955–1961. doi 10.1055/s-0040-1705998
27. Лисовенко Н.Ю., Насибуллина Е.Р., Дмитриев М.В. *Изв. Ан. Сер. Хим.* **2019**, *68*, 578–582. [Lisovenko N.Yu., Nasibullina E.R., Dmitriev M.V. *Russ. Chem. Bul.* **2019**, *68*, 578–582.] doi 10.1007/s11172-019-2457-8
28. Беккер Х., Беккерт Р., Бергер В., Гевальд К. *Органикум*. М.: Мир. **2008**.
29. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET)
30. Palatinus L., Chapuis G. *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, 786–790. doi 10.1107/S0021889807029238
31. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
32. 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

Recycling of 4-(2,2,2-Trichloroacetyl)furan-2,3-diones under the Action of (Hetero)arylhydrazides

S. S. Kharitonova, E. R. Nasibullina, D. V. Ivanov, and N. Yu. Lisovenko*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

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

Received May 12, 2022; revised June 1, 2022; accepted June 11, 2022

The interaction of 4-(2,2,2-trichloroacetyl)furan-2,3-diones with aryl- or thienoyl hydrazides in anhydrous chloroform with stirring for several hours leads to the formation of a mixture of diastereomers A and B (ratio approximately 70:30) of 1-substituted 3-aryl-4,5-dihydro-5-hydroxy-4-(2,2,2-trichloroacetyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acids.

Keywords: 5-substituted 4-trichloroacetyl-furan-2,3-diones, X-ray crystal structure analysis, (hetero)arylhydrazides, substituted 1*H*-pyrazole-5-carboxylic acids

СИНТЕЗ 3-СТИРИЛ-5-ХЛОР-1*H*-ПИРАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ 2,2-ДИХЛОРВИНИЛКЕТОНОВ

© 2023 г. В. А. Кобелевская*, С. В. Зинченко, А. В. Попов

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

*e-mail: valkob@irioc.irk.ru

Поступила в редакцию 02.06.2022 г.

После доработки 15.06.2022 г.

Принята к публикации 16.06.2022 г.

Конденсация в присутствии каталитических количеств серной кислоты 4,4-дихлорбут-3-ен-2-она с ароматическими альдегидами приводит к образованию 1,1-дихлор-5-(4-*R*-фенил)пента-1,4-диен-3-онов. Взаимодействие 1,4-диен-3-онов с гидразинами протекает хемо- и региоселективно в мягких условиях с образованием (*E*)-1-метил-3-стирил-5-хлор-1*H*-пиразолов с выходом, достигающим 81%. 4-Бром-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-он в реакции с диметилгидразином даёт 3-[1-бром-2-(4-метоксифенил)винил]-5-хлор-1-метил-1*H*-пиразол, который в присутствии KF в ДМСО при 120°C образует 1-метил-3-[(4-метоксифенил)этинил]-5-хлор-1*H*-пиразол с выходом 69%. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Ключевые слова: 2,2-дихлорвинилкетон, конденсация, кросс-сопряженные диеноны, гидразины, 1,4-диен-3-оны, 5-хлор-1*H*-пиразолы, 3-алкенил-1*H*-пиразолы, 3-алкинил-1*H*-пиразолы

DOI: 10.31857/S0514749223060058, **EDN:** FAOAGD

ВВЕДЕНИЕ

Пиразол является одним из базовых азотсодержащих гетероциклов, входящих в структуру целого ряда фармакологических препаратов и других практически значимых соединений. Так, в медицине применяются производные пиразольного ряда, например, целебрекс, виагра, лоназолак, тепоксалин, а также многие другие лекарственные средства, обладающие самым широким спектром фармакологической активности [1–6]: обезболивающей, противовоспалительной, антибактериальной, противовирусной, противораковой [7] и антиоксидантной [8]. Пиразолы используют также в качестве агрохимикатов [9], лигандов [10–13], металлоорганических каркасов [14–16], красителей [17–19].

В настоящее время разработаны различные методы сборки пиразольного кольца, наиболее важные из которых [20, 21] основаны на циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений или их производных с гидразинами, либо на реакциях ди-

азосоединений с алкинами или их производными, протекающих по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения. Существенным недостатком указанных методов является низкая региоселективность в ряде случаев, что проявляется в образовании смеси изомерных 3-*R*- или 5-*R*-замещенных пиразолов. Заместители, которые могут быть введены в структуру пиразола с использованием такой методологии, определяется доступностью соответствующих исходных реагентов. Так, синтезирован массив пиразолов, содержащих в положениях 3, 5 ароматические, алифатические, карбонильные заместители.

Одной из актуальных задач в области химии пиразолов является синтез полифункциональных производных. Наличие в структуре пиразольного цикла функциональных фрагментов расширяет сферы применения соединений в качестве структурных блоков для последующих трансформаций [22–24]. Введение арилалкенильных и арилалкинильных фрагментов является одним из интен-

сивно разрабатываемых подходов к полифункциональным пиразолам. В рамках развития этого направления чаще всего применяют взаимодействие диенонов [25–27], диинонов [28, 29], а также ненасыщенных дикарбонильных [30–32] соединений с гидразинами, либо функционализацию связей C–H и C–Hlg в пиразолах, катализируемую переходными металлами [33–41]. Низкая доступность многих исходных полиненасыщенных карбонильных соединений и использование дорогих палладиевых катализаторов являются недостатками таких методов.

Реже применяют другие подходы, основанные на взаимодействии циклопропанолов с арилдиазониевыми солями, циклизации β,γ-непредельных гидразонов, реакции ацетиленов с *N*-изоцианоиминотрифенилфосфораном [42–45], при этом используются в качестве субстратов и реагентов труднодоступные соединения, а также катализаторы (марганцевые, серебряные, медные).

Ранее нами разработан метод селективного синтеза 3-алкенил-5-хлор-1*H*-пиразолов на основе взаимодействия 2,2-дихлорвинилкетонов с гидразинами [46], изучено взаимодействие 3-алкенил-5-хлорпиразолов с тиолами [47, 48] и формилирование в условиях Вильсмайера–Хаака [49], синтезирован ряд полифункционализированных 5-хлор-1*H*-пиразолов [50–52]. В продолжение этих исследований в настоящей работе мы синтезирова-

ли новые полигалогенсодержащие дивинилкетоны и изучили их реакции с гидразинами с целью разработки метода синтеза 3-стирил-5-хлор-1*H*-пиразолов.

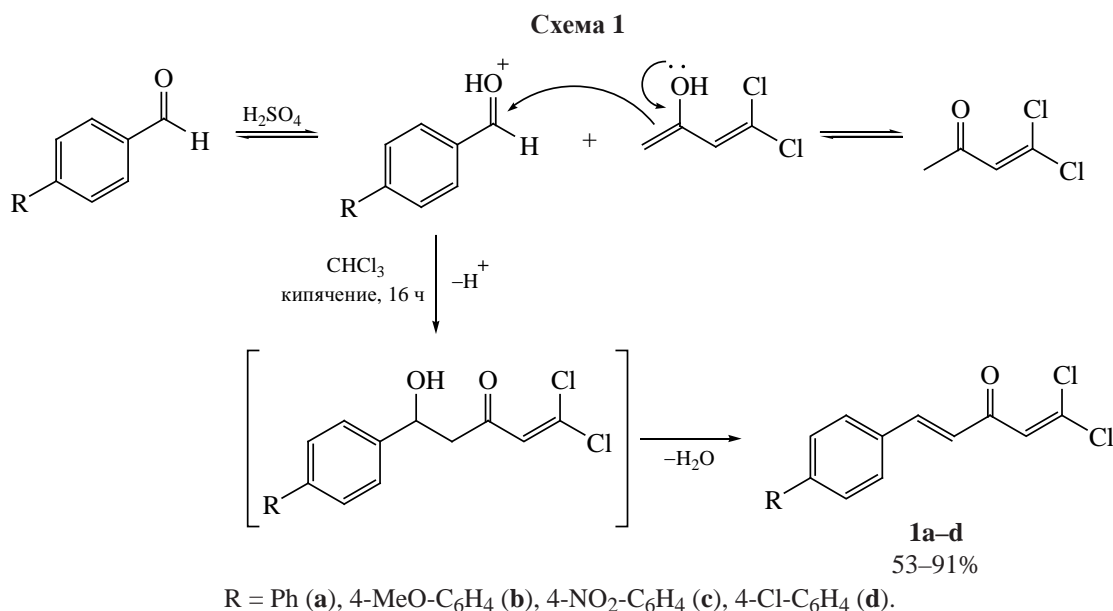
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

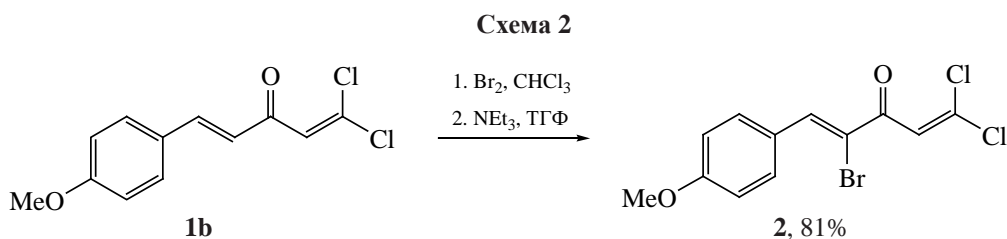
Синтез полисопряженных 1,1-дихлор-5-арилпента-1,4-диен-3-онов **1a–d** был осуществлен конденсацией ароматических альдегидов с 2,2-дихлорбут-2-ен-3-оном (схема 1). Оптимальным условием реакции является кипячение исходных реагентов в хлороформе в присутствии каталитических количеств серной кислоты. Полная конверсия реагентов происходит в течение 16 ч, в результате образуются дивинилкетоны **1a–d** с выходами 53–91%.

При наличии в структуре ароматического альдегида в *para*-положении электроноакцепторной нитрогруппы соответствующий дивинилкетон **1c** был получен с выходом 91%, тогда как наличие электронодонорной метоксигруппы в случае *para*-метоксибензальдегида приводит к снижению выхода диенона **1b** до 71%.

Исходный 2,2-дихлорбут-2-ен-3-он относительно легко образует енольную форму, способную взаимодействовать с электрофильным атомом углерода карбонильной группы, который дополнительно активируется кислотой, как показано на схеме 1.

Реакция протекает стереоселективно с образованием *E*-изомеров диенонов **1a–d**. Так, в спек-





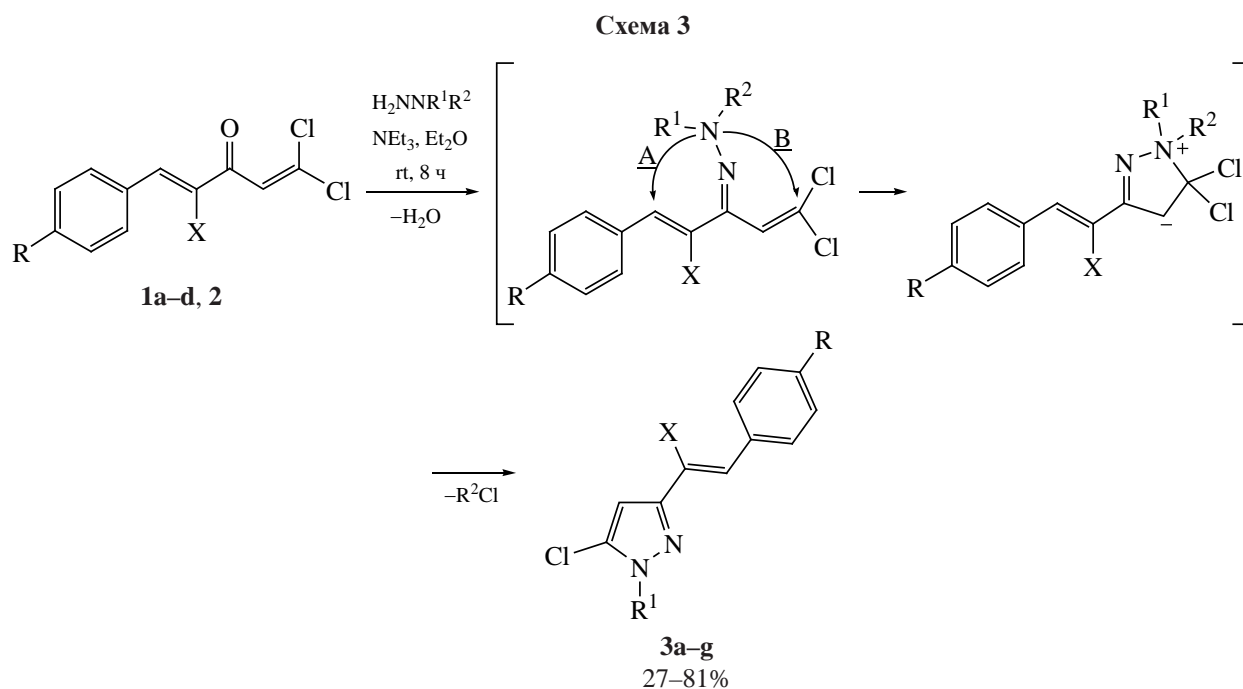
рах ЯМР ^1H соединений **1a–d** значение константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) с участием винильных протонов в положениях 4 и 5 варьируется в диапазоне 15.3–15.5 Гц, что соответствует *транс*-расположению этих протонов и соответственно заместителей при винильной группе.

На примере превращений метоксифенилпентадиенона **1b** показана возможность реализации бромирования–дегидробромирования с получением 4-бром-1,1-дихлор-5-арилпента-1,4-диен-3-она **2** (схема 2). Присоединение брома в хлороформе осуществляется хемоселективно по двойной связи, находящейся в положении 4 сопряженной диеновой системы, и завершается в течение 1 ч. Последующая обработка триэтиламином приводит к соединению **2** с выходом 87%.

Синтезированные 1,1-дихлорпента-1,4-диен-3-оны **1, 2** взаимодействуют с диметилгидразином

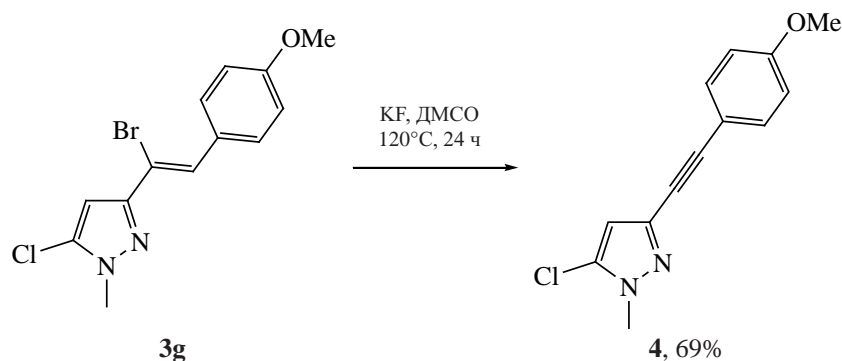
или алкилгидразинами хемоселективно, давая соответствующие 3-стирил-5-хлор-1*H*-пиразолы **3** (схема 3). Реакция, по-видимому, протекает через стадию промежуточных гидразонов, для которых возможны 2 альтернативных направления последующей гетероциклизации за счет присоединения аминогруппы гидразона к β -углероду одной из винильных групп (путь А или В). По-видимому, из-за более высокой электрофильности β -углерода дихлорвинильной группы в условиях реакции реализуется только путь В с образованием промежуточных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов, последующая ароматизация которых осуществляется за счет элиминирования хлороводорода или метилхлорида (в случае реакции с 1,1-диметилгидразином).

Реакцию осуществляли в диэтиловом эфире при комнатной температуре в присутствии триэтиламина в качестве основания. Процесс завершает-



3, X = H: R = H, R¹ = R² = Me (**a**); R = OMe, R¹ = R² = Me (**b**); R = NO₂, R¹ = R² = Me (**c**);
R = Cl, R¹ = R² = Me (**d**); R = OMe, R¹ = Bn, R² = H (**e**); R = OMe, R¹ = CH₂CH₂OH, R² = H (**f**);
X = Br: R = OMe, R¹ = R² = Me (**g**).

Схема 4



ся образованием целевых пиразолов **3a–g** с выходом до 81% в течение 8 ч.

Взаимодействие 1,1-дихлорпента-1,4-диен-3-онов **1a–d** с диметилгиразином протекает хемо- и стереоселективно с образованием *E*-изомеров (*E*)-5-хлор-3-стирил-1-метил-1*H*-пиразолов **3a–d**. Заместитель, находящийся в *para*-положении бензольного кольца диенонов **1**, не оказывает принципиального влияния на протекание реакции. Выход пиразолов **3b** и **c**, содержащих электронодонорную метоксигруппу или электроноакцепторную нитрогруппу, составил 58 или 57% соответственно. Низкий выход (36%) наблюдался при получении пиразола **3a**, что вызвано, вероятно, неустойчивостью исходного (*E*)-1,1-дихлор-5-фенилпента-1,4-диен-3-она (**1a**), подвергающегося ретрореакции.

Взаимодействие дихлорбромдиенона **2** с диметилгиразином протекает хемоселективно с образованием 5-хлор-1*H*-пиразола **3g** с выходом 64%.

Нами показано, что 2-гидроксиэтилгидразин и бензилгидразин также вступают в реакцию с диеноном **1b** с образованием целевых 3-алкенил-5-хлорпиразолов **3e, f**. Оптимальные условия реакции аналогичны взаимодействию диенонов **1** с 1,1-диметилгидразином: перемешивание в среде диэтилового эфира в течение 8 ч в присутствии триэтиламина. Выход пиразолов **3e** и **f** составил 27 и 61% соответственно.

На примере бромсодержащего пиразола **3g** продемонстрирована возможность дегидробромирования, которое протекает при 120°C в течение 24 ч в ДМСО в присутствии фторида калия с образованием 3-(этинил)-1*H*-пиразола **4** с выходом 69% (схема 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR (США) в таблетках KBr или тонком слое. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (Германия) (400.1, 100.6 МГц) в растворах CDCl_3 . Химические сдвиги представлены в м.д., в качестве внутреннего стандарта использовали собственный химический сдвиг хлороформа (7.26 м.д. для ЯМР ^1H и 77.2 м.д. для ЯМР ^{13}C). Масс-спектры записаны на хроматомасс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A (Япония) (ионизация электронным ударом 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Finnigan Flash (Германия) серии 1112. Для колоночной хроматографии использован силикагель 230–400 меш. Исходные реагенты использовали марки Sigma-Aldrich, растворители очищали с помощью стандартных методов.

Соединения 1a–d (общая методика). Раствор 4,4-дихлорбут-3-ен-2-она (0.973 г, 7 ммоль), соответствующего арилкарбальдегида (7 ммоль) кипятили в 5 мл хлороформа в присутствии 2 капель серной кислоты в течение 16 ч. Реакционную массу охлаждали, промывали водой 1×5 мл. Органический слой сушили сульфатом магния. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток пропускали через слой силикагеля на воронке Шотта или выделяли с помощью колоночной хроматографии.

(*E*)-1,1-Дихлор-5-фенилпента-1,4-диен-3-он (1a). Выход 1.351 г (85%), т.пл. 78–79°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662, 1602, 1568, 1258. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.83 д [1H, =CHC(O), 3J 16.1 Гц], 6.90 с (1H, =CH), 7.39–7.43 м (3H, C_6H_5), 7.54–7.58 м (2H, C_6H_5), 7.63 д (1H, =CH, 3J 16.1 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.3, 127.9, 128.7, 129.2, 131.1, 134.3, 138.1, 144.9, 185.5. Найдено, %: С 58.57; Н 3.59. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 58.18; Н 3.55.

(E)-1,1-Дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (1b). Выход 1.278 г (71%), R_f 0.33 (хлороформ), т.пл. 85–88°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662, 1602, 1568, 1258. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.88 с (3H, CH_3), 6.71 д [1H, =CHC(O), 3J 16.0 Гц], 6.87 с (1H, =CH), 6.93 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.8 Гц), 7.53 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.8 Гц), 7.60 д (1H, =CH, 3J 16.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.6, 114.7, 124.1, 126.6, 127.1, 130.6, 134.5, 144.9, 162.3, 185.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 (95.4) $[M]^+$, 241 (20.0), 225 (75.3), 221 (89.0), 193 (22.4), 178 (17.0), 161 (100), 149 (18.7), 133 (63.8), 118 (33.4), 115 (36.2), 89 (55.4), 77 (41.1). Найдено, %: С 56.49; Н 3.95. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.06; Н 3.92.

(E)-1,1-Дихлор-5-(4-нитрофенил)пента-1,4-диен-3-он (1c). Выход 1.733 г (91%), т.пл. 138–140°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1678, 1618, 1567, 1340. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.91 с (1H, =CH), 6.93 д [1H, =CHC(O), 3J 16.1 Гц], 7.65 д (1H, =CH, 3J 16.1 Гц), 7.72 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 8.27 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 124.4, 126.0, 129.2, 129.6, 136.9, 140.4, 141.5, 184.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 271 (31.1) $[M]^+$, 256 (69.6), 254 (90.8), 236 (23.0), 224 (78.2), 176 (51.0), 164 (20.5), 162 (59.5), 130 (54.5), 123 (100), 102 (80.0), 91 (32.9), 74 (59.5). Найдено, %: С 48.78; Н 2.56. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 48.56; Н 2.59.

(E)-1,1-Дихлор-5-(4-хлорфенил)пента-1,4-диен-3-он (1d). Выход 0.970 г (53%), т.пл. 98–100°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1663, 1605, 1562. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.79 д [1H, =CHC(O), 3J 16.0 Гц], 6.89 с (1H, =CH), 7.39 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 7.50 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 7.58 д (1H, =CH, 3J 16.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 126.2, 126.6, 129.5, 129.8, 132.8, 135.6, 137.1, 143.3, 185.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 261 (25.2) $[M]^+$, 227 (65.4), 225 (100), 162 (41.5), 161 (13.4), 137 (29.5), 125 (20.5), 123 (28.5), 101 (49.1), 75 (45.1). Найдено, %: С 50.77; Н 2.67. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 50.52; Н 2.70.

4-Бром-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (2). К 257 мг (1 ммоль) (E)-1,1-

дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-она (**1b**) в 5 мл хлороформа (абсолютного) по каплям прибавляли 160 мг (1 ммоль) брома в 2 мл хлороформа при -30°C в течение 10 мин. Реакцию выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. Нагревали до комнатной температуры, растворитель отгоняли при пониженном давлении. К остатку прибавляли 15 мл диэтилового эфира и по каплям 111 мг (1.1 ммоль) триэтиламина. Выдерживали в течение 1 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии. Выход 323 мг (96%), R_f 0.58 (хлороформ), т.пл. 78–79°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1663, 1584, 1508, 1258. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.87 с (3H, CH_3), 6.98 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.8 Гц), 7.24 с (1H, =CH), 7.96 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.8 Гц), 8.01 с (1H, CH=CBr). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.6, 114.3, 119.5, 124.2, 126.0, 133.3, 141.5, 162.1, 182.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 (21.6) $[M]^+$, 255 (100), 192 (13.3), 149 (12.8), 123 (80.9), 89 (44.5). Найдено, %: С 43.23; Н 2.74. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrCl}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 42.90; Н 2.70.

Соединения 3a–g (общая методика). К раствору 1,1-дихлор-5-арилпента-1,4-диен-3-она **1** (0.5 ммоль), гидразина (0.55 ммоль) в 2 мл диэтилового эфира (для соединений **3c**, **f** в 2 мл ТГФ) прибавляли триэтиламин (51 мг, 0.5 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии.

(E)-1-Метил-3-стирил-5-хлор-1H-пиразол (3a). Получен из 114 мг (0.5 ммоль) (E)-1,1-дихлор-5-фенилпента-1,4-диен-3-она (**1a**), 33 мг (0.55 ммоль) 1,1-диметилгидразина. Выход 39 мг (36%), R_f 0.4 (гексан–диэтиловый эфир, 2:1), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3133, 3029, 2942, 1598, 1506, 1470. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.83 с (3H, CH_3), 6.40 с (1H, CH^4), 7.00 д (1H, =CH, 3J 16.6 Гц), 7.05 д (1H, =CH–Ph, 3J 16.6 Гц), 7.24–7.28 м (1H, C_6H_5), 7.33–7.37 м (2H, C_6H_5), 7.47–7.49 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 36.3, 101.8, 120.3, 126.6, 127.9, 128.2, 128.8, 130.4, 137.0, 150.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 (82.6) $[M]^+$, 183 (18.3), 176 (100), 168 (25.5), 142 (24.8), 140 (28.7), 115 (38.2), 102 (13.3), 77 (37.3). Найдено,

%, С 66.53; Н 5.09. $C_{12}H_{11}ClN_2$. Вычислено, %: С 65.91; Н 5.07.

(E)-1-Метил-3-(4-метоксистирил)-5-хлор-1*H*-пиразол (3b). Получен из 129 мг (0.5 ммоль) (E)-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-она (**1b**), 33 мг (0.55 ммоль) 1,1-диметилгидразина. Выход 72 мг (58%), R_f 0.2 (гексан–диэтиловый эфир, 3:1), т.пл. 103–105°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3135, 3032, 2937, 1601, 1513, 1469, 1249. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.81–3.82 м (6H, CH_3 , OCH_3), 6.36 с (1H, CH^4), 6.84–6.89 м (3H, =CH, C_6H_4), 6.98 д (1H, =CH–Ar, 3J 16.5 Гц), 7.41 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.2, 55.4, 99.7, 101.6, 114.3, 118.2, 127.8, 128.1, 129.8, 130.0, 150.4, 159.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 248 (100) $[M]^+$, 233 (15.0), 206 (54.4), 192 (18.6), 164 (32.9), 128 (18.9), 89 (22.0), 77 (15.0), 63 (22.6). Найдено, %: С 63.31; Н 5.30. $C_{13}H_{13}ClN_2O$. Вычислено, %: С 62.78; Н 5.27.

(E)-1-Метил-3-(4-нитростирил)-5-хлор-1*H*-пиразол (3c). Получен из 136 мг (0.5 ммоль) (E)-1,1-дихлор-5-(4-нитрофенил)пента-1,4-диен-3-она (**1c**), 33 мг (0.55 ммоль) 1,1-диметилгидразина. Выход 75 мг (57%). R_f 0.5 (гексан–диэтиловый эфир, 2:1), т.пл. 164–165°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3135, 3038, 2926, 1593, 1513, 1341. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.87 с (3H, CH_3), 6.45 с (1H, CH^4), 7.07 д (1H, =CH, 3J 16.4 Гц), 7.15 д (1H, =CH–Ar, 3J 16.4 Гц), 7.59 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 8.21 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.5, 102.6, 124.3, 124.8, 127.0, 127.8, 128.7, 142.6, 147.2, 149.1. Найдено, %: С 54.87; Н 3.78. $C_{12}H_{10}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 54.66; Н 3.82.

(E)-1-Метил-5-хлор-3-(4-хлорстирил)-1*H*-пиразол (3d). Получен из 131 мг (0.5 ммоль) (E)-1,1-дихлор-5-(4-хлорфенил)пента-1,4-диен-3-она (**1d**), 33 мг (0.55 ммоль) 1,1-диметилгидразина. Выход 103 мг (81%). R_f 0.4 (гексан–диэтиловый эфир, 3:1), т.пл. 101–103°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3133, 3043, 2926, 1639, 1503. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.84 с (3H, CH_3), 6.39 с (1H, CH^4), 6.94 д (1H, =CH, 3J 16.5 Гц), 6.99 д (1H, =CH–Ar, 3J 16.5 Гц), 7.31 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 7.39 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.2, 101.9, 120.8, 127.7, 128.2, 128.9, 129.0, 133.4, 135.4, 149.7. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 252 (21.6) $[M]^+$, 210 (91.0), 202 (14.3), 176 (31.4), 149 (24.4),

140 (32.3), 101 (26.6), 76 (27.9), 75 (32.1). Найдено, %: С 54.87; Н 3.78. $C_{12}H_{10}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 54.66; Н 3.82.

(E)-1-Бензил-3-(4-метоксистирил)-5-хлор-1*H*-пиразол (3e). Получен из 129 мг (0.5 ммоль) (E)-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-она (**1b**), 67 мг (0.55 ммоль) бензилгидразина. Выход 44 мг (27%), R_f 0.3 (гексан–диэтиловый эфир, 3:1), т.пл. 86–87°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3131, 3033, 2934, 1605, 1515, 1458, 1254. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.83 с (3H, OCH_3), 5.34 с (2H, CH_2), 6.45 с (1H, CH^4), 6.89–6.95 м (3H, =CH, C_6H_4), 7.01 д (1H, =CH–Ar, 3J 16.5 Гц), 7.24–7.44 м (7H, C_6H_4 , C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 52.9, 55.4, 101.9, 114.3, 118.3, 127.4, 127.9, 128.0, 128.1, 128.8, 129.7, 130.3, 136.2, 151.0, 159.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 324 (46.1) $[M]^+$, 233 (15.5), 206 (13.4), 198 (32.5), 91 (100). Найдено, %: С 70.63; Н 5.27. $C_{19}H_{17}ClN_2O$. Вычислено, %: С 70.26; Н 5.28.

(E)-2-[3-(4-Метоксистирил)-5-хлор-1*H*-пиразол-1-ил]этан-1-ол (3f). Получен из 129 мг (0.5 ммоль) (E)-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-она (**1b**), 42 мг (0.55 ммоль) 2-гидразинилэтан-1-ола. Выход 85 мг (61%), R_f 0.2 (гексан–диэтиловый эфир, 5:1), т.пл. 113–114°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3304, 3136, 3036, 2958, 1604, 1514, 1466, 1257. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.39 уш.с (1H, OH), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.00–4.04 м (2H, CH_2), 4.21 т (2H, NCH_2 , 3J 5.0 Гц), 6.38 с (1H, CH^4), 6.83–6.90 м (3H, =CH, C_6H_4), 6.98 д (1H, =CH–Ar, 3J 16.4 Гц), 7.41 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 50.5, 55.4, 61.3, 101.6, 114.3, 117.8, 127.9, 128.4, 129.5, 130.6, 151.0, 159.7. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 263 (100), 228 (34.6), 221 (55.4), 182 (25.6), 176 (35.1), 140 (54.9), 114 (17.5), 102 (19.2), 76 (42.2). Найдено, %: С 60.79; Н 5.44. $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 60.33; Н 5.42.

3-[1-Бром-2-(4-метоксифенил)винил]-5-хлор-1-метил-1*H*-пиразол (3g). Получен из 168 мг (0.5 ммоль) 4-бром-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-она (**2**), 33 мг (0.55 ммоль) 1,1-диметилгидразина. Выход 105 мг (64%), R_f 0.3 (гексан–диэтиловый эфир, 3:1), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3140, 2948, 1605, 1512, 1461, 1249. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.81–3.84 м (6H, CH_3 , OCH_3), 6.48 с (1H, CH^4), 6.91 д (2H,

C_6H_4 , 3J 8.4 Гц), 7.54 с (1H, =CH), 7.74 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.5, 55.3, 104.0, 112.1, 113.7, 128.0, 128.1, 130.9, 131.0, 151.1, 159.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 326 (50.8) $[M]^+$, 247 (100), 32 (25.3), 212 (31.8), 197 (14.1), 169 (12.1), 124 (17.5), 108 (13.0), 89 (12.5). Найдено, %: С 47.98; Н 3.71. $C_{13}H_{12}BrClN_2O$. Вычислено, %: С 47.66; Н 3.69.

1-Метил-3-[(4-метоксифенил)этинил]-5-хлор-1H-пиразол (4). К 131 мг (0.4 ммоль) 3-[1-бром-2-(4-метоксифенил)винил]-5-хлор-1-метил-1H-пиразола (**3g**) в 2 мл ДМСО прибавляли 116 мг (2 ммоль) КF. Реакционную массу выдерживали при перемешивании в течение 24 ч при 100°C. Охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 10 мл воды. Экстрагировали этилацетатом 3×10 мл. Органическую фазу объединяли, промывали водой 2×10 мл, насыщенным раствором хлорида натрия 1×10 мл. Сушили сульфатом магния. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Очищали с помощью колоночной хроматографии. Выход 68 мг (69%), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3122, 2961, 2216, 1605, 1519, 1457, 1250. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.80 с (3H, OCH_3), 3.83 с (3H, CH_3), 6.35 с (1H, CH^4), 6.85 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 7.46 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.6, 55.4, 80.2, 90.2, 108.0, 114.1, 114.6, 127.5, 133.3, 134.9, 160.0. Найдено, %: С 63.74; Н 4.50. $C_{13}H_{11}ClN_2O$. Вычислено, %: С 63.29; Н 4.49.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы полиненасыщенные карбонильные соединения – 1,1-дихлор-5-арилпента-1,4-диен-3-оны, перспективные полифункциональные строительные блоки. На основе их реакции с гидразинами разработан метод синтеза 3-алкенил-5-хлорпиразолов, а также 3-этинил-5-хлорпиразола. Полученные соединения перспективны в качестве лигандов, реагентов для последующих реакций с участием кратных связей в синтезе полигетероциклических производных.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические данные были получены с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования на базе Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кобелевская Валентина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2614-9095>

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

Попов Александр Витальевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0059-107X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marinescu M. *Antibiotics*. **2021**, *10*, 1–29. doi 10.3390/antibiotics10081002
2. Faria J.V., Vegi P.F., Miguita A.G.C., Silva dos Santos M., Boechat N., Bernardino A.M.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5891–5903. doi 10.1016/j.bmc.2017.09.035
3. Karrouchi K., Radi S., Ramli Y., Taoufik J., Mabkhot Y.N., Al-aizari F.A., Ansar M. *Molecules*. **2018**, *23*, 134. doi 10.3390/molecules23010134
4. Ansari A., Ali A., Asif M., Shamsuzzaman. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16–41. doi 10.1039/c6nj03181a
5. Khan M.F., Alam M.M., Verma G., Akhtar W., Akhter M., Shaquiquzzaman M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 170–201. doi 10.1016/j.ejmech.2016.04.077
6. Küçükgülzel Ş.G., Şekardeş S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 786–815. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
7. Bannani F.E., Doudach L., Gherrah Y., Ramli Y., Karrouchi K., Ansar M., Faouzi M.El. A. *Bioorg. Chem.* **2020**, *97*, 103470. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103470
8. Silva V.L.M., Elguero J., Silva A.M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 394. doi 10.1016/j.ejmech.2018.07.007
9. Jeschke P. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101513. doi 10.1002/ejoc.202101513
10. Kashyap S., Singh R., Singh U.P. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *417*, 213369. doi 10.1016/j.ccr.2020.213369
11. Alkorta I., Claramunt R.M., Dies-Barra E., Elguero J., de la Hoz A., Lopez C. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *339*, 153–182. doi 10.1016/j.ccr.2017.03.011
12. Mukherjee R. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 151–218. doi 10.1016/S0010-8545(99)00144-7
13. Dias H.R.V., Lovely C.J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3223–3238. doi 10.1021/cr078362d
14. El Boutaybi M., Taleb A., Touzani R., Bahari Z. *Mater. Today Proc.* **2020**, *31*, 96–102. doi 10.1016/j.matpr.2020.06.249

15. El Boutaybi M., Taleb A., Touzani R., Bahari Z. *Arab. J. Chem. Environ. Res.* **2020**, *07*, 1–11.
16. Pettinari C., Tăbăcaru A., Galli S. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *307*, 1–31. doi 10.1016/j.ccr.2015.08.005
17. Aysha T.A., Mohamed M.B. I., El-Sedik M.S., Youssef Y.A. *Dyes Pigm.* **2021**, *196*, 109795. doi 10.1016/j.dyepig.2021.109795
18. Demircali A., Karci F., Sari F. *Colorat. Technol.* **2021**, *137*, 280–291. doi 10.1111/cote.12530
19. Tao T., Zhao X.-L., Wang Y.-Y., Oian H.-F., Huang W. *Dyes Pigm.* **2019**, *166*, 226–232. doi 10.1016/j.dyepig.2019.03.046
20. Fustero S., Sánchez-Roselló M., Barrio P., Simón-Fuentes A. *Chem Rev.* **2011**, *111*, 6984–7034. doi 10.1021/cr2000459
21. Fustero S., Simón-Fuentes A., Sanz-Cervera J.F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 253–290. doi 10.1080/00304940903077832
22. Janin Y.L. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3924–3958. doi 10.1021/cr200427q
23. Abdelhamid I.A., Hawass M.A.E., Sanad S.M.H., Elwahy A.H.M. *Arkivoc.* **2021**, *i*, 162–235. doi 10.24820/ark.5550190.p011.404
24. Abdelhamid I.A., Hawass M.A.E., Sanad S.M.H., Elwahy A.H.M. *Arkivoc.* **2021**, *ix*, 42–74. doi 10.24820/ark.5550190.p011.542
25. Zhang Q., Hu B., Zhao Y., Zhao S., Wang Y., Zhang B., Yan S., Yu F. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1154–1159. doi 10.1002/ejoc.201901886
26. Moon H.R., Yu J., Kim K.H., Kim J.N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, *36*, 1189–1195. doi 10.1002/bkcs.10225
27. Almirante N., Cerri A., Fedrizzi G., Marazzi G., Santagostino M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3287–3290. doi 10.1016/S0040-4039(98)00472-9
28. Adamo M.F.A., Adlington R.M., Baldwin J.E., Pritchard G. J., Rathmell R. E. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 2197–2205. doi 10.1016/S0040-4020(03)00244-8
29. Baldwin J.E., Pritchard G.E., Rathmell R.E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2001**, 2906–2908. doi 10.1039/b108645f
30. Sherin D.R., Rajasekharan K.N. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2015**, *348*, 908–914. doi 10.1002/ardp.201500305
31. Zona C., La Ferla B.L. *Label Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, 629–632. doi 10.1002/jlcr.1907
32. Shim J.S., Kim D.H., Jung H.J., Kim J.H., Lim D., Lee S.-K., Kim K.-W., Ahn J.W., Yoo J.-S., Rho J.-R., Shin J., Kwon H. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2439–2444. doi 10.1016/S0968-0896(02)00116-5
33. Kim H.T., Ha H., Kang G., Kim O.S., Ryu H., Biswas A.K., Lim S.M., Baik M.-H., Joo J.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16262–16266. doi 10.1021/anie.201709162
34. Jagtap R.A., Vinod C.P., Punji B. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 431–441. doi 10.1021/acscatal.8b04267
35. Arbačiauskienė E., Martynaitis V., Krikštolaitytė S., Holzer W., Šačkus A. *Arkivoc.* **2011**, *xi*, 1–21. doi 10.3998/ark.5550190.0012.b01
36. Mazeikaite R., Sudzius J., Urbelis G., Labanauskas L. *Arkivoc.* **2014**, *vi*, 54–71. doi 10.3998/ark.5550190.p008.842
37. Karabiyikoglu S., Zora M. *Appl. Organometal. Chem.* **2016**, *30*, 876–885. doi 10.1002/aoc.3516
38. Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Elguero J. *Heterocycles.* **2003**, *60*, 879–886. doi 10.3987/COM-02-9698
39. Eller G.A., Vilkauskaitė G., Arbačiauskienė E., Šačkus A., Holzer W. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 541–547. doi 10.1080/00397911003629382
40. Vilkauskaitė G., Šačkus A., Holzer W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5123–5133. doi 10.1002/ejoc.20110026
41. Arbačiauskienė E., Vilkauskaitė G., Šačkus A., Holzer W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1880–1890. doi 10.1002/ejoc.201001560
42. Liu J., Xu E., Jiang J., Huang Z., Zheng L., Liu Z.-Q. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2202–2205. doi 10.1039/c9cc09657d
43. Mi P., Lang J., Lin S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7986–7989. doi 10.1039/c9cc03363g
44. Fan Z., Feng J., Hou Y., Rao M., Cheng J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7981–7985. doi 10.1021/acs.orglett.0c02911
45. Yoshimatsu M., Kawahigashi M., Honda E., Kataoka T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1997**, 695–700. doi 10.1039/A605542G
46. Levkovskaya G.G., Kobelevskaya V.A., Rudyakova E.V., Ha K.H., Samultsev D.O., Rozentsveig I.B. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 1844–1851. doi 10.1016/j.tet.2011.01.028
47. Кобелевская В.А., Попов А.В., Левковская Г.Г., Рудякова Е.В., Розенцвейг И.Б. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1493–1496. [Kobelevskaya V.A., Popov A.V., Levkovskaya G.G., Rudyakova E.V., Rozentsveig I.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1505–1508.] doi 10.1134/S1070428018100111
48. Levkovskaya G.G., Rudyakova E.V., Kobelevskaya V.A., Popov A.V., Rozentsveig I.B. *Arkivoc.* **2016**, *iii*, 82–89. doi 10.3998/ark.5550190.p009.383

49. Popov A.V., Kobelevskaya V.A., Larina L.I., Levkovskaya G.G. *Mendeleev Comm.* **2017**, 27, 178–179. doi 10.1016/j.mencom.2017.03.024
50. Popov A.V., Kobelevskaya V.A., L.I. Larina I.B. Rozentsveig B. *Arkivoc.* **2019**, vi, 1–14. doi 10.24820/ark.5550190.p010.934
51. Кобелевская В.А., Попов А.В., Никитин А. Я., Левковская Г.Г. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 145–147. [Kobelevskaya V.A., Popov A.V., Nikitin A.Ya., Levkovskaya G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 144–146.] doi 10.1134/S1070428017010298
52. Кобелевская В.А., Дьячкова С.Г., Попов А.В., Левковская Г.Г. *ЖОрХ.* **2016**, 52, 915–917. [Kobelevskaya V.A., D'yachkova S.G., Popov A.V., Levkovskaya G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 911–913.] doi 10.1134/S1070428016060270

2,2-Dichlorovinylketones-Based 5-Chloro-3-styryl-1H-pyrazoles Synthesis

V. A. Kobelevskaya*, S. V. Zinchenko, and A. V. Popov

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

*e-mail: valkob@irioc.irk.ru

Received June 2, 2022; revised June 15, 2022; accepted June 16, 2022

Condensation of 4,4-dichlorobut-3-en-2-one with aromatic aldehydes in the presence of catalytic amounts of sulfuric acid leads to the formation of 1,1-dichloro-5-(4-R-phenyl)penta-1,4-diene-3-ones. The reaction of 1,4-dien-3-ones with hydrazines proceeds chemo- and regioselectively under mild conditions with the formation of (*E*)-1-methyl-3-styryl-5-chloro-1H-pyrazoles with a yield reaching 81%. 4-Bromo-1,1-dichloro-5-(4-methoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one reacts with dimethylhydrazine to give 3-[1-bromo-2-(4-methoxyphenyl)vinyl]-5-chloro-1-methyl-1H-pyrazole, which in the presence of KF in DMSO at 120°C forms 1-methyl-3-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-5-chloro-1H-pyrazole with 69% yield. The structure of the synthesized compounds has been confirmed using IR, NMR spectroscopies, mass spectrometry, and elemental analysis.

Keywords: 2,2-dichlorovinylketones, condensation, cross-linked dienones, hydrazines, 1,4-dien-3-ones, 5-chloro-1H-pyrazoles, 3-alkenyl-1H-pyrazoles, 3-alkinyl-1H-pyrazoles

СИНТЕЗ 4-({4-[(АЛКИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛ]-3,5-ДИМЕТИЛ-1H-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ}КАРБОНИЛ)ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ 3-[(АЛКИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛ]ПЕНТАН-2,4-ДИОНОВ

© 2023 г. Л. А. Баева*, Л. Ф. Бикташева, Р. Р. Гатауллин, Т. Р. Нугуманов

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

Поступила в редакцию 15.06.2022 г.
После доработки 21.06.2022 г.
Принята к публикации 22.06.2022 г.

Гетероциклизация 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразидом изоникотиновой кислоты в этаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты без или под действием микроволнового излучения приводит к новым 4-({4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}-карбонил)пиридинам. В этих условиях 3-[(алкилсульфонил)метил]пентан-2,4-дионы превращаются в соответствующие 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразолы.

Ключевые слова: 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион, гидразид изоникотиновой кислоты, гетероциклизация, микроволновое излучение, 4-[(1H-пиразол-1-ил)карбонил]пиридин

DOI: 10.31857/S051474922306006X, **EDN:** FAWVWD

ВВЕДЕНИЕ

Подобно производным пиридина [1–3] синтетические пиразолы являются важными составляющими множества биологически активных веществ и лекарственных препаратов [4–6]. Так, на основе фенилзамещенных пиразолов созданы такие нестероидные противовоспалительные средства, как целекоксиб, лоназолак, дифенамизол, тепоксалин, с использованием пиразоло[5,4-с]пиридина получен антикоагулянт аписабан, а из пиримидин- и пиридинсодержащих пиразолов – противораковые руксолитиниб и кризотиниб. Пиразолы с фрагментами пиридина проявляют противотуберкулезную [7–12], антипролиферативную [13, 14], антибактериальную [10, 15–17], антиоксидантную [10, 16], противогрибковую [10, 17], противосудорожную [18] активность, свойства ингибиторов BRAF-киназы [19], простагландина PGE2 [20], фермента ЦОГ-2 [14, 21], агрега-

ции тромбоцитов [14, 22] и экспрессии белка iNOS [20].

В настоящее время расширились данные о синтезе [23–29] и биомедицинских исследованиях пиразолов с арил(алкил)сульфанильными и арил(алкил)сульфонильными заместителями [30–42]. Интерес к [арил(алкил)сульфанил(сульфонил)]замещенным пиразолам обусловлен их противовирусной [30, 31], противомикробной [32], антифунгицидной [32], противотуберкулезной [32, 33], а также в первую очередь противовоспалительной [34–40] и противоопухолевой активностью [41, 42]. Установлено [34], что введение арилсульфонильного заместителя в пиразольное кольцо 4-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамидов позволяет получить аналоги, которые по своим противовоспалительным и анальгетическим свойствам превосходят целекоксиб. Показано, что фармакофорная сульфонильная группа безопасных

противовоспалительных [5-амино-1-(4-метил(амино)сульфонилфенил)-1*H*-пиразол-4-ил](пиразол-1-ил)метанонов [38] способна образовывать водородные связи с аминокислотными остатками Arg499, Phe504 и Gln178 циклооксигеназы-2 и повышает селективность к этому ферменту. В противоопухолевых 5-({1-[4-(метилсульфонил)фенил]-1*H*-пиразол-4-ил]метил)-2-тиоксоимидазолидин-4-онах [41] метилсульфонильный заместитель вместе с метоксигруппой, участвуя в образовании водородных связей с аминокислотами и нуклеиновыми основаниями человеческой топоизомеразы-1, вносит значительный вклад во взаимодействие изученных ингибиторов с данными ферментами-мишенями.

К тому же арилсульфонильные группы обладают высокой реакционной способностью и возможностью для модификаций [43, 44]. Пиразолы как с пиридиновыми, так и с алкилсульфанильными фрагментами важны для изучения, так как проявляют комплексообразующие и экстракционные свойства [45, 46].

Целью настоящей работы являлся синтез ранее неизвестных пиразолов, сочетающих в себе пиридиновый и алкилсульфанилметильный заместители, взаимодействием гидразида изоникотиновой кислоты с доступными 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионом – продуктами трехкомпо-

нентной конденсации 1,3-дикетонов с альдегидами и тиолами [47–50].

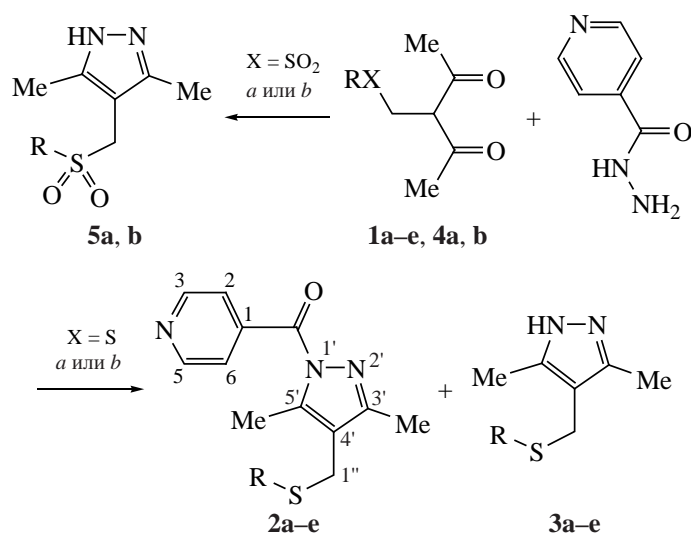
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействие 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионон **1a–e** с эквимолекулярным количеством гидразида изоникотиновой кислоты в кипящем этаноле в присутствии каталитических количеств HCl в течение 3 ч приводит к соответствующим 4-({4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил}карбонил)пиридином **2a–e** с выходами 51–80% (схема 1).

На примере пентан-2,4-дионон **1c** показано, что без соляной кислоты гетероциклизация практически не идет (см. таблицу). В присутствии каталитических количеств HCl при увеличении продолжительности реакции более чем на 3 ч выход целевого соединения **2c** уменьшается за счет элиминирования (пиридин-4-ил)карбонильной группы и образования 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразола **3c**. Взаимодействие в условиях микроволнового нагрева позволяет сократить продолжительность реакции до 20 мин и повысить выход 4-[(1*H*-пиразол-1-ил)карбонил]пиридинов **2a–e** до 73–83%.

3-[(Бутилсульфонил)метил]- и 3-[(гексилсульфонил)метил]пентан-2,4-дионон **4a** и **b**, в отличие от 3-[(алкилсульфанил)метил]замещенных анало-

Схема 1



1, 2, 3, X = S, R = Et (**a**), *i*-Pr (**b**), Bu (**c**), C₅H₁₁ (**d**), Cy (**e**); **4, 5**, X = SO₂, R = Bu (**a**), C₆H₁₃ (**b**).

Реагенты и условия: *a*, HCl, EtOH, Δ, 3 ч; *b*, HCl, EtOH, mw, 78°C, 20 мин.

Конденсация 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов **1a–c** и 3-[(алкилсульфонил)метил]пентан-2,4-дионов **4a, b** с гидразидом изоникотиновой кислоты

Пентан-2,4-дион	Микроволновое излучение	Температура, °C	Время, ч	Выход 1 <i>H</i> -пиразола, %		
				2	3	5
1c	–	78	12 ^a	7	–	–
1c	–	78	1	21	2	–
1c	–	78	3	63	22	–
1c	–	78	7	56	31	–
1c	mw	78	20 мин	74	12	–
1a	–	78	3	57	28	–
1a	mw	78	15 мин	76	2	–
1a	mw	78	20 мин	74	3	–
1b	–	78	3	80	14	–
1b	mw	50	15 мин	41	2	–
1b	mw	50	30 мин	55	7	–
1b	mw	78	20 мин	83	6	–
4b	–	78	3	–	–	61 ^d
4a	–	78	3	–	–	67 ^d
4a	–	78	18	–	–	72 ^d
4a	mw	78	20 мин	–	–	69 ^d
4a	–	40	1.5 ^b	–	–	19 ^d
4a	–	78	3 ^b	–	–	28 ^d
4a	–	78	12 ^c	–	–	следы

^a Без HCl

^b В присутствии AcOH

^c В присутствии пиперидина

^d Остается непрореагировавший исходный пентан-2,4-дион **4**

гов, взаимодействуют с гидразидом изоникотиновой кислоты при кипячении в EtOH в присутствии HCl без или под действием микроволнового излучения с преимущественным образованием соответствующих 4-[(алкилсульфонил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразолов **5a, b** (схема 1). При уменьшении температуры реакционной смеси, продолжительности реакции или замене соляной кислоты на уксусную также образуются 1*H*-пиразолы **5a, b** (см. таблицу). В присутствии пиперидина [51] гетероциклизация не идет.

Строение соединений **2a–e**, **3a–e** и **5a, b** подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектров

скопии, масс-спектрометрии. Данные спектров ИК, ЯМР ¹H и ¹³C 1*H*-пиразолов **3c, d** и **e**, а также **5a, b** согласуются с приведенными в литературе [52–54]. В ИК спектрах всех 4-[(1*H*-пиразол-1-ил)-карбонил]пиридинов **2a–e** присутствует интенсивная полоса поглощения карбонильной группы (1700–1704 см⁻¹). Наблюдаются полосы поглощения в области 1595–1596, 1553–1554 и 1495–1496 см⁻¹, отвечающие колебаниям связей C=N и C=C в пиридиновом и пиразольном циклах. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–e**, кроме сигналов протонов пиридинового кольца и алкилсульфанилметильных групп, присутствуют харак-

теристичные синглетные сигналы 2 метильных заместителей в пиразольном цикле при 2.27–2.28 и 2.62–2.63 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C образование пиразольного кольца фиксируется сигналами атомов C^3 (153.30–153.48 м.д.), C^5 (141.05–141.77 м.д.) и C^4 (119.56–119.73 м.д.). Сигналы углеродных атомов $\text{C}=\text{O}$ группы резонируют при 166.46–166.67 м.д.

В ИК спектрах 1*H*-пиразолов **3a, b** наблюдаются полосы поглощения, характерные для аминогрупп (3205–3089 cm^{-1}), связей $\text{C}=\text{N}$ и $\text{C}=\text{C}$ (1587–1589 cm^{-1}) в пиразольном цикле. В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a, b** наблюдаются сигналы протонов аминогрупп при 8.00–8.18 м.д., 2 эквивалентных метильных групп при 2.29–2.34 м.д. и алкилсульфанилметильных заместителей в характерных для них областях. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода C^4 (111.80–112.30 м.д.) закономерно проявляются в более сильном поле, чем сигналы аналогичных атомов в 4-[(1*H*-пиразол-1-ил)-карбонил]пиридинах **2a–e**.

Правильность отнесения сигналов в спектрах соединения **2e** подтверждена экспериментами $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC. Так, в спектре $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC наблюдаются кросс-пики между 2 двухпротонными сигналами эквивалентных протонов $\text{C}^{2,6}\text{H}_2$ (1.33–1.43 и 1.91–2.03 м.д.) и более слабопольным сигналом углеродного атома $\text{C}^{2,6}$ (33.50 м.д.), а также между 2 двухпротонными сигналами эквивалентных протонов $\text{C}^{3,5}\text{H}_2$ (1.27–1.36 и 1.72–1.83 м.д.) и более сильнопольным сигналом атома углерода $\text{C}^{3,5}$ циклогексанового цикла (26.08 м.д.).

Использование спектроскопии $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC позволило однозначно отличить близкорасположенные сигналы углеродных атомов C^4 пиридинового и C^5 пиразольного циклов, а также атомов $\text{C}^{2,6}$ и $\text{C}^{3,5}$ в пиридиновом кольце. Так, сигнал углеродного атома C^5 (141.70 м.д.) пиразольного кольца имеет кросс-пик с сигналом метиленовых протонов группы CH_2S (3.55 м.д.), а сигнал углеродного атома C^4 (140.98 м.д.) пиридинового кольца – с сигналом протонов $\text{H}^{2,6}$ (8.77 м.д.). В отличие от сигнала протонов $\text{H}^{2,6}$, сигнал протонов $\text{H}^{3,5}$ в пиридиновом цикле коррелирует с сигналом углеродного атома карбонильной группы (166.66 м.д.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu JR Prestige-21 (Япония) в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.27 м.д. для ядер ^1H , 77.1 м.д. для ядер ^{13}C). Спектры NOESY, COSY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC соединения **2e** записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (Германия) с рабочей частотой 500 МГц. Контроль полноты протекания реакций, чистоты и индивидуальности соединений методом ГЖХ проведен на хроматографе Хромос 1000 (РФ), колонка 1 м×3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Масс-спектры зарегистрированы на хроматомасс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (Япония) с одним квадруполем в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспылением, элюент $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ (95:5). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA 3000 (Италия). Реакции под воздействием микроволнового излучения осуществлены в реакторе для микроволнового синтеза Discover system 908010 производства SEM Matthews NC (США) с максимальной мощностью излучения 300 Вт и частотой 2455 МГц. Хроматографическое разделение проведено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм). В качестве элюентов применены растворители: EtOAc–гексан, градиент от 1:4 до 1:2 (А); ацетон–петролейный эфир, 1:2 (В); EtOAc–гексан–EtOH, 1:1:0.3 (С). Растворители очищены по методикам [55]. Гидразид изоникотиновой кислоты (99%, CAS 54.85.3) производства фирмы «Acros Organics» использовали без очистки. Соединения **1a–e** и **4a, b** синтезировали по методикам [47, 52].

4-({4-[(Алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин 2a–e (общая методика). а. К раствору 0.44, 0.47, 0.51, 0.54 и 0.57 г (2.5 ммоль) соединения **1a–e** в 20 мл EtOH при перемешивании прибавляли 0.34 г (2.5 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты в

20 мл EtOH и кипятили в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь прибавляли 0.1 мл (0.2 ммоль) 2 М HCl и перемешивали при кипячении 2 ч. После окончания реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой до соотношения ~1:4 и экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Экстракты последовательно промывали водой (2×10 мл), растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с использованием элюента А или В.

b. Синтез под воздействием микроволнового излучения проводили в реакционном сосуде объемом 10 мл. К раствору 0.09, 0.09, 0.10, 0.11 и 0.11 г (0.5 ммоль) соединения **1a–e** в 5 мл EtOH прибавляли 0.07 г (0.5 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты, 1 каплю 2 М соляной кислоты и перемешивали при температуре 78°C в течение 20 мин. Мощность микроволнового излучения изменялась от 50 Вт в начале реакции до 4–5 Вт при достижении температуры 78°C. Время достижения указанной температуры составляло 30 с. После завершения реакции продукт обрабатывали аналогично методу *a*.

4-({4-[(Этилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин (2a). Элюент А. Выход 0.39 г (57%, метод *a*), 0.10 г (76%, метод *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3045 сл (CH=), 3028 сл (CH=), 1703 с (C=O), 1596 ср (C=C, C=N), 1554 ср (C=C, C=N), 1496 ср, 1451 ср, 1424 ср, 1409 ср, 1378 с, 1353 с, 1291 ср, 1238 сл, 1220 сл, 995 ср, 941 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.29 т (3H, C⁴H₃, ³J 7.4 Гц), 2.28 с (3H, 3'-CH₃), 2.51 к (2H, C³H₂, ³J 7.4 Гц), 2.63 с (3H, 5'-CH₃), 3.54 с (2H, C¹H₂), 7.81 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.5 Гц), 8.78 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.42 (3'-CH₃), 12.75 (5'-CH₃), 14.56 (C⁴), 23.80, 25.91 (C³, C¹), 119.66 (C⁴), 124.47 (C^{3,5}), 141.51 (C⁴), 141.86 (C⁵), 149.21 (C^{2,6}), 153.48 (C³), 166.48 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 (45) [$M + H$]⁺, 317 (100) [$M + H + \text{MeCN}$]⁺. Найдено, %: С 61.19; Н 6.21; N 15.30; S 11.72. C₁₄H₁₇N₃OS. Вычислено, %: С 61.06; Н 6.22; N 15.26; S 11.64.

4-({4-[(Пропан-2-илсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин (2b). Элюент А. Выход 0.58 г (80%, метод *a*), 0.12 г (83%, метод *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тон-

кий слой), ν , см⁻¹: 3045 сл (CH=), 3028 сл (CH=), 1703 с (C=O), 1595 ср (C=C, C=N), 1553 ср (C=C, C=N), 1495 ср, 1455 ср, 1425 с, 1408 с, 1377 с, 1354 с, 1291 ср, 1235 ср, 1219 сл, 996 ср, 941 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.31 д [6H, (CH₃)₂CH, ³J 6.7 Гц], 2.28 с (3H, 3'-CH₃), 2.63 с (3H, 5'-CH₃), 2.88 септет [1H, (CH₃)₂CH, ³J 6.7 Гц], 3.55 с (2H, C¹H₂), 7.78 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.5 Гц), 8.77 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.38 (3'-CH₃), 12.70 (5'-CH₃), 22.88 (C¹), 23.29 [(CH₃)₂CH], 35.30 [(CH₃)₂CH], 119.56 (C⁴), 124.32 (C^{3,5}), 141.17 (C⁴), 141.77 (C⁵), 149.55 (C^{2,6}), 153.34 (C³), 166.60 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (60) [$M + H$]⁺, 331 (100) [$M + H + \text{MeCN}$]⁺. Найдено, %: С 62.49; Н 6.78; N 14.70; S 11.00. C₁₅H₁₉N₃OS. Вычислено, %: С 62.25; Н 6.62; N 14.52; S 11.08.

4-({4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин (2c). Элюент В. Выход 0.48 г (63%, метод *a*), 0.11 г (74%, метод *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3045 сл (CH=), 3027 сл (CH=), 1704 с (C=O), 1595 ср (C=C, C=N), 1554 ср (C=C, C=N), 1496 ср, 1448 ср, 1424 ср, 1408 ср, 1378 с, 1352 с, 1291 ср, 1244 сл, 1219 сл, 996 ср, 941 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.92 т (3H, C⁶H₃, ³J 7.4 Гц), 1.41 секстет (2H, C⁵H₂, ³J 7.4 Гц), 1.59 квинтет (2H, C⁴H₂, ³J 7.4 Гц), 2.28 с (3H, 3'-CH₃), 2.49 т (2H, C³H₂, ³J 7.4 Гц), 2.63 с (3H, 5'-CH₃), 3.53 с (2H, C¹H₂), 7.81 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.3 Гц), 8.79 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.39 (3'-CH₃), 12.71 (5'-CH₃), 13.68 (C⁶), 22.06 (C⁵), 24.13 (C¹), 31.52, 31.72 (C⁴, C³), 119.72 (C⁴), 124.46 (C^{3,5}), 141.54 (C⁴), 141.83 (C⁵), 149.18 (C^{2,6}), 153.46 (C³), 166.46 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 (35) [$M + H$]⁺, 345 (100) [$M + H + \text{MeCN}$]⁺. Найдено, %: С 63.44; Н 7.05; N 13.94; S 10.45. C₁₆H₂₁N₃OS. Вычислено, %: С 63.33; Н 6.98; N 13.85; S 10.57.

4-({4-[(Пентилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин (2d). Элюент А. Выход 0.61 г (77%, метод *a*), 0.12 г (78%, метод *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3045 сл (CH=), 3027 сл (CH=), 1704 с (C=O), 1596 ср (C=C, C=N), 1554 ср (C=C, C=N), 1496 ср, 1448 ср, 1424 ср, 1409 с, 1378 с, 1352 с, 1290 ср, 1242 ср, 1218 ср, 996 ср, 940 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.90 т (3H, C⁷H₃, ³J

7.3 Гц), 1.28–1.40 м (4H, C^{6''}H₂, C^{5''}H₂), 1.60 квинтет (2H, C^{4''}H₂, ³J 7.3 Гц), 2.28 с (3H, 3'-CH₃), 2.47 т (2H, C^{3''}H₂, ³J 7.3 Гц), 2.62 с (3H, 5'-CH₃); 3.52 с (2H, C^{1''}H₂), 7.77 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.9 Гц), 8.78 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.40 (3'-CH₃), 12.73 (5'-CH₃), 13.98 (C^{7''}), 22.30 (C^{6''}), 24.13 (C^{1''}), 29.14 (C^{4''}), 31.13 (C^{5''}), 32.00 (C^{3''}), 119.64 (C^{4'}), 124.27 (C^{3,5}), 141.05 (C⁴), 141.81 (C⁵), 149.68 (C^{2,6}), 153.36 (C³), 166.67 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 318 (26) [*M* + H]⁺, 359 (100) [*M* + H + MeCN]⁺. Найдено, %: С 64.39; Н 7.36; N 13.30; S 10.17. C₁₇H₂₃N₃OS. Вычислено, %: С 64.32; Н 7.30; N 13.24; S 10.10.

4-[(4-[(Циклогексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин (2e). Элюент В. Выход 0.42 г (51%, метод *a*), 0.12 г (73%, метод *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), *v*, см⁻¹: 3045 сл (CH=), 3027 сл (CH=), 1700 с (C=O), 1596 ср (C=C, C=N), 1554 ср (C=C, C=N), 1496 ср, 1448 ср, 1424 ср, 1408 ср, 1378 с, 1352 с, 1291 ср, 1241 сл, 1219 сл, 1193 сл, 996 ср, 941 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.27–1.36 м (2H) и 1.72–1.83 м (2H, C^{3'',5''}H₂), 1.24–1.31 м (1H) и 1.57–1.67 м (1H, C^{4''}H₂), 1.33–1.43 м (2H) и 1.91–2.03 м (2H, C^{2'',6''}H₂), 2.27 с (3H, 3'-CH₃), 2.57–2.61 м (1H, C^{1''}H), 2.62 с (3H, 5'-CH₃), 3.55 с (2H, CH₂S), 7.77 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.6 Гц), 8.77 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.35 (3'-CH₃), 12.64 (5'-CH₃), 22.33 (CH₂S), 25.77 (C^{4''}), 26.05 (C^{3'',5''}), 33.50 (C^{2'',6''}), 43.74 (C^{1''}), 119.73 (C^{4'}), 124.23 (C^{3,5}), 140.98 (C⁴), 141.70 (C⁵), 149.71 (C^{2,6}), 153.30 (C³), 166.66 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 330 (38) [*M* + H]⁺, 371 (100) [*M* + H + MeCN]⁺. Найдено, %: С 65.70; Н 7.14; N 12.23; S 9.81. C₁₈H₂₃N₃OS. Вычислено, %: С 65.62; Н 7.04; N 12.75; S 9.73.

4-[(Этилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3a). Элюент А. Выход 0.12 г (28%, метод *a*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), *v*, см⁻¹: 3205 (N–H), 3149 (N–H), 3089 (N–H), 1587 (C=N), 1506 (C=C), 1454, 1442, 1417, 1377, 1296, 1238, 1205, 1141, 1031, 1006. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.26 т (3H, C⁴H₃, ³J 7.4 Гц), 2.34 с (6H, 3,5-CH₃); 2.46 к (2H, C³H₂, ³J 7.4 Гц), 3.54 с (2H, C¹H₂), 8.18 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.52 (3,5-CH₃), 14.52 (C⁴), 23.88, 25.67 (C³, C¹), 111.80 (C⁴), 142.71 (C^{3,5}). Масс-спектр,

m/z (*I*_{отн.}, %): 171 (50) [*M* + H]⁺, 212 (100) [*M* + H + MeCN]⁺. Найдено, %: С 56.59; Н 8.21; N 16.54; S 18.72. C₈H₁₄N₂S. Вычислено, %: С 56.43; Н 8.29; N 16.45; S 18.83.

4-[(Пропан-2-илсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3b). Элюент А. Выход 0.064 г (14%, метод *a*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), *v*, см⁻¹: 3197 (N–H), 3151 (N–H), 3091 (N–H), 1589 (C=N), 1506 (C=C), 1463, 1442, 1419, 1381, 1301, 1238, 1205, 1155, 1031, 1002. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.28 д [6H, (CH₃)₂CH, ³J 6.7 Гц], 2.29 с (6H, 3,5-CH₃), 2.83 септет [1H, (CH₃)₂CH, ³J 6.7 Гц], 3.56 с (2H, C¹H₂), 8.00 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.76 (3,5-CH₃), 23.31 [(CH₃)₂CH], 23.33 (C¹), 34.86 [(CH₃)₂CH], 112.30 (C⁴), 142.75 (C^{3,5}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 185 (55) [*M* + H]⁺, 226 (100) [*M* + H + MeCN]⁺. Найдено, %: С 58.79; Н 8.81; N 15.30; S 17.32. C₉H₁₆N₂S. Вычислено, %: С 58.65; Н 8.75; N 15.20; S 17.40.

4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3c). C₁₀H₁₈N₂S. Элюент В. Выход 0.11 г (22%, метод *a*). ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C соответствуют опубликованным ранее [52].

4-[(Пентилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3d). C₁₁H₂₀N₂S. Элюент А. Выход 0.058 г (11%, метод *a*). ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C соответствуют опубликованным ранее [53].

4-[(Циклогексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3e). C₁₂H₂₀N₂S. Элюент В. Выход 0.13 г (23%, метод *a*). ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C идентичны опубликованным [54].

4-[(Алкилсульфонил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразолы 5a, b. Получали аналогично методу *a* и *b* из 0.59, 0.66 г (2.5 ммоль) и 0.12, 0.13 г (0.5 ммоль) соединения 1a, b соответственно.

4-[(Бутилсульфонил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (5a). C₁₀H₁₈N₂O₂S. Элюент С. Выход 0.39 г (67%, метод *a*), 0.08 г (69%, метод *b*). ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C идентичны опубликованным ранее [52].

4-[(Гексилсульфонил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (5b). C₁₂H₂₂N₂O₂S. Элюент С. Выход

0.39 г (61%, метод *a*), 0.09 г (68%, метод *b*). ИК спектры, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны опубликованным ранее [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые 1,3,4,5-тетразамещенные 1*H*-пиразолы, содержащие алкилсульфанилметильные и (пиридин-4-ил)карбонильные фрагменты и представляющие интерес для дальнейших превращений и изучения биологических свойств. Показано, что 4-(4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)карбонилпиридины могут быть получены реакцией 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразидом изоникотиновой кислоты в этаноле в присутствии соляной кислоты при микроволновом нагреве и без него. При действии микроволнового излучения реакция завершается за 20 мин. Взаимодействие 3-[(алкилсульфонил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразидом изоникотиновой кислоты сопровождается элиминированием (пиридин-4-ил)карбонильной группы и образованием 4-[(алкилсульфонил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразолов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические результаты получены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания (№ 122031400274-4).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Баева Лариса Асхатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4475-8556>

Бикташева Ляйсан Фаритовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1242-4858>

Гагауллин Раил Рафкатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3269-2729>

Нугуманов Тимур Римович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3355-7262>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khan E. *ChemistrySelect*. **2021**, *6*, 3041–3044. doi 10.1002/slct.202100332

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 6 2023

- Altaf A.A., Shahzad A., Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E. *J. Drug Des. Med. Chem.* **2015**, *1*, 1–11. doi 10.11648/j.jddmc.20150101.11
- Ling Y., Hao Z., Liang D., Zhang C., Liu Y., Wang Y. *Drug Des. Dev. Ther.* **2021**, *15*, 4289–4338. doi 10.2147/DDDT.S329547
- Costa R.F., Turones L.C., Cavalcante K.V.N., Rosa J.I.A., Xavier C.H., Rosseto L.P., Napolitano H.B., Castro P.F.d.S., Neto M.L.F., Galvao G.M., Menegatti R., Pedrino G.R., Costa E.A., Martins J.L.R., Fajemiroye J.O. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 666725. doi 10.3389/fphar.2021.666725
- Karrouchi K., Radi S., Ramli Y., Taoufik J., Mabkhot Y.N., Al-aizari F.A., Ansar M. *Molecules*. **2018**, *23*, 134–222. doi 10.3390/molecules23010134
- Küçükgülzel Ş.G., Şenkardeş S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 786–815. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
- Grazia Mamolo M., Zampieri D., Falagiani V., Vio L., Banfi E. *Farmaco*. **2001**, *56*, 593–599. doi 10.1016/S0014-827X(01)01098-9
- Almeida da Silva P.E., Ramos D.F., Bonacorso H.G., de la Iglesia A.I., Oliveira M.R., Coelho T., Navarini J., Morbidoni H.R., Zanatta N., Martins M.A.P. *Int. J. Antimicrob. Agents*. **2008**, *32*, 139–144. doi 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.019
- Aragade P., Palkar M., Ronad P., Satyanarayana D. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 2279–2283. doi 10.1007/s00044-012-0222-8
- Kalaria P.N., Satasia S.P., Avalani J.R., Raval D.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 655–664. doi 10.1016/j.ejmech.2014.06.071
- Pandit U., Dodiya A. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3364–3371. doi 10.1007/s00044-012-0351-0
- Trivedi A.R., Dodiya D.K., Dholariya B.H., Kataria V.B., Bhuvra V.R., Shah V.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5181–5183. doi 10.1016/j.bmcl.2011.07.068
- Hopa C., Yildirim H., Kara H., Kurtaran R., Alkan M. *Spectrochim. Acta, Part A*. **2014**, *121*, 282–287. doi 10.1016/j.saa.2013.10.028
- Inccler N., Ozkan Y., Turan N.N., Kahraman D.C., Cetin-Atalay R., Baytas S.N. *Med. Chem. Commun.* **2018**, *9*, 795–811. doi 10.1039/c8md00022k
- Aragade P., Maddi V., Khode S., Palkar M., Ronad P., Mamledesai S., Satyanarayana D. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009**, *342*, 361–366. doi 10.1002/ardp.200800156
- Sribalan R., Banupriya G., Kirubavathi M., Jayachitra A., Padmini V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5624–5630. doi 10.1016/j.bmcl.2016.10.075

17. Desai N.C., Pandya D.D., Joshi V.V., Rajpara K.M., Vaghani H.V., Satodiya H.M. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 4463–4472. doi 10.1007/s00044-012-9990-4
18. Siddiqui N., Ahsan W., Alam M.S., Ali R., Srivastava K., Ahmed S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 576–582. doi 10.5012/bkcs.2011.32.2.576
19. Newhouse B.J., Hansen J.D., Grina J., Welch M., Topalov G., Littman N., Callejo M., Martinson M., Galbraith S., Laird E.R., Brandhuber B.J., Vigers G., Morales T., Woessner R., Randolph N., Lyssikatos J., Olivero A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3488–3492. doi 10.1016/j.bmcl.2010.12.038
20. Park B., El-Gamal M.I., Lee W., Shin J., Yoo K.H., Lee K., Oh C. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2161–2171. doi 10.1007/s00044-017-1923-9
21. Hassan G.S., Abou-Seri S.M., Kamel G., Ali M.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 482–493. doi 10.1016/j.ejmech.2014.02.033
22. Baytas S.N., Inceler N., Ozkan Y., Unlu S., Sahin M.F. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 5922–5933. doi 10.1007/s00044-013-0580-x
23. Levkovskaya G.G., Rudyakova E.V., Kobelevskaya V.A., Popov A.V., Rozentsveig I.B. *Arkivoc.* **2016**, *iii*, 82–98. doi 10.3998/ark.5550190.p009.383
24. Baryala Y., Zerzouf A., Salem M., Essassi E.M., Lazar S., Leger J.M., Jarry C., Guillaumet G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 1862–1869. doi 10.1080/10426500701778031
25. Manikannan R., Venkatesan R., Muthusubramanian S. *Indian J. Chem., Sect B.* **2011**, *50*, 1611–1618. doi 10.1002/CHIN.201212111
26. Alizadeh A., Esmaili zand H.R., Saberi V., Mokhtari J. *Helv. Chim. Acta.* **2013**, *96*, 2240–2244. doi 10.1002/hlca.201300070
27. Ivachtchenko A.V., Dmitriev D.E., Golovina E.S., Kadieva M.G., Koryakova A.G., Kysil V.M., Mitkin O.D., Okun I.M., Tkachenko S.E., Vorobiev A.A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5186–5196. doi 10.1021/jm100350r
28. Самульцев Д.О., Рудякова Е.В., Левковская Г.Г. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 1391–1392. [Samultsev D.O., Rudyakova E.V., Levkovskaya G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1388–1389.] doi 10.1134/S1070428012100259
29. Zhu Y., Hong J., Zhou Y., Xiao Y., Zhan Z. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3797–3801. doi 10.1039/c4ob00550c
30. Sidique S., Shiryaev S.A., Ratnikov B.I., Herath A., Su Y., Strongin A.Y., Cosford N.D.P. *Bioorg Med Chem Lett.* **2009**, *19*, 5773–1577. doi 10.1016/j.bmcl.2009.07.150
31. Ouyang G., Chen Z., Cai X., Song B., Bhadury P.S., Yang S., Jin L., Xue W., Hu D., Zeng S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9699–9707. doi 10.1016/j.bmc.2008.09.070
32. Chovatia P.T., Akabari J.D., Kachhadia P.K., Zalavadia P.D., Joshi H.S. *J. Serb. Chem. Soc.* **2007**, *71*, 713–720. doi 10.2298/JSC0607713C
33. Manikannan R., Venkatesan R., Muthusubramanian S., Yogeewari P., Sriram D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6920–6924. doi 10.1016/j.bmcl.2010.09.137
34. Abdel-Aziz H.A., Al-Rashood K.A., ElTahir K.E.H., Suddek G.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 416–422. doi 10.1016/j.ejmech.2014.04.065
35. Faour W.H., Mroueh M., Daher C.F., Elbayaa R.Y., Ragab H.M., Ghoneim A.I., El-mallah A.I., Ashour H.M.A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 1079–1094. doi 10.3109/14756366.2015.1094469
36. Farag A.A., El Shehry M.F., Abbas S.Y., Abd-Alrahman S.N., Atrees A.A., Al-basheer H.Z., Ammar Y.A. *Z. Naturforsch. B.* **2015**, *70*, 519–526. doi 10.1515/znb-2015-0009
37. Thore S.N., Gupta S.V., Baheti K.G. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, 259–264. doi 10.1016/j.jscs.2012.06.011
38. Abdellatif K.R.A., Abdelall E.K.A., Lamie P.F., Labib M.B., El-Nahaas El-S., Abdelhakeem M.M. *Bioorg. Chem.* **2020**, *95*, 103540. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103540
39. Abdellatif K.R.A., Elshemy H.A.H., Azoz A.A. *Bioorg. Chem.* **2015**, *63*, 13–23. doi 10.1016/j.bioorg.2015.09.002
40. Abdellatif K.R.A., Fadaly W.A.A. *Bioorg. Chem.* **2017**, *70*, 57–66. doi 10.1016/j.bioorg.2016.11.008
41. Abdellatif K.R.A., Fadaly W.A.A., Mostafa Y.A., Zaher D.M., Omar H.A. *Bioorg. Chem.* **2019**, *91*, 103132. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103132
42. Abd El Hamid M.K., Mihovilovic M.D., El-Nassan H.B. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *57*, 323–328. doi 10.1016/j.ejmech.2012.09.031
43. Patil P.C., Luzzio F.A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10521–10526. doi 10.1021/acs.joc.6b01280
44. Zhang J., Ciufolini M.A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2389–2392. doi 10.1021/ol900455m
45. Keter F.K., Darkwa J. *Biometals.* **2012**, *25*, 9–21. doi 10.1007/s10534-011-9496-4
46. Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Муринов Ю.И. *ЖХХ.* **2018**, *63*, 1065–1072. [Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Yu.I. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2018**, *63*, 1100–1106.] doi 10.1134/S0036023618080028

47. Баева Л.А., Бикташева Л.Ф., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1300–1303. [Baeva L.A., Biktasheva L.F., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1283–1286.] doi 10.1134/S1070428013090078
48. Li L., Liu B., Wu Q., Lin X. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1856–1862. doi 10.1002/cjoc.201180324
49. Dar A.A., Enjamuri N., Shadab Md., Ali N., Khan A.T. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 671–681. doi 10.1021/acscombsci.5b00044
50. Ma X., Zhang M., Wang B., Min F. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190*, 1108–1114. doi 10.1080/10426507.2014.974091
51. Channar P.A., Afzal S., Ejaz S.A., Saeed A., Larik F.A., Mahesar P.A., Lecka J., Sévigny J., Erben M.F., Iqbal J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 461–478. doi 10.1016/j.ejmech.2018.07.002
52. Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 439–446. [Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 444–451.] doi 10.1134/S1070428018030120
53. Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Гагауллин Р.Р., Фатыхов А.А. *ХТС*. **2020**, *56*, 548–554. [Baeva L.A., Nugumanov R.M., Gataullin R.R., Fatykhov A.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 548–554.] doi 10.1007/s10593-020-02698-1
54. Ахмадиев Н.С., Ахметова В.Р., Бойко Т.Ф., Ибрагимов А.Г. *ХТС*. **2018**, *54*, 344–350. [Akhmadiev N.S., Akhmetova V.R., Boyko T.F., Ibragimov A.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 344–350.] doi 10.1007/s10593-018-2271-5
55. Кейл Б., Героут В., Гудлицкий М., Эрнест И., Протива М., Комерс Р., Моравек И. *Лабораторная техника органической химии*. Ред. Б. Кейл. М.: Мир, **1966**, 592–608. [Keil B., Herout V., Hudlicky M., Ernest I., Protiva M., Komers J.G.R., Moravek J. *Laboratorni Technika Organické Chemie*. Ed. B. Keil. Praha: Nakladatelství Československé akademie věd, **1963**.]

3-[(Alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones Based Synthesis of 4-({4-[(Alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-1-yl}carbonyl)pyridines

L. A. Baeva*, L. F. Biktasheva, R. R. Gataullin, and T. R. Nugumanov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Researcher Centre of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: sulfur@anrb.ru

Received June 15, 2022; revised June 21, 2022; accepted June 22, 2022

Heterocyclization of 3-[(alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones with isonicotinic acid hydrazide in ethanol in the presence of catalytic amounts of hydrochloric acid without or under microwave activation leads to new 4-({4-[(alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-1-yl}carbonyl)pyridines. Under analogous conditions, 3-[(alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones are converted to the corresponding 4-[(alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrazoles.

Keywords: 3-[(alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-dione, isonicotinic acid hydrazide, heterocyclization, microwave irradiation, 4-[(1H-pyrazole-1-yl)carbonyl]pyridine

ПРОСТОЙ И УДОБНЫЙ СИНТЕЗ ДИ(*n*-БУТИЛ)КАРБОНАТА-(карбонил-¹³C)

© 2023 г. Д. В. Трухин*, О. Ю. Рогожникова, О. И. Сальникова, В. М. Тормышев

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9
*e-mail: trukhin@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 30.08.2022 г.

После доработки 10.09.2022 г.

Принята к публикации 11.09.2022 г.

Взаимодействие карбоната серебра-¹³C, полученного из доступного карбоната бария-¹³C, с 1-йодбутаном позволяет получить ди(*n*-бутил)карбонат-(карбонил-¹³C) с высоким выходом простым и удобным для использования в лаборатории способом.

Ключевые слова: ди(*n*-бутил)карбонат-(карбонил-¹³C), ¹³C-обогащенные органические соединения

DOI: 10.31857/S0514749223060071, **EDN:** FBVNHU

ВВЕДЕНИЕ

Органические соединения, селективно меченные изотопом ¹³C, востребованы в различных областях современной науки. Для их синтеза в качестве источника изотопной метки принято использовать относительно простые вещества, выбор которых определяется рядом факторов, в число которых наряду со спецификой применяемых химических процедур входят доступность и цена реагента. В этой роли часто выступают диэтил- и диметилкарбонат-(карбонил-¹³C), с помощью которых может быть осуществлен целый ряд химических превращений, таких как C-этоксикарбонилирование карбанионов и других нуклеофилов [1, 2], синтез кетонов [3, 4], третичных спиртов [5, 6], синтез гетероциклических соединений [7–9] и многих других. Однако указанные выше вещества, несмотря на представленность в ряде специализированных каталогов, остаются малодоступными и весьма дорогими реагентами. На их фоне привлекательно выглядят неорганические соединения углерода-¹³C, в частности, карбонат бария-¹³C.

В ходе проводимых нами исследований в области синтеза и биомедицинских приложений стабильных радикалов триарилметильного ряда

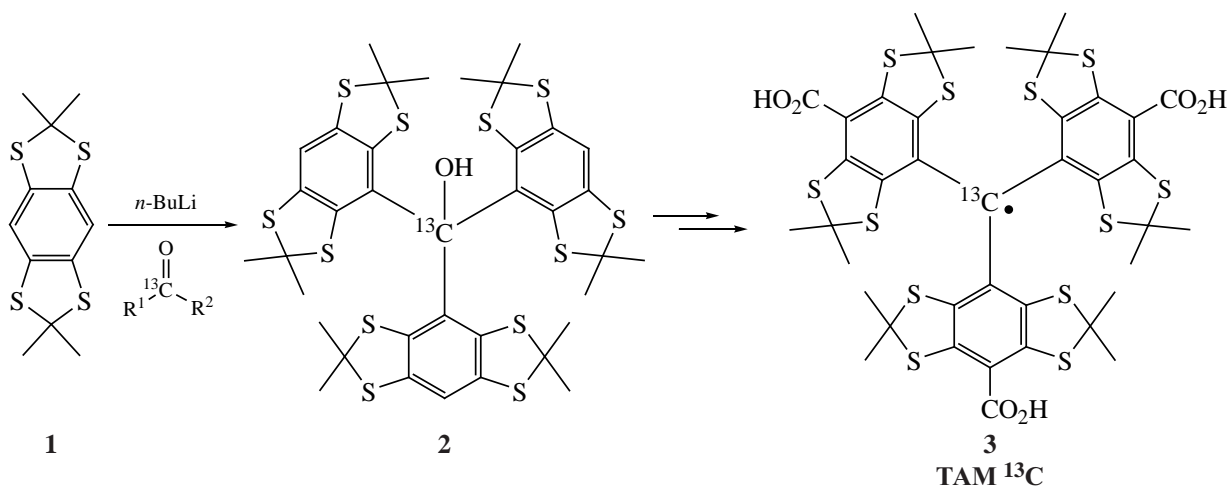
(ТАМ) [6, 10–13] возникла необходимость в получении ТАМ-¹³C **3**, меченного по центральному атому углерода.

Отметим, что в основе конструирования подобных соединений [6, 14] лежит реакция литийорганических производных с безводным диалкилкарбонатом или алкилхлорформиатом высокой степени чистоты (схема 1).

Указанные обстоятельства определили нацеленность настоящей работы на поиск эффективного метода синтеза меченного по карбонильной группе диалкилкарбоната, пригодного для последующего получения радикала ТАМ-¹³C. Меченый карбонат бария выбран нами в качестве исходного реагента и источника изотопа ¹³C.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее был предложен подход [15] к синтезу диэтилкарбоната-(карбонил-¹³C), предполагающий получение меченой формы карбоната серебра **4** с последующим переводом полученной соли в целевой продукт **5** реакцией с йодэтаном (схема 2). В этом исследовании было показано, что необходимым условием глубокой конверсии **4** в **5** является использование тетраэтиламмония йодида в роли

Схема 1. Подход к синтезу TAM-¹³C [6, 14]

катализатора, образующегося *in situ* из триэтиламина и йодэтана [15]. Одновременно применительно к этой реакции отмечается предпочтительность использования диметилформамида (ДМФА) в качестве растворителя. Конечный продукт извлекается экстракцией реакционной смеси гексаном.

Удовлетворительно высокий выход карбоната **5** составлял 60–85% на две стадии. Однако следует отметить, что эта оценка относится к продукту, представленному в форме раствора в гексане. Этот экстракт содержит примеси [15], в том числе триэтиламин и ДМФА в заметных количествах. Разумеется, использование карбоната **4** в предлагаемом виде вполне допустимо для многих химических превращений, однако для рассматриваемого нами случая требуется наличие индивидуальной формы диэтилкарбоната высокой чистоты.

Наша работа по усовершенствованию оригинальной литературной методики [15] включала серию модельных экспериментов с использованием в качестве исходного реагента немеченого карбоната бария. Варьирование условий экстракции и фракционной перегонки получаемых растворов позволило избавиться от примесей ДМФА и триэтиламина, однако достигаемый при этом выход немеченой формы индивидуального карбоната **5**

был недопустимо низким (12–15%), причем конечный продукт был заметно загрязнен экстрагентом. Примечательно, что абсолютно большая часть целевого диэтилкарбоната (55–75%) содержалась во фракциях, относящихся к предварительно отгоняемому гексану. В этой связи представлялось разумным предположить, что причиной указанных эффектов, в первую очередь – низкий выход индивидуального продукта, является высокая летучесть диэтилкарбоната при нормальной температуре кипения *n*-гексана (69°C). Переход к экстрагентам с меньшими значениями нормальной температуры кипения потенциально мог бы разрешить указанную выше проблему, однако наши опыты с использованием пентана, хлористого метилена и диэтилового эфира не привели к сколько-нибудь значимому увеличению выхода.

Альтернативный подход предусматривал переход от диэтилкарбоната (нормальная температура кипения 126°C) к диалкилкарбонатам, характеризующимся меньшей летучестью, например, ди(*n*-пропил)карбонату (нормальная температура кипения 168°C) или ди(*n*-бутил)карбонату (206°C). Использование сведений о значениях стандартных энтальпий испарения ряда диалкилкарбонатов [16, 17] позволило рассчитать со-

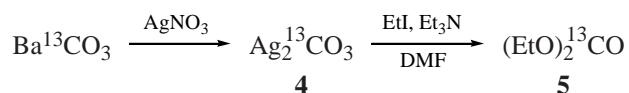
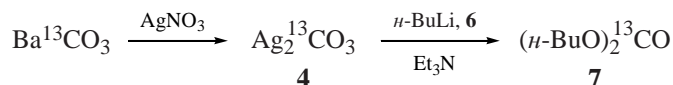
Схема 2. Синтез диэтилкарбоната-(карбонил-¹³C) (**5**) [15]

Схема 3. Синтез ди(*n*-бутил)карбоната-(карбонил-¹³C) (**7**)



отношение давлений их насыщенных паров при температуре фракционной отгонки гексана из бинарного раствора карбонат–гексан (69°C). В частности, в ряду диэтилкарбонат, ди(*n*-пропил)карбонат и ди(*n*-бутил)карбонат оно составило 24.1:5.0:1. В этих условиях насыщенные пары ди(*n*-бутил)карбоната имеют весьма низкое давление $(6.15 \pm 0.09) \times 10^{-3}$ бар, что позволяет рассчитывать на многократное снижение доли карбоната в бинарной равновесной газовой смеси диалкилкарбонат–гексан при фракционной отгонке гексана из экстракта и, тем самым, на минимизацию потерь ди(*n*-бутил)карбоната, синтезируемого в качестве целевого продукта. В случае ди(*n*-пропил)карбоната давление насыщенных паров при 69°C относительно велико и составляет $(3.09 \pm 0.08) \times 10^{-2}$ бар, поэтому ожидаемый эффект должен быть менее выраженным.

В связи с изложенным мы нацелили настоящую работу на поиск эффективной методики синтеза ди(*n*-бутил)карбоната, меченного изотопом ¹³C по карбонильной группе (схема 3). В качестве исходного носителя изотопной метки был выбран Ba¹³CO₃ с обогащением по изотопу ¹³C на глубину 99%.

Реализация первой стадии, нацеленной на синтез карбоната **4**, показала возможность отказа от многократного избытка нитрата серебра, рекомендованного в оригинальной методике [15], и сведения загрузки этого реагента до уровня, близкого к требованиям стехиометрии (см. экспериментальную часть). Это было достигнуто сочетанием периодической ультразвуковой обработки Ba¹³CO₃, суспендированного в водном растворе нитрата серебра, и энергичного перемешивания этой гетерофазной системы. Указанный прием обеспечил получение карбоната **4** с количественным выходом.

Получение карбоната **7** было достигнуто в реакции Ag₂¹³CO₃ с 1-йодбутаном при использовании ДМФА в качестве растворителя в присутствии межфазного катализатора (*n*-бутилтриэтиламмония йодида). Последний генерируется *in situ* из триэтиламина и 1-йодбутана (см. эксперимен-

тальную часть). Вполне допустимо использование межфазного катализатора, приготовленного заранее и вносимого в реакционную систему в виде индивидуальной кристаллической соли. Замена триэтиламина на трибутиламин не сказывается на выходе и чистоте получаемого продукта, но сопровождается заметным увеличением продолжительности реакции.

Контроль хода реакции осуществлялся с помощью периодического отбора проб и их анализа методом ПМР. Последующая процедура выделения полностью подтвердила упомянутые выше предположения о преимуществе перехода от диэтилкарбоната к ди(*n*-бутил)карбонату. Так, при водной обработке раствора продукта в гексане удалось полностью удалить примеси ДМФА и триэтиламина с минимальными потерями целевого вещества. Дальнейшее удаление гексана – сначала при нормальном, затем при пониженном давлении – и последующая дистилляция продукта позволили получить ранее не описанный ди(*n*-бутил)карбонат-(карбонил-¹³C) с препаративным выходом 88% и СОВ > 99.5%.

Степень изотопного обогащения в полученном соединении, вычисленная с использованием методов масс-спектрометрии, составила 98.0±2.1%, что совпадает с уровнем обогащения исходного Ba¹³CO₃. Следует отметить, что общность химических процессов, применяемых в синтезе меченных изотопами углерода соединений [15], позволяет предложить вышеизложенный метод и для получения ди(*n*-бутил)карбонат-(карбонил-¹⁴C).

Проверка эффективности использования карбоната **7** в органическом синтезе с участием металлоорганических соединений была выполнена на примере получения триариаметанола **2**, меченного изотопом ¹³C по центральному атому углерода. Перевод арена **1** [18] в монолитированную форму и последующая реакция полученного производного с карбонатом **7** позволили получить триариаметанол **2** с выходом 70%. Чистота и выход полученного продукта не отличаются от характеристик немеченых аналогов, полученных

ранее при использовании диэтилкарбоната [18] или метилхлорформиата [14] в качестве реагентов. Описание синтеза радикала ТАМ-¹³C и его приложений будет дано в последующих публикациях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C растворов индивидуальных соединений в CCl₃ (концентрация 5 масс %) регистрировали на спектрометре Bruker AM 400 (ФРГ) (рабочие частоты 400.13 МГц для ¹H и 100.61 МГц для ¹³C) и Bruker DRX 500 (ФРГ) (рабочие частоты 500.13 МГц для ¹H и 125.77 МГц для ¹³C). В качестве внутренних стандартов при записи спектров ЯМР ¹H использованы остаточные сигналы СНCl₃ (δ_H 7.26 м.д.), а при записи спектров ЯМР ¹³C – сигнал CCl₃ (δ_C 77.16 м.д.). Регистрация масс-спектров среднего разрешения проводилась с помощью системы ГХ/МС Hewlett-Packard 5890/II (США), оснащенной квадрупольным масс-спектрометром HP MSD 5971. Регистрация масс-спектров высокого разрешения проведена на спектрометре DFS Thermo Fisher Scientific (США) с ионизацией образцов методом электронного удара, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температуру плавления измеряли на нагревательном столике Voëtius и не корректировали. Используемые растворители квалификации «ч» и «осч» очищали по стандартным методикам с последующей их перегонкой. Ультразвуковую обработку реакционных смесей производили в ультразвуковой бане Bandelin RK 103 H (ФРГ). В работе использованы коммерческие реактивы фирм «Aldrich», «Sigma» (США) и «Acros Organics BVBA» (Бельгия) с чистотой 98–99%. Карбонат бария-¹³C фирмы Cambridge Isotope Lab (США) имел обогащение по ¹³C 99%.

Карбонат серебра-¹³C (4). Получен аналогично методике [15] с изменениями, состоявшими в четырехкратном уменьшении загрузки нитрата серебра, полностью скомпенсированном увеличением продолжительности реакции и периодической обработкой реакционной смеси ультразвуком. Все работы по синтезу и использованию Ag₂¹³CO₃ проводили в защищенных от прямого солнечного и искусственного света условиях, что обусловлено светочувствительностью карбоната серебра [15].

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, обернутую алюминиевой фольгой и снабженную эф-

фективным магнитным якорем, помещали 1.98 г (10 ммоль) карбоната-¹³C бария, 5 г (29.4 ммоль, обогащение по изотопу ¹³C 99%) нитрата серебра и 20 мл H₂O. Смесь перемешивали в течение 1 сут с периодической (6–8 раз) обработкой ультразвуком. Первоначально присутствующая легкая белая суспензия Ba¹³CO₃ превращалась в обильный трудноперемешиваемый осадок Ag₂¹³CO₃ кремового цвета. Осадок отфильтровывали на предварительно взвешенном стеклянном пористом фильтре, промывали водой (3×10 мл), ацетоном (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл), после чего сушили в вакуум эксикаторе до постоянной массы. Выход 2.76 г (99.7%). Полученный Ag₂¹³CO₃ использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Допускается длительное, до нескольких месяцев, хранение полученного кристаллического материала. В этом случае необходимо исключить контакт материала со светом.

Ди(*n*-бутил)карбонат-(карбонил-¹³C) (7). В широкогорлую колбу емкостью 100 мл, обернутую алюминиевой фольгой и снабженную эффективным магнитным якорем, помещали 11.44 г (7.1 мл, 62.18 ммоль) 1-йодбутана (6), 1.45 г (2 мл, 14.3 ммоль) триэтиламина и 20 мл ДМФА. Колбу защищали от атмосферных влаги и углекислого газа трубкой, заполненной смесью CaCl₂ и NaOH. Содержимое реакционной колбы перемешивали трое суток, что обеспечивает полноту превращения триэтиламина в *n*-бутилтриэтиламмония йодид.

К полученному светло-желтому раствору добавляли Ag₂¹³CO₃ (4), 2.76 г (10 ммоль) и перемешивали смесь в течение двух сут с регулярной (8–10 раз) ее обработкой ультразвуком (1–2 мин). Далее для связывания избытка 1-йодбутана, добавили вторую порцию триэтиламина, 9.4 г (6.8 мл, 48.9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь трое суток с периодической (6–8 раз) обработкой ультразвуком. С этого момента защита от прямого солнечного и искусственного света уже не требуется.

В реакционную смесь добавили 40 мл гексана и перемешивали 12 ч, после чего содержимое колбы фильтровали через стеклянный пористый фильтр. Осадок на фильтре промывали 3 мл ДМФА и гексаном (3×15 мл). К образовавшейся двухфазной

системе добавили 5 мл фосфатного буфера (рН 7) и 5 мл насыщенного раствора NaCl, энергично перемешивали 15 мин, после чего фильтровали, осадок промывали 15 мл гексана. Водный слой отделяли, а органический слой дважды промывали 15 мл 10% раствора NaHSO₄, затем 10 мл 20% раствора NaCl, сушили Na₂SO₄ и фильтровали. Из полученного раствора при нормальном давлении отгоняли растворитель в стандартном приборе для дистилляции с короткой (10 см) колонкой Вигре, постепенно повышая температуру бани до 95°C. Кубовый остаток перенесли в колбу емкостью 10 мл, снабженную насадкой воротничкового типа для перегонки жидкостей. Отгоняли остаток гексана при температуре бани 45°C и давлении 45–50 мм рт.ст., затем продукт реакции – при 90°C и давлении 12–13 мм рт.ст. Выход 1.54 г (8.8 ммоль, 88%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.94 т (6H, 2CH₃, *J* 7.4 Гц), 1.34–1.46 м (4H, 2CH₂CH₃), 1.60–1.68 м (4H, 2CH₂CH₂CH₂), 4.11 тд (4H, CH₂O, *J* 6.6, 2.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 13.81 (CH₃), 19.07 (CH₃CH₂), 30.80 д (CH₂CH₂CH₂, *J* 2.0), 67.86 (OCH₂), 155.60 (CO). Определение содержания изотопной метки выполнено с привлечением масс-спектров среднего разрешения меченого образца **7** и его немеченого аналога. Использование процедуры, описанной в работе [19], позволило определить избыточное над природным содержание изотопа ¹³C, составившее 96.9±2.1%. Масс-спектр (GHMS): полное обогащение, включая природный вклад, составило 98.0±2.1%, что в пределах полученной погрешности совпадает с обогащением исходного карбоната бария.

Трис (2,2,6,6-тетраметилбензо[1,2-*d*;4,5-*d'*]-бис[1,3]дитиол-4-ил)метанол (2). Суспензию, полученную из арена **1** [18] (4.11 г, 14.4 ммоль) и гидрида натрия (60% паста в минеральном масле, 0.19 г) в абсолютном серном эфире (45 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под аргоном. По каплям с использованием шприца в течение 1 ч добавляли 2.5 М раствор *n*-BuLi в гексане (6.3 мл, 15.8 ммоль, 1.1 экв). Густая суспензия перемешивалась 24 ч, после чего по каплям в течение 4 ч был добавлен раствор карбоната **7** (0.726 г, 4.17 ммоль, 0.29 экв) в безводном гексане (3.0 мл). После перемешивания полученной оранжевой суспензии при комнатной температуре в течение 48 ч погасили реакцию медленным добавлением

этанола (2 мл) и водного раствора хлористого аммония (2М, 15 мл). Добавили хлористый метилен (15 мл), тщательно перемешали двухфазную систему, а затем отделили органический слой. Водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×10 мл). Объединенный органический экстракт промыли водным раствором HCl (0.2 М, 5 мл), фильтровали через короткий слой силикагеля, и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный твердый материал кипятили в смеси гексана (12 мл) и четыреххлористого углерода (12 мл) в течение 20 мин. Продукт (тонкая пудра бледно-желтого цвета) выделен фильтрацией с последующей промывкой на фильтре смесью гексан–CCl₄ (1:1, 3×3 мл) и высушиванием в вакууме. Выход 70.0%, т.пл. > 230°C с разложением. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2970, 2955, 2920, 2910, 1451, 1433, 1375, 136 3, 1340, 1288, 1248, 1167, 1148, 1122, 785, 760, 656. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.67 с (9H, CH₃), 1.71 с (9H, CH₃), 1.80 с (9H, CH₃), 1.81 с (9H, CH₃), 6.25 д (1H, OH, *J* 2.4 Гц), 7.17 с (3H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 27.67 (CH₃), 29.28 (CH₃), 32.30 (CH₃), 34.94 (CH₃), 63.53 (SCS), 64.21 (SCS), 83.73 (¹³COH), 118.35 (CH), 131.93 д (C_{аром}, *J*_{СС} 49.8 Гц), 137.33 д (C_{аром}, *J*_{СС} 3.5 Гц), 137.91 д (C_{аром}, *J*_{СС} 2.8 Гц), 138.39 (C_{аром}), 139.33 д (C_{аром}, *J*_{СС} 2.7 Гц). Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 884.9755. C₃₆¹³C₁H₄₀O₁S₁₂. *M* 884.9757. Масс-спектр (GHMS): полное обогащение изотопом ¹³C, включая природный вклад, составляет 98.2±1.6%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен удобный и простой метод синтеза нового источника изотопной метки ¹³C – ди(*n*-бутил)карбоната-(карбонил-¹³C). На примере получения триариаметанола, меченого изотопом ¹³C по центральному атому углерода, показана эффективность использования полученного реагента в реакциях с участием чувствительных к примесям литийорганических соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность химическому сервисному центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетного финансирования по государственному

заданию НИОХ СО РАН (проект 1021051503138-6-1.4.1, ДВТ, ОЮР, ОИС) и Российского Научного Фонда (проект 21-14-00219, ВМТ).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухин Дмитрий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9129-7121>

Рогожникова Ольга Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3857-2261>

Тормышев Виктор Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4975-9993>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mathieu J., Weill-Raynal J. *Formation of C–C Bonds*. Stuttgart: Thieme. **1973**, 1.
- Stowell J.C. *Carbanions in Organic Synthesis*. New York: Wiley and sons. **1979**, 5, 6. doi 10.1016/S0022-328X(00)85925-2
- Radinov R., Haimova M., Simova E. *Synthesis*. **1986**, 1986, 886–891. doi 10.1055/s-1986-31817
- Chen G.J., Chen L.S. *J. Fluorine Chem.* **1991**, 55, 119–129. doi 10.1016/S0022-1139(00)80113-X
- Colle T.H., Lewis E.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1810–1814. doi 10.1021/ja00501a03
- Rogozhnikova O.Yu., Vasiliev V.G., Troitskaya T.I., Trukhin D.V., Mikhailina T.V., Halpern H.J., Tormyshev V.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3347–3345. doi 10.1002/ejoc.201300176
- Schulz K.-H., Heine H.-G., Hartmann W. *Org. Synth., Coll. Vol.* **1990**, 7, 149–154. doi 10.15227/orgsyn.062.0149
- Ito Y., Sasaki A., Tamoto K., Sunagawa M., Terashima, S. *Tetrahedron*. **1991**, 47, 2801–2820. doi 10.1016/S0040-4020(01)87086-1
- Gage J.R., Evans D.A. *Org. Synth., Coll. Vol.* **1993**, 8, 528. doi 10.15227/orgsyn.068.0083
- Chubarov A., Spitsyna A., Krumkacheva O., Mitin D., Suvorov D., Tormyshev V., Fedin M., Bowman M.K., Bagryanskaya E. *Molecules*. **2021**, 26, 108. doi 10.3390/molecules26010108
- Joseph B., Ketter S., Gopinath A., Rogozhnikova O., Trukhin D., Tormyshev V.M., Bagryanskaya E.G. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 2299–2304. doi 10.1002/chem.202004606
- Рогожникова О.Ю., Трухин Д.В., Асанбаева Н.Б., Тормышев В.М. *ЖОрХ*. **2021**, 57, 820–831. [Rogozhnikova O.Yu., Trukhin D.V., Asanbaeva N.B., Tormyshev V.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 905–913.] doi 10.1134/S107042802106004X
- Tormyshev V., Chubarov A., Krumkacheva O., Trukhin D., Rogozhnikova O., Spitsyna A., Kuzhelev A., Koval V., Fedin M., Godovikova T., Bowman M., Bagryanskaya E.G. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 2705–2712. doi 10.1002/chem.201904587
- Poncelet M., Driesschaert B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 16451–16454. doi 10.1002/anie.202006591
- Porter W.R., Spitznagle L.A., Trager W.F. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **1976**, XII, 577–582. doi 10.1002/jlcr.2580120415
- Rodríguez A., Canosa J., Domínguez A., Tojo J. *J. Chem. Eng. Data*. **2002**, 47, 1098–1102. doi 10.1021/je010260b
- Kozlova S.A., Emel'yanenko V.N., Georgieva M., Verevkin S.P., Chernyak Y., Schäffner B., Börner A. *J. Chem. Thermodyn.* **2008**, 40, 1136–1140. doi 10.1016/j.jct.2008.02.012
- Rogozhnikova O.Yu., Vasiliev V.G., Troitskaya T.I., Trukhin D.V., Mikhailina T.V., Halpern H.J., Tormyshev V.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3347–3345. doi 10.1002/ejoc.201300176
- Tormyshev V.M., Gauhman A.P. *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim. Nauk.* **1976**, 4, 111–116.

A Facile and Convenient Synthesis of Di(*n*-butyl)carbonate-(*carbonyl*-¹³C)

D. V. Trukhin*, O. Yu. Rogozhnikova, O. I. Salnikova, and V. M. Tormyshev

*N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
prosp. Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia*

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

Received August 30, 2022; revised September 10, 2022; accepted September 11, 2022

Reaction of silver-¹³C carbonate, obtained from readily available barium-¹³C carbonate, with 1-iodobutane resulted in formation of di(*n*-butyl)carbonate-(*carbonyl*-¹³C) isolated in high yield via simple and convenient laboratory procedure.

Keywords: di(*n*-butyl)carbonate-(*carbonyl*-¹³C), ¹³C-enriched organic compounds

СИНТЕЗ 4-ИЗОПРОПИЛПРОИЗВОДНЫХ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА

© 2023 г. Л. Х. Файзуллина^{a, *}, Ю. С. Галимова^a, А. С. Рябова^{b, **},
Н. Ф. Галимзянова^b, Ф. А. Валеев^a

^a Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

^b Уфимский Институт биологии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69,

*e-mail: sinvmet@anrb.ru

**e-mail: alena.ryab2013@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.05.2022 г.

После доработки 27.05.2022 г.

Принята к публикации 29.05.2022 г.

Разработан синтез 4-гидроксиизопропилпроизводного левоглюкозенона и осуществлены его дегидратация и восстановление в том числе энзиматическое в ненасыщенное и 2S-гидроксипроизводное. Обнаружена фунгицидная активность ненасыщенного производного по отношению к микроскопическим грибам *Rhizoctonia solani*, аналогично L-ментону.

Ключевые слова: левоглюкозенон, ментан, терпеноиды, изопропильный фрагмент, фунгицидная активность

DOI: 10.31857/S0514749223060083, **EDN:** FBJADP

ВВЕДЕНИЕ

Ментановый цикл входит в структуру молекул ряда природных соединений, включая терпеноиды и является одним из характерных признаков одного из альтернативных путей их метаболизма на ранних стадиях биогенеза [1]. По всей вероятности, влияние изопропильной группы – отличительного структурного элемента ментанов – на их биологические свойства специфично для конкретного ряда природных соединений [2–7]. Для выяснения некоторых аспектов этого влияния в ряду элеутезидов был осуществлен синтез аналога, обладающего вместо ментенового метилциклогексеновым кольцом А [8].

С целью выяснения отдельных аспектов этой проблемы в рамках взаимосвязи структура-активность на более простых представителях ментанов мы изучили возможности получения окса-произ-

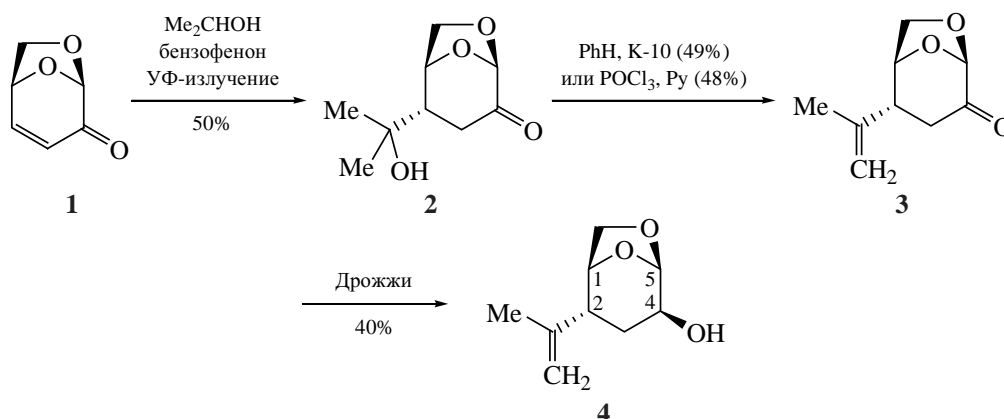
водных путем непосредственного введения изопропильной группы в структуру левоглюкозенона (1,6-ангидро-3,4-дидезокси-D-глицеро-гекс-3-енопираноз-2-улозы) и последующих превращений полученного производного в рамках перехода «углеводы – терпеноиды».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сопряженные углеводные еноны при УФ-облучении реагируют со спиртами, приводя к продуктам 1,4-присоединения [9]. С целью получения производных левоглюкозенона, несущих в своей молекуле изопропильный фрагмент мы использовали возможности этой реакции для достижения цели в случае углеводов, содержащих 1,6-ангидромостик.

Так, УФ-облучением раствора левоглюкозенона **1** в изопропанолу получили 1,4-аддукт **2** (схема 1).

Схема 1



Об образовании аддукта 1,4-присоединения **2** в бициклическом производном свидетельствуют сигналы в спектрах ЯМР ^{13}C третичного C^2 и четвертичного $\text{C}^{2'}$ атомов углерода при 49.81 и 72.52 м.д. соответственно и наличие корреляционных пиков в спектрах НМВС C^2/CH_3 , C^2/H^1 , C^2/H^2 , C^4/H^2 . Доказательством *S*-конфигурации центра C^2 является наличие NOE-эффектов $\text{H}^2\text{-H}^{7\text{A}}$, $\text{H}^2\text{-H}^{3\text{A}}$ и $\text{H}^5\text{-H}^{3\text{B}}$ в спектре NOESY, а также наличие корреляционного пика $\text{H}^1\text{-H}^{3\text{B}}$ в спектре COSY. Стереохимические конфигурации центров C^1 и C^5 не затрагиваются в ходе превращения.

Дегидратацию в соединении **2** осуществили кипячением его в бензоле в присутствии монтмориллонита (К-10) или действием POCl_3 [10] при комнатной температуре. В обоих случаях выход ненасыщенного производного **3** составил 49%, что связано с высокой летучестью продукта и потерями при отгонке растворителей (схема 1).

Об образовании метиленовой группы в бициклическом соединении **3** служат сигналы двойной связи при 113.45 и 144.56 м.д.

Учитывая стереоконтролируемые возможности ферментативного синтеза восстановления кетогруппы в соединении **3** осуществили с помощью хлебопекарных дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) [11]. Реакцию проводили в воде, при температуре 30°C и постоянном перемешивании в присутствии *D*-глюкозы. В результате реакции получили спирт **4** (схема 1).

Доказательством *4S*-конфигурации хирального центра в бициклическом спирте **4**, атома C^4 является наличие в спектрах NOESY корреляционных пиков

между протонами H^4 и H^1 , а также наличие корреляционных пиков $\text{H}^4\text{-H}^{3\text{B}}$, $\text{H}^4\text{-H}^5$ в спектре COSY.

С целью определения отдельных аспектов взаимосвязи структура-активность, полученный ряд соединений **2–4** подвергли тестированию по отношению к грибам *Fusarium oxysporum*, *Biopolaris sorokiniana*, *Rhizoctonia solani*. В качестве соединения-сравнения использовали *L*-ментон.

По результатам биологических испытаний установлено, что соединения в концентрации 0.5% в ДМСО оказывали выраженное фунгистатическое воздействие на *R. solani*¹. Гидроксипроизводные **2** и **4** проявили фунгистатическое, а кетон **3** – фунгицидное действия по отношению к этим микроскопическим грибам, аналогично *L*-ментону. Соединения **2–4**, как и *L*-ментон, не повлияли на рост грибов *B. sorokiniana* и *F. oxysporum*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 500 МГц, растворитель CDCl_3 . Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (г. Краснодар). Температуры плавления измеряли на приборе Voëtius РНМК 05 (Германия). ИК спектры сняты на приборах Shimadzu IR Prestige-21 или Bruker Tensor 27 (в пленке или в вазелиновом масле). Фотолиз проводили в кварцевой пробирке с использованием ртутной лампы высокого давления ДРТ 220 (230 Вт) (лучистый поток 240–320 нм). Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer-341 (США).

Очистку растворителей проводили по известным методикам, они имели константы, соответствующие литературным данным [13].

(1S,2S,5R)-2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он (2). Раствор 0.1 г (0.79 ммоль) левоглюкозенона **1** и 0.023 г (0.13 ммоль) бензофенона в 63 мл изопропанола облучали в кварцевом реакторе при комнатной температуре с ртутной лампой высокого давления (230 Вт) до исчезновения исходного (контроль методом ТСХ) ~ 4 ч. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.074 г (50%). Белые кристаллы, т.пл. 65–67°C, $[\alpha]_D^{20} -123.7^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.2 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.26 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 2.00 д (1H, H², *J* 8.8 Гц), 2.48 д (1H, H^{3B}, *J* 17.2 Гц), 2.20 уш.с. (1H, OH), 2.63 д.д (1H, H^{3A}, *J* 8.8, 17.2 Гц), 3.92 д.д (1H, H^{7A}, *J* 1.0, 7.5 Гц), 3.96 д.д.д (1H, H^{7B}, *J* 4.4, 5.2, 7.5 Гц), 4.97 д.д.д (1H, H¹, *J* 1.0, 3.1, 6.0 Гц), 5.07 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 27.14 (CH₃), 28.51 (CH₃), 32.95 (C³), 49.85 (C²), 68.88 (C⁷), 72.55 (C^{2'}), 73.75 (C¹), 100.99 (C⁵), 200.67 (C⁴). Найдено, %: С 58.00, Н 7.61. C₉H₁₄O₄. Вычислено, %: С 58.05, Н 7.58.

(1S,2R,5R)-2-(Проп-1-ен-2-ил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он (3). а. Раствор 0.1 г (0.54 моль) спирта **2** и 0.2 г монтмориллонита (К-10) в 5.0 мл бензола кипятили при перемешивании в течение 12 ч (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу отфильтровали, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.04 г (49%).

б. К раствору 0.09 г (0.0005 моль) соединения **2** в 1.0 мл пиридина добавили 0.05 мл POCl₃ и перемешивали при комнатной температуре, затем добавили порциями ещё 3.0 мл POCl₃ и продолжили перемешивание в течение ~ 24 ч (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу обработали насыщенным раствором NaHCO₃, продукт реакции экстрагировали Et₂O (3×5.0 мл), объединенные органические слои сушили над MgSO₄, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.04 г (48%). Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} -248.1^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.6 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.83 с (3H, CH₃), 2.43 д.т (1H, H²,

J 1.7, 16.5 Гц), 2.74 д (1H, H^{3A}, *J* 8.5 Гц), 2.83 д.д (1H, H^{3B}, *J* 8.5, 16.5 Гц), 4.00–4.07 м (2H, H⁷), 4.66 д.д.д (1H, H¹, *J* 2.0, 3.8, 4.9 Гц), 4.85 д (1H, H^{1A}, *J* 0.4 Гц), 4.95 с (1H, H^{1B}), 5.12 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.61 (C³), 35.74 (CH₃), 47.77 (C²), 68.28 (C⁷), 75.50 (C¹), 101.60 (C⁵), 113.45 (C^{1'}), 144.56 (C^{2'}), 200.27 (C⁴). Найдено, %: С 64.30, Н 7.21. C₉H₁₂O₃. Вычислено, %: С 64.27, Н 7.19.

(1R,2R,4S,5R)-2-(Проп-1-ен-2-ил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ол (4). 0.75 г D-глюкозы растворили в 20.0 мл воды в круглодонной колбе снабженной магнитной мешалкой, термометром и счетчиком пузырьков, добавили 0.5 г хлебопекарные дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) и перемешивали в течение 1 ч при 30°C. По истечению 1 ч к смеси добавили 0.04 г кетон **3** и продолжили перемешивание при той же температуре еще 24 ч (контроль методом ТСХ). По окончании реакции реакционную массу отфильтровали через фильтр Шотте (пор. 4), фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.016 г (40%), маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} -89^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃). *R_f* 0.25 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.65 д.д.д (1H, H^{3A}, *J* 7.1, 10.4, 13.8 Гц), 1.83 с (3H, CH₃), 2.18 д.д.д (1H, H^{3B}, *J* 1.2, 6.2, 13.8 Гц), 2.23 д (1H, H², *J* 7.1 Гц), 3.72 д.д.д (1H, H⁴, *J* 1.3, 6.0, 10.4 Гц), 3.85–3.94 м (2H, H⁷), 4.61 д.д.д (1H, H¹, *J* 1.2, 4.2, 5.0 Гц), 4.96 д (1H, H^{1A}, *J* 0.9 Гц), 4.98 с (1H, H^{1B}), 5.33 с (1H, H⁵), 7.30 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.40 (C³), 29.37 (CH₃), 44.99 (C²), 66.85 (C⁴), 68.99 (C⁷), 74.76 (C¹), 102.98 (C⁵), 112.19 (C^{1'}), 144.72 (C^{2'}). Найдено, %: С 63.45; Н 8.25. C₉H₁₄O₃. Вычислено, %: С 63.51; Н 8.29.

Оценку фунгицидной активности проводили методом диффузии в агар **1**. Поверхность питательной среды (картофельно-глюкозный агар), разлитой по 15 мл в чашки Петри *d* 70 мм, засеивали суспензией спор тест-культур грибов с плотностью 10⁴ КОЕ/мл. Затем в среде сверлом диаметром 10 мм вырезали лунку, в которую помещали 100 мкл испытываемых растворов. Фунгицидную активность оценивали по диаметру зоны подавления роста микромицетов, а также наблюдая за развитием тест-культур с использованием светового микроскопа LeicaDM 1000 при увеличении в 10. Повторность трехкратная. Контролем служи-

ло развитие грибов на питательной среде. Время инкубации 7 сут при 28°C. Растворитель ДМСО. Концентрация 0.5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, если левоглюкозенон обладает фунгистатическим действием [12], то введение изопропильной группы в его структуру при C⁴ придает молекуле фунгицидное действие, аналогичное L-ментону.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры ЯМР записаны на оборудовании Центра коллективного пользования научным оборудованием «Химия» и РЦКП «Агидель» Уфимского института химии РАН.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по темам № 122031400259-1 и № 122031100163-4 госзаданий.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лилия Халитовна Файзуллина, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2552-1833>

Юлия Сергеевна Галимова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5983-3910>

Алена Сергеевна Рябова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-0871>

Наиля Фауатовна Галимзянова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6137-6472>

Фарид Абдуллович Валеев, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5975-8439>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семенов А.А. *Очерк химии природных соединений*. Новосибирск: Наука. **2000**.
2. Cassayre J., Zard S.Z. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 316–326. doi 10.1016/S0022-328X(01)00662-3
3. Roush W.R., Gillis H.R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4283–4287. doi 10.1021/jo01310a006
4. Beale M.H., MacMillan J. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 247–264. doi 10.1039/NP9880500247
5. Де Майо П. *Терпеноиды*. М.: Иностранная литература. **1963**.
6. Raldugin V.A., Shevtsov S.A. *Chem. Nat. Compd.* **1987**, 23, 269–281. doi 10.1007/BF00600822
7. D'Ambrosio M., Guerriero A., Pietra F. *Helv. Chim. Acta.* **1987**, 70, 2019–2027. doi 10.1002/hlca.19870700807
8. Sharipov B.T., Pershin A.A., Valeev F.A. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 119–121. doi 10.1016/j.mencom.2017.03.003
9. Fraser-Reid B., Holder N.L., Yunke M.B. *J.C.S. Chem. Commun.* **1972**, 1286–1287. doi 10.1039/C39720001286
10. Ohloff G., Giersch W., Schulte-Elte K.H., Vial Ch. *Helv. Chim. Acta.* **1976**, 59, 1144–1157. doi 10.1002/hlca.19760590418
11. Sharipov B.T., Davydova A.N., Faizullina L.Kh., Valeev F.A. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 200–202. doi 10.1016/j.mencom.2019.03.029
12. Sharipov B.T., Davydova A.N., Ryabova A.S., Galimzyanova N.F., Valeev F.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 31–37. doi 10.1007/s10593-019-02415-7
13. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир. **1976**, 440–444.

Synthesis of 4-Isopropyl Derivatives of Levoglucosenone

L. Kh. Faizullina^{a, *}, Yu. S. Galimova^a, A. S. Ryabova^{b, **},
N. F. Galimzyanova^b, and F. A. Valeev^a

^a Ufa Institute of Chemistry of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

^b Ufa Institute of Biology of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: sinvmet@anrb.ru

**e-mail: alena.ryab2013@yandex.ru

Received May 16, 2022; revised May 27, 2022; accepted May 29, 2022

The synthesis of 4-hydroxyisopropyl derivative of levoglucosenone has been developed and its dehydration and reduction, including enzymatic reduction to the unsaturated and 2S-hydroxy derivative, have been carried out. The fungicidal activity of the unsaturated derivative against the microscopic fungi *Rhizoctonia solani* was found, similar to the of L-menton.

Keywords: levoglucosenone, menthane, terpenoids, isopropyl fragment, fungicidal activity

ПРОИЗВОДНЫЕ МОЧЕВИНЫ И ТИОМОЧЕВИНЫ В СИНТЕЗЕ ГЕКСАОКСАЗАДИСПИРОАЛКАН КАРБОКСАМИДОВ

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

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

Поступила в редакцию 25.05.2022 г.

После доработки 10.06.2022 г.

Принята к публикации 12.06.2022 г.

Разработан эффективный метод синтеза ди(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16-ил)метан(ти)онов и *N*-замещенных гексаоксаазадиспироалкан карбоксамидов реакцией 3,6-ди(спироалкан)замещенных гептаоксациклоундеканов с тиомочевинной и производными мочевины (мочевина, 1,1-диметилмочевина, 1-фенилмочевина, 1-аллилмочевина) с участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора.

Ключевые слова: катализ, рециклизация, тиомочевина, замещенные мочевины, гептаоксациспироалкан карбоксамиды, циклические азатрипероксиды

DOI: 10.31857/S0514749223060095, **EDN:** FBKBVV

ВВЕДЕНИЕ

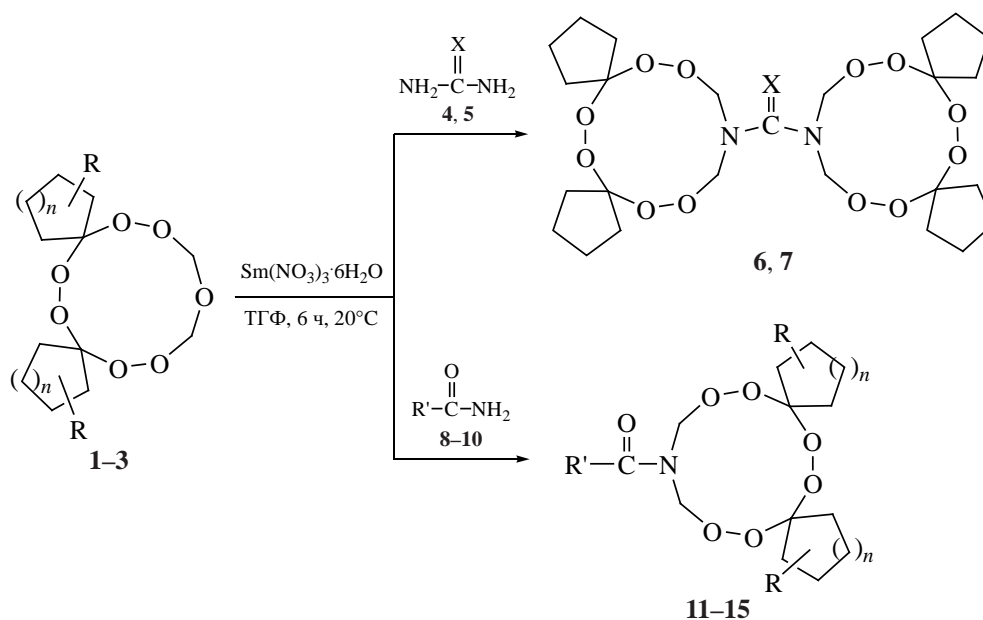
Органические пероксиды составляют основу большого числа лекарственных препаратов, обладающих широким спектром биологической активности [1–5]. Известно, что введение гетероатомных заместителей в пероксикарбоциклы повышает их противоопухолевую, противовирусную и антибактериальную активности [6, 5]. Полезные свойства органических пероксидов обусловлены природой, строением и количеством функциональных групп, содержащихся в их молекулах [7–9]. Нами были выполнены исследования по разработке каталитических методов синтеза новых циклических ди- и трипероксидов с азот-, сера- и фосфорсодержащими заместителями [9–14]. С использованием современных клеточных технологий установлено, что впервые синтезированные 3,6-ди(спироциклоалкан)замещенные 1,2,4,5,7,8,10-гептаоксациклоундеканы, и α, ω -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азациклоундекан-10-ил)алканы, *N*-замещенные гек-

саоксаазадиспироалканы, макроциклические аза(диаза)трипероксиды, гексаоксаазадиспироалканзамещенные амины проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937, HL60, а также эти классы пероксидов являются индукторами апоптоза и вызывают арест клеточного цикла, влияя на все его фазы [10–12, 14]. В развитие проводимых исследований в области синтеза новых азотсодержащих трипероксидов [9, 10, 12], а также с целью разработки способа получения ранее неописанных *N*-замещенных гексаоксаазадиспироалканкарбоксамидов мы изучили реакцию рециклизации гептаоксациспироалканов с производными мочевины и тиомочевинной в условиях катализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные эксперименты позволили установить, что при взаимодействии гептаоксациспирононадекана **1** с тиомочевинной **4** и мочевиной **5** (при температуре ~ 20°C, растворитель ТГФ, 6 ч) с

Схема 1



$n = 1, \text{R} = \text{H}$ (**1**); $n = 2, \text{R} = 4\text{-Me}$ (**2**); $n = 3, \text{R} = \text{H}$ (**3**); $\text{X} = \text{S}$ (**4, 6**), O (**5, 7**); $\text{R}' = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**8**), $\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ (**9**), $\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**10**); $n = 2, \text{R} = 4\text{-Me}, \text{R}' = \text{N}(\text{CH}_3)_3$ (**11**); $n = 3, \text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**12**); $n = 2, \text{R} = 4\text{-Me}, \text{R}' = \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ (**13**); $n = 3, \text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ (**14**); $n = 1, \text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**15**).

участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора образуются ди(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8,7}5]нонадекан-16-ил)метан(ти)оны **6, 7** с выходами 52 и 45% (схема 1). В качестве побочных продуктов в этой реакции были выделены тетрагидро-пиран-2-он и формальдегид. Побочный лактон и формальдегид образуются в результате восстановления пероксидной группы исходного гептаоксадиспирононадекана **1** под действием мочевины и тиомочевины. Выбор катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ обусловлен его высокой активностью и селективностью действия в ранее осуществленном нами синтезе пероксидных соединений [9].

С целью расширения границ приложения разработанного метода в реакцию с производными мочевины **8–10** были вовлечены гептаоксадиспироалканы **1–3**. Использование 5 масс % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при 20°C в течение 6 ч в реакции гептаоксадиспироалканов **2, 3** с 1,1-диметилмочевинной **8** приводит к соответствующим ди(тетра)-метил-гексаокса-азадиспироалкан-карбоксамидам **11, 12** с выходами 80 и 76%. 1-Фенилмочевина **9** в разработанных условиях вступает в реакцию с гептаоксадиспироалканами **2, 3** с образова-

нием *N*-фенил-гексаокса-азадиспироалкан-карбоксамидов **13, 14** с выходами 63 и 69%. С участием катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в реакцию с гептаоксадиспирононадеканом **1** была вовлечена 1-аллилмочевина **10** с образованием *N*-аллил-6-, 7, 13, 14, 18, 19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8,7}5]нонадекан-16-карбоксамидов **15** (выход 64%).

Структуры гексаоксазаспироалкан-карбоксамидов **6, 7, 11–15** установлены с помощью ЯМР одномерной ^1H , ^{13}C и двумерной спектроскопии (HSQC, COSY, HMBC), а также maldi-toff-toff масс-спектрометрии. Масс-спектр макрогетероциклов **6, 7, 11–15** содержит соответствующие пики молекулярных ионов. В спектрах ЯМР ^1H метиленовые атомы водорода между гетероатомами N и O в 11-членных циклах проявляются сигналами в области 5.0–5.6 м.д. Для всех соединений сигналы протонов представляют собой наложенные друг на друга мультиплеты, а в спектрах ЯМР ^{13}C также наблюдается увеличенное количество сигналов, что связано с наличием многокомпонентного конформационного равновесия. Данный факт нами хорошо описан для 11-членных азапептирипероксидов [4]. В спектрах ЯМР ^{13}C для соединений **7, 11–15** характеристичными являются сигналы в области

85–87, 109–120, 164–167 м.д., соответствующие атомам углерода для $-N-CH_2-O-$, $-O-O-C-O-O-$ и $-N-C(O)-N$ -фрагментов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные спектры ЯМР 1H и ^{13}C , а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные ($^1H-^{13}C$ HSQC, $^1H-^{13}C$ HMBC) спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 МГц для ядер 1H , 126 МГц для ядер ^{13}C , если не указано иначе) в $CDCl_3$ при $25^\circ C$ по стандартным методикам фирмы Bruker (Германия), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры MALDI TOF/TOF положительных ионов (матрица – синапиновая кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker AutoflexTM III Smartbeam. Подготовка проб для регистрации масс-спектров проведена по методике «сухой капли»: в отдельной пробирке смешивали растворы матричного и анализируемого веществ (50:1–100:1), после этого каплю раствора наносили на мишень и сушили потоком теплого воздуха. Пробу с мишени переводят в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяли твердотельный УФ-лазер с длиной волны излучения 355 нм. Элементный анализ выполнен на анализаторе фирмы Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), элюент гексан–EtOAc, 10:1, проявление в парах I_2 . Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм).

Исходные реагенты кетоны и монозамещенные гидразины использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et₂O (марки «ч») перегоняли перед использованием. Реагенты I_2 , $MgSO_4$ марки «ч». Синтез гептаоксаспироалканов **1–3** осуществлен согласно описанной методике [9].

Реакция гептаоксаспироциклоалканов с производными мочевины и тиомочевины с применением катализатора $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$. В сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, загружали ТГФ (5 мл), $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (0.5 ммоль), производное мочевины (мочевина, 1,1-диметилмочевина, фенил мочевины, аллил мочевины) или тиомочевину (10 ммоль) и гептаокса-

спироциклоалкан (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $\sim 20^\circ C$ в течение 6 ч и ТГФ упаривали. Затем добавляли Et₂O (10 мл) и смесь промывали водой (4×5 мл). Эфирный слой сушили над $MgSO_4$. Растворитель выпаривали и остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1), получали чистые соединения **6, 7, 11–15**.

Ди(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекан-16-ил)метантион (6). Выход 0.30 г (52%), вязкое светло-желтое вещество. R_f 0.62 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.64–1.88 м (8H, H₂C), 1.91–2.01 м (8H, H₂C), 5.54–5.59 м (4H, OH₂CN). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 24.5, 33.5, 87.3, 119.2, 190.3. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 591 [$M - H$]⁺. Найдено, %: С 50.65; Н 6.78; N 4.71. $C_{25}H_{40}N_2O_{12}S$. Вычислено, %: С 50.67; Н 6.80; N 4.73.

Ди(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекан-16-ил)метанон (7). Выход 0.26 г (45%), вязкое красное вещество. R_f 0.65 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.63–1.74 м (8H, H₂C), 1.91–2.02 м (8H, H₂C), 5.04–5.18 м (4H, OH₂CN). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 24.5, 25.5, 33.3, 33.7, 87.3, 87.4, 120.2, 120.5, 167.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 575 [$M - H$]⁺. Найдено, %: С 52.06; Н 6.98; N 4.84. $C_{25}H_{40}N_2O_{13}$. Вычислено, %: С 52.08; Н 6.99; N 4.86.

N,N,3,12-Тетраметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5^{9.76}]геникозан-18-карбоксамид (11). Выход 0.32 г (80%), вязкое коричневое вещество. R_f 0.53 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.92–0.95 м (6H, H₃C), 1.19–1.26 и 1.61–1.65 м (8H, H₂C), 1.41–1.53 и 2.16–2.20 м (10H, H₂C, HC), 2.34–2.38 м (6H, H₃C), 5.17–5.22 м (4H, OH₂CN). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 20.9, 21.4, 30.6, 31.1, 34.7, 40.8, 86.4, 86.5, 109.9, 166.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 401 [$M - H$]⁺. Найдено, %: С 56.69; Н 8.50; N 6.94. $C_{19}H_{34}N_2O_7$. Вычислено, %: С 56.70; Н 8.52; N 6.96.

N,N-Диметил-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6^{10.77}]трикозан-20-карбоксамид (12). Выход 0.30 г (76%), вязкое красное вещество.

R_f 0.69 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.58–1.73 м (16H, H₂C), 1.87–2.01 м (8H, H₂C), 2.51–2.53 м (6H, H₃C), 5.13–5.31 м (4H, OH₂CN). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.7, 22.8, 24.3, 29.9, 30.4, 32.9, 43.9, 85.6, 115.1, 116.2, 165.9. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 401 [M – H]⁺. Найдено, %: С 56.68; Н 8.50; N 6.95. C₁₉H₃₄N₂O₇. Вычислено, %: С 56.70; Н 8.52; N 6.96.

3,12-Диметил-N-фенил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18-карбоксамид (13). Выход 0.27 г (63%), вязкое красное вещество. R_f 0.58 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.92–0.98 м (6H, H₃C), 1.17–1.29 и 1.59–1.67 м (8H, H₂C), 1.44–1.48 и 2.00–2.04 м (10H, H₂C, HC), 5.18–5.32 м (4H, OH₂CN), 7.24–7.35 м (5H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.9, 21.5, 29.2, 29.3, 30.5, 30.6, 34.8, 87.6, 109.9, 111.3, 120.6, 124.9, 129.4, 157.8, 166.4. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 449 [M – H]⁺. Найдено, %: С 61.30; Н 7.60; N 6.20. C₂₃H₃₄N₂O₇. Вычислено, %: С 61.32; Н 7.61; N 6.22.

N-Фенил-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20-карбоксамид (15). Выход 0.30 г (69%), вязкое светло-желтое вещество. R_f 0.31 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.58–1.74 м (16H, H₂C), 1.86–2.01 м (8H, H₂C), 5.12–5.18 м (4H, OH₂CN), 7.23–7.34 м (5H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.6, 22.7, 29.8, 29.9, 32.4, 32.9, 85.7, 115.1, 116.2, 121.1, 124.3, 129.4, 157.8, 166.3. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 449 [M – H]⁺. Найдено, %: С 61.30; Н 7.60; N 6.20. C₂₃H₃₄N₂O₇. Вычислено, %: С 61.32; Н 7.61; N 6.22.

N-Аллил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16-карбоксамид (15). Выход 0.22 г (64%), вязкое светло-желтое вещество. R_f 0.31 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.73–1.87 м (8H, H₂C), 1.97–2.06 м (8H, H₂C), 3.97–4.02 м (2H, H₂C), 4.51–4.76 м (2H, H₂C), 5.19–5.24 м (4H, OH₂CN), 5.80–5.84 м (1H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 24.5, 24.6, 33.3, 33.4, 45.6, 85.6, 117.5, 120.4, 120.7, 135.4, 166.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 357 [M – H]⁺. Найдено, %: С 53.61; Н 7.29; N 7.81. C₁₆H₂₆N₂O₇. Вычислено, %: С 53.62; Н 7.31; N 7.82.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что реакция гептаоксадиспироалканов с тиомочевинной, мочевиной и 1-замещенными мочевиной с участием Sm-содержащих катализаторов является способом получения гексаоксадиспироалкан карбоксамидов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adam W., Forschungsgemeinschaft D. *Peroxides Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*. Weinheim: Wiley-VCH. **2000**.
2. Ando W. *Organic Peroxides*. New York: Wiley. **1992**.
3. Jones C.W. *Applications of Hydrogen Peroxides and Derivatives*. Cambridge: Royal Society of Chemistry. **1999**.
4. Chaturvedi D., Goswami A., Saikia P.P., Barua N.C., Rao P.G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 435–454. doi 10.1039/b816679j
5. O'Brien C., Henrich P.P., Passi N., Fidlock D. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2011**, *24*, 570–577. doi 097/QCO.0b013e32834cd3ed
6. Slack R.D., Jacobine A.M., Posner G.H. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 281–297. doi 10.1039/C2MD00277A
7. Ansari M.T., Saify Z.S., Sultana N., Ahmed I., Saedul-Hassan S., Tariq I., Khanum M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1879–1902. doi 10.2174/13895575113136660097
8. Arie F., Witkowski B., Amaratunga C., Beghain J., Langlois A.-C., Khim N., Kim S., Duru V., Bouchier C., Ma L., Lim P., Leang R., Duong S., Sreng S., Suon S., Chuor C.M., Bout D.M., Menard S., Rogers W.O., Genton B., Fandeur T., Miotto O., Ring-

- wald P., Le Bras J., Berry A., Barale J.-C., Fairhurst R.M., Benoit-Vical F., Mercereau-Puijalon O., Menard D. *Nature*. **2014**, 505, 50–55. doi 10.1038/nature12876
9. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Tyumkina T.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3161–3164. doi 10.1016/j.tetlet.2018.07.010
 10. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2019**, 9, 18923–18929. doi 10.1039/c9ra02950h
 11. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Molecules*. **2020**, 25, 1874. doi 10.3390/molecules25081874
 12. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Джемилева Л.У., Дьяконов В.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 746–752. doi 10.1134/s1070428020050115
 13. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *Докл. Акад. наук*. **2020**, 491, 93–100. doi 10.31857/S2686953520040044
 14. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *New J. Chem.* **2021**, 45, 2069–2077. doi 10.1039/d0nj05511e

Urea and Thiourea Derivatives in the Synthesis of Hexaoxadispiroalkane Carboxamides

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

Institute of Petrochemistry and Catalysis UFIC RAS, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia
*e-mail: natali-mnn@mail.ru

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

An efficient method for the synthesis of di(6,7,13,14,18,19-hexaoxa-16-azadispiro[4.2.4⁸.7⁵]nonadecan-16-yl)-methane(thi)ones and *N*-substituted hexaoxaazadispiroalkanecarboxamides by the reaction of 3,6-di(spiroalkane)-substituted heptaoxacycloundecanes with thiourea and urea derivatives (urea, 1,1-dimethylurea, 1-phenylurea, 1-allylurea) with the participation of Sm(NO₃)₃·6H₂O as a catalyst.

Keywords: catalysis, recycling, thiourea, substituted ureas, heptaoxadispiroalkane carboxamides, cyclic azatriperoxides

СИНТЕЗ НОВЫХ ФЛУОРЕНСОДЕРЖАЩИХ 9-АЗАБИЦИКЛО[4.2.1]НОНА-2,4,7-ТРИЕНОВ [6 π +2 π]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕМ АЛКИНОВ К *N*-КАРБОФЛУОРЕНИЛМЕТОКСИАЗЕПИНУ

© 2023 г. Г. Н. Кадикова^a, *, В. А. Дьяконов^b

^a Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141

^b ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
*e-mail: Kad.Gulnara@gmail.com

Поступила в редакцию 28.06.2022 г.

После доработки 10.07.2022 г.

Принята к публикации 12.07.2022 г.

Впервые осуществлено каталитическое [6 π +2 π]-циклоприсоединение терминальных алкинов к *N*-карбофлуоренилметоксиазепину под действием новой трехкомпонентной каталитической системы Co(acac)₂(dppf)/Zn/ZnI₂ с получением ранее неописанных и перспективных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (с выходами 79–92%), содержащих флуореновый заместитель.

Ключевые слова: циклоприсоединение, *N*-карбофлуоренилметоксиазепин, алкины, 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены, ацетилацетонат кобальта(II)

DOI: 10.31857/S0514749223060101, **EDN:** FBLLFB

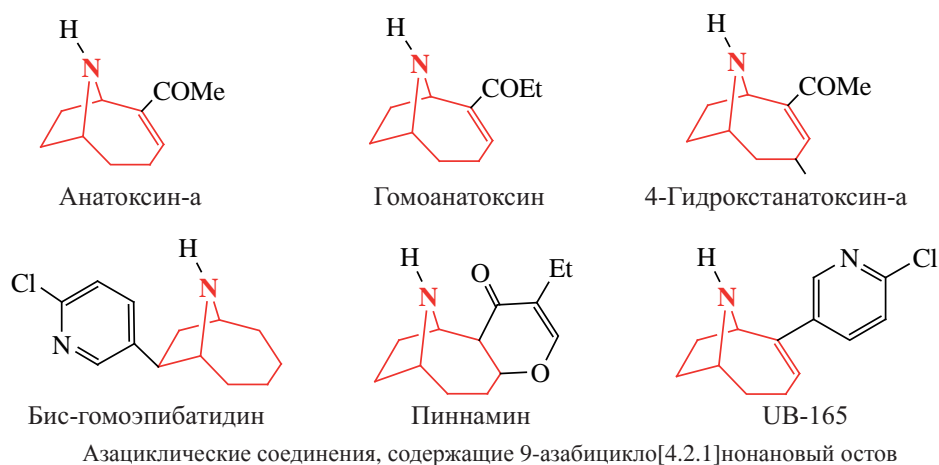
ВВЕДЕНИЕ

Синтез мостиковых гетероциклов гомотропанового ряда (9-азабицикло[4.2.1]нонаны) на протяжении нескольких десятилетий остается актуальным и интенсивно развивающимся направлением в области органической химии [1–6]. Наиболее известные соединения с 9-азабицикло[4.2.1]ноновым остовом формируют группу важных природных и синтетических алкалоидов, например, анатоксин-а [5, 7–10], пиннамин [10–12], бис-гомозпибатидин [13, 14], UB-165 [15–21] (см. рисунок), обладающих уникальным фармакологическим профилем [22].

Указанные гомотропановые алкалоиды активно исследуются учеными как модели для разработки инновационных лекарственных препаратов против болезней Паркинсона, Альцгеймера, шизофрении и депрессии, вызванных дисбалансом нейромедиаторов [4, 16–24].

Одним из доступных и эффективных методов синтеза 9-азабицикло[4.2.1]нонанов являются реакции циклоприсоединения *N*-замещенных азепинов с участием комплексов переходных металлов (схема 1) [25]. В мировой литературе известны главным образом работы по фотоиндуцированной циклосодимеризации трикарбонил(η^6 -*N*-карбоаллоксиазепин)хрома(0) [26–31] и трикарбонил(η^6 -*N*-цианоазепин)хрома(0) [32] с алкенами, 1,3-диенами и алкинами. Каталитические варианты данных превращений изучены в гораздо меньшей степени и представлены двумя примерами по Cr(0)-катализируемому циклоприсоединению этилакрилата к *N*-карбометоксиазепину [29] и *N*-карбоэтоксиазепину [33] (схема 1).

Ранее [34–38] нами впервые показано, что кобальт(I)-катализируемое [6 π +2 π] циклоприсоединение алкинов, 1,3-диенов и 1,2-диенов к *N*-карбоэтокси-, фенокси- и холестероксиазепи-



нам приводит к образованию практически важных 9-азабигло[4.2.1]нонади(три)енов (схема 2). Одновременно была обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* ряда полученных азабигло[4.2.1]нонади(три)енов в отношении различных линий опухолевых клеток [34–36]. Таким образом, мы показали, что 9-азабигло[4.2.1]нонади(три)ены представляют интерес в качестве потенциальных противоопухолевых агентов в лечении онкологических заболеваний.

С другой стороны, в работах авторов [39–43] сообщается, что выраженным противоопухолевым действием обладают производные флуорена. Поэтому в настоящей работе мы поставили перед собой задачу синтеза новых биологически

активных гетерофункциональных соединений с 9-азабигло[4.2.1]нонановым остовом, содержащим флуореновый заместитель, с использованием реакции каталитической циклодимеризации *N*-карбофлуоренилметоксиазепина с алкинами (схема 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально осуществили синтез исходного мономера для реакции циклодимеризации, *N*-карбофлуоренилметоксиазепина. Важно отметить, что данный *N*-замещенный азепин был получен нами впервые на основе реакции термолитического разложения азидоформатов в бензоле. Так, в результате термолитического разложения 9-флуоренилметилазидоформата **1** в бензоле (125°C, 2 ч, автоклав) образуется целе-

Схема 1

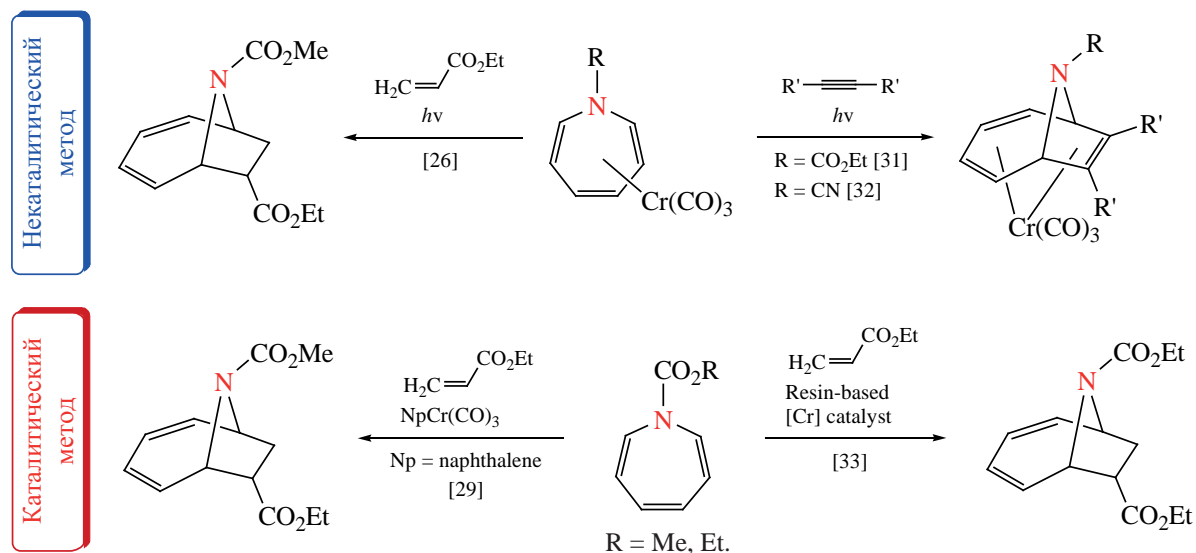
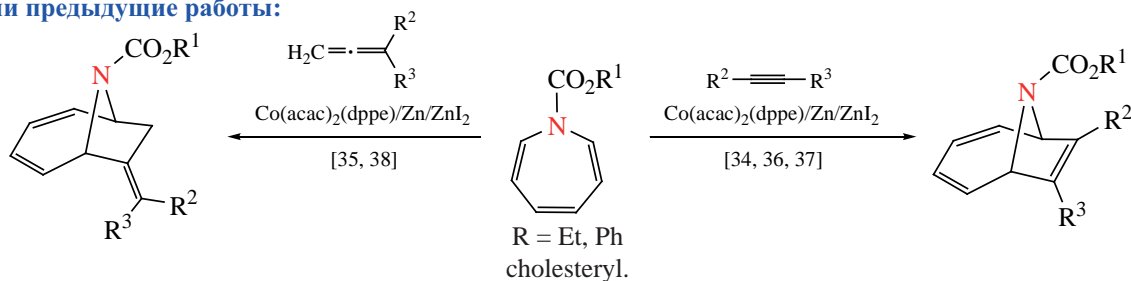
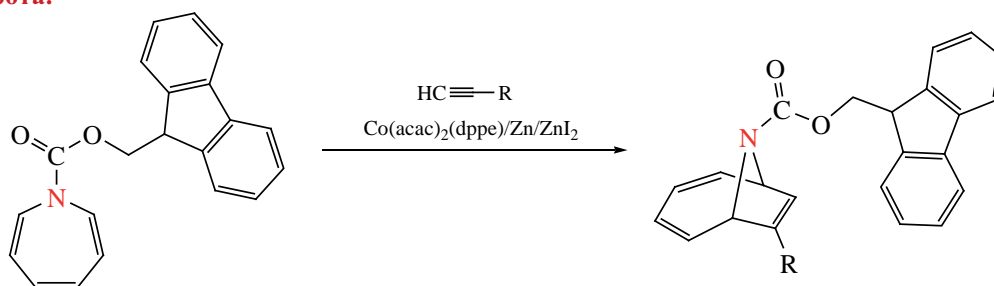


Схема 2

Наши предыдущие работы:



Эта работа:



Первый пример синтеза *N*-карбофлуоренилметоксиазепина

Первый пример каталитического циклоприсоединения алкинов к *N*-карбофлуоренилметоксиазепину

вой *N*-карбофлуоренилметоксиазепин **2** с выходом 78% (схема 3).

Получив исходный мономер, мы изучили реакции циклоприсоединения алкинов к *N*-карбофлуоренилметоксиазепину. Установлено, что *N*-карбофлуоренилметоксиазепин **2** вступает в реакцию [6π+2π] циклоприсоединения с терминальными алкинами **3a–e** под действием каталитической системы Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ [44–49] в разработанных условиях [10 мол % Co(acac)₂(dppe), 30 мол % Zn, 20 мол % ZnI₂, 1,2-дихлорэтан (C₂H₄Cl₂), 20 ч, 60°C] с образова-

нием замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **4a–e** с выходами 79–92%. Аддукты формируются в виде двух *N*-(CO)OFm-ротамеров [34–38] в соотношении 1:1, возникающих в результате ограниченного вращения заместителя вокруг CN-связи (схема 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хроматографический анализ проводили на приборе Shimadzu GC-9A, колонка 2000×2 мм, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-HMDS (0.125–0.160 мм), газ-носитель – гелий (30 мл/мин), при программирова-

Схема 3

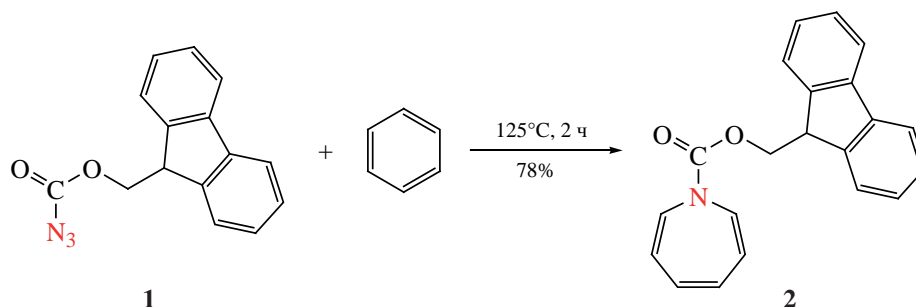
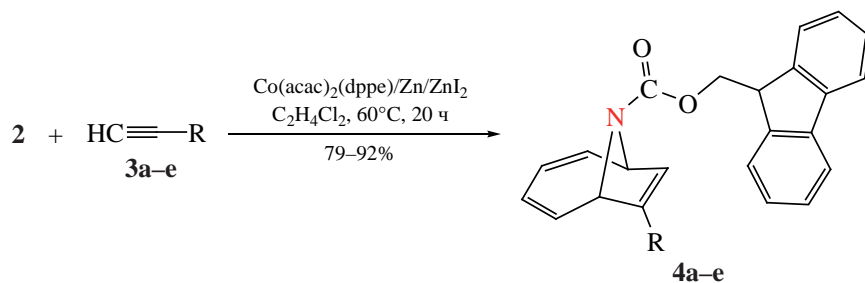


Схема 4



4, R = Bu (a, 92%), (CH₂)₃CN (b, 85%), (CH₂)₄OH (c, 88%), *n*-PPh (d, 79%), 2-phthalimidoethyl (e, 81%).

нии температуры от 50 до 300°C со скоростью 8°C/мин. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ на спектрометре «Bruker Avance-500» (125 МГц для ¹³C и 500 МГц для ¹H), химические сдвиги даны относительно SiMe₄. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе («MaXis Impact», Bruker) с использованием времяпролетного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Реакции каталитического циклоприсоединения проводили в токе сухого аргона. Бензол сушили над металлическим натрием. 1,2-Дихлорэтан перегоняли над P₂O₅. Использовали коммерчески доступные реагенты Acros и Aldrich. 9-Флуоренилметилазидоформиат и Co(acac)₂(dppe) синтезированы по методикам, описанным в литературе [50, 51].

Синтез *N*-карбофлуоренилметоксиазепина.

Раствор 1.33 г (5 ммоль) 9-флуоренилметилазидоформиата в 106 мл сухого бензола нагревали при перемешивании в автоклаве в течение 2 ч при 125°C в условиях автогенного давления. Затем охлажденную реакционную смесь концентрировали с помощью ротационного испарителя RV 10 digital V. Остаток хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем (петролейный эфир → петролейный эфир–этилацетат, 30:1 → 20:1 → 15:1).

***N*-Карбофлуоренилметоксиазепин (2).** Выход 1.23 г (78%). Кристаллическое вещество желтоватого цвета, т.пл. 89–90°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.32 т (1H, CH, *J* 7.4 Гц), 4.49 д (2H, CH₂, *J* 7.4 Гц), 5.66 д (2H, 2CH, *J* 9.0 Гц), 5.96 дд (2H, 2CH, *J* 22.0, 7.2 Гц), 6.18 т (2H, 2CH, *J* 3.0 Гц), 7.35 т (2H, 2CH, *J* 7.5 Гц), 7.45 т (2H, 2CH, *J* 7.5 Гц), 7.63 д (2H, 2CH, *J* 7.5 Гц), 7.81 д (2H, 2CH, *J* 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 47.04, 68.09, 120.07 (3C), 120.22, 125.20

(2C), 127.14 (2C), 127.85 (2C), 129.70, 130.52 (2C), 131.14, 141.34 (2C), 143.70 (2C), 153.29. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: 338.1057 [*M* + Na]⁺. C₂₁H₁₇NO₂Na. [*M* + Na]⁺ 338.1157.

Циклоприсоединение алкинов к *N*-карбофлуоренилметоксиазепину (общая методика).

В сосуд Шленка в атмосфере сухого аргона последовательно загружали 1,2-дихлорэтан (1.5 мл), Co(acac)₂(dppe) (0.066 г, 0.1 ммоль) и порошок металлического цинка (0.020 г, 0.3 ммоль). Смесь перемешивалась при комнатной температуре 2 мин. Затем к смеси последовательно добавили *N*-карбофлуоренилметоксиазепин (0.315 г, 1.0 ммоль), алкин (1.5 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1.5 мл) и сухой ZnI₂ (0.064 г, 0.2 ммоль). После нагревания при 60°C в течение 20 ч реакционную смесь фильтровали через короткий слой оксида алюминия, легкие растворители удаляли под вакуумом. Остаток хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем (петролейный эфир → петролейный эфир–этилацетат, 15:1 → 10:1 → 5:1).

(9*H*-Флуорен-9-ил)метил 7-бутил-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (4a).

Выход 0.365 г (92%). Вязкое вещество бледно-желтого цвета, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OFm. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.90–1.01 м (6H, 2CH₃), 1.30–1.42 м (4H, 2CH₂), 1.44–1.54 м (4H, 2CH₂), 2.14–2.27 м (4H, 2CH₂), 4.22–4.29 м (2H, 2CH), 4.33–4.40 м (2H, CH₂), 4.46–4.52 м (2H, CH₂), 4.76 д (1H, CH, *J* 3.7 Гц), 4.86 д (1H, CH, *J* 4.0 Гц), 4.91 д (1H, CH, *J* 5.1 Гц), 5.03 д (1H, CH, *J* 5.2 Гц), 5.21–5.27 м (2H, 2CH), 5.85–6.02 м (4H, 4CH), 6.17–6.25 м (2H, 2CH), 6.32–6.41 м (2H, 2CH), 7.33–7.39 м (4H, 4CH), 7.41–7.47 м (4H, 4CH), 7.65 дд (4H, 4CH, *J* 13.9, 4.5 Гц), 7.80 дд

(4H, 4CH, J 7.5, 4.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.91, 13.95, 22.38, 22.39, 26.35, 26.42, 30.32 (2C), 47.40, 47.43, 60.35, 60.42, 62.37 (2C), 66.90, 66.96, 115.32, 115.72, 119.93 (4C), 123.70 (2C), 124.75, 124.78, 125.12, 125.16, 125.20 (2C), 127.01 (4C), 127.63 (4C), 137.42, 137.79, 137.98, 138.12 (2C), 138.28, 141.39 (4C), 144.17 (4C), 153.33 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 420.1934 $[M + \text{Na}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Na}$. $[M + \text{Na}]^+$ 420.1939.

(9H-Флуорен-9-ил)метил 7-(3-цианопропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (4b). Выход 0.347 г (85%). Бледно-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 125–126°C, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OFm. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78–1.87 м (4H, 2CH₂), 2.28–2.41 м (8H, 4CH₂), 4.22 к (2H, 2CH, J 6.8 Гц), 4.32–4.38 м (2H, CH₂), 4.43–4.53 м (2H, CH₂), 4.72 д.д (1H, CH, J 5.1, 2.2 Гц), 4.80 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 4.84 д.д (1H, CH, J 5.1, 2.1 Гц), 4.96 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 5.29 с (2H, 2CH), 5.83–5.95 м (3H, 3CH), 5.99 д.д (1H, CH, J 11.0, 7.6 Гц), 6.07–6.13 м (1H, CH), 6.17 д.д (1H, CH, J 11.0, 5.2 Гц), 6.28–6.37 м (2H, 2CH), 7.31–7.37 м (4H, 4CH), 7.43 д.д (4H, 4CH, J 12.8, 7.1 Гц), 7.57–7.63 м (4H, 4CH), 7.79 д.д (4H, 4CH, J 7.3, 4.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.34, 16.37, 24.06 (2C), 25.49, 25.54, 47.32, 47.38, 60.25, 60.33, 62.04, 62.11, 66.90 (2C), 116.87, 117.48, 119.23 (2C), 119.93 (4C), 123.84 (2C), 125.01 (2C), 125.10 (2C), 125.24, 125.27, 127.01 (4C), 127.65 (4C), 134.05, 134.45, 137.32, 137.44, 137.97, 138.12, 141.38 (4C), 144.04 (4C), 153.22 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 431.1750 $[M + \text{Na}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$. $[M + \text{Na}]^+$ 431.1735.

(9H-Флуорен-9-ил)метил 7-(4-гидроксибутил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (4c). Выход 0.363 г (88%). Вязкое вещество бледно-желтого цвета, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OFm. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.57 с (8H, 4CH₂), 2.21 д (4H, 2CH₂, J 5.7 Гц), 3.61–3.69 м (4H, 2CH₂), 4.19–4.26 м (2H, 2CH), 4.33 д.д (1H, CH, J 10.4, 6.7 Гц), 4.46 т.д (1H, CH, J 10.4, 7.0 Гц), 4.72 д (1H, CH, J 3.4 Гц), 4.83 д (1H, CH, J 3.3 Гц), 4.87 д (1H, CH, J 5.0 Гц), 4.98 д (1H, CH, J 5.1 Гц), 5.23 д (2H, 2CH, J 5.6 Гц), 5.81–5.99 м (4H, 4CH), 6.13–6.21 м (4H, 4CH), 6.28–6.37 м (4H, 4CH), 7.30–7.36 м (4H, 4CH), 7.42 т (4H, 4CH, J 7.2 Гц), 7.61 д.д (4H, 4CH, J 11.9, 7.4 Гц), 7.78 д.д

(4H, 4CH, J 7.2, 2.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.35, 24.39, 26.37, 26.46, 32.23 (2C), 47.34, 47.38, 60.32, 60.39, 62.30 (2C), 62.48 (2C), 66.92, 66.97, 115.53, 115.95, 119.92 (4C), 123.71 (2C), 124.83 (2C), 125.07, 125.11, 125.15 (2C), 127.00 (4C), 127.63 (4C), 136.90, 137.27, 137.81, 137.94, 138.01, 138.18, 141.36 (4C), 144.10 (3C), 144.14, 153.33 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 436.1883 $[M + \text{Na}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$. $[M + \text{Na}]^+$ 436.1889.

(9H-Флуорен-9-ил)метил 7-(4-фторфенил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (4d). Выход 0.344 г (79%). Бледно-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 104–105°C, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OFm. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.26 д.т (2H, 2CH, J 19.5, 6.6 Гц), 4.37–4.43 м (2H, 2CH), 4.48–4.55 м (2H, 2CH), 4.91 д.д (1H, CH, J 5.2, 2.6 Гц), 5.03 д.д (1H, CH, J 5.3, 2.5 Гц), 5.42 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 5.58 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 5.83 д.д (2H, 2CH, J 10.0, 2.5 Гц), 5.86–6.00 м (4H, 4CH), 6.17–6.25 м (2H, 2CH), 6.35–6.42 м (2H, 2CH), 7.05 к (4H, 4CH, J 8.6 Гц), 7.31–7.47 м (12H, 12CH), 7.59–7.67 м (4H, 4CH), 7.80 д.д (4H, 4CH, J 7.5, 3.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 47.34, 47.38, 60.79, 60.87, 60.99, 61.05, 66.98, 67.12, 115.24, 115.43, 115.61 (2C), 115.78 (2C), 119.93 (4C), 124.31 (2C), 125.03, 125.14 (5C), 127.03 (4C), 127.66 (4C), 128.45 (2C), 128.52 (2C), 133.93, 134.37, 136.80, 137.00, 138.22, 138.39, 141.40 (4C), 144.05 (4C), 153.32 (2C), 162.31 (2C, J 247.0 Гц). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 458.1524 $[M + \text{Na}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{FNO}_2\text{Na}$. $[M + \text{Na}]^+$ 458.1532.

(9H-Флуорен-9-ил)метил 7-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (4e). Выход 0.416 г (81%). Вязкое вещество бледно-желтого цвета, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OFm. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.56–2.71 м (4H, 2CH₂), 3.75–3.94 м (4H, 2CH₂), 4.17–4.25 м (2H, 2CH), 4.29–4.37 м (2H, CH₂), 4.39–4.45 м (2H, CH₂), 4.71 д (1H, CH, J 3.8 Гц), 4.81 д (1H, CH, J 4.5 Гц), 4.97 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 5.03 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 5.36 с (2H, 2CH), 5.69–5.86 м (4H, 4CH), 6.09–6.20 м (2H, 2CH), 6.26–6.33 м (2H, 2CH), 7.27–7.37 м (4H, 4CH), 7.38–7.44 м (4H, 4CH), 7.55–7.65 м (4H, 4CH), 7.69–7.80 м (8H, 8CH), 7.84 т.д (4H, 4CH, J 5.7, 3.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.30, 25.37, 36.35, 36.42, 47.31, 47.35, 60.37,

60.45, 62.07, 62.25, 66.85, 67.05, 117.15, 117.33, 119.90 (4C), 123.23 (2C), 123.24 (2C), 123.77 (2C), 125.05, 125.12, 125.20 (2C), 125.24, 125.29, 126.97 (2C), 127.03 (2C), 127.61 (4C), 132.02 (4C), 132.14, 132.49, 133.99 (2C), 134.02 (2C), 137.37, 137.48, 137.73, 137.94, 141.34 (4C), 144.06 (2C), 144.14 (2C), 153.17, 153.28, 168.12 (2C), 168.15 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 537.1781 $[M + Na]^+$. $C_{33}H_{26}N_2O_4Na$. $[M + Na]^+$ 537.1790.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлен синтез *N*-карбофлуоренилметоксиазепина и изучены его реакции $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения с терминальными алкинами под действием трехкомпонентной каталитической системы $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$ с получением флуоренил-замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (79–92%). Синтезированные мостиковые азабициклические соединения могут быть использованы в качестве ключевых прекурсоров в направленном поиске и разработке новых лекарственных соединений и других практически значимых соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, Отделение – Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания (FMRS-2022-0075).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кадикова Гульнара Назифовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1020-7606>

Дьяконов Владимир Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7787-5054>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anastassiou A.G., Cellura R.P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3126–3129. doi 10.1021/jo00985a019
- Barluenga J., Pérez-Prieto J., Bayón A.M., Asensio G. *Tetrahedron*. **1984**, *40*, 1199–1204. doi 10.1016/S0040-4020(01)99327-5
- Ferguson J.R., Lumbard K.W., Scheinmann F., Stachulski A.V., Stjernlöf P., Sundell S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8867–8870. doi 10.1016/0040-4039(95)01842-6
- Gohlke H., Gundisch D., Schwarz S., Seitz G., Tilotta M.C., Wegge T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1064–1072. doi 10.1021/jm010936y
- Brenneman J.B., Martin S.F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1329–1331. doi 10.1021/ol049631e
- Hemming K., Gorman P.A.O., Page M.I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 425–428. doi 10.1016/j.tetlet.2005.11.081
- Mansell H.L. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 6025–6061. doi 10.1016/0040-4020(95)01076-9
- Devlin J.P., Edwards O.E., Gorham P.R., Hunter N.R., Pike R.K., Stavric B. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1367–1371. doi 10.1139/v77-189
- Parsons P.J., Camp N.P., Edwards N., Sumoreeah L.R. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 309–315. doi 10.1016/S0040-4020(99)00909-6
- Hjelmgaard T., Søjtofte I., Tanner D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5688–5697. doi 10.1021/jo0506682
- Takada N., Iwatsuki M., Suenaga K., Uemura D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6425–6428. doi 10.1016/S0040-4039(00)00931-X
- Kigoshi H., Hayashi N., Uemura D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7469–7471. doi 10.1016/S0040-4039(01)01583-0
- Malpass J.R., Hemmings D.A., Wallis A.L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3911–3914. doi 10.1016/0040-4039(96)00687-9
- Malpass J.R., Hemmings D.A., Wallis A.L., Fletcher S.R., Patel S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**, 1044–1050. doi 10.1039/B010178H
- Kanne D.B., Ashworth D.J., Cheng M.T., Mutter L.C., Abood L.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7864–7865. doi 10.1021/ja00284a078
- Sharples C.G.V., Karig G., Simpson G.L., Spencer J.A., Wright E., Millar N.S., Wonnacott S., Gallagher T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3235–3245. doi 10.1021/jm020814l
- Wright E., Gallagher T., Sharples C.G.V., Wonnacott S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2867–2870. doi 10.1016/S0960-894X(97)10090-7
- Sutherland A., Gallagher T., Sharples C.G.V., Wonnacott S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2475–2478. doi 10.1021/jo026698b
- Sharples C.G.V., Kaiser S., Soliakov L., Marks M.J., Collins A.C., Washburn M., Wright E., Spencer J.A.,

- Gallagher T., Whiteaker P., Wonnacott S. *J. Neurosci.* **2000**, *20*, 2783–2791. doi 10.1523/JNEUROSCI.20-08-02783.2000
20. Gundisch D., Kampchen T., Schwarz S., Seitz G., Siegl J., Wegge T. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1–9. doi 10.1016/S0968-0896(01)00258-9
21. Karig G., Large J.M., Sharples C.G.V., Sutherland A., Gallagher T., Wonnacott S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2825–2828. doi 10.1016/S0960-894X(03)00594-8
22. Wonnacott S., Gallagher T. *Mar. Drugs.* **2006**, *4*, 228–254. doi 10.3390/md403228
23. Gohlke H., Schwarz S., Gündisch D., Tilotta M.C., Weber A., Wegge T., Seitz G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2031–2048. doi 10.1021/jm020859m
24. Sardina F.J., Howard M.H., Koskinen A.M.P., Rapoport H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4654–4660. doi 10.1021/jo00280a037
25. Дьяконов В.А., Кадикова Г.Н., Джемилев У.М. *Усп. хим.* **2018**, *87*, 797–820. [D'yakonov V.A., Kadikova G.N., Dzhemilev U.M. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 797–820.] doi 10.1070/rcr4793
26. Rigby J.H., Ateeq H.S., Krueger A.C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5873–5876. doi 10.1016/S0040-4039(00)61076-6
27. Rigby J.H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 579–585. doi 10.1021/ar00035a003
28. Rigby J.H., Ateeq H.S., Charles N.R., Cuisiat S.V., Ferguson M.D., Henshilwood J.A., Krueger A.C., Ogbu C.O., Short K.M., Heeg M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1382–1396. doi 10.1021/ja00057a023
29. Rigby J.H., Ateeq H.S., Choler N.R., Henshilwood J.A., Short K.M., Sugathapala P.M. *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 5495–5506. doi 10.1016/S0040-4020(01)87265-3
30. Rigby J.H., Pigge F.C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7392–7393. doi 10.1021/jo00128a007
31. Chaffee K., Huo P., Sheridan J.B., Barbieri A., Aistars A., Lalancette R.A., Ostrander R.L., Rheingold A.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1900–1907. doi 10.1021/ja00112a005
32. Morkan I.A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *651*, 132–136. doi 10.1016/S0022-328X(02)01369-4
33. Rigby J.H., Kondratenko M.A., Fiedler C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3917–3919. doi 10.1021/ol0002931
34. D'yakonov V.A., Kadikova G.N., Nasretdinov R.N., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *5*, 623–626. doi 10.1002/ejoc.201901837
35. Kadikova G.N., D'yakonov V.A., Nasretdinov R.N., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron.* **2020**, *76*, 130996. doi 10.1016/j.tet.2020.130996
36. Kadikova G.N., D'yakonov V.A., Nasretdinov R.N., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 318–319. doi 10.1016/j.mencom.2020.05.019
37. Kadikova G.N., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *Molecules.* **2021**, *26*, 2932. doi 10.3390/molecules26102932
38. Kadikova G.N., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *ACS Omega.* **2021**, *6*, 21755–21763. doi 10.1021/acsomega.1c03321
39. Shima H., Kuniyasu T., Sugie S., Tanaka T., Mori H., Takahashi M., Muto Y. *Jpn. J. Cancer Res. Gann.* **1986**, *77*, 351–355. doi 10.20772/cancersci1985.77.4_351
40. Mukherjee A., Dutta S., Chashoo G., Bhagat M., Saxena A.K., Sanyal U. *Oncol. Res.* **2009**, *17*, 387–396. doi 10.3727/096504009788912516
41. Pan H.L., Fletcher T.L. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 957–959. doi 10.1021/jm00317a050
42. Pan H.L., Fletcher T.L. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 31–38. doi 10.1021/jm00331a008
43. Dimmock J.R., Smith P.J., Tsui S.K. *J. Pharm. Sci.* **1979**, *68*, 866–871. doi 10.1002/jps.2600680721
44. Dyakonov V.A., Kadikova G.N., Nasretdinov R.N., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1839–1841. doi 10.1016/j.tetlet.2017.03.084
45. Dyakonov V.A., Kadikova G.N., Dzhemileva L.U., Gazizullina G.F., Ramazanov I.R., Dzhemilev U.M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 471–480. doi 10.1021/acs.joc.6b02540
46. D'yakonov V.A., Kadikova G.N., Nasretdinov R.N., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9058–9066. doi 10.1021/acs.joc.9b00996
47. Kadikova G.N., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 31440–31449. doi 10.1021/acsomega.0c05072
48. Achard M., Tenaglia A., Buono G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2353–2356. doi 10.1021/ol050618j
49. Achard M., Mosrin M., Tenaglia A., Buono G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2907–2910. doi 10.1021/jo052630v
50. Carpino L.A., Han G.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5748–5749. doi 10.1021/ja00722a043
51. Cotton F.A., Faut O.D., Goodgame M.L., Holm R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1780–1785. doi 10.1021/ja01469a002

Synthesis of New Fluorene-containing 9-Azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes [6 π +2 π]-Cycloaddition of Alkynes to *N*-Carbofluorenylmethoxyazepine

G. N. Kadikova^{a, *} and V. A. D'yakonov^b

^a *Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia*

^b *N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Leninsky Prospekt, 47, Moscow, 119991 Russia*

**e-mail: Kad.Gulnara@gmail.com*

Received June 28, 2022; revised July 10, 2022; accepted July 12, 2022

Catalytic [6 π +2 π]-cycloaddition of terminal alkynes to *N*-carbofluorenylmethoxyazepine under the action of a three-component catalytic system Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ was performed for the first time to obtain previously undescribed and promising 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes (in 79–92% yields) containing a fluorene substituent.

Keywords: cycloaddition, *N*-carbofluorenylmethoxyazepine, alkynes, 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes, cobalt(II) acetylacetonate

УДК 547.314 + 547.38 + 547.36

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ 1-(БЕНЗИЛОКСИ)ПРОПАН-2-ОНА АРОМАТИЧЕСКИМ C_{sp} -ЭТИЛЗАМЕЩЕННЫМ ПРОПАРГИЛОВЫМ АМИНОЭФИРОМ

© 2023 г. Г. М. Талыбов*

Азербайджанский технический университет, Азербайджан, AZ 1073 Баку, просп. Г. Джавида, 25

*e-mail: gtalibov61@gmail.com

Поступила в редакцию 09.03.2022 г.

После доработки 21.05.2022 г.

Принята к публикации 22.05.2022 г.

Энантиоселективное аминометилирование 1-(бензилокси)пропан-2-она пропаргиловым аминоэфиром ароматического ряда в присутствии хирального катализатора – псевдоэфедрина – приводит к образованию смеси *син,анти*-продуктов аминометилирования по Манниху с выходами 57–63% и высокой степенью оптической чистоты.

Ключевые слова: энантиоселективное аминометилирование, 1-(бензилокси)пропан-2-он, ароматический пропаргиловый аминоэфир

DOI: 10.31857/S0514749223060113, **EDN:** FBQPZD

Реакция Манниха – удобный метод введения аминоалкильного заместителя в молекулу, имеющую в своем составе активный атом водорода. Многие основания Манниха обладают рядом полезных фармакологических свойств, например, противомикробной, цитотоксической, противоопухолевой, анальгетической активностью и др. [1, 2]. Каталитическая асимметрическая реакция Манниха – один из наиболее удобных методов построения хиральных азотсодержащих молекул. Пропаргил содержащие хиральные органические соединения могут выступать в качестве синтонов для направленного синтеза многих природных азотсодержащих соединений, а также оптически активных лекарственных препаратов [3–7].

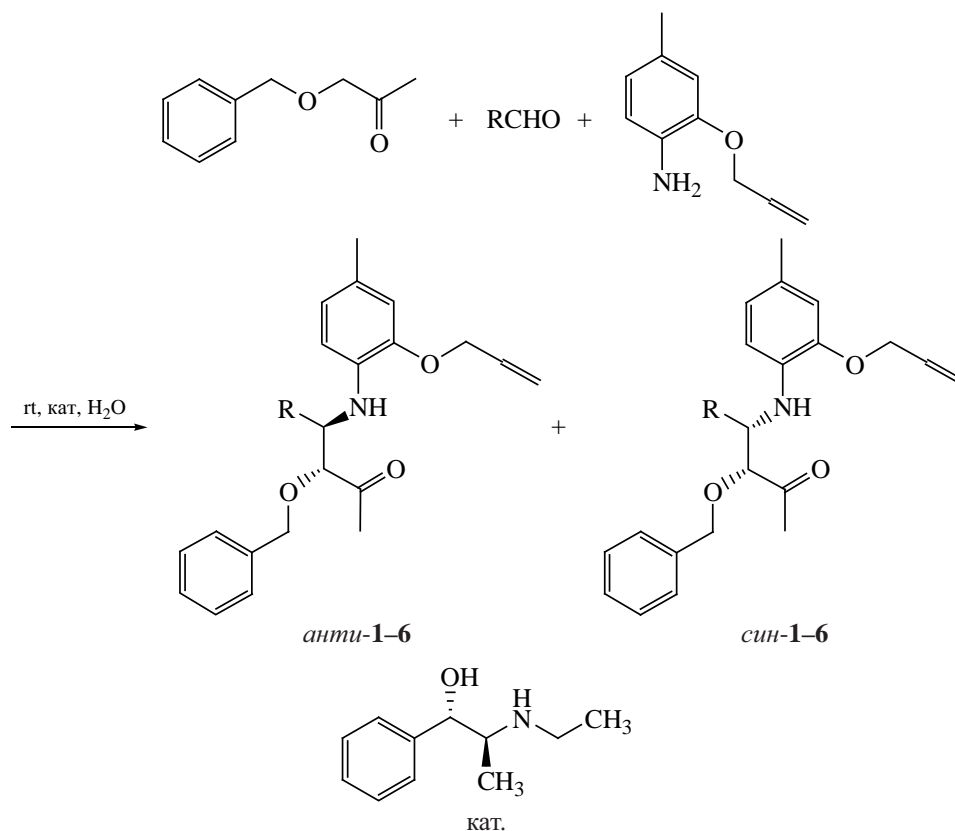
Продукты трехкомпонентного превращения Манниха играют важную роль в современной фармацевтической промышленности и используются при разработке асимметричных методов синтеза

лекарственных препаратов в экологически чистых условиях. В настоящей работе изучена энантиоселективная трехкомпонентная реакция карбонильного соединения, амина и алкина как простого метода синтеза хиральных пропаргиламинов.

Осуществлен синтез *анти*-селективных продуктов Манниха **1–6** энантиоселективным каталитическим аминометилированием 1-(бензилокси)пропан-2-она **1**, ароматического C_{sp} -этилзамещенного пропаргилового аминоэфира **2** и серии алифатических альдегидов **3** в присутствии псевдоэфедрина в водной среде.

Согласно данным спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C , реакция протекает региоселективно по отношению к исходной молекуле 1-(бензилокси)пропан-2-она **1**. Соотношение *син,анти*-продуктов Манниха **1–6** (схема 1) определяли интегрированием соответствующих сигналов в спектрах ЯМР

Схема 1



R = *i*-C₃H₇ (1), *i*-C₄H₉ (2), циклогексил (3), *n*-C₃H₇ (4), *n*-C₄H₉ (5), *n*-C₆H₁₃ (6).

¹H. Для всех полученных соединений **1–6** сигналы вицинальных протонов располагаются при 3.77–3.79 и 3.81–3.83 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия КССВ 16.2 Гц, что свидетельствует об *анти*-изомерии amino- и оксигрупп.

Диастереомерная чистота (*de*) определяли с помощью хирально-фазового анализа методом ВЭЖХ.

Все синтезированные соединения **1–6** представляют собой прозрачные жидкости темно-желтого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде. Состав и структура соединений **1–6** подтверждены данными ИК и ЯМР спектроскопии.

Соединения 1–6 (общая методика). Смесь алифатического альдегида (0.1 ммоль), *o*-бензилгидроксиацетона (48 мл, 0.3 ммоль), 3-[(2-пентин-1-ил)окси]анилина (17.5 мг, 0.1 ммоль) и псевдоэфедрина (1.5 мг, 0.01 ммоль) в 18 мл H₂O перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, экстрагировали в 30 мл

AcOEt и сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали методом колоночной хроматографии. Элюент – гексан–AcOEt, 8:1 и 4:1. Выход целевого продукта 38 мг (90%). Светло-желтое масло.

ВЭЖХ-МС анализ соединений **1–6** проведен на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SPD-10A UVVis (254 нм) и Sedex 75 ELSD, совмещенном с масс-спектрометром PE SCIEX API 150EX. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах марки Silufol UV-254, элюент – Me₂CO–гексан, 1:1.

(3*S*,4*S*)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фениламино]-3-(бензилокси)-5-метилгексан-2-он (1). Выход 58%, диастереомерная чистота 92%, *анти*-/*син*-изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.93–1.12 м (6H, 2CH₃), 1.95–2.03 м (1H, CH), 2.12 с (3H, CH₃), 1.25 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 3.56 уш.с (1H, NH), 3.78 д (1H, CH₂, *J* 16.2 Гц), 3.82 д (1H, CH₂, *J* 16.2 Гц), 3.89

д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.06 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.34 д (1H, J 11.8 Гц), 4.59 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.31–7.36 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 16.51, 19.43, 20.62, 25.81, 28.45, 29.32, 56.12 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 61.46, 73.35, 74.21 ($\equiv\text{C}$), 80.03 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 86.13, 114.37, 114.96, 127.94, 128.03, 128.42, 136.23, 140.72, 152.22, 211.12. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фенил-амино]-3-(бензилокси)-5-метилгептан-2-он (2). Выход 57%, диастереомерная чистота 92%, *анти-/син-*изомеры, 5:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.81–1.12 м (6H, 2CH_3), 1.46–1.62 м (3H, CH_3), 2.17 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.78 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.82 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.91 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.1 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.1 Гц), 4.09 уш.с (1H, NH), 4.33 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.61 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.25–7.38 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 21.29, 22.71, 24.72, 27.31, 28.45, 39.41, 55.07, 56.34 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 73.81, 75.23 ($\equiv\text{C}$), 80.44 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.84, 115.18, 115.46, 127.85, 128.24, 128.58, 137.51, 140.92, 152.51, 211.12. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фенил-амино]-3-(бензилокси)-4-циклогексилбутан-2-он (3). Выход 63%, диастереомерная чистота 92%, *анти-/син-*изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.01–1.27 м (5H, 2CH_2 , CH), 1.51–1.70 м (6H, 2CH_3), 2.11 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.58 д (1H, J 16.3 Гц), 3.62 уш.с (1H, NH), 3.83 д (1H, CH, J 16.3 Гц), 3.92 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.04 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.34 д (1H, CH, J 11.9 Гц), 4.61 д (1H, CH, J 11.9 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.26–7.39 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 26.12, 26.21, 26.46, 27.11, 27.6, 28.45, 30.32, 31.03, 40.06, 41.52, 56.21 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 60.91, 75.34 ($\equiv\text{C}$), 79.13 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.63, 114.04, 114.81, 128.13, 128.19, 128.41, 137.22, 141.73, 152.24, 211.03. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 434 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фенил-амино]-3-(бензилокси)гептан-2-он (4). Выход 59%, диастереомерная чистота 89%, *анти-/син-*изомеры, 5:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85–0.92 м (3H, CH_3), 1.10–1.60 м (4H, 2CH_2), 2.19 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.61 уш.с (1H, NH), 3.78 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.82 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.87 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.32 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.61 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.26–7.37 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 13.78, 19.2, 27.06, 28.45, 32.55, 56.23 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 56.41, 73.73, 74.01 ($\equiv\text{C}$), 80.23 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.74, 113.83, 114.82, 127.86, 128.13, 128.43, 137.14, 141.24, 152.43, 211.31. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фенил-амино]-3-(бензилокси)октан-2-он (5). Выход 61%, диастереомерная чистота 93%, *анти-/син-*изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.82–0.94 м (3H, CH_3), 1.26–1.54 м (6H, 2CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.20 с (3H, CH_3), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.68 уш.с (1H, NH), 3.78 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.82 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.88 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.32 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.62 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.31–7.36 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 13.88, 22.51, 25.29, 27.51, 28.45, 30.22, 56.34 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 57.21, 73.47, 75.02 ($\equiv\text{C}$), 79.08 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.71, 114.83, 115.34, 127.78, 128.32, 128.43, 137.44, 141.34, 152.44, 211.23. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фенил-амино]-3-(бензилокси)декан-2-он (6). Выход 58%, диастереомерная чистота 90%, *анти-/син-*изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.88–0.93 м (3H, CH_3), 1.27–1.68 м (10H, 5CH_2), 2.23 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.68 уш.с (1H, NH), 3.75 д (1H, CH_2 , J 16.2 Гц), 3.84 д (1H, CH_2 , J 16.2 Гц), 3.88 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.35 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.65 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18

м (1H, C_{аром}H), 7.29–7.40 м (5H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 13.34, 13.94, 22.43, 26.02, 27.11, 28.45, 29.02, 30.44, 31.65, 56.01 (≡CCH₂O), 57.21, 73.72, 74.01 (≡C), 79.01 (≡CCH₂O), 84.74, 114.85, 115.06, 127.86, 128.17, 128.42, 137.13, 141.23, 152.13, 212.04. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 436 (100) [*M* + H]⁺. C₂₈H₃₇NO₃.

ИК спектры соединений в тонком слое сняты на приборе Specord 75 IR. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C веществ в CDCl₃ записаны на приборе Bruker SF-300 [300.13 (¹H), 75 (¹³C) МГц] (Германия), внутренний стандарт-ГМДС. Элементный состав образцов определяли на элементном анализаторе Karlo Erba 1106 (США).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энантиселективное аминометилирование 1-(бензилокси)пропан-2-она пропаргиловым аминоэфиром ароматического ряда в присутствии хирального катализатора – псевдоэфедрина – приводит к образованию смеси *син,анти*-продуктов аминометилирования по Манниху с выходами 57–63% и высокой степенью оптической чистоты. Изучена энантиселективная трехкомпонентная реакция карбонильного соединения, амина и алкина как простого метода синтеза хиральных пропаргиламинов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knez D., Coletti N., Iacovino L.G., Sova M., Pišlar A., Konc J., Lešnik S., Higgs J., Kamecki F., Mangialavori I., Dolšak A., Žakelj S., Trontelj J., Kos J., Binda C., Marder M., Gobec S. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 1361–1387. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b0188
2. Jia P., Hu L., Shang Q., Wang R., Zhang M., Zhou Y. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 6665–6673. doi 10.1021/acssuschemeng.7b00900
3. Lindström U.M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751–2772. doi 10.1021/cr010122p
4. Alagiri K., Furutachi M., Yamatsugu K., Kumagai N., Watanabe T., Shibasaki M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4019. doi 10.1021/jo400360j
5. Shao Z., Pu X., Li X., Fan B., Chan. A.S.C. *Tetrahedron Asymmetry.* **2009**, *20*, 225–229. doi 10.1016/j.tetasy.2009.01.006
6. Cozzi P.G., Hilgraf R., Zimmermann N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095–4105. doi 10.1002/ejoc.200400246
7. Ramirez M., Vece V., Hanessian S., Houk K.N. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17955–1796. doi 10.1021/acs.joc.1c02296

Enantioselective Aminomethylation of 1-(Benzyloxy)propan-2-one with an Aromatic C-Ethyl Substituted Propargyl Amine Ether

G. M. Talybov*

Azerbaijan Technical University, prosp. G. Javida, 25, Baku, 1073 Azerbaijan

*e-mail: gtalibov61@gmail.com

Received March 9, 2022; revised May 21, 2022; accepted May 22, 2022

Enantioselective aminomethylation of 1-(benzyloxy)propan-2-one with an aromatic propargyl amino ether in the presence of a chiral pseudoephedrine catalyst in an aqueous medium gave *anti/syn* products with high yields and optical purity.

Keywords: enantioselective aminomethylation, 1-(benzyloxy)propan-2-one, aromatic propargyl aminether

УДК 547-31/-39

СИНЕРГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТАЛЕЙ В ТОПЛИВНЫХ КОМПОЗИЦИЯХ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТАХ

© 2023 г. В. Б. Вольева*, М. Н. Овсянникова, Т. В. Похолок, А. В. Рыжакова

ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4

*e-mail: violetta.voleva@gmail.com

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.

После доработки 10.07.2022 г.

Принята к публикации 11.07.2022 г.

Синергический эффект циклических кеталей в композициях с низшими спиртами впервые обнаружен при исследовании октанповышающего действия добавок кеталей к спиртосодержащим бензинам. Использование модельных реакций окисления кеталей и их структурных аналогов – бенздиоксоланов – в протонодонорных средах позволило связать механизм синергического эффекта с образованием комплексов кеталь-спирт со свойствами поверхностно-активных веществ, формирующих вокруг себя гидратированные надмолекулярные структуры. Внутри них более эффективно, чем в объемной среде, происходит деактивация горячих топливных радикалов с переводом с взрывного режима горения в стационарный. Подобный структурирующий эффект имеет общее значение для функционирования кеталей в гидрофобно-гидрофильных средах, в том числе в живых биологических системах. Такой вывод подтверждает исследование активности циклических кеталей в составе антибактериальных агентов в композициях со спиртами и с карбоновыми кислотами.

Ключевые слова: синергический эффект, циклические кетали, спирты, карбоновые кислоты, антибактериальная активность, молекулярные комплексы, поверхностно-активные вещества, гидрофобно-гидрофильные системы

DOI: 10.31857/S0514749223060125, **EDN:** FBVJWR

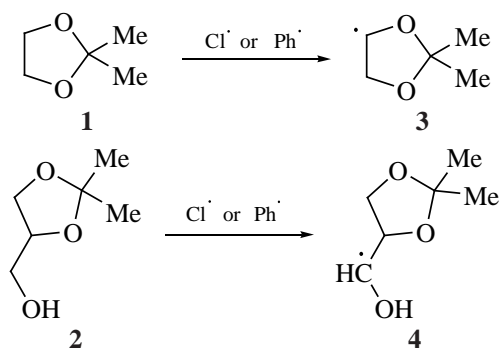
Циклические кетали (ЦК) – продукты конденсации вицинальных диолов с низшими карбонильными соединениями, включая хорошо известный золькеталь (2,2-диметил-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан), постоянно привлекают внимание в связи с расширяющимися возможностями их практического применения.

ЦК нетоксичны, экономически доступны, совместимы как с гидрофильными, так и с гидрофобными средами, от лекарственных форм [1] до топливных композиций [2]. В спиртосодержащих бензинах ЦК улучшают октановые характеристики, стабилизируют фазовое состояние склонного к обводнению топлива.

При исследовании механизма антидетонантного действия ЦК обнаружено, что они обладают антирадикальной активностью. В модельных реакциях ЦК **1**, **2** с радикалами Cl^{\cdot} и Ph^{\cdot} методом ЭПР зарегистрировано образование радикальных частиц, спектральные параметры которых соответствуют углерод-центрированным радикалам **3**, **4**, что согласуется с антидетонантной активностью ЦК (схема 1) [3].

Наибольший октанповышающий эффект достигается при использовании ЦК в паре с низшими спиртами, главным образом, с этанолом. При участии спирта как протонодонора происходит образование комплексов с акцептированием прото-

Схема 1



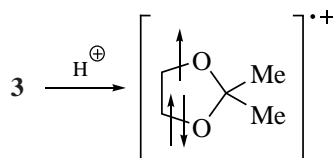
на гидроксильной группы дикислородным циклом ЦК. Окисление протонированных ЦК приводит к более стабильным циклическим катион-радикалам (схема 2).

Идентифицировать такие частицы оказалось возможным с привлечением структурных аналогов ЦК, 3,6-ди-*трет*-бутил-бенздиоксоланов, при окислении которых в протонной среде генерируются достаточно стабильные для ЭПР-регистрации катион-радикалы [4].

Молекулярные комплексы, образующиеся при взаимодействии ЦК с органическими протонодонорами, обладают свойствами ПАВ, способных к формированию гидратированных надмолекулярных структур. Внутри таких структур процессы развиваются иначе, чем в объемной среде. Этим, по-видимому, объясняется синергизм пары ЦК-спирт, наблюдаемый в спиртосодержащих бензинах [2].

Синергический эффект может иметь общее значение для функционирования ЦК в гидрофобно-гидрофильных средах, в том числе, в живых биологических системах. Такое предположение подтверждено на биологической модели при сравнительном исследовании антибактериальной активности (АБА) композиций ЦК с органическими протонодонорами – алифатическими спиртами и карбоновыми кислотами, и АБА индивидуальных спиртов и кислот.

Схема 2



Алифатические спирты обладают свойствами ПАВ с поплавковой структурой – гидрофобным алкильным поплавком и гидрофильным якорем – ОН-группой. Такая структура – один из эффекторов АБА [5], позволяющих прогнозировать для спиртов высокую вероятность АБА, уровень которой должен зависеть от гидрофобно-гидрофильного баланса. Это подтверждено экспериментально.

В качестве характеристики АБА использована площадь стерильной зоны, образующейся на засеянном микроорганизмами питательном агаровом газоне при дозированном нанесении на него испытуемого агента по стандартной методике [6]. В ряду протестированных спиртов неактивными оказались третичные спирты – *трет*-бутиловый и *трет*-амиловый – и неожиданным образом – безводный этанол, что, по-видимому, указывает на важную роль гидратированных структур в поведении органических протонодоноров в биологических средах. В табл. 1 сопоставлены данные АБА для индивидуальных спиртов и их эквимольных композиций с золькеталем. Следует отметить, что золькеталь не обладает собственной АБА, что показано ранее [7].

Во всех случаях наблюдается значительный рост АБА в композициях, а для неактивных третичных спиртов можно констатировать появление АБА с участием ЦК. Увеличение АБА превышает аддитивную величину от АБА компонентов пары спирт-кеталь, что свидетельствует о синергическом эффекте.

Появление АБА индивидуально неактивных соединений, инициированное действием ЦК, представляет особый интерес. В ряду карбоновых кислот таким примером является появление АБА

Таблица 1. Антибактериальная активность спиртов и их композиций с золькеталем

Спирт	Площадь стерильной зоны, мм ²	
	индивидуальный спирт	спирт + золькеталь
C ₂ H ₅ OH, 96%, ректиф.	15	201
C ₂ H ₅ OH, сухой	0	133
MeCH ₂ CH ₂ OH	110	200
MeCH(OH)CH ₂ OH	154	252
Me(CH ₂) ₂ CH ₂ OH	314	380
Me ₂ CHCH ₂ OH	153	314
Me ₃ COH	0	200
MeCH ₂ CMe ₂ OH	0	176
Me(CH ₂) ₆ CH ₂ OH	314	630
Me(CH ₂) ₈ CH ₂ OH	300	532
(CH ₂) ₅ CHOH	228	530

в комплексе ЦК со стеариновой кислотой, которая индивидуально неактивна вследствие гидрофобно-гидрофильного дисбаланса с превалированием гидрофобности длинноцепочечного алкильного фрагмента C₁₇H₃₅. Кеталь в паре со стеариновой кислотой изменяет баланс, обеспечивая появление АБА.

Таким образом, использование ЦК в создании лекарственных форм [1] помимо транспортных

функций, биосовместимости может дополнительно вносить ранее не исследованный эффект АБА. Об этом свидетельствует АБА пары золькеталь с β-(4-гидрокси-3,5-ди-*т*-бутил)фенилпропионовой кислотой, известной как Фенозан-кислота (ФК) популярным фенольным антиоксидантом биомедицинского назначения. Собственно ФК не обладает АБА. На ее основе создан ряд гибридных соединений со структурой поплавок – кватерни-

Таблица 2. Антибактериальная активность кислот и их композиций с золькеталем

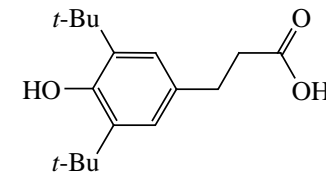
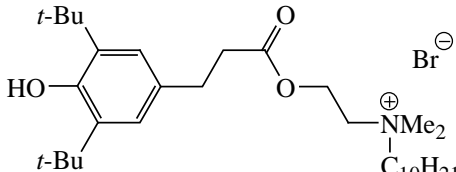
Антибактериальный агент	Площадь стерильной зоны, мм ²
Стеариновая кислота, C ₁₇ H ₃₅ COOH	0
Стеариновая кислота + золькеталь	79
Фенозан-кислота, 	0
ИХФАН-10, 	88
Фенозан-кислота + золькеталь	80

Таблица 3. Антибактериальная активность аминокусусной и иминодиуксусной кислот и их композиций с золькеталем

Антибактериальный агент	Площадь стерильной зоны, мм ²	
	индивидуальная кислота	кислота + золькеталь
H ₂ NCH ₂ COOH	4	78
HOCH ₂ NHCH ₂ COOH	64	114

Таблица 4. Антибактериальная активность гликолей и их композиций с золькеталем

Антибактериальный агент	Площадь стерильной зоны, мм ²	
	индивидуальный гликоль	гликоль + золькеталь
Этиленгликоль	52	154
Тетраэтиленгликоль	154	380
Пентаэтиленгликоль	0	115

зованные холиновые эфиры (ИХФАНЫ) [8]. Для них известны различные лекарственные функции, в том числе зарегистрирована АБА, детально исследованная на клеточном уровне методом электронной микроскопии [9]. Близкий к этим соединениям уровень АБА достигнут более простым альтернативным способом – использованием ФК в паре с золькеталем (табл. 2).

Помимо поплавоквых соединений АБА обладают спирты и кислоты с хелатообразующими функциями. Однако действие этого эффектора активности ограничивают сильные внутримолекулярные взаимодействия. Так, индивидуальная аминокусусная кислота неактивна вследствие внутримолекулярного образования цвиттер-иона (табл. 3). В паре с ЦК кислотный протон конкурентно акцептируется дикислородным циклом, вызывая появление АБА.

Аналогичный стимулирующий АБА эффект наблюдается в ряду гликолей, в том числе олигомерных ПЭГ, способных к образованию сложных многолигандных комплексов (табл. 4).

В работе использованы коммерчески доступные соединения ACROS organics. В качестве тест-организма была использована культура *Staphylococcus albus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибактериальная активность циклических кеталей в композициях со спиртами и карбоновы-

ми кислотами значительно превышает суммарную активность индивидуальных компонентов композиций. Синергический эффект комплексов кеталей с органическими протонодонорами получил экспериментальное подтверждение на биологической модели. Анализ совокупности полученных результатов свидетельствует в пользу единого механизма синергического действия кеталей в гидрофобно-гидрофильных системах.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вольева Виолетта Борисовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7034-7486>

Овсянникова Маргарита Николаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6263-4031>

Похолок Татьяна Васильевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1654-9607>

Рыжакова Анастасия Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5063-0065>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fraatz K., Mertin D., Neep I. Пат. 1608335 (2007). EP.
2. Варфоломеев С.Д., Никифоров Г.А., Вольева В.Б., Макаров Г.Г. Трусев Л.И. Пат. 2365617 (2009). РФ.
3. Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В., Похолок Т.В., Давыдов Е.Я. *ЖОрХ*. 2013, 49, 458–461. [Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S.,

- Komissarova N.L., Malkova A.V., Pokholok T.V., Davydov E.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 446–449. doi 10.1134/S1070428013030226
4. Варфоломеев С.Д., Вольева В.Б., Комиссарова Н.Л., Курковская Л.Н., Малкова А.В., Овсянникова М.Н., Гумеров Ф.М., Усманов Р.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, *68*, 717–724. [Varfolomeev S.D., Vol'eva V.B., Komissarova N.L., Kurkovskaya L.N., Malkova A.V., Ovsyannikova M.N., Gumerov F.M., Usmanov R.A. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 717–724.] doi 10.1007/s11172-019-2478-3
5. Вольева В.Б., Овсянникова М.Н., Комиссарова Н.Л., Рыжакова А.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 188–193. [Vol'eva V.B., Ovsyannikova M.N., Ryzhakova A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 160–164.] doi 10.31857/S051474922102004X
6. Вольева В.Б., Овсянникова М.Н., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, *50*, 29–32. [Vol'eva V.B., Ovsyannikova M.N., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Malkova A.V. *Pharm. Chem. J.* **2016**, *50*, 306–309.] doi 10.30906/0023-1134-2016-50-5-29-32
7. Овсянникова М.Н., Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В., Курковская Л.Н. *Хим.-фарм. ж.* **2013**, *47*, 18–21. [Ovsyannikova M.N., Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Malkova A.V., Kurkovskaya L.N. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 142–145.] doi 10.1007/s11094-013-0913-6
8. Vol'eva V.B., Komissarova N.L., Ovsyannikova M.N., Domnina N.S., Malkova A.V. *Antioxidants in Systems of Varying Complexity Chemical, Biochemical, and Biological Aspects*. Eds. L.N. Shishkina, A.N. Goloshchapov, L.I. Weisfeld. Toronto: Apple Academic Press Inc. **2020**, 3–40.
9. Константинова Н.Д., Диденко Л.В., Шустрова Н.М., Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л. *Сборник тезисов «XX Российской Конференции по электронной микроскопии»*. Черногловка. **2004**, 236.

Synergistic Effects of Cyclic Ketals in Fuel Compositions and Antibacterial Agents

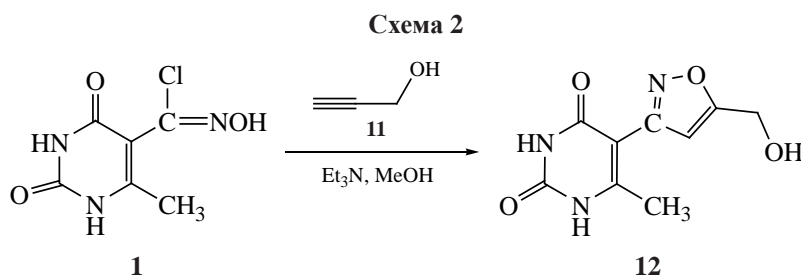
V. B. Vol'eva*, M. N. Ovsyannikova, T. V. Pokholok, and A. V. Ryzhakova

*N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia
e-mail: violetta.voleva@gmail.com

Received June 30, 2022; revised July 10, 2022; accepted July 11, 2022

The synergistic effect of cyclic ketals in compositions with lower alcohols was first discovered in the study of the octane-raising effect of ketals additives to alcohol-containing gasolines. The use of model oxidation reactions of ketals and their structural analogs, benzdioxolanes, in proton-donor media made it possible to associate the mechanism of the synergistic effect with the formation of ketal-alcohol complexes with the properties of surfactants that form hydrated supramolecular structures around them. Inside them, more efficiently than in a bulk medium, hot fuel radicals are deactivated with a transfer from an explosive combustion mode to a stationary one. Such a structuring effect is of general importance for the functioning of ketals in hydrophobic-hydrophilic systems, including biological media. This conclusion is confirmed by the study of cyclic ketals activity in compositions with alcohols and carboxylic acids as antibacterial agents.

Keywords: synergistic effect, cyclic ketals, alcohols, carboxylic acids, antibacterial activity, molecular complexes, surfactants, hydrophobic-hydrophilic systems



действии **1** с аллиловым спиртом **3** в MeOH выход продукта **7** составил 45% (схема 1, см. таблицу, строка 1). Использование спирта **3** и как растворителя, позволило увеличить выход **7** до 55% (см. таблицу, строка 2). Однако, проведение аналогичной реакции в течение 10 часов, привело к снижению выхода **7** до 22%. Продукт реакции представлял собой сложную смесь, из которой удалось выделить только **7**. Проведение реакции **1** с аллилацетатом **4** приводит к изоксазолину **8** (схема 1). Так же, как и в случае с аллиловым спиртом **3**, выход **8** несколько выше при использовании аллилацетата **4** в качестве растворителя (см. таблицу, строка 4).

Интерес с точки зрения медицинской химии представлял синтез изоксазолинов, содержащих в своей структуре 2 фрагмента пиримидиновой природы. В качестве объектов были выбраны тимин (входит в состав ДНК и обладает биологической активностью [6]) и 5-фторурацил (обладает противоопухолевой активностью [7]). Соответствующие N1-аллилпроизводные **5–6** были синтезированы путем алкилирования тимина и 5-фторурацила аллилбромидом в ДМФА в присутствии ДБУ [8]. После проведения реакции циклоприсоединения с

соединениями **5–6** были выделены продукты **9–10** с выходом 86 и 48% соответственно (схема 1, см. таблицу, строки 5–6).

С целью синтеза урацила с фрагментом изоксазола, хлорангидрид гидроксимовой кислоты **1** вовлекали в реакцию с пропаргиловым спиртом **11** (схема 2). При этом был выделен изоксазол **12** с выходом 27% при проведении реакции в MeOH и 64% при использовании **11** в качестве растворителя.

Ранее было показано, что взаимодействие хлорангидрида гидроксимовой кислоты **1** с Et₃N в MeOH приводит к соответствующему метиловому эфиру [6]. Однако в реакционной смеси не был обнаружен метиловый эфир гидроксимовой кислоты или другие продукты. При замене MeOH на ацетон реакция циклоприсоединения не протекала. Строение всех соединений установлено методами спектроскопии ЯМР с применением двумерных методик HN Cosy, CH HSQC и HMBC, NH HSQC и HMBC.

Общий метод синтеза 2-изоксазолинов 7–10 и изоксазола 12. К гомогенной смеси 0.10 г хлорангидрида гидроксимовой кислоты **1**

Реагенты в реакциях циклоприсоединения и выход продуктов **7–10, 12**

№ п/п	Реагент	Растворитель	Продукт	Выход
1	3	MeOH	7	45%
2	3	–	7	55%
3	4	MeOH	8	31%
4	4	–	8	38%
5	5	MeOH	9	86%
6	6	MeOH	10	48%
7	11	MeOH	12	27%
8	11	–	12	64%

(0.50 ммоль) и 1.00 ммоль **3–6**, **11** в 2.00 мл MeOH прибавляли одной порцией 0.15 мл Et₃N (1.06 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали MeOH, дистиллированной водой, сушили.

5-[5-(Гидроксиметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (7). Выход 0.05 г (45%) и 0.06 г (55%) при проведении реакции в алиловом спирте **3**, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.17 с (3H, CH₃), 3.03 д.д (1H, H_A^{4'}, ²J 17.3, ³J_{4'A-5'} 7.4 Гц), 3.29 д.д (1H, H_B^{4'}, ²J 17.3, ³J_{4'B-5'} 10.6 Гц), 3.44 д.д (1H, H_A^{6'}, ²J 11.7, ³J_{6'A-5'} 5.1 Гц), 3.46 д.д (1H, H_B^{6'}, ²J 11.7, ³J_{6'B-5'} 5.1 Гц), 4.58 д.д.т (1H, H^{5'}, ³J_{5'-4'B} 10.6, ³J_{5'-4'A} 7.4, ³J_{5'-6'A} 5.1, ³J_{5'-6'B} 5.1 Гц), 4.94 т (1H, OH, ³J_{OH-6'A} 5.6, ³J_{OH-6'B} 5.6 Гц), 11.19 уш.с (1H, NH¹), 11.26 уш.с (1H, NH³). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 17.76 (CH₃), 38.88 (C^{4'}), 62.29 (C^{6'}), 80.59 (C^{5'}), 100.92 (C⁵), 150.21 (C²), 152.74 (C^{3'}), 152.74 (C⁶), 162.63 (C⁴). Спектр ЯМР ¹⁵N (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 140.63 (N¹), 156.17 (N³), 368.31 (N^{2'}). Найдено, %: С 47.97; Н 4.90; N 18.70. C₉H₁₁N₃O₄. Вычислено, %: С 48.00; Н 4.92; N 18.66; O 28.42. *M* 225.20.

[3-(6-Метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-метил ацетат (8). Выход 0.04 г (31%) и 0.05 г (38%) при проведении реакции в алилацетате **4**, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.02 с (3H, H^{2''}), 2.17 с (3H, CH₃), 3.03 д.д (1H, H_A^{4'}, ²J 17.5, ³J_{4'A-5'} 6.8 Гц), 3.40 д.д (1H, H_B^{4'}, ²J 17.5, ³J_{4'B-5'} 11.0 Гц), 4.06 д.д (1H, H_A^{6'}, ²J 12.0, ³J_{6'A-5'} 5.3 Гц), 4.08 д.д (1H, H_B^{6'}, ²J 12.0, ³J_{6'B-5'} 4.0 Гц), 4.81 д.д.д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5'-4'B} 11.0, ³J_{5'-4'A} 6.8, ³J_{5'-6'A} 5.3, ³J_{5'-6'B} 4.0 Гц), 11.23 уш.с (1H, NH¹), 11.29 уш.с (1H, NH³). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 17.87 (CH₃), 20.57 (C^{2''}), 39.16 (C^{4'}), 64.81 (C^{6'}), 77.11 (C^{5'}), 100.56 (C⁵), 150.25 (C²), 152.98 (C^{3'}), 153.09 (C⁶), 162.69 (C⁴), 170.26 (C^{1''}). Спектр ЯМР ¹⁵N (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 140.86 (N¹), 155.51 (N³), 367.47 (N^{2'}). Найдено, %: С 49.42; Н 4.87; N 15.75. C₁₁H₁₃N₃O₅. Вычислено, %: С 49.44; Н 4.90; N 15.72; O 29.93. *M* 267.24.

5-Метил-1-[[3-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

(9). Выход 0.14 г (86%), белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.76 с (3H, H^{7''}), 2.16 с (3H, CH₃), 3.08 д.д (1H, H_A^{4'}, ²J 17.6, ³J_{4'A-5'} 6.2 Гц), 3.44 д.д (1H, H_B^{4'}, ²J 17.6, ³J_{4'B-5'} 10.7 Гц), 3.79 д.д (1H, H_A^{6'}, ²J 14.7, ³J_{6'A-5'} 6.2 Гц), 3.81 д.д (1H, H_B^{6'}, ²J 14.7, ³J_{6'B-5'} 5.1 Гц), 4.85 д.д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5'-4'B} 10.7, ³J_{5'-4'A} 6.2, ³J_{5'-6'A} 6.2, ³J_{5'-6'B} 5.1 Гц), 7.47 с (1H, H^{6''}), 11.26 уш.с (1H, NH¹), 11.30 уш.с (1H, H^{3''}), 11.31 уш.с (1H, NH³). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 11.83 (C^{7''}), 17.77 (CH₃), 39.93 (C^{4'}), 49.61 (C^{6'}), 77.26 (C^{5'}), 100.38 (C⁵), 108.25 (C^{5''}), 141.90 (C^{6''}), 150.14 (C²), 151.08 (C^{2''}), 153.18 (C⁶), 153.32 (C^{3'}), 162.57 (C⁴), 164.13 (C^{4''}). Спектр ЯМР ¹⁵N (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 128.48 (N^{1''}), 141.27 (N¹), 156.02 (N³), 156.87 (N^{3''}), 365.89 (N^{2'}). Найдено, %: С 50.44; Н 4.51; N 21.05. C₁₄H₁₅N₅O₅. Вычислено, %: С 50.45; Н 4.54; N 21.01; O 24.00. *M* 333.30.

5-Фтор-1-[[3-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (10). Выход 0.08 г (48%), белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.16 с (3H, CH₃), 3.09 д.д (1H, H_A^{4'}, ²J 17.6, ³J_{4'A-5'} 6.1 Гц), 3.41 д.д (1H, H_B^{4'}, ²J 17.6, ³J_{4'B-5'} 10.7 Гц), 3.78 д.д (1H, H_A^{6'}, ²J 12.7, ³J_{6'A-5'} 5.1 Гц), 3.80 д.д (1H, H_B^{6'}, ²J 12.7, ³J_{6'B-5'} 6.1 Гц), 4.85 д.д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5'-4'B} 10.7, ³J_{5'-4'A} 6.1, ³J_{5'-6'B} 6.1, ³J_{5'-6'A} 5.1 Гц), 8.00 д (1H, H^{6''}, ²J_{HF} 6.8 Гц), 11.31–11.97 м (3H, NH³, NH¹, H^{3''}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 17.94 (CH₃), 40.01 (C^{4'}), 49.94 (C^{6'}), 77.11 (C^{5'}), 100.42 (C⁵), 130.72 д (C^{6''}, ²J_{CF} 33.5 Гц), 139.43 д (C^{5''}, ¹J_{CF} 228.9 Гц), 149.86 (C^{2''}), 150.25 (C²), 153.35 (C⁶), 153.50 (C^{3'}), 157.40 д (C^{4''}, ²J_{CF} 25.6 Гц), 162.69 (C⁴). Спектр ЯМР ¹⁵N (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 119.41 (N^{1''}), 141.11 (N¹), 155.57 (N³), 365.86 (N^{2'}). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: –170.13 д (²J_{FN} 6.8 Гц). Найдено, %: С 46.29; Н 3.57; N 20.80. C₁₃H₁₂FN₅O₅. Вычислено, %: С 46.30; Н 3.59; F 5.63; N 20.77; O 23.72. *M* 337.26.

5-[5-(Гидроксиметил)изоксазол-3-ил]-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (12). Выход 0.03 г (27%) и 0.07 г (64%) при проведении реакции в пропаргиловом спирте **11**, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.20 с (3H, CH₃), 4.57 д (2H, H^{6'}, ³J_{6'-OH} 5.7 Гц), 5.64 т (1H, OH, ³J_{OH-6'} 5.7 Гц), 6.54 с (1H, H^{4'}), 11.25 уш.с (1H, NH¹), 11.31 уш.с (1H, NH³). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆),

δ , м.д.: 18.10 (CH₃), 54.75 (C⁶), 99.98 (C⁵), 103.97 (C⁴), 150.38 (C²), 153.26 (C⁶), 156.78 (C³), 162.66 (C⁴), 171.72 (C⁵). Спектр ЯМР ¹⁵N (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 140.79 (N¹), 155.16 (N³), 373.65 (N²). Найдено, %: С 48.41; Н 4.04; N 18.86. С₉H₉N₃O₄. Вычислено, %: С 48.43; Н 4.06; N 18.83; O 28.67. *M* 223.19.

Спектры ЯМР зарегистрированы на импульсном спектрометре Bruker Avance-III 500 МГц с рабочей частотой 500.13 (¹H), 470.59 (¹⁹F), 125.76 (¹³C) и 50.68 (¹⁵N) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298К в ДМСО-*d*₆. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H, ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала растворителя (δ_{H} 2.50 и δ_{C} 39.52 м.д.) Химические сдвиги для ядер ¹⁵N получены из *F*₁-проекции {¹H, ¹⁵N} НМВС спектров, значения приведены в аммиачной шкале. Химические сдвиги ядер ¹⁹F приведены в м.д. относительно сигнала СFCl₃ (δ_{F} 0.0 м.д.). Для ядер ¹⁵N и ¹⁹F использовалась процедура калибровки по χ -эталоны [9–10]. Элементный анализ выполняли на приборе «EURO-3000».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые синтезированы изоксазол и 2-изоксазолины, содержащие фрагменты метил- и фторурацилов, с выходами от умеренных до высоких. Полученные соединения представляют интерес с точки зрения медицинской химии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования проводилась на оборудовании Центра обслуживания пользователей «Химия» Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме № 122031400260-7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Черникова Инна Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1773-855X>

Юнусов Марат Сабирович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1608-5784>

Лобов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-508X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feuer H. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*. 2nd Edn. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc. **2008**.
2. Katritzky A.R., Ramsden C.A., Joule J.A., Zhdankin V.V. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. 3rd Edn. Amsterdam: Elsevier, **2010**.
3. Kumar A.K., Jayaroopa P. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2013**, 3, 294–304.
4. Черникова И.Б., Сагадатов И.З., Юнусов М.С., Талипов Р.Ф. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 380–385. [Chernikova I.B., Sagadatova I.Z., Yunusov M.S., Talipov R.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 325–329.] doi 10.1134/S1070428019030084
5. Черникова И.Б., Хурсан С.Л., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1367–1375. [Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1287–1294.] doi 10.1134/S1070428019090045
6. Ossick M.V., Assalin H.B., Kiehl I.G., Salustiano A.C.C., Rocha G.Z., Ferrari K.L., Linarelli M.C.B., Degasperi G., Reis L.O. *Nutrition and Cancer.* **2021**, 73, 2687–2694. doi 10.1080/01635581.2020.1856389
7. Черникова И.Б., Юнусов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, 1, 1–5. [Chernikova I.B., Yunusov M.S. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 71, 1–5.] doi 10.1007/s11172-022-3370-0
8. Курочкин Н.Н., Тараров В.И., Дреничев М.С., Михайлов С.Н. *Современные проблемы науки и образования.* **2012**, 5.
9. Harris R.K., Becker E.D., Cabral De Menezes S.M., Goodfellow R., Granger P. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1795–1818. doi 10.1351/pac200173111795
10. Harris R.K., Becker E.D., Cabral De Menezes S.M., Granger P., Hoffman R.E., Zilm K.W. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 59–84. doi 10.1351/pac200880010059

Synthesis of 2-Isoxazolines and Isoxazoles with Uracil Fragments

I. B. Chernikova*, M. S. Yunusov, and A. N. Lobov

*Ufa Institute of Chemistry – Subdivision on the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
Russia, Ufa, 450054, prospect Oktyabrya, 71*

**e-mail: inna.b.chernikova@yandex.ru*

Received June 27, 2022; revised July 11, 2022; accepted July 12, 2022

By 1,3-dipolar cycloaddition to nitrile *N*-oxide obtained from 6-methyluracil-5-carboxymidoyl chloride, compounds containing an allyl component or propargyl alcohol, a number of 2-isoxazolines and isoxazole with uracil fragments were synthesized.

Keywords: 2-isoxazolines, 6-methyluracil, 1,3-dipoles, *N*-nitrile oxide, cycloaddition